

Hipoglucemia grave en paciente con comorbilidad

Manuel Antonio Ruiz Quintero

Centro de Salud de Agost, Alicante. Miembro de la redGDPS

CASO CLÍNICO

Nos trae la familia informe de alta (abril de 2014) de nuestro hospital de referencia, en el que consta que se activó un código ictus mediante llamada al 112 en la madrugada del día previo por haber encontrado inconsciente a nuestra paciente. A la paciente, a su llegada al hospital, se le detectó una glucemia de 38 mg/dl y, tras valoración hospitalaria, sale con diagnóstico de hipoglucemia grave resuelta y pasa al cuidado de su médico de familia.

Se trata de una paciente de 77 años edad. De los datos de su historia recopilamos la siguiente información: presentó glucemia basal alterada en 1992; diabetes mellitus tipo 2 (DM2) conocida desde abril de 1994 (20 años de evolución); hipertensión conocida desde el año 2003; en tratamiento con estatinas por prevención secundaria por cardiopatía isquémica con bloqueo de rama izquierda; hipertrofia ventricular izquierda ligera desde el año 2002; disfunción diastólica ventricular izquierda; insuficiencia mitral y tricuspídea ligeras; presentó en el año 2014 arritmia cardíaca por fibrilación auricular, por lo que recibe tratamiento con anticoagulantes orales (acecumarol).

Muestra estudio retinográfico normal, índice de tobillo/brazo de 1,12 (izquierdo) y 1,09 (derecho). Neuropathy Disability Score

< 6 y sensibilidad con monofilamento normal. Ha superado una neoplasia de mama (1984) y, actualmente, está libre de enfermedad.

Historial farmacológico de su DM2: tras un período con tratamiento dietético desde el diagnóstico hasta diciembre de 1997, con buen control metabólico, se inició tratamiento con glipizida en dosis de 5 mg/día, manteniéndose hasta enero de 2001; debido a un predominio de glucemias posprandiales elevadas, se pasó a la repaglinida (0,5 mg/8 h), escalando dosis progresivamente según valores de glucemias posprandiales, hasta 2 mg/8 h (abril de 2001). En mayo de 2001 se constató en la historia su primera hipoglucemia. A la paciente se le dio instrucciones de bajada de dosis, pero la paciente suspendió el tratamiento *motu proprio* por miedo. En septiembre de 2001, tras un control de seguimiento con hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 7,5 %, se reintrodujo la repaglinida en dosis bajas (0,5/8 h). En el año 2003 se aumentó la dosis a 1 mg/8 h con buena tolerancia y buen control de la HbA_{1c} durante todo ese período. En febrero de 2003, por repunte de la HbA_{1c} (7,8 %), se introdujo tratamiento combinado con metformina (850 mg/2 h) y se mantuvo hasta julio de 2013. Fue necesario retirar la metformina y empezar con insulina por clínica de intolerancia (diarrea crónica) en el contexto de un cuadro de diverticulosis de colón y episodios de diverticulitis (tabla 1).

Tabla 1. Datos clínicos evolutivos

Fecha	HbA _{1c} (%)	cLDL (mg/dl)	Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m ²)	Hemoglobina plasmática (g/dl)	Creatinina/microalbuminuria (mg/g)
08/01/2010	6,4	78	72	12	4,6
19/07/2010	6,4	63		11,2	
20/01/2011	6,1	65	59,1	11,9	3,3
29/07/2011	5,9	67	61,1	10,8	1
23/01/2012	6,4	70	60,4	10,3	1
24/09/2012	7,4	98	61,7	10,8	No calculable
14/12/2012	7,5	95	–	12,2	–
17/07/2013	7,8	73	50,3	11,7	No calculable
05/02/2014	7,7	45	60,8	11,3	–
27/03/2014	8,2	41	36,3	11,7	6,6

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

Su tratamiento en el momento del ingreso era insulina glargina (0-0-20 UI) subcutánea; repaglinida (1 mg/8 h); telmisartán (40 mg/día); bisoprolol (2,5 mg/12 h), acecumarol según pauta de Hematología; furosemida (40 mg/día) y atorvastatina (10 mg/día).

INTRODUCCIÓN

En el paciente diabético es recomendable el buen control glucémico desde el diagnóstico de la enfermedad, a fin de evitar tanto la aparición de patología microvascular como macrovascular, como demostraron estudios clásicos.

Disponemos de múltiples terapias que pueden ayudarnos a conseguir este objetivo; sin embargo, las hipoglucemias se han identificado como la barrera principal para un control diabetológico óptimo.

La intensificación de las terapias puede asociarse con un aumento en la aparición de hipoglucemias de repetición leves, moderadas y graves, con la morbilidad neurológica, cardiovascular y el riesgo de accidentes que estas comportan.

En la práctica habitual existe un infradiagnóstico y un infraregistro de los episodios de hipoglucemia. En los ensayos clínicos se describe una prevalencia de hipoglucemias en torno al 30 % de los pacientes con DM2¹. No obstante, en la práctica clínica suele describirse en no más de un 10 % de pacientes.

La detección y el conocimiento de la hipoglucemia puede ayudar a los pacientes a promover cambios para evitar hipoglucemias y aprender a corregirlas.

Con la evolución de la diabetes mellitus (DM) a lo largo de los años, los pacientes con DM2 (en especial los tratados con insulina y secretagogos) adquieren un perfil de comportamiento frente a las hipoglucemias similar al de los diabéticos tipo 1, experimentando un cambio en los síntomas de alarma ante las hipoglucemias, con una reducción en la intensidad de estos. El aumento de las hipoglucemias inadvertidas se asocia con seis veces mayor frecuencia de hipoglucemias graves².

La identificación de individuos con hipoglucemias inadvertidas es importante en tanto que permite modificar dianas glucémicas y ajustar la terapia para minimizar el riesgo de hipoglucemias.

Médicos y pacientes expresan su temor a la hipoglucemia, y esta es la principal barrera para conseguir los objetivos de control glucémico de la DM¹.

Para evitar la hipoglucemia, algunos pacientes mantienen de forma intencionada una situación de hiperglucemia, y el miedo a la hipoglucemia se extiende a cuidadores y familiares³. La hipoglucemia se asocia a una satisfacción significativamente menor con el tratamiento.

DEFINICIÓN E IMPORTANCIA CLÍNICA

Clásicamente, se considera que la confirmación de hipoglucemia viene dada por la tríada de Allen Whipple³: valores bajos de glucosa en plasma que producen síntomas neuroglucopénicos o neurogénicos/vegetativos que se alivian al incrementar la concentración plasmática de glucosa.

En sentido estricto, estaríamos hablando de cifras de glucemia por debajo de 50 mg/dl ($\leq 2,5$ mmol/l) en no diabéticos, aunque se sabe que ante valores inferiores a 68-70 mg/dl ya se empiezan a activar los mecanismos neurovegetativos⁴.

En diabéticos, de acuerdo con un planteamiento práctico, se ha modificado el punto de corte, y se ha establecido como cifra diagnóstica 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l), que permite un tiempo de reacción para su corrección⁵.

La respuesta orgánica a la hipoglucemia está sujeta a variabilidad interpersonal e intrapersonal, pero pacientes no evolucionados presentan una reacción gradual y lógica dependiendo del nivel de glucemia en sangre; así, en un punto cercano a 70 mg/dl se produce la supresión endógena de insulina (esto, por tanto, no afecta a la insulina exógena si el paciente está en tratamiento insulínico). Posteriormente, con la progresión del descenso glucémico se produce la respuesta hormonal con secreción de glucagón, somatotropina (hormona del crecimiento), neurotransmisores adrenérgicos y colinérgicos responsables de los síntomas. Así, el temblor, las palpitaciones o la ansiedad son síntomas adrenérgicos; en cambio, la sudoración, la sensación de hambre o las parestesias son colinérgicos.

Si la bajada sigue progresando (en torno a los 45 mg/dl) aparecen los síntomas neuroglucopénicos: cefalea, confusión, somnolencia, incoordinación, dificultad de expresión y alteración del comportamiento y hasta de la conciencia.

Si bien todo esto es importante, mucho más importante es la pérdida de orden en esta cascada, como puede ocurrir en la DM2 de larga evolución, en la que no son infrecuentes las hipoglucemias inadvertidas que pueden comenzar con síntomas neuroglucopénicos sin los síntomas previos; asimismo, la presencia de hipoglucemias de repetición e inadvertidas (muchas de ellas nocturnas y durante el sueño) se asocian a la posibilidad de hipoglucemia grave⁶.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA

En 2013 el grupo de trabajo de la American Diabetes Association y la Endocrine Society recomendaron la siguiente clasificación de la hipoglucemia en la DM⁷:

Hipoglucemia grave

Es un evento que requiere ayuda de otra persona para administrar activamente los hidratos de carbono o el glucagón, o para tomar otras medidas correctivas. Puede que no se disponga de concentraciones plasmáticas de glucosa durante el evento, pero la recuperación neurológica tras el regreso de la glucosa plasmática a la normalidad se considera prueba suficiente de que el evento lo indujo una baja concentración de glucosa en plasma.

Documentación de hipoglucemia sintomática

Es un evento durante el cual los síntomas típicos de la hipoglucemia se acompañan de una concentración de glucosa plasmática medida ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l).

Hipoglucemia asintomática

Es un evento que no va acompañado de síntomas típicos de hipoglucemia, pero evidencia una concentración de glucosa en plasma medida ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l).

Hipoglucemia sintomática probable

Es un evento durante el cual los síntomas típicos de la hipoglucemia no se acompañan de una determinación de glucosa en plasma, pero que fue presumiblemente causada por una concentración de glucosa en plasma ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l).

Pseudohipoglucemia

Es un evento durante el cual la persona diabética informa de alguno de los síntomas típicos de la hipoglucemia con una concentración de glucosa plasmática medida > 70 mg/dl ($> 3,9$ mmol/l), pero se acerca a ese nivel.

ANTIDIABÉTICOS ORALES E HIPOGLUCEMIA

Dos trabajos son clínicamente importantes a la hora de decidir sobre el manejo de los antidiabéticos orales dependiendo de las situaciones basales de cada paciente: por un

lado, saber el efecto esperado en cuanto a riesgo y posibilidad de producción de hipoglucemias, que se puede ver en Phung et al.⁸ (figura 1)^{8,9}; por otro lado, la decisión individualizada de qué tratamiento es el más oportuno, o menos inoportuno, depende de las comorbilidades asociadas (una clara relación nos la manifiestan Tschöpe et al.¹⁰ en la tabla 2).

RESOLUCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Nuestra paciente presentaba múltiples condicionantes que justifican lo ocurrido: la edad avanzada, que acorta los dinteles entre la aparición de hipoglucemia y los síntomas neuroglucopénicos; la presencia de fármacos que pueden agravar la hipoglucemia, en nuestro caso la posible interacción de las sulfonilureas con acecumarol o bisoprolol, y la presencia de insuficiencia renal de reciente progresión por estar reducida la eliminación de fármacos secretagogos y porque comporta una reducción de los requerimientos de insulina.

Se retira la repaglinida y se introduce un iDPP4 en monoterapia.

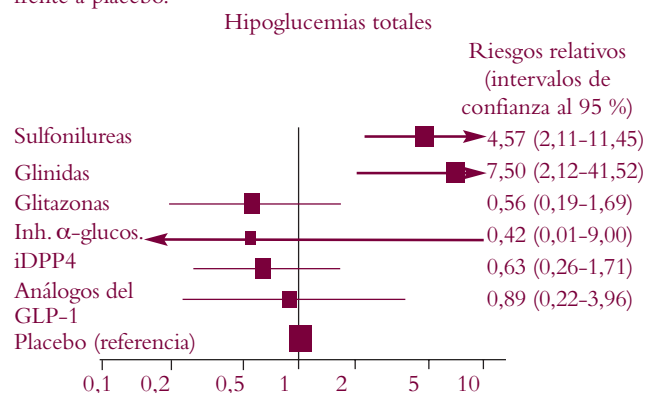
Se mantiene igual el resto de la medicación y se indica una reafirmación de la educación diabetológica, así como seguimiento y ajuste de insulina según perfiles. Se plantea un objetivo de HbA_{1c} del 7,5 %.

PUNTOS CLAVE

- La hipoglucemia es uno de los principales factores limitantes del tratamiento farmacológico de la DM2.

Figura 1. Metaanálisis del riesgo de hipoglucemia de los antidiabéticos orales añadidos a metformina. 27 ensayos clínicos ($n = 11,198$)

Resultados del metaanálisis mixto de comparaciones; diferencias frente a placebo.



Inh. α -glucos.: inhibidores de las α -glucosidasas; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; GLP-1: péptido similar al glucagón 1. Phung et al.⁸.

Reproducido con permiso del autor⁹.

Tabla 2. Elección de antidiabéticos tomando como base las comorbilidades asociadas a la diabetes⁹

Comorbilidad	Metformina	aGLP1	iDPP4	Insulina	Acarbosa	Glitazonas	SU	Glinidas
Obesidad (IMC > 30 kg/m ²)	A	A	A	C	A	C	C	C
Albuminuria (> 20 mg/g)	C	C	C	C	C	C	C	C
Insuficiencia renal (FG < 60 ml/min)	F	D1	D1	A	D1	A	D1	A
Retinopatía	C	C	C	C	C	C	C	C
Enfermedad cardiovascular	B2	B3	B3	B2	A	B3	C	C
ACV	B4	B3	B3	B2	A	B3	C3	C
Insuficiencia cardíaca (FE < 50 %; Escala de la NYHA ≥ II)	B5	E6	B3	B3	D2	A	F	C
Insuficiencia hepática	B7	E8	C	C	C	C	F	F
Hipoglucemia grave	A	B3	B3	C	A	A	C	C
Hospitalización	C9	C	C	A	C	C	C9	C
Edad > 65 años	A	B3	B3	B2	C	C	C	C

A: muy recomendado; B: recomendado; C: neutral; D: neutral menos; E: contraindicado; F: muy contraindicado.

aGLP1: agonista del péptido similar al glucagón 1; ACV: accidente cerebrovascular; FE: fracción de eyección; FG: filtrado glomerular; iDPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association; SU: sulfonilureas.

1. Contraindicado con FG reducido (ml/min): acarbosa (< 25), iDPP4 (< 50), exenatida (< 30), liraglutida (< 60), SU (< 30). 2. Solo en los que no tienen hipoglucemias. 3. No hay suficiente consenso. 4. Metformina contraindicada las dos semanas siguientes al ACV. 5. Metformina indicada en la insuficiencia cardíaca clase I-II de la escala de la NYHA. 6. Metformina contraindicada en la insuficiencia cardíaca clase III-IV de la escala de la NYHA. 7. Metformina indicada en la hepatopatía sin insuficiencia hepática. 8. Metformina contraindicada en la insuficiencia hepática. 9. La metformina y las SU deben suspenderse en períodos de ayuno o con uso de contrastes radiológicos.

- La frecuencia de hipoglucemias es mayor y menos reconocible por el paciente cuanto más larga es la evolución de la DM2 y en los pacientes de edad avanzada o con complicaciones (neuropatía, nefropatía, etc.) de la DM2.
- Afecta a la calidad de vida de los pacientes y también a su supervivencia, ya que se ha relacionado la presencia de hipoglucemias graves con un incremento de la morbimortalidad cardiovascular.
- La sospecha y detección activa de hipoglucemias de repetición, en especial las asintomáticas, evitaría la presencia de hipoglucemias graves y recuperaría los síntomas defensivos.
- Los costes materiales, de calidad de vida y psíquicos del paciente son altos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cryer PE. Hypoglycemia in diabetes: pathophysiology, prevalence, and prevention. 2.^a ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2012.
2. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007;50:1140.
3. Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir* 1938;3:237.
4. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008;57:3169.
5. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:709-28.
6. Chico A, Vidal-Ríos P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognised hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care* 2003;26:1153-7.
7. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1845-59.
8. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303:1410-8.
9. Mata Cases M. Antidiabéticos orales e hipoglucemias. Artículo de revisión. *Diabetes Práctica* 2011;2(3):111-21. Disponible en: URL: http://www.diabetespractica.com/pdf/num5/1_antidiabeticos.pdf.
10. Tschöpe D, Hanefeld M, Meier JJ, Gitt AK, Halle M, Bramlage P, et al. The role of co-morbidity in the selection of antidiabetic pharmacotherapy in type-2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2013;12:62.