

# Las insulinas y el riesgo de hipoglucemias

Fernando Álvarez Guisasola

Médico de familia. Centro de Salud La Calzada. Gijón

## INTRODUCCIÓN

La presencia de hipoglucemias dificulta la obtención de un adecuado control metabólico en los pacientes con diabetes mellitus (DM) y ha sido considerada habitualmente como uno de los factores más relevantes, especialmente en su relación con el uso de fármacos hipoglucemiantes orales e insulina<sup>1</sup>. En general, las tasas de hipoglucemia con fármacos sensibilizadores a la insulina (metformina y glitazonas) oscilan entre el 0,5 % y el 10 % del estudio ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial), pero su tasa de hipoglucemias graves es inferior al 0,1 %. Las sulfonilureas y los secretagogos de insulina oscilan en torno al 30 % de episodios/año, con una tasa de hipoglucemias graves en torno al 0,8-2 % de episodios/año, pero con diferencias importantes en relación con el tipo de fármaco. La insulina, por su parte, presenta cifras de episodios de hipoglucemia/año en torno al 30 %, con un 1-2 % de episodios graves, pero existen variaciones importantes en relación con la pauta de insulina utilizada, la edad de los pacientes, y los años de duración de su DM y del tratamiento con insulina<sup>2</sup>.

En la presente revisión nos centraremos en el riesgo de hipoglucemias en la DM tipo 2 (DM2) en relación con el uso de insulina. En general, la hipoglucemia se considera menos frecuente y de menor intensidad en la DM2 frente a la DM tipo 1<sup>3,4</sup>. En parte podría reflejar la resistencia relativa a la acción de la insulina en la DM2, la mayor secreción endógena de insulina y una mejor preservación de los mecanismos de contrarregulación<sup>5</sup>. Por ejemplo, en el estudio de Kumamoto<sup>6</sup>, no se observaron episodios de hipoglucemia grave en la intensificación del tratamiento con insulina y se incrementó ligeramente la tasa de hipoglucemias leves y moderadas. En el estudio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)<sup>7</sup>, la hipoglucemia sintomática se recogió en el 30 % de los pacientes, pero solo fueron graves el 2 %. Los recientes estudios VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)<sup>8</sup>, ACCORD (Action to

Control Cardiovascular Risk in Diabetes)<sup>9</sup> y ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease)<sup>10</sup> han puesto de manifiesto los posibles efectos cardiovasculares de un control glucémico intensivo sobre el incremento de la mortalidad. Así, las elevadas tasas de hipoglucemias en el ACCORD y el ADVANCE representan una preocupación, especialmente cuando se intensifica el tratamiento en estadios avanzados de la enfermedad. Finalmente, en el reciente estudio ORIGIN (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention) realizado con insulina glargina, la tasa de hipoglucemias graves no superó un episodio por cada 100 pacientes/año.

## ¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO DE HIPOGLUCEMIA EN LOS PACIENTES TRATADOS CON INSULINA?

Existen ciertos factores de riesgo que pueden predisponer la presencia de hipoglucemias graves en la DM2 (tabla 1).

**Tabla 1.** Factores de riesgo relacionados con la presencia de hipoglucemias

- Antecedentes de hipoglucemias previas
- Neuropatía diabética autónoma
- Defectos en la contrarregulación
- Hipoglucemias inadvertidas
- Factores nutricionales: gastroparesia, ingesta de alcohol, ayuno y saltarse comidas, dietas muy bajas en hidratos de carbono, malnutrición
- Factores hormonales: insuficiencia adrenocortical, hipopituitarismo, embarazo, hipotiroidismo
- Edades extremas
- Insuficiencia renal y hepática
- Ejercicio físico

Cryer<sup>3</sup> ha acuñado recientemente el término «fallo autonómico asociado a hipoglucemia» (HAAF, *hypoglycemia-associated autonomic failure*) para indicar una serie de anomalías específicamente inducidas por hipoglucemias previas y que afectan a la respuesta frente a las hipoglucemias, especialmente por la disminución de la secreción de glucagón y adrenalina.

### MANEJO DE LOS PACIENTES CON HIPOGLUCEMIAS EN TRATAMIENTO CON INSULINA

¿Cómo puede uno evitar la aparición de episodios de hipoglucemia en los pacientes con DM? El primer paso es adecuar los objetivos de control glucémico, individualizándolos en función del riesgo de hipoglucemias, tal como las recientes recomendaciones de la American Diabetes Association han propuesto en función de la duración de la DM, la expectativa de vida, la comorbilidad, la presencia de enfermedad cardiovascular conocida o complicaciones microvasculares avanzadas, la presencia de hipoglucemias inadvertidas y otras consideraciones individuales<sup>11</sup>.

El ajuste de los objetivos glucémicos en los pacientes con elevado riesgo de hipoglucemias debe hacerse tanto buscando objetivos menos estrictos de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) (al menos un 1 % por encima del habitual) como mediante controles glucémicos capilares que perseguirán objetivos unos 20-30 mg/dl superiores a las recomendaciones habituales, o incluso superiores en los ancianos, pacientes con enfermedades invalidantes, pacientes debilitados o en aquellos donde las consecuencias de una posible hipoglucemia sean graves. Este objetivo de al menos un 1 % superior de HbA<sub>1c</sub> y de al menos 30 mg/dl en los controles capilares debe ser también el objetivo en los pacientes con antecedentes de episodios hipoglucémicos inadvertidos (HAAF).

Por otro lado, es preciso implementar estrategias encaminadas a reducir el riesgo genérico de hipoglucemias (tabla 2).

### EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO CON INSULINA E HIPOGLUCEMIAS

#### Regímenes basados en insulina NPH

Muchos profesionales, especialmente en Atención Primaria, siguen prescribiendo estrategias de tratamiento con insulina basadas en la insulina NPH (*neutral protamine*

**Tabla 2.** Estrategias para reducir el riesgo de hipoglucemias

- Intentar mimetizar el comportamiento del páncreas (estrategias basal-bolo y bombas)
- Balancear adecuadamente la insulina basal y prandial en pacientes en basal-bolo
- Proporcionar a los pacientes y familiares un entrenamiento adecuado en el manejo de las hipoglucemias, incluido el manejo del glucagón
- Fijar objetivos de control adecuados, tanto de la hemoglobina glucosilada como de la glucemia capilar
- Modificar los objetivos de control si aparecen hipoglucemias graves
- Reconocer precozmente los signos de sobretatamiento, incluidas las hipoglucemias nocturnas

*Hagedorn*), habitualmente en dosis única nocturna, dividida en dos dosis o en premezclas, a pesar de que la estrategia basada en insulina basal tanto con insulina glargina como con detemir presenta algunas ventajas. También las estrategias con insulinas premezcladas, especialmente 30/70 o 25/75, son muy populares. Sin embargo, tanto la insulina NPH como la insulina regular presentan algunos inconvenientes que es necesario conocer. En primer lugar, la insulina regular debe ser administrada entre 30 y 40 minutos antes de las comidas, y su duración es superior, lo que incrementa el riesgo de hipoglucemias posprandiales. La insulina NPH nocturna funciona relativamente bien en la mayoría de los pacientes con DM2, especialmente en los más obesos, no así en los más delgados o con insulinopenia grave, donde el riesgo de hipoglucemia nocturna está más elevado. La hipoglucemia nocturna aparece coincidiendo con el pico de acción de la insulina NPH hacia las ocho horas tras su administración, por lo que la estrategia para minimizar el riesgo de hipoglucemia es retrasar a la hora de acostarse su administración (*bed-time*). Si el esquema de tratamiento es una insulina premezclada, la única opción sería separar ambas dosis.

#### Estrategias basadas en insulina basal

Para la mayoría de los pacientes, y necesariamente si sus horarios son irregulares o presentan hipoglucemias con otras estrategias de tratamiento, el cambio a un análogo de insulina basal ofrece ventajas, al reducir las hipoglucemias tanto en número como en gravedad. Aun así, existe riesgo de hipoglucemias, especialmente nocturnas, si existe sobretatamiento con insulina basal prolongada.

En el estudio Treat To Target<sup>12</sup>, con una titulación forzada de insulina glargina frente a NPH en 765 diabéticos tipo 2, se obtuvo igualdad de eficacia en el grado de control glucémico en ambas ramas de tratamiento, pero existía un incremento de los episodios de hipoglucemia en el brazo de NPH, especialmente en las primeras horas de la mañana (figura 1). En una estrategia similar con insulina detemir frente a NPH se obtuvieron resultados similares<sup>13</sup>. Probablemente el pico de acción de NPH frente a los análogos basales justifique esta diferencia. Estos datos, sin embargo, nos llaman la atención sobre el riesgo de hipoglucemias a primera hora de la mañana, especialmente si la glucemia poscena presenta mucha variabilidad. Se ha recomendado realizar una ingesta tipo *snack* antes de acostarse para minimizar este posible riesgo, así como asegurar una cena con suficientes hidratos de carbono.

En general, en la mayoría de los estudios las estrategias basadas en insulinas tipo análogo basal presentan una incidencia de hipoglucemias hasta un 50 % inferior cuando se comparan con NPH<sup>14</sup>. Así, por ejemplo, en pacientes que alcanzan los objetivos de control ( $HbA_{1c} < 7\%$ ), la incidencia de hipoglucemias de insulina glargina frente a NPH es inferior (39 frente a 49 %,  $p < 0,01$ ), y es similar en las graves (2,0 frente a 2,2 %) y las nocturnas graves (0,9 frente a 0,5 %)<sup>15</sup>.

También cuando se han comparado diferentes estrategias de tratamiento, como en el estudio 4T, para un grado similar de control, el número de hipoglucemias y la ganancia

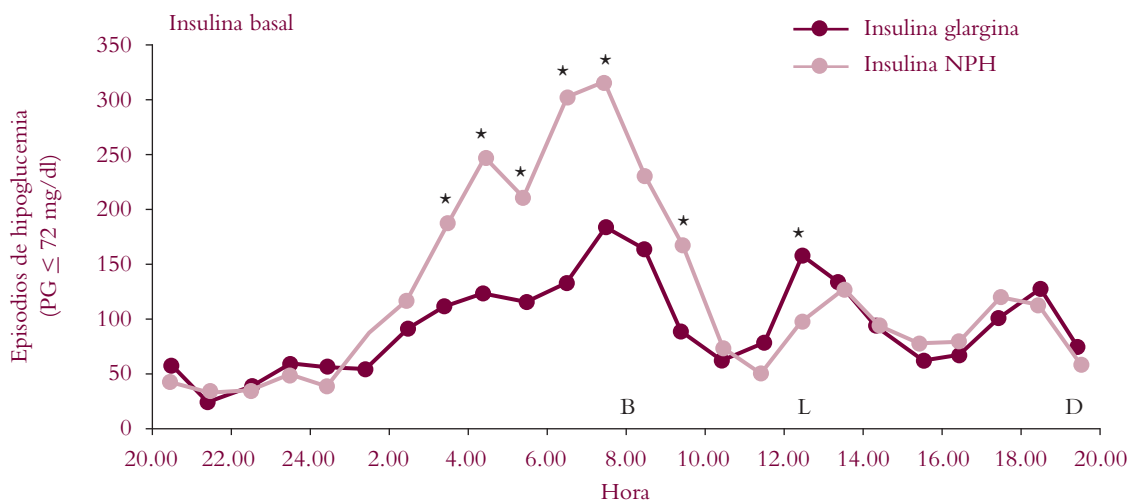
de peso eran inferiores en la estrategia basada en insulina basal frente a insulina prandial o premezclas<sup>16</sup>.

### Estrategias basal-plus, basal-bolos

La inclusión de bolos de insulina prandial representa un importante desafío para los pacientes y profesionales que manejan a los diabéticos tipo 2 cuando estos son ya marcadamente insulinoresistentes. Sin embargo, el uso de análogos rápidos como insulina glulisina, lispro o aspart ha minimizado el riesgo de hipoglucemias y ha facilitado las dificultades ya comentadas respecto a la insulina regular.

En resumen, la hipoglucemia permanece como el principal obstáculo para alcanzar un control glucémico adecuado en los pacientes con DM tratados con insulina. Además, determinados riesgos incrementan la posibilidad de sobretreatmento, especialmente las hipoglucemias inadvertidas y los defectos en los mecanismos de contrarregulación hormonal. La solución es prevenir e intentar evitar la aparición de hipoglucemias, especialmente las nocturnas. Identificar a los pacientes en riesgo es crucial para establecer objetivos acordes a su situación y minimizar el riesgo de hipoglucemia. Aunque los ajustes frecuentes de la dosis y el seguimiento intensivo son importantes, las insulinas modernas nos permiten también disminuir los riesgos asociados al tratamiento, reducir la variabilidad glucémica y proporcionar mayor seguridad y efectividad en el manejo de estos pacientes.

**Figura 1.** En el estudio Treat to Target<sup>12</sup>, aunque la eficacia fue similar, se observó un incremento de episodios de hipoglucemia por debajo de 72 mg/dl superior en el brazo de NPH, especialmente entre las 3 a.m. y el desayuno



\*  $P < 0,05$  (entre tratamientos).

## PUNTOS CLAVE

- Las hipoglucemias dificultan alcanzar un grado de control adecuado en los pacientes tratados con insulina.
- Es preciso adecuar el objetivo de control glucémico a las características del paciente y su riesgo de padecer hipoglucemias.
- Las estrategias de insulinización deben primar la seguridad, especialmente en la población de riesgo.
- Los análogos lentos de insulina han demostrado, a igualdad de eficacia, disminuir el número y gravedad de las hipoglucemias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Davis S, Alonso MD. Hypoglycemia as a barrier to glycemic control. *J Diabetes Complications* 2004;18:60-8.
2. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:245-54.
3. 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.
4. McCall AL. Insulin therapy and hypoglycemia. *Endocrinol Metab North Am* 2012;41:57-87.
5. Spyer G, Hattersley AT, MacDonald IA, Amiel S, MacLeod KM. Hypoglycaemic counter-regulation at normal blood glucose concentrations in patients with well controlled type-2 diabetes. *Lancet* 2000;356:1970-4.
6. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non insulin dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.
7. Wright AD, Cull CA, MacLeod KM, Holman RR; for the UKPDS Group. Hypoglycemia in Type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabetes Complications* 2006;20:395-401.
8. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
9. Action Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
10. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34(suppl 1):S19.
12. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat to Target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.
13. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1269-74.
14. Home PD, Fritsche A, Schinzel S, Massi-Benedetti M. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH or insulin glargine. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:772-9.
15. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:950-5.
16. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357:1716-30.