

Falla autonómica asociada a hipoglucemia

Hypoglycemia associated autonomic failure

Solange Houssay¹, Maricel Recalde², Marcela Giménez Rey³, Concepción García⁴, Raquel Urdaneta⁴, Fernanda Huber⁵, Claudia Flores⁶, Carolina Domínguez⁷, Emilio Nader⁸

RESUMEN

La hipoglucemia inadvertida (HI) es una complicación del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y DM2 tratada con insulina o sulfonilureas, que se caracteriza por una capacidad reducida para percibir el inicio de los episodios de hipoglucemia. En general, coexiste con una insuficiente respuesta hormonal contrarreguladora a la hipoglucemia denominada falla autonómica asociada a la hipoglucemia (FAAH). El desarrollo de HI y de falla contrarreguladora a la hipoglucemia aumentan significativamente el riesgo de hipoglucemias severas. Se han desarrollado escalas de puntuación para identificar, en la consulta clínica, a este grupo de personas con elevado riesgo de hipoglucemias severas. La piedra angular del tratamiento consiste en evitar las hipoglucemias mediante una intervención multifactorial de cuidados clínicos y educación estructurada.

Palabras clave: hipoglucemia inadvertida; falla autonómica asociada a la hipoglucemia; hipoglucemia severa; diagnóstico, tratamiento.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2021; Vol. 55 (37-51)

ABSTRACT

Hypoglycemia unawareness is a complication of type 1 diabetes treatment and of type 2 diabetes treatment treated with insulin or sulfonylureas, characterized by a reduced ability to perceive the onset of episodes of hypoglycemia. In general, it coexists with an insufficient counterregulatory hormonal response to hypoglycemia called: hypoglycemia associated autonomic failure (HAAF). The development of hypoglycemia unawareness and counterregulatory failure to hypoglycemia significantly increase the risk of severe hypoglycemia. Scoring scales have been developed to identify this group of people at high risk of severe hypoglycemia in the clinic. The cornerstone of treatment is to avoid hypoglycemia through a multifactorial intervention of clinical care and structured education.

Key words: hypoglycemia unawareness; hypoglycemia associated autonomic failure; severe hypoglycemia; diagnosis, treatment.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2021; Vol. 55 (37-51)

¹ Médica de Planta, Unidad Nutrición y Diabetes, Hospital José María Ramos Mejía, Coordinadora del Comité de Neuropatía Diabética de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Médica de Planta, Servicio de Endocrinología, Metabolismo, Nutrición y Diabetes, Hospital Británico de Buenos Aires, Secretaria del Comité de Neuropatía Diabética de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Médica especialista en Nutrición, integrante del Comité de Neuropatía Diabética de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁴ Médica de Planta, Unidad de Nutrición Hospital Carlos G. Durand, integrante del Comité de Neuropatía Diabética de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁵ Médica especialista en Medicina Interna, integrante del Comité de Neuropatía Diabética de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁶ Médica de Planta, Servicio de Endocrinología y Diabetes, Hospital Interzonal Dr. José Penna, integrante del Comité de Neuropatía Diabética de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁷ Médica especialista en Nutrición, Sanatorio Franchín, integrante del Comité de Neuropatía Diabética de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁸ Médico endocrinólogo, Médico de Planta, Hospital "Zenon J Santillán", integrante del Comité de Neuropatía Diabética de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), San Miguel de Tucumán, Argentina

Contacto de la autora: Solange Houssay

E-mail: solhoussay@hotmail.com

Correspondencia: Billingham 2143 2° "A" (C1425DTQ),

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Fecha de trabajo recibido: 15/03/21

Fecha de trabajo aceptado: 18/05/21

Conflictos de interés: la Dra. Solange Houssay ha participado del Comité asesor del Laboratorio Abbott para su producto Freestyle Libre y ha sido disertante de los laboratorios Sanofi Aventis y Novo Nordisk. Los demás autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

En 1922, luego de la primera vez que se utilizó la insulina para el tratamiento de la diabetes mellitus (DM), Elliot Joslin observó que la hipoglucemia podía ocurrir sin síntomas de alerta¹.

Más de un tercio de los episodios de hipoglucemia que sucede en las horas de vigilia, no se acompaña de síntomas de alerta, y muchas personas con DM insulino tratada desarrollan un síndrome de severidad variable en el que su habilidad para identificar el comienzo de la hipoglucemia se compromete en forma progresiva².

La percepción defectuosa de la hipoglucemia es una complicación adquirida del tratamiento con insulina, en el cual la capacidad de detección del comienzo de un episodio de hipoglucemia se encuentra disminuida o ausente.

La hipoglucemia iatrogénica es el factor limitante del control óptimo de la hiperglucemia en el tratamiento de la DM. Causa una condición clínica recurrente que en ocasiones puede resultar fatal. En general, impide el mantenimiento de la euglucemia durante toda la vida de la persona con DM y, por lo tanto, la plena realización de los beneficios del control glucémico³.

En la actualidad, el control glucémico óptimo no se define exclusivamente en términos de lograr una hemoglobina glicosilada (A1c) <7%, sino también en minimizar el riesgo de hipoglucemia y en controlar la variabilidad glucémica (VG) que representa un factor de riesgo independiente de hipoglucemia⁴.

Definición y clasificación de la hipoglucemia

En la práctica clínica, la hipoglucemia se clasifica en base a la habilidad de la persona para auto asistirse o tratarse ante la ocurrencia de un episodio. Los eventos auto tratados son leves, mientras que un episodio severo requiere de asistencia externa para lograr la recuperación y no se limita exclusivamente al estado de coma.

En las personas con DM, la hipoglucemia se define como los episodios de glucosa anormalmente bajos que exponen al individuo a daño potencial. Existen cinco categorías de hipoglucemia⁴:

1) Hipoglucemia severa: es un evento que requiere asistencia de otra persona para la administración de carbohidratos, glucagón o realizar alguna otra acción correctiva. Los valores de glucosa podrían no estar disponibles durante el episodio, pero la recuperación neurológica luego de la vuelta de la glucosa a valores normales es evidencia

suficiente de que el evento fue inducido por un valor bajo de glucosa.

2) Hipoglucemia documentada sintomática: es un episodio donde los síntomas típicos de hipoglucemia se acompañan de un valor de glucosa ≤ 70 mg/dl.

3) Hipoglucemia asintomática: es un evento que no se acompaña de síntomas característicos de hipoglucemia pero con una glucosa ≤ 70 mg/dl.

4) Hipoglucemia sintomática probable. Se trata de un evento durante el cual los síntomas típicos de hipoglucemia no se acompañan de una determinación de glucosa pero fue presuntivamente producido por una concentración de glucosa ≤ 70 mg/dl.

5) Pseudohipoglucemia: es un episodio donde la persona con DM refiere los síntomas clásicos de hipoglucemia con un valor de glucosa medido > 70 mg/dl.

Los criterios diagnósticos de hipoglucemia en las personas con DM evolucionaron paralelamente a los avances en el conocimiento y a la introducción de nuevas opciones terapéuticas para el control de la glucemia. En 2017 el Grupo Internacional para el Estudio de la Hipoglucemia (GIEH) presentó un consenso conjunto de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD), donde se definió una nueva clasificación de los episodios de hipoglucemia⁴.

Niveles de hipoglucemia

• Hipoglucemia nivel 1. Valor glucémico de alerta: ≤ 70 mg/dl con o sin síntomas. Valor de glucosa que requiere tratamiento con carbohidratos (CH) simples y es indicación de ajuste en la dosis de medicación hipoglucemiante. Es el punto en el cual debe actuarse para minimizar el riesgo de una hipoglucemia nivel 2.

• Hipoglucemia nivel 2. Hipoglucemia clínicamente significativa: ≤ 54 mg/dl con o sin síntomas. Valor de glucosa suficientemente bajo para indicar hipoglucemia grave, clínicamente importante.

• Hipoglucemia nivel 3 o severa. Sin un valor de corte específico. Asociada con compromiso cognitivo severo que requiere asistencia externa para recuperarse.

Para ser definida y evaluada en ensayos clínicos con monitoreo continuo de glucosa (MCG), un valor ≤ 54 mg/dl debe durar al menos 15 minutos (min) para considerarlo un episodio de hipoglucemia, y se supone fin del evento cuando la glucosa permanece por encima de 70 mg/dl por más de 15 min^{4,5}.

A su vez, se cuantifican en base al porcentaje de tiempo o el número de horas diarias transcurridas en hipoglucemia, recomendándose en DM1,

DM2 y en mujeres con DM gestacional (DMG) y DM pregestacional (DMPG):

- Menos del 5% del tiempo en hipoglucemia nivel 1 y 2, con menos del 1% del tiempo en hipoglucemia nivel 2.

○

- Menos de 75 min del día en hipoglucemia nivel 1 y 2, con menos de 60 min del día en hipoglucemia nivel 1 y menos de 15 min por día en hipoglucemia nivel 2.

Estos criterios se evalúan cada 15 o más días para tomar decisiones clínicas. En los adultos mayores frágiles, se recomienda menos del 1% del tiempo en hipoglucemia nivel 1.

Los episodios de hipoglucemia nivel 1 (valores de glucosa ≤ 70 mg/dl) y los episodios de hipoglucemia nivel 2 (valores de glucosa ≤ 54 mg/dl) que superan los 120 min se consideran eventos de hipoglucemia prolongada, asociados a elevado riesgo de mortalidad, y existen métricas como el índice de glucosa baja (LBGI, en inglés, *low blood glucose index*), que predice el riesgo de hipoglucemias severas en los próximos seis meses si su valor es $>2,5^4$.

Los eventos de hipoglucemia en su estadio inicial (nivel 1: valor glucémico de alerta) se asocian con activación del sistema nervioso autónomo (SNA) y esto resulta en el surgimiento de varios síntomas. Estos síntomas permiten a los pacientes detectar la hipoglucemia tempranamente. Si la hipoglucemia es más severa (nivel 2), los síntomas objetivables resultan de la privación de glucosa del sistema nervioso central (SNC) (síntomas de neuroglucopenia)⁵.

Los síntomas de hipoglucemia pueden ser distintos en diferentes pacientes, y aún en el mismo paciente pueden diferir entre episodios de hipoglucemia subsecuentes. La percepción de la intensidad de los síntomas de hipoglucemia evoluciona en el tiempo. Con la progresión de la enfermedad, más pacientes presentan falta de percepción de estos síntomas (hipoglucemia inadvertida)⁶.

Hipoglucemia inadvertida

Se define a la hipoglucemia inadvertida (HI) como la falla en detectar los síntomas de hipoglucemia, o como la incapacidad para detectar o percibir un descenso significativo del valor de glucosa por debajo de los valores normales, en una persona con DM⁷.

Los síntomas autonómicos no ocurren o ocurren tardíamente luego del comienzo de la neuroglucopenia y el paciente no los advierte. La HI afecta del 17 al 40% de las personas con DM1.

Las diferencias de incidencia, en los ensayos clínicos, están influenciadas por dos factores: variadas manifestaciones clínicas y dificultades diagnósticas. De este modo, un paciente en particular puede en determinadas condiciones reconocer tempranamente los síntomas prodrómicos, mientras que en otras circunstancias puede estar completamente inadvertido de un episodio.

Muchos pacientes tienen una percepción diferente de la hipoglucemia mientras están despiertos en comparación a cuando duermen o luego del ejercicio. Por lo tanto, no es un fenómeno de todo nada, sino que la mayoría presenta hipoglucemia parcialmente inadvertida^{7,8}.

El diagnóstico es complejo: los pacientes dicen si presentan o no esta complicación. En la práctica clínica, así como en la investigación, se utilizan algunas herramientas diagnósticas como los cuestionarios de Gold y Clark. Los episodios recurrentes de hipoglucemia severa y de hipoglucemia clínicamente significativa frecuente en un mismo paciente, en particular si está despierto, orientan a que padece hipoglucemias inadvertidas⁶.

Falla autonómica asociada a hipoglucemia

La HI definida como el comienzo de la neuroglucopenia antes de la aparición de los síntomas autonómicos de alerta, es con frecuencia causada por hipoglucemia recurrente o severa, que produce falla subsecuente del sistema nervioso autónomo (falla autonómica asociada a la hipoglucemia, FAAH). Según este concepto, uno o varios episodios de hipoglucemia reciente producen tanto contrarregulación disminuida como hipoglucemia inadvertida (principalmente al atenuar la respuesta simpática neural)⁷.

Epidemiología de la hipoglucemia

Las personas con DM1 experimentan un promedio de uno o dos episodios de hipoglucemia leve por semana, y un tercio un episodio severo por año^{8,9}. El recuerdo retrospectivo de la hipoglucemia severa es robusto hasta el año de ocurrido en personas con ambos tipos de DM, pero el recuerdo de un episodio leve se limita a una semana^{10,11,12}.

Por otra parte, la frecuencia de hipoglucemia inducida por sulfonilureas (SU) está subestimada en DM2, y es frecuente con glibenclamida. En un estudio prospectivo en el Reino Unido, la prevalencia de eventos hipoglucémicos severos asociados a la terapia con SU fue del 7%, comparable a la frecuencia de hipoglucemia severa observada

en personas con DM2 tratadas con insulina por menos de dos años¹³.

Síntomas de hipoglucemia

Los síntomas de hipoglucemia se clasifican en aquellos generados por la activación del sistema simpatoadrenal (autonómicos: sudoración, temblor, palpitaciones, calor, escalofríos, visión borrosa y ansiedad) y los que ocurren como consecuencia de la deprivación cerebral de glucosa denominados neuroglucopénicos (visión doble, cansancio, confusión, somnolencia, debilidad, mareos, dificultad para hablar, incapacidad para concentrarse). Los adultos jóvenes también expresan un tercer grupo de síntomas más inespecíficos como ser: náuseas, cefalea, tristeza, hormigueo perioral y hambre. Estos tres grupos de síntomas pueden medirse con la "Escala de síntomas de hipoglucemia de Edinburgo"¹⁴.

Si bien se considera que la percepción de la hipoglucemia resulta predominantemente de síntomas autonómicos, existen estudios que investigan los síntomas cardinales que alertan a las personas con DM1 del comienzo de un episodio de hipoglucemia, y demostraron que los síntomas autonómicos y neuroglucopénicos se identifican en forma equitativa¹⁵. Por ejemplo, en los adultos mayores con DM2 los síntomas neurológicos como la ataxia y las alteraciones visuales son prominentes y pueden confundir el diagnóstico¹⁶.

En los adultos mayores con DM2 se obtienen menores puntuaciones de síntomas, pero su respuesta contrarreguladora a la hipoglucemia se encuentra relativamente intacta, por lo cual la menor magnitud de la respuesta sintomática podría resultar de una menor sensibilidad de los órganos diana en respuesta a las catecolaminas¹⁷.

En este grupo de pacientes, los síntomas de hipoglucemia se inician a un menor umbral glucémico y la disfunción cognitiva ocurre a un mayor umbral glucémico en comparación con los adultos jóvenes. Este hecho comprime el intervalo de tiempo entre el comienzo de la hipoglucemia sintomática y el desarrollo de la disfunción cognitiva, de modo que ambas se desarrollan casi en forma simultánea y el efecto protector del aviso sintomático se pierde¹⁸. Los scores de síntomas correlacionan positivamente con estimaciones del conocimiento sobre la DM y aquellos con mayor conocimiento de su DM son generalmente más eficientes para identificar la hipoglucemia¹⁹.

Epidemiología de la HI

La HI se observa en un 40% de los pacientes con DM1 y con menor frecuencia en DM2, con niveles bajos de péptido C. La presencia de HI es un factor de riesgo para hipoglucemias severas (se ha descrito hasta seis veces más frecuencia en los pacientes con DM1 y 17 veces más en los que tienen DM2). La HI resulta ser más común en los individuos con larga duración de la DM, con historia de hipoglucemias recientes o recurrentes, con tratamiento intensificado y edad avanzada²⁰.

Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de hipoglucemias severas en personas con DM1 incluyen: un episodio anterior de hipoglucemia severa, hemoglobina glicosilada (A1c) <6,0%, larga duración de la DM, neuropatía autonómica, adolescencia y niños en edad preescolar que no pueden detectar eficientemente y/o tratar correctamente las hipoglucemias por sí mismos²¹.

En las personas con DM2 los factores de riesgo de hipoglucemias severas son: edad avanzada, deterioro cognitivo severo, fragilidad con condiciones clínicas comórbidas, inseguridad alimentaria, A1c elevada, hipoglucemias inadvertidas, una larga duración de la insulinoterapia, falla renal y neuropatía autonómica²².

La elevada incidencia y las implicancias clínicas de la HI constituyen un grave problema para el óptimo tratamiento de la DM. Los factores de riesgo más importantes de FAAH incluyen: mayor duración de la DM, mayor edad, hipoglucemia precedente y recurrente, tratamiento intensivo hipoglucemiante, elevada variabilidad glucémica y neuropatía autonómica²³.

Actualmente, entre los factores de riesgo que se asocian con más fuerza al desarrollo de HI, se encuentran la duración de la enfermedad y la mejoría en el control metabólico; del mismo modo, la severidad de la HI se asoció con un largo tiempo de evolución de la DM, con una historia de niveles bajos de glucemia, y con la edad y la velocidad del descenso de los valores de glucosa intersticial utilizando dispositivos de MCG^{23,24}.

El estudio epidemiológico de Pittsburg, de seguimiento de las complicaciones de la DM1 durante 30 años, describe que la duración de la DM, la A1c y la insulinoterapia intensificada predicen HI en hombres, mientras que la severidad y la frecuencia de los episodios de hipoglucemia, la longitud del intervalo QTc en el electrocardiograma (ECG) y la presencia de hipertensión arterial (HTA) predicen HI en mujeres²⁵.

Los estudios funcionales de neuroimágenes revelan que el daño del núcleo hipotalámico ventromedial (HVM) contribuye con una reducción de un 75% de la reacción hormonal a la hipoglucemia. El HVM contiene dos tipos de neuronas estimuladas por glucosa: las denominadas GE (neuronas estimuladas por la glucosa), que se activan cuando aumentan las concentraciones de glucosa, y las neuronas GI (neuronas inhibidas por la glucosa), que son menos activas cuando las concentraciones de glucosa aumentan³². Las neuronas GE están activas durante la euglucemia y la hiperglucemia, en forma similar a la célula beta pancreática, e inhiben la contrarregulación hormonal mediante la liberación de ácido gamma-aminobutírico (GABA), mientras que las neuronas GI se activan durante la hipoglucemia, al igual que la célula alfa, para activar los mecanismos contrarreguladores hormonales a través de la liberación de glutamato. En la hipoglucemia recurrente ocurre una activación paradójica de estos dos grupos neuronales del HVM: las neuronas GI se vuelven menos activas debido a un umbral de glucosa disminuido para ser estimuladas y las neuronas GE se vuelven más activas. Esta hipótesis explica la fisiopatogenia de los mecanismos contrarreguladores disfuncionales que se observan en la hipoglucemia recurrente³³.

La adaptación del sistema nervioso central a un menor umbral de glucosa implica: cambios en el flujo sanguíneo cerebral, modificaciones en el transporte y el metabolismo cerebral de la glucosa, el uso de fuentes alternativas de energía por parte del cerebro y cambios en la actividad de neurotransmisores³².

Cambios en el flujo sanguíneo cerebral y en el transporte cerebral de glucosa

Estudios con tomografía por emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) revelan una significativa menor captación del análogo de glucosa radiomarcado 18-F-fluorodeoxiglucosa (FDG) en la región hipotalámica durante la hipoglucemia en pacientes con DM1 con HI en comparación a aquellos sin HI³³. Diferentes niveles de captación de FDG durante episodios de hipoglucemia en personas con HI se observaron en varias regiones cerebrales (amígdala y corteza cortical frontal), lo que confirma la hipótesis de que una red cerebral extensa interviene en la patogenia de la FAAH de la DM. Cambios transitorios en la perfusión cerebral podrían ser responsables de la falta de síntomas de hipoglucemia en personas con HI³⁴.

Utilización de fuentes de combustible alternativas a la glucosa por el cerebro

La glucosa representa el principal combustible del cerebro y durante los episodios de hipoglucemia se utilizan otros combustibles alternativos, incluido el lactato. La concentración de lactato cerebral se encuentra sustancialmente aumentada en los pacientes con DM1 con episodios recurrentes de hipoglucemia en relación con las personas sin DM. Sin embargo, no se ha comprobado que exista una mayor oxidación de lactato durante la hipoglucemia³².

Las neuronas del SNC tienen su propia fuente de glucógeno, que las protege contra el estrés oxidativo durante los episodios de hipoglucemia. Estudios cuantitativos revelan que el contenido de glucógeno cerebral se encuentra disminuido en personas con HI, en comparación con aquellos que perciben las hipoglucemias^{35,36}.

Cambios en la actividad de neurotransmisores

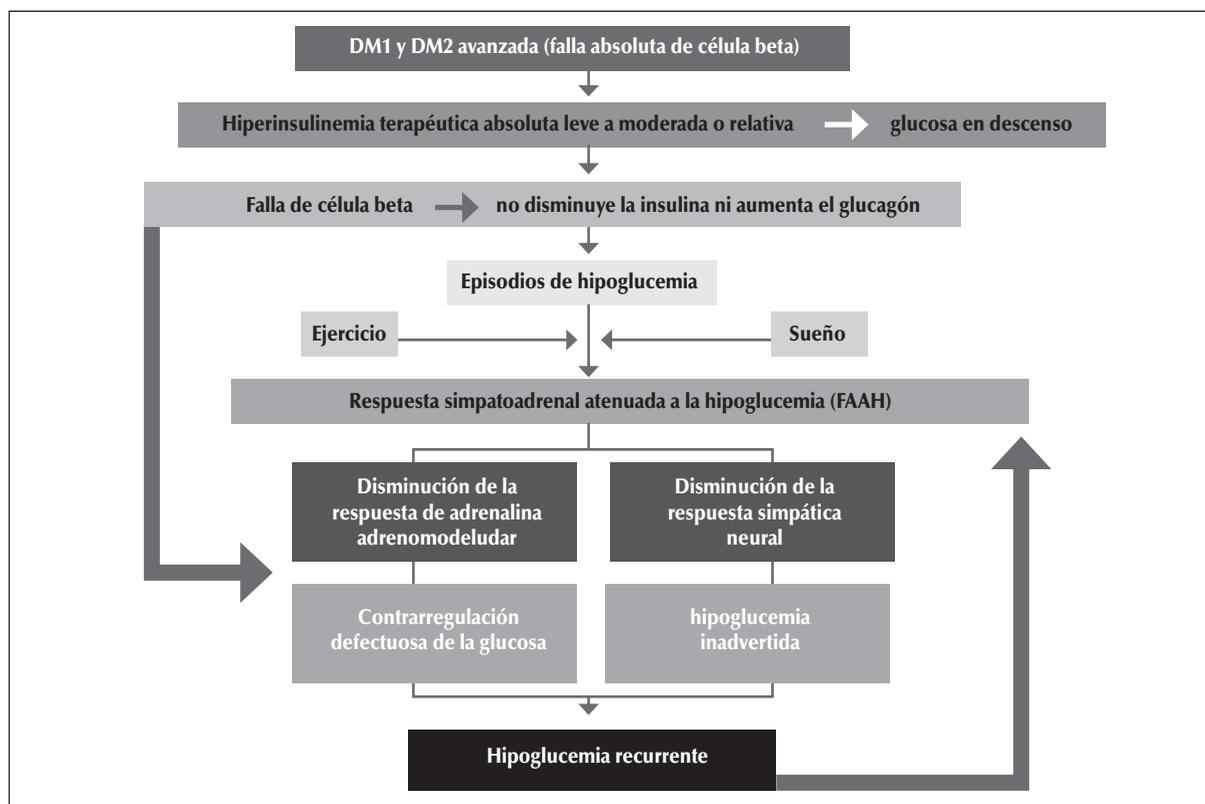
Los niveles de GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC, disminuyen a nivel del HVM durante la hipoglucemia. Ante la recurrencia de episodios de hipoglucemia se produce un aumento paradójico sustancial del GABA en el HVM y este aumento del GABA correlaciona con la alteración de la secreción de glucagón y catecolaminas que normalmente ocurre como consecuencia de la hipoglucemia³⁷.

Los pacientes con neuropatía autonómica presentan falla en la secreción de hormonas contrarreguladoras, particularmente de adrenalina, lo que conduce a hipoglucemia inadvertida permanente^{38,39}.

El riesgo de hipoglucemia inadvertida aumenta significativamente con el sueño. Durante el reposo nocturno, la respuesta adrenérgica a la hipoglucemia disminuye considerablemente, y los síntomas de alarma no son lo suficientemente enérgicos para despertar al paciente. Por la ausencia de síntomas de alarma y la infrecuente medición de la glucemia capilar durante la noche, la hipoglucemia nocturna casi nunca se detecta y puede ser prolongada (mayor de 120 min)³⁹.

Los resultados de estudios con monitoreo continuo de glucosa intersticial (MCG) indican que, durante el sueño, la hipoglucemia bioquímica ocurre en el 50% de los pacientes adultos y en la mayoría (80%) de los pacientes pediátricos tratados con insulina³⁹.

Además, las personas con DM1 experimentan la mayoría de los episodios de hipoglucemia durante el sueño (Figura 2)⁴⁰.



Condiciones clínicas (pérdida de respuesta de insulina y glucagón a la hipoglucemia, episodios de hipoglucemia previos, el sueño y el ejercicio) contribuyen y generan una respuesta simpatoadrenal atenuada a la hipoglucemia. Modificado de Cryer PE. Diverse causes of Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350:2272-2279. DM: diabetes mellitus; FAAH: falla autonómica asociada a la hipoglucemia.

Figura 2: Causas de falla autonómica asociada a la hipoglucemia (FAAH).

También se reportaron factores genéticos que contribuyen a la falta de percepción de la hipoglucemia. La HI se observa tres a cuatro veces más frecuentemente en pacientes DM1 con la variante homocigota Gly 16 (GG) del receptor B2 adrenérgico (RB2AD), en comparación con personas con otras variantes del polimorfismo Arg 16 Gly del RB2AD⁴¹.

Estudios de neuroimágenes

El efecto de la hipoglucemia recurrente en la actividad sináptica del cerebro puede visualizarse en forma directa con estudios de neuroimágenes como la tomografía PET y la resonancia magnética nuclear funcional (RMN). Con PET, pueden examinarse los cambios en el metabolismo de la glucosa cerebral, globales y regionales.

En humanos, a diferencia de los modelos animales, la extracción cerebral global de glucosa no se encuentra incrementada por un episodio de hipoglucemia antecedente⁴². Sin embargo, se identifican cambios en el metabolismo regional de la glucosa

en diferentes áreas cerebrales involucradas en la homeostasis de la glucosa. La captación de glucosa en el núcleo HVM, que es un sensor de glucosa clave, se encuentra reducida en personas con HI⁴³.

Una hipoglucemia posterior a un evento de hipoglucemia inducido con anterioridad en personas sin DM resulta en un aumento de la actividad del tálamo dorsal medial, que tiene un rol inhibitorio de las respuestas contrarreguladoras⁴⁴.

Por otra parte, la activación de la amígdala induce una experiencia subjetiva displacentera asociada con miedo y ansiedad. Durante la hipoglucemia aguda se observó mayor activación de la amígdala en personas con buena percepción de la hipoglucemia comparadas con aquellas con HI. Por el contrario, se reportó una mayor activación de la corteza orbitofrontal lateral durante la hipoglucemia en personas con HI. La activación de la corteza orbitofrontal lateral reduce el apetito y limita la apreciación del peligro asociado con la hipoglucemia. Estos cambios de actividad cerebral regional ante un epi-

sodio de hipoglucemia en personas con HI orientan a un efecto de “desensibilización al estrés”, donde la exposición a un estrés específico en reiteradas oportunidades resulta en una respuesta reducida⁴⁵.

Pautas diagnósticas de HI

Los estudios con clampeo de glucosa se han utilizado para investigar la percepción de la hipoglucemia y demostrar la jerarquía de las respuestas que ocurren a medida que la glucosa desciende. Los síntomas autonómicos ocurren antes que los neuroglucopénicos con una diferencia de umbral de aproximadamente 9 mg/dl^{46,47}.

Sin embargo, en la vida real esta pequeña diferencia no es detectada por las personas afectadas, por lo cual el método más útil para su tamizaje es una historia clínica (HC) cuidadosa. Se ha desarrollado un cuestionario estructurado de experiencia en hipoglucemia para confirmar los datos de la HC (Escala de Clarke), mientras que un método más simple (Escala de Gold) emplea una sola pregunta y le solicita al paciente que haga una puntuación de su percepción en una escala tipo Likert (de 1 a 7), donde un score bajo representa una percepción normal y uno elevado refleja una pérdida absoluta de percepción. Los síntomas se dividen en tres grupos: autonómicos (transpiración, temblor, palpaciones, escalofríos, visión borrosa y ansiedad), neuroglucopénicos (visión doble, cansancio, confusión, somnolencia, debilidad, mareo, dificultad para hablar, incapacidad para concentrarse) y no específicos (náuseas, cefalea, tristeza, hormigueo perioral y hambre). Para utilizarse efectivamente el participante debe haber experimentado al menos en una ocasión hipoglucemia en el año precedente, y las respuestas deben basarse en la experiencia en hipoglucemia que ocurre durante las horas de vigilia. Ambos cuestionarios muestran buena concordancia en la población adulta^{48,49}.

El método de Clarke et al. fue validado por un estudio Danés que también utilizó prospectivamente automonitoreo glucémico y clampeos de glucosa para evaluar la percepción de la hipoglucemia y, a diferencia del Gold, ha sido validado también en la lengua española^{50,51,52}.

En ambos métodos, el de Clarke y el de Gold, un puntaje de preguntas denominadas “R” ≥ 4 indica HI y ≤ 2 revela buen reconocimiento de la hipoglucemia. Existe un grado de incertidumbre en relación al rango intermedio, equivalente a un puntaje de 3 en ambas escalas. No es claro si las personas con puntaje de 3 tienen HI definitiva o si represen-

tan a pacientes con pérdida parcial de la percepción, que progresarán al síndrome de HI florido⁴⁹.

Cuestionario de Clarke para percepción de la hipoglucemia

1) *Escoja la categoría que mejor le describe (solo una):*

- Siempre tengo síntomas cuando mi azúcar en sangre está bajo (A).
- Algunas veces tengo síntomas cuando mi azúcar en sangre está bajo (R).
- Ya no tengo síntomas cuando mi azúcar en sangre está bajo (R).

2) *¿Ha perdido alguno de los síntomas que solía presentar ante un descenso de azúcar? (hipoglucemia)*

- Sí (R).
- No (A).

3) *En los últimos seis meses, ¿con qué frecuencia tuvo episodios de hipoglucemia grave sin pérdida de conocimiento? (episodios en los que se ha sentido confundido, desorientado, cansado y sin posibilidad de tratar la situación de hipoglucemia).*

- Nunca (A).
- Una/dos veces (R).
- Una vez cada dos meses (R).
- Una vez al mes (R).
- Más de una vez al mes (R).

4) *En el último año, ¿con qué frecuencia tuvo episodios de hipoglucemia grave con pérdida de conciencia o convulsiones que hayan requerido la administración de glucagón o glucosa intravenosa?*

- | | |
|---------------------|------------------------|
| a. Nunca (A). | g. Siete veces (R). |
| b. Una vez (R). | h. Ocho veces (R). |
| c. Dos veces (R). | i. Nueve veces (R). |
| d. Tres veces (R). | j. 10 veces (R). |
| e. Cinco veces (R). | k. 11 veces (R). |
| f. Seis veces (R). | l. 12 veces o más (R). |

5) *En el último mes, ¿con qué frecuencia tuvo lecturas inferiores a 70 mg/dl con síntomas?*

- Nunca.
- De una a tres veces.
- Dos o tres veces/semana.
- Cuatro o cinco veces/semana.
- Casi cada día.

6) *En el último mes, ¿con qué frecuencia tuvo lecturas inferiores a 70 mg/dl sin síntomas?*

- Nunca.
- De una a tres veces.
- Dos o tres veces/semana.
- Cuatro o cinco veces/semana.
- Casi cada día.

Si la respuesta a la pregunta 5 es menor que la de la pregunta 6 se considera (R), y si la respuesta a la pregunta 6 es menor que la de la pregunta 5 se considera (A).

7) *¿Hasta cuánto ha de bajar su azúcar en sangre para notar síntomas?*

- a. 60-69 mg/dl (A).
- b. 50-59 mg/dl (A).
- c. 40-49 mg/dl (R).
- d. Inferior a 40 mg/dl (R).

8) *¿Hasta qué punto puede decir por sus síntomas que su azúcar en sangre es bajo?*

- a. Nunca (R).
- b. Casi nunca (R).
- c. Algunas veces (R).
- d. Casi siempre (A).
- e. Siempre (A).

Cuatro o más respuestas R indican HI. Dos o menos respuestas R indican buen reconocimiento de las hipoglucemias. En el caso de tres respuestas R el resultado se considera dudoso⁵².

Los pacientes sin HI en el trabajo de Gold no habían presentado cambios en los síntomas de hipoglucemia desde el comienzo de la insulino-terapia, y predominaban los síntomas autonómicos al inicio de la hipoglucemia con un puntaje sintomático ≤ 2 . En cambio, los que presentaban HI, tenían puntajes ≥ 4 , y referían haber notado cambios subjetivos en los síntomas de alerta de hipoglucemia en los últimos dos años habiendo presentado al menos dos episodios de hipoglucemia en ese período de tiempo.

Los estudios con MCG demostraron que muchos episodios de hipoglucemia no son detectados, y que los episodios de hipoglucemia bioquímica asintomática son cuatro veces más frecuentes en personas con HI en comparación con aquellos con buena percepción de la hipoglucemia^{53,54}.

El MCG-TR (monitoreo continuo de glucosa en tiempo real) y el MCG-EI (escaneado en forma intermitente o sistema Flash) permiten identificar episodios de hipoglucemia nivel 2 que ocurren durante la noche y su duración, en forma retrospectiva, al analizar el equipo de salud y la familia la bajada de datos de los sensores. El MCG-TR también brinda la posibilidad de alertar al paciente o a sus familiares, mediante alarmas sonoras, de la presencia de una hipoglucemia no advertida⁵. Por lo tanto, los padres de un niño con un dispositivo de MCG-TR pueden colocar en su mesa de noche el equipo lector del sistema de MCG-TR con las alarmas activadas ante

un valor bajo de glucosa programado, y ser despertados por la alarma ante una eventual hipoglucemia de su hijo. La distancia entre el sensor colocado en el tejido celular subcutáneo del paciente y el equipo lector tiene un alcance de 2 metros⁴.

Importancia clínica de la HI

Morbilidad y mortalidad asociadas con HI

Las personas con HI tienen mucho mayor riesgo de hipoglucemia severa, hasta seis veces más, con su morbilidad correspondiente. La hipoglucemia severa puede causar episodios graves, entre ellos: convulsiones, coma, fracturas, luxaciones, accidentes, arritmias cardíacas y además puede ser fatal. Un episodio de hipoglucemia severa se asocia con un riesgo aumentado de muerte por todas las causas y con mayor incidencia de enfermedad cardiovascular al año posterior al evento^{55,56,57}.

Alteraciones en la concentración, en la memoria y el aumento de los tiempos de reacción, que acompañan a la hipoglucemia, tienen un impacto negativo en los procesos de aprendizaje, en la vida profesional o en las actividades deportivas. La actividad intelectual y la eficiencia física disminuyen durante los episodios de hipoglucemia y también más tarde, durante el período de recuperación y convalecencia^{23,30}. Los pacientes con DM1 adultos que experimentan hipoglucemia deben reclutar más regiones cerebrales para mantener las funciones cognitivas que aquellos sin la enfermedad, según recientes estudios avanzados de imágenes³².

Tanto la hipoglucemia severa como los episodios recurrentes leves y moderados son factores de riesgo de complicaciones vasculares crónicas de la DM (tanto micro como macrovasculares), y afectan la expectativa y calidad de vida de las personas afectadas⁵⁸.

Las experiencias de los pacientes en relación a la hipoglucemia afectan su calidad de vida e influyen en las decisiones clínicas. El miedo a la hipoglucemia es un grave problema que afecta a los pacientes, las familias, los cuidadores y al equipo de salud, incluso impacta en el autocuidado y compromete el adecuado control glucémico. Por miedo a episodios potenciales de hipoglucemia severa, los pacientes y sus médicos disminuyen o suspenden dosis de insulina, y puede resultar en hiperglucemia persistente. El miedo a la hipoglucemia requiere en muchas ocasiones terapia psicológica y psiquiátrica⁵⁹.

El aspecto económico también reviste importancia dado que las hospitalizaciones y la ausencia laboral de los pacientes (los familiares y cuidado-

res) por la hipoglucemia severa generan costos adicionales y constituyen una carga para el sistema de salud y la economía del Estado⁶⁰.

La HI es frecuente en los niños menores de 6 años que no detectan los síntomas de hipoglucemia tempranamente por sí mismos, y están expuestos a un elevado riesgo de hipoglucemia frecuente y severa, que puede ocasionar daño estructural cerebral, disfunción cognitiva, incluso menores habilidades mentales y desórdenes conductuales más tarde en la vida⁶¹.

El control glucémico estricto que se requiere durante el tratamiento de la DMG, donde con frecuencia se requiere insulina, se asocia con frecuencia con HI, y con un elevado riesgo de hipoglucemia severa. Las embarazadas con DM tienen riesgo aumentado de morbilidad inducida por la hipoglucemia, particularmente en el primer trimestre⁶².

La hipoglucemia se asocia a mayor riesgo de demencia en adultos mayores con DM2, y las personas con DM2 y deterioro cognitivo tienen riesgo aumentado de hipoglucemia severa^{63,64}. En los niños, la hipoglucemia se asoció a un significativo mayor tiempo para resolver ejercicios de matemática y con un mayor tiempo de reacción⁶⁵.

Muchos pacientes desarrollan miedo a la hipoglucemia luego de un episodio de hipoglucemia severa o de episodios recurrentes de hipoglucemia nocturna lo que afecta negativamente varios parámetros de calidad de vida. Afecta el sueño, conduce a evitar el ejercicio, reducir el tiempo compartido socialmente, comer cuando no se tiene apetito para evitar hipoglucemias, saltar dosis de insulina o reducirlas, y experimentar ansiedad y preocupación por pedirle a otros que los controlen y asistan^{66,67}.

Efectos del alcohol, el sueño y las distracciones en la percepción de la hipoglucemia

El alcohol es un factor de riesgo importante para hipoglucemia. Las características clínicas de la hipoglucemia pueden confundirse con la intoxicación alcohólica y demorar el correcto tratamiento del episodio de hipoglucemia. Las personas que consumieron alcohol reconocieron con menor frecuencia un episodio de hipoglucemia, inducido en forma experimental^{68,69}.

El sueño es un estado fisiológico donde los síntomas de alerta de hipoglucemia están atenuados y representa un problema para las personas con DM1, en quienes muchos episodios ocurren durante el sueño nocturno. Las respuestas sintomáticas a la hipoglucemia están reducidas en posición su-

pina, y la respuesta de adrenalina plasmática también es de menor cuantía al yacer acostado. Cuando la hipoglucemia acontece durante el sueño, las respuestas contrarreguladoras, particularmente de catecolaminas, están marcadamente atenuadas en personas con DM1 en comparación a cuando están despiertos⁷⁰. Los adultos con DM1 experimentan menor interrupción del sueño ante una hipoglucemia, pasando 77% del tiempo del episodio durmiendo, en comparación con 26% del tiempo en los participantes sin DM (una de 16 personas con DM se despierta en relación a 10 de 16 sin DM, durante un episodio de hipoglucemia)⁷¹. La hipoglucemia nocturna no percibida representa una explicación plausible de por qué los DM1 desarrollan HI al modificar los umbrales glucémicos a los episodios de hipoglucemia subsecuentes^{72,73}.

En estudios con simuladores de manejo, las personas con DM1 con buena percepción de la hipoglucemia no reconocen con frecuencia el comienzo de la disfunción cognitiva al inducirse hipoglucemia moderada y fallan en tomar acciones correctivas. También les ocurre en reconocer tanto el deterioro en el rendimiento al manejar como en su estado de hipoglucemia y, a este hecho, se le atribuyen distracciones en momentos cruciales⁷⁴.

Aún las personas sin DM refieren menores puntajes sintomáticos ante un evento estresante, durante la hipoglucemia aguda inducida por insulina, a pesar de una mayor liberación hormonal contrarreguladora⁷⁵.

El efecto de la HI en la función cognitiva

En el *Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (DCCT/EDIC) la exposición del cerebro a episodios reiterados de hipoglucemia a lo largo de varios años no tuvo efecto aparente en la función cognitiva⁷⁶, mientras que las personas con HI desarrollaron un menor grado de deterioro cognitivo durante la hipoglucemia moderada, con una aparente resistencia a los efectos cerebrales de la hipoglucemia moderada (el umbral de disfunción cognitiva se resetea a menores valores de glucemia al igual que el umbral para la aparición de síntomas de alarma y de estimulación de la secreción hormonal contrarreguladora), y al ser la neuroglucopenia profunda relativamente frecuente en las personas con HI, este hecho orienta a que la HI tenga consecuencias adversas significativas a largo plazo en la función cognitiva.

En un estudio poblacional que utilizó la base de datos del Registro Kaiser de DM, Whitmer et al.

encontraron una asociación entre la hipoglucemia que requiere tratamiento en una guardia médica o en el hospital y el riesgo de ser diagnosticado con demencia entre el año y los 23 años posteriores. En ese estudio se incluyeron 17.000 personas con DM2 sin deterioro cognitivo o demencia de base y en los 23 años posteriores, 250 personas (16,95%) que habían sufrido al menos un episodio de hipoglucemia severa, fueron diagnosticadas con demencia y se reportó un riesgo aumentado de demencia en asociación con antecedentes de episodios de hipoglucemia severa⁷⁷.

Las personas con HI tienen peor desempeño en algunos test de función cognitiva tanto durante la euglucemia como en la hipoglucemia⁷⁸. Asimismo, se ha observado una disfunción cognitiva más severa durante la hipoglucemia aguda en personas con HI en comparación con aquellas con buena percepción de la hipoglucemia⁷⁹.

Prevención y tratamiento de la HI en la DM

Se recomienda la inclusión de las personas con DM1 y DM2 tratadas con insulina en dosis múltiples (MDI, por sus siglas en inglés) y con HI, en programas de educación estructurados y personalizados, que abarquen todas las facetas involucradas en la gestión de la hipoglucemia. Ejemplos de este tipo de programas estructurados son el *Blood Glucose Awareness Training* (BGAT), el *Dose Adjustment For Normal Eating* (DAFNE) y el programa estructurado psicoeducativo para restaurar la percepción de los episodios de hipoglucemia *Dose Adjustment For Normal Eating-Hypoglycemia Awareness Restoration Training* (DAFNE-HART).

El objetivo fundamental de un programa de educación para la reversión de la hipoglucemia severa, recurrente e inadvertida, es evitar cualquier tipo de hipoglucemia por al menos cuatro a seis semanas, e incluye contenidos vinculados con: generar alertas ante períodos y situaciones cotidianas que implican peligro de hipoglucemia, resaltar la necesidad de realizar ingestas regulares y ante situaciones de riesgo, moderar y educar el consumo responsable de alcohol, y pautar conductas ante el ejercicio prolongado y el ejercicio no planificado para prevenir hipoglucemias tardías e inesperadas. Estos programas lograron reducir en forma sustancial la incidencia de hipoglucemias tardías e inesperadas y permitieron derrumbar el paradigma que asociaba el tratamiento glucémico intensificado con mayor incidencia de hipoglucemias^{80,23,30}.

El ejercicio, pilar del tratamiento para lograr un óptimo control glucémico en personas con DM, puede ser también un desencadenante de episodios de hipoglucemia en pacientes tratados con insulosecretagogos o insulina. Los episodios de hipoglucemia pueden ocurrir durante el ejercicio, después o en forma tardía dentro de las 24 h posteriores.

El ejercicio físico de moderada intensidad -como parte de un plan de entrenamiento estructurado, de 150 min semanales de duración, con no más de 24-48 h entre sesiones, e idealmente utilizando la modalidad "combo" (ejercicio aeróbico combinado con ejercicios anaeróbicos de fuerza y resistencia muscular)- contribuiría a mejorar el control glucémico y minimizar los eventos de hipoglucemia nocturna. Con el ejercicio físico estructurado no se ha reportado aumento de episodios de hipoglucemia⁸¹. Cabe destacar que los ejercicios de fuerza, potencia y resistencia muscular realizados antes y/o después de la actividad aeróbica permiten mantener los valores de glucosa en el rango objetivo personalizado y prevenir hipoglucemias inmediatas y tardías.

La reducción de la dosis de insulina prandial -en un 25% de la dosis recomendada según relación insulina/carbohidratos y factor de sensibilidad a la insulina pre-ejercicio y la aplicación de un 50% de la dosis de insulina prandial que correspondería a la comida posterior- protegería de la hipoglucemia temprana (dentro de las 8 h de la sesión de ejercicio) pero no de la tardía (principalmente nocturna, dentro de las 24 h posteriores)⁸².

Se suele recomendar en combinación con la disminución de la insulina pre y post ejercicio, la ingesta de alimentos con carbohidratos y proteínas antes y después del ejercicio para limitar las hipoglucemias tanto durante como inmediatamente después de la actividad física⁸².

Los análogos de insulina basal de acción prolongada de segunda generación (degludec y glargina concentrada: U-300) reducen las hipoglucemias nocturnas, y los análogos de insulina de acción rápida disminuyen las hipoglucemias posprandiales y durante el período posabsortivo (3 a 8 h de las ingestas), siendo de suma importancia evitar la sobrebasalización (utilización de insulina basal superior a 0,5 UI/Kg). Las personas con HI en tratamiento con MDI reducen la tasa de eventos de hipoglucemia a la mitad y prácticamente eliminan la tasa de hipoglucemias severas al pasar a ser tratadas con bombas de perfusión continua de Insulina subcutánea^{80,30}.

El ensayo controlado aleatorizado para investigar

el beneficio de la utilización de MCG en adultos con DM1 con inyecciones múltiples de insulina” (DIAMOND, por sus siglas en inglés) demostró que en las personas con DM1 tratadas con MDI con mal control glucémico, el monitoreo continuo de glucosa escaneado intermitentemente (MCG/EI) mediante sistema *flash* con el equipo *Freestyle Libre*, mejora la A1c sin aumento de hipoglucemias⁸³. En pacientes con DM1 bien controlados (A1c <7,5%) el MCG/EI con sistema *flash* permitió reducir significativamente el tiempo en hipoglucemia en un 38% (en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado, realizado en 23 países de Europa)⁸⁴.

El monitoreo continuo de glucosa en tiempo real (MCG/TR) demostró superioridad en la reducción de A1c y de eventos de hipoglucemia, en comparación con automonitoreo de glucosa capilar (AMGC) en personas con DM1⁸⁵.

En el ensayo controlado aleatorizado de monitoreo continuo de glucosa en tiempo real en adultos con DM1 e hipoglucemias inadvertidas o hipoglucemias severas tratados con inyecciones múltiples de insulina (HypoDE, por sus siglas en inglés) -controlado, randomizado y multicéntrico- se incluyeron personas con DM1 adultas con riesgo de hipoglucemias o historia de hipoglucemias inadvertidas o severas tratadas con MDI. En este estudio, la utilización de MCG/TR disminuyó en 72% la hipoglucemia incidente⁸⁶.

El desarrollo de bombas de perfusión continua de insulina subcutánea (BPI) integradas a MCG/TR posibilitó la implementación de la terapia de BPI optimizada por sensor (*sensor-augmented pump therapy*, SAP). Esta tecnología suspende la infusión de insulina por umbral glucémico predeterminado (generalmente en 60-70 mg/dl de glucosa intersticial), previene efectivamente la hipoglucemia clínicamente significativa (nivel 2) y también la hipoglucemia nocturna⁸⁷.

El mayor beneficio para reducir el riesgo de hipoglucemia severa y mejorar la percepción de la hipoglucemia en personas con DM1 e HI se obtiene al utilizar MCG/TR con función de suspensión de la infusión por hipoglucemia predictiva en base a la tendencia (dirección y velocidad de cambio de los valores de glucosa intersticial) con reinfusión por predicción de hiperglucemia para evitar la hiperglucemia pos hipoglucemia.

Sin embargo, no es efectivo en todos los pacientes por el elevado nivel de adherencia requerido en la utilización de los sensores (al menos 70%

del tiempo) y el compromiso, capacidad, destreza y actitud proactiva que requiere este tratamiento. Otro requisito indispensable es que se acompañe de un programa de educación y entrenamiento estructurados. Las evidencias de utilización de MCG en DM2 son limitadas³⁰.

Los recientemente incorporados sistemas híbridos de asa cerrada (*hybrid closed loop systems*, en inglés) o páncreas artificial, incorporan algoritmos de automatización de la administración de insulina basal sin intervención del paciente. Difieren del sistema BPI integrada con MCG/TR y suspensión por predicción de hipoglucemia, en que aumentan, disminuyen o suspenden la infusión de insulina basal en base a los valores de glucosa intersticial y su tendencia. En un metaanálisis se reportó un aumento del tiempo en rango glucémico objetivo (*time in range*, TIR: 70-180 mg/dl) del 12%, en comparación con BPI integrada con MCG/TR y suspensión por predicción de hipoglucemia, con una reducción adicional del tiempo en hipoglucemia de 45%⁸⁸.

Un grupo multicéntrico Español analizó prospectivamente el efecto del sistema híbrido de asa cerrada MiniMed 670G, en personas con DM1 de dos hospitales pediátricos y de un hospital de adultos, que eran tratados con bomba optimizada con sensor y función de suspensión por hipoglucemia predictiva (SAP-PLGS, por sus siglas en inglés). A los tres meses se redujo la A1c de 7,4 a 7% y aumentó el TIR de 63 a 72%. En pacientes con elevado riesgo de hipoglucemia, se redujo el tiempo transcurrido con glucemias <54 mg/dl y <70 mg/dl en 50 y 63% respectivamente. Mejoraron las medidas de variabilidad glucémica (VG), con alta adherencia (85% de tiempo en modo automático), mejoró el miedo a la hipoglucemia, la calidad de vida relacionada con la DM, la satisfacción con el tratamiento de la DM y el distress por DM, a la vez que se redujo el porcentaje de pacientes con mala calidad de sueño siendo escasa la frecuencia de discontinuación (3%)⁸⁹.

En Qatar se investigó prospectivamente la seguridad y la efectividad del sistema híbrido de asa cerrada MiniMed 670G en niños y adolescentes tratados previamente con MDI. Este sistema que automatiza la administración de insulina basal tiene como objetivo glucémico un valor de glucosa intersticial de 120 mg/dl, y aún precisa del ingreso de los gramos de carbohidratos antes de cada ingesta y del ingreso del valor de glucosa capilar para calibrar el sensor, motivo por el cual se denomina sistema híbrido de asa cerrada. Los

pacientes completaron 12 meses de tratamiento con una alta adherencia (85%) al modo automático y lograron reducir la A1c de 8,2 a 6,7% a los tres meses, sosteniendo un valor de A1c de 7,1% al año. El TIR mejoró de 46,9 a 71,9% al mes, y persistió en más de 70% al año de utilizar el sistema híbrido de asa cerrada. No hubo episodios de cetoacidosis, no aumentó el tiempo en hipoglucemia, ni hubo episodios de hipoglucemia severa⁹⁰.

A pesar que la innovación tecnológica resulta muy útil, no es efectiva en todos los casos, dado que requiere de una participación activa, compromiso con el tratamiento, y una alta adherencia por parte del paciente, además de la capacidad para comprender y utilizar correctamente el sistema, y de estar educado y preparado para responder a los efectos indeseados que pudieran presentarse durante el curso del tratamiento⁹¹.

Para personas con DM1, que son refractarias a todos los tratamientos y persisten con HI y episodios frecuentes de hipoglucemia severa, una alternativa terapéutica es el trasplante de islotes pancreáticos, del cual se reportó una reducción de la prevalencia de hipoglucemia severa de 87% previo al trasplante a 13% postrasplante. Además, la reducción significativa en la prevalencia de hipoglucemia severa se combina con un aumento del umbral glucémico requerido para gatillar los síntomas de hipoglucemia, que pasan a ser advertidos de 41 mg/dl pretrasplante a 58 mg/dl postrasplante en promedio⁹². En nuestro país, el trasplante de islotes pancreáticos continúa en fase de investigación.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La HI es un grave problema en DM1 y DM2 avanzada. Con frecuencia es causada por hipoglucemia recurrente o severa, que produce falla subsecuente del sistema nervioso autónomo (falla autonómica asociada a la hipoglucemia: FAAH). Los síntomas de alarma pueden restablecerse al priorizar meticulosamente evitar episodios de hipoglucemia por cuatro a seis semanas en pacientes sin neuropatía autonómica establecida.

En los pacientes en quienes la terapia intensiva, más fisiológica, con MDI utilizando análogos de insulina de acción prolongada y rápida, o con BPI continua por vía SC sin sensor, no resultan efectivas en revertir la hipoglucemia inadvertida y la hipoglucemia severa, se requiere la implementación de monitoreo continuo de glucosa en tiempo real (MCG/TR) o monitoreo continuo de glucosa

escaneado intermitentemente con sistema *flash* (MCG/EI). Los sistemas de MCG con alarmas por umbral glucémico bajo y alarmas predictivas reducen significativamente el riesgo de hipoglucemia severa y el miedo a la hipoglucemia al mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

Las BPI integradas con MCG -que automáticamente suspenden la infusión de insulina cuando predicen que la glucosa va a descender en forma inminente a valores en el rango de la hipoglucemia clínicamente significativa- deben ser de preferencia en las personas con HI.

La recuperación de la percepción de los síntomas de hipoglucemia es un proceso complejo que puede lograrse, en la gran mayoría de los casos y en ausencia de neuropatía autonómica, mediante una intervención multifactorial de cuidados clínicos, programas de educación estructurada de los pacientes, y correcta utilización de las terapéuticas y herramientas tecnológicas disponibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Joslin E, Gray H, Root H. Insulin in hospital and home. *J Metab Res* 1922; 2:651-99.
2. Clarke W, Cox D, Gonder-Frederick L, Julian D, Schlundt, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care* 1995; 18:517-22.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med* 1993; 329:977-86.
4. International Hypoglycemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40:155-7.
5. Danne T, Nimri R, Battelino R, Bergenstal RM. International Consensus on Use of CGM. *Diabetes Care* 2017; 40:1631-1640.
6. 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. *Diabetes Care* 2013; 36:1384-95.
7. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:362-72.
8. Strachan M. Frequency, causes and risk factors for hypoglycaemia in type 1 diabetes. In: Frier B, Fisher M eds, *Hypoglycaemia in clinical diabetes*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2007:48-81.
9. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller S, Wallace TM, Rasmussen AK, Jorgensen HV, et al. Severe hypoglycaemia in 1,076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20:479-86.
10. Akram K, Pedersen-Bjergaard U, Carstensen B, Borch-Hohnsen K, Thorsteinsson B. Prospective and retrospective recording of severe hypoglycaemia, and assessment of hypoglycaemia awareness in insulin-treated type 2 Diabetes. *Diabet Med* 2009; 26:1306-8.
11. Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtsen I, Binder C. Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1991; 8:217-22.

12. Jorgensen H, Pedresen-Bjergaard U, Rasmussen A, Borch-Johnsen K. The impact of severe hypoglycaemia and impaired awareness of hypoglycemia on relatives of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1106-9.
13. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes. Effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50:1140-7.
14. Hepburn DA, Deary JJ, Frier B, Patrick AW, Quinn JD, Fisher M. Symptoms of acute insulin-induced hypoglycemia in humans with and without IDDM factor-analysis approach. *Diabetes Care* 1991; 14(11):949-57.
15. Cox D, Goder-Frederick L, Antoum B, Cryer P, Clarke W. Perceived symptoms in the recognition of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1993; 16:519-27.
16. Bremer J, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B. Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1513-7.
17. Brierley E, Broughton D, James O, Alberti K. Reduced awareness of hypoglycaemia in the elderly despite an intact counter-regulatory response. *QJM* 1995; 88:439-45.
18. Matyka K, Evans M, Lomas J, et al. Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men. *Diabetes Care* 1997; 20:135-41.
19. Murata G, Duckworth W, Shah J, et al. Factors affecting hypoglycaemia awareness in insulin-treated type 2 diabetes: The Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 65:61-7.
20. Martín-Timón I, Cañizo-Gómez FJ. Mechanism of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes* 2015; 6(7):912-926.
21. Stephenson JM, Kempler P, Perin PC, Fuller JH. Is autonomic neuropathy a risk factor for severe hypoglycaemia? The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996 Nov; 39(11):1372-6.
22. Yale JF, Paty B, Senior PA. Hypoglycemia. *Can J Diabetes*; 2018,42:S104-S108.
23. Martín-Timón I, Cañizo-Gómez FJ. Mechanism of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes* 2015; 6(7):912-926.
24. Cryer PE. Mechanism of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes* 2005; 54:3592-3601.
25. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes* 2006 May; 55(5):1463-9.
26. Bakatselos SO. Hypoglycemia unawareness. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93: S92-S96.
27. Taborsky GJ. The physiology of glucagon. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4:1338-1344.
28. Mc Crimmon R. The mechanisms that underlie glucose sensing during hypoglycaemia in diabetes. *Diabet Med* 2008; 25:513-522.
29. Moka M, Mitrakou A, Veneman T, et al. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17:1426-1434.
30. Lucidi P, Porcellati F, Bolli GB, et al. Prevention and management of severe hypoglycemia and hypoglycemia unawareness: incorporating sensor technology. *Curr Diab Rep* 2018; 18 (10):1-10.
31. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, et al. Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycaemia, following institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM. *Diabetologia* 1994; 37: 1265-1276.
32. Rooijackers HMM, Wiegers EC, Tack CJ, et al. Brain glucose metabolism during hypoglycemia in type 1 diabetes: insights from functional and metabolic neuroimaging studies. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73:705-122.
33. Mc Crimmon R. Glucose sensing during hypoglycemia: lessons from the lab. *Diabetes Care* 2009; 32:1357-1363.
34. Dunn JT, Cranston I, Marsden PK, et al. Attenuation of amygdala and frontal cortical responses to low blood glucose concentration in asymptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes: a new player in hypoglycemia unawareness? *Diabetes* 2007; 56:2766-2773.
35. Choi I-Y, Seaquist ER, Gruetter R. Effect of hypoglycemia on brain glycogen metabolism in vivo. *J Neurosci Res* 2003; 72:25-32.
36. Saez I, Duran J, Sinadinos C, et al. Neurons have an active glycogen metabolism that contributes to tolerance to hypoxia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014; 34:945-955.
37. Martín-Timón I, Del Cañizo-Gómez FJ. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World Diabetes Sci Technol* 2010; 4:562-570.
38. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, et al. Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes. Results of the HYPOS-1 study. *Acta Diabetol* 2015; 52:845-853.
39. Frier BM. Hypoglycemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10:711-722.
40. Graveling AJ, Frier BM. The risks of nocturnal hypoglycaemia in insulin-treated diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 133:30-39.
41. Schouwenberg BJ, Coenen MJ, Paterson AD, et al. Genetic determinants of impaired awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Pharmacogenet Genomics* 2017; 27:323-328.
42. Segel S, Fanelli C, Dence C, Markham J, Videen TO, Paramore DS, et al. Blood-to-brain glucose transport, cerebral glucose metabolism, and cerebral blood flow are not increased after hypoglycemia. *Diabetes* 2001; 50:1911-7.
43. Cranston I, Reed L, Marsden P, Amiel S. Changes in regional brain (18)F-fluorodeoxyglucose uptake at hypoglycemia in type 1 diabetic men associated with hypoglycemia unawareness and counter-regulatory failure. *Diabetes* 2001; 50:2329-36.
44. Arbelaez A, Powers W, Videen T, Price J, Cryer P. Attenuation of counterregulatory responses to recurrent hypoglycemia by active thalamic inhibition: a mechanism for hypoglycemia-associated autonomic failure. *Diabetes* 2008; 57:470-5.
45. Dunn J, Cranston I, Marsden P, Amiel S, Reed L. Attenuation of amygdala and frontal cortical responses to low blood glucose concentration in asymptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes: a new player in hypoglycemia unawareness? *Diabetes* 2007; 56:2766-73.
46. Moka A, Mitrakou A, Veneman T, Ryan C, Korytkowski M, Cryer P, et al. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17:1397-403.
47. Schwartz N, Clutter W, Shah S, Cryer P. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J Clin Invest* 1987; 79:777-81.
48. Gold A, MacLeod K, Frier B. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994; 17:697-703.
49. Geddes J, Wright R, Zammit N, Deary I, Frier B. An evaluation of methods of assessing impaired awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:1868-70.
50. Clarke W, Cox D, Gonder-Frederick L, Julian K, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care* 1995; 18:517-22.
51. Janssen M, Snoek F, Heine R. Assessing impaired hypoglycemia awareness in type 1 diabetes: agreement of self-report but not of field study data with the autonomic symptom threshold during experimental hypoglycemia. *Diabetes Care* 2000; 23:529-32.
52. Jansá M, Giménez M, Salmero M, Vidal M, Conget I, Galindo M, Levy I, Esmatías E. Validación en lengua castellana del cuestionario de percepción de hipoglucemia Clarke. *Av Diab* 2011; 27:24-25.
53. Chico A, Vidal-Rios P, Subirá M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized 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(2):1153-1157.
54. Weber KK, et al. High frequency of unrecognized hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes is discovered by continuous glucose monitoring. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115:491-494.

55. Mc Coy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, et al. Increase mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012; 35:1897-1901.
56. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010; 363:1410-1418.
57. Lu CL, Shen HN, Hu SC, et al. A population-based study of all-cause mortality and cardiovascular disease in association with prior history of hypoglycemia among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39:1571-1578.
58. Gogitidze Joy N, Hedrington MS, Briscoe VJ, et al. Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care* 2010; 33:1529-1535.
59. Anrte MT, Carreira M, Machado A, et al. Identification of risk factors for suffering fear of hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus patients. *Scand J Psychol* 2014; 55:554-557.
60. Schnell O, Erbach M. Impact of a reduced error range of SMBG in insulin-treated patients in Germany. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8:479-482.
61. Szadkowska A, Czerwiska K, Pietrzak I, et al. Hypoglycaemia unawareness in patients with type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2018; 24(3):126-134.
62. Gold A, Pearson D. Hypoglycaemia in pregnancy. In: Frier B, Fisher M Eds. *Hypoglycaemia in clinical diabetes*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2007:217-237.
63. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301:1565-1572.
64. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial *Diabetes Care* 2012; 35:787-793.
65. Gonder-Frederick LA, Zrebiec JF, Bauchowitz AU, et al. Cognitive function is disrupted by both hypo- and hyperglycemia in school-aged children with type 1 diabetes: a field study. *Diabetes Care* 2009; 32:1001-1006.
66. Martyn-Nemeth P, Farabi SS, Mihailescu D, et al. Fear of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: impact of therapeutic advances and strategies for prevention - a review. *J Diabetes and Its Complications* 2016; 30:167-177.
67. Sakane N, Kotani K, Tsuzaki K, et al. Fear of hypoglycemia and its determinants in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2015; 6:567-570.
68. Potter J, Clarke P, Gale E, et al. Insulin-induced hypoglycaemia in an accident and emergency department: the tip of an iceberg? *BMJ (Clin Res Ed)* 1982; 285:1180-2.
69. Kerr D, Macdonald I, Heller S, et al. Alcohol causes hypoglycaemic unawareness in healthy volunteers and patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1990; 33:216-21.
70. Robinson A, Parkin H Macdonald I, et al. Physiological response to postural change during mild hypoglycaemia in patients with IDDM. *Diabetologia* 1994; 37:1241-1250.
71. Banarer S, Cryer P. Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes: reduced awakening from sleep during hypoglycemia. *Diabetes* 2003; 52:1195-203.
72. Jones T, Porter P, Sherwin R, et al. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med* 1998; 338:1657-62.
73. Scheltes B, Jauch-hara K, Gais S, et al. Defective awakening response to nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *PLoS Med* 2007; 4(2):e69.
74. Cox D, Gonder-Frederick L, Kovatchev B, et al. Progressive hypoglycemia's impact in driving simulation performance. Occurrence, awareness and correction. *Diabetes Care* 2000; 23:163-70.
75. Pohl J, Frenzel G, Kerner W, et al. Acute stress modulates symptom awareness and hormonal counterregulation during insulin-induced hypoglycemia in healthy individuals. *Int J Behav Med* 1995; 5:89-105.
76. Jacobson AM, Mesen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007; 356:1842-52.
77. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301:1565-1572.
78. Hepburn D, Patrick A, Brash H, Thomson I, Frier B. Hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes: a lower plasma glucose is required to stimulate sympatho-adrenal activation. *Diabet Med* 1991; 8:934-45.
79. Gold A, MacLeod K, Deary I, Frier B. Hypoglycemia-induced cognitive dysfunction in diabetes mellitus: effect of hypoglycemia unawareness. *Physiol Behav* 1995; 58:501-11.
80. Reno CM, Litvin M, Clark AL, Fisher SJ. Defective counterregulation and hypoglycemia unawareness in diabetes: mechanisms and emerging treatments. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42(1):15-38.
81. Quílez-Llopiz P, Reig García-Galbis M. Control glucémico a través del ejercicio físico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática. *Nutr Hosp*. 2015; 31(4):1465-1472.
82. Mao Y, Wen S, Zhou M, Zhu S, Zhou L. The hypoglycemia associated autonomic failure triggered by exercise in patients with "brittle" diabetes and the strategy for prevention. *Endocr J* 2019; 66(9):753-762.
83. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317(4):371-378.
84. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10057):2254-2263.
85. Šoupal J, Petruželková L, Grunberger G, et al. Glycemic outcomes in adults with T1D are impacted more by continuous glucose monitoring than by insulin delivery method: 3 years of follow-up from the COMISAIR Study. *Diabetes Care* 2020; 43(1):37-43.
86. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10128):1367-1377.
87. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369(3):224-232.
88. Weisman A, Bai JW, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(7): 501-512.
89. Beato-Víborá PI, Gallego-Gamero F, Lázaro-Martín L, Romero Pérez Ma del Mar Arroyo-Díez FJ. Prospective analysis of the impact of commercialized hybrid closed-loop system on glycaemic control, glycaemic variability and patient-related outcomes in children and adults: a focus on superiority over predictive low glucose suspend technology. *Diabetes Technol Ther* 2020 Dec; 22(12):912-919. DOI: 10.1089/dia.2019.0400.
90. Petrovski G, Al Khalaf F, Campbel J, Umer F, Almajaly D, Hamdan N, Hussain K. One year experience of hybrid closed loop system in children and adolescents with type 1 diabetes previously treated with multiple daily injections: drivers to successful outcomes *Acta Diabetologica* 2021 Feb; 58(2):207-213.
91. Litwak LE, Querzoli I, Musso C, Dain A, Houssay S, Proietti A, Costa Gil JE. Monitoreo continuo de glucosa. Utilidad e indicaciones. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2019; 79: 44-52.
92. Rickels MR, Robertson RP. Pancreatic islet transplantation in humans: Recent progress and future directions. *Endocrine Reviews* 2019; 40(2):631-668.