

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Hipoglucemia: prevención de complicaciones sistémicas

VÁZQUEZ SILVA, JOSÉ LUIS¹
OLMOS GRANADOS, HÉCTOR MANUEL¹
BONILLA QUEZADA, ISAAC²

RESUMEN

La hipoglucemia grave se define como una disminución de la glucosa en sangre por debajo de 54 mg/dl que se manifiesta con alteración mental y/o del funcionamiento físico, que obliga a la persona a requerir asistencia médica. La fisiopatología comprende una serie de respuestas contrarreguladoras al descenso de la glucemia, que incluyen descenso de secreción de insulina, liberación de glucagón y catecolaminas; si estas respuestas no son suficientes, se secretan cortisol y hormona del crecimiento en un lapso de horas. Sin embargo, se ha estudiado que, en personas con episodios de hipoglucemia grave, estas respuestas no son reconocidas por el sistema nervioso central y la glucosa desciende drásticamente, provocando liberación de lactato y glutamato, que causan lesión neuronal. Las manifestaciones clínicas pueden ser tan inespecíficas como fatiga y confusión, hasta convulsiones, coma y/o la muerte. El tratamiento consiste en administrar glucosa o glucagón y es importante que se dé un manejo óptimo, ya que, de no hacerlo, las complicaciones pueden ser graves.

PALABRAS CLAVE: hipoglucemia, diabetes, respuesta cerebral, complicaciones

ABSTRACT

Severe hypoglycemia is defined as a decrease in blood glucose below 54 mg/dl, which manifests with mental and/or physical dysfunction, requiring the person to seek medical assistance. The pathophysiology includes a series of counter-regulatory responses to the decrease in blood glucose, such as decreased insulin secretion, and the release of glucagon and catecholamines. If these responses are insufficient, cortisol and growth hormone are secreted within hours. However, studies have shown that in people with episodes of severe hypoglycemia, these responses are not recognized by the central nervous system, leading to a drastic drop in glucose levels. This results in the release of lactate and glutamate, which cause neuronal injury. Clinical manifestations can range from nonspecific symptoms like fatigue and confusion to seizures, coma, and/or death. Treatment involves administering glucose or glucagon, and it is crucial that management is optimal, as failure to do so can result in serious complications.

KEY WORDS: hypoglycemia, diabetes, cerebral response, complications

¹ Universidad Autónoma de Ciudad Juárez

² Medicina de Urgencias, Hospital General de Zona 33, Instituto Mexicano del Seguro Social; Terapia Intensiva, Hospital Central

CORRESPONDENCIA:

José Luis Vázquez Silva
+ 52 65 6362 4696
al183824@alumnos.uacj.mx

INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia, según la Asociación Americana de Diabetes (ADA), es una condición clínica que se caracteriza por concentraciones bajas de glucosa en sangre menores a 70 mg/dL. A su vez, un evento hipoglucémico grave o clínicamente importante se define como la disminución del nivel de glucosa en sangre por debajo de 54 mg/dL, que se acompaña típicamente de alteraciones en el estado físico y mental del paciente que, además, requiere de asistencia médica o de otra persona para poder lograr una recuperación¹.

La hipoglucemia grave representa una entidad clínica importante y de atención prioritaria debido a la magnitud y rápido desarrollo de complicaciones, tales como: disfunción cognitiva, demencia, complicaciones cardiovasculares (insuficiencia cardíaca y muerte súbita) y desenlaces como la muerte debido a su sintomatología y repentina aparición^{2,3,4}.

Existe un gran número de factores de riesgo relacionados a la aparición de hipoglucemia, todos ellos clasificados en primarios o secundarios en función de si la hipoglucemia fue o no intrahospitalaria. Sin embargo, el común denominador de la aparición de hipoglucemia es la diabetes y, por consiguiente, el uso de insulina como tratamiento. Se tiene como estadística que hasta el 90% de los pacientes tratados con insulina han sufrido por lo menos un evento hipoglucémico en su vida^{5,6}.

El objetivo de esta revisión es describir el tratamiento de un evento hipoglucémico grave, teniendo en cuenta las características del evento agudo y los factores asociados para su aparición. Todo con el propósito de resaltar la responsabilidad clínica para la prevención de eventos posteriores en las personas que viven con diabetes.

FISIOPATOLOGÍA

Cuando los niveles séricos de glucosa descienden se desatan mecanismos fisiológicos, bioquímicos y biológicos, con el fin de restablecer los valores glucémicos necesarios para el funcionamiento celular y el metabolismo de manera normal, por encima de 70 mg/dl. A manera de resumen, la respuesta inicial es la disminución de insulina por las células beta pancreáticas, sin embargo, si el descenso de la glucemia

continúa, se desencadenan procesos bioquímicos para utilizar las reservas de glucosa o la generación de nuevas fuentes de energía como la glucogenólisis y gluconeogénesis⁷.

En primer lugar, a valores aún fisiológicos de glucemia (70-80 mg/dl) disminuye la secreción de insulina. Esto se debe a dos mecanismos: el primero, conforme descienden los valores de glucemia, el cerebro tiene la capacidad de detectar el estado glucémico a través de fibras sensoriales primarias que inervan los órganos periféricos (entre ellos el páncreas e hígado) y la detección intrínseca de los niveles de glucosa dentro del cerebro por neuronas sensoras de glucosa, ayudan a disminuir la estimulación sobre las células beta y la estimulación neural sobre el páncreas, ya que este está inervado por fibras simpáticas y parasimpáticas, siendo la estimulación simpática y el bloqueo parasimpático lo que reduce la secreción por parte de estas células. La hipoglucemia, además, reduce la captación de glucosa en tejidos sensibles a la insulina, como el hígado, músculos y tejido adiposo, revirtiendo la inhibición de la glucogenólisis y la gluconeogénesis⁸.

Si el descenso persiste (umbral de 64-74 mg/dl), la segunda respuesta contrarreguladora es el aumento en la secreción de glucagón, mediado también por las terminaciones neuronales en el páncreas. El glucagón tiene efecto principalmente en el hígado, promoviendo el uso de reservas de glucógeno (glucogenólisis) y síntesis de la glucosa (gluconeogénesis), además de que inhibe la captación hepática de glucosa.

El tercer mecanismo contra regulador que se presenta es la liberación de catecolaminas, cuando los niveles caen a umbrales de 55-68 mg/dl. Esto a través de la estimulación de regiones del sistema nervioso central (SNC), como la médula ventrolateral rostral (RVLM) y en zonas del hipotálamo como el núcleo hipotalámico paraventricular (PVH) y el núcleo ventromedial (VMH). La epinefrina, uno de los principales neurotransmisores involucrados, tiene como objetivos aumentar la gluconeogénesis y glucogenólisis, así como la lipólisis para producir ácidos grasos libres, como fuente de energía alterna en tejidos periféricos. Cuando un individuo experimenta varios episodios de hipoglucemia en un corto período de tiempo, la liberación de catecolaminas puede no ocurrir antes del inicio de la neuroglucopenia.

Finalmente, ante una hipoglucemia prolongada que se encuentre por debajo de los 66 mg/dl se secretan cortisol y hormona del crecimiento (GH), pero sus efectos no son notorios dada su liberación que conlleva un periodo lento (de horas). La GH es estimulada por la hormona reguladora de la GH, liberada por las células arqueadas del hipotálamo, que se estimulan ante la hipoglucemia; mientras que el cortisol es secretado en la corteza suprarrenal en respuesta a la hormona adrenocorticotropa (ACTH) producida en la hipófisis. Tanto el cortisol como la GH aumentan la gluconeogénesis hepática y la producción de cuerpos cetónicos como energía alternativa, reduce la absorción de insulina por los tejidos y promueve la lipólisis. El efecto de estas dos tarda horas en aparecer y su objetivo es mantener los niveles de glucosa, sin embargo, no ayudan a alcanzar la euglucemia^{8,9}.

RESPUESTA CEREBRAL

La glucosa es la fuente de energía para las neuronas en condiciones normales. El cerebro no puede sintetizar glucosa, por lo que requiere un abastecimiento constante de la misma. Al presentarse la hipoglucemia, se estimulan las regiones sensibles a glucosa en el sistema nervioso, principalmente en el hipotálamo (PVH y VMH) que, al detectar la baja de glucosa, aumentan el flujo sanguíneo cerebral como primer mecanismo de respuesta para aumentar el aporte de sustrato energético y la liberación de hormonas contrarreguladoras como la epinefrina y glucagón, lo que precede a la manifestación de síntomas¹⁰.

El paso de la glucosa al sistema nervioso central se da a través de dos canales transportadores: los GLUT-1, localizados en la barrera hematoencefálica que permiten la entrada de glucosa a las células gliales, y los GLUT-3, encontrados en las neuronas. Ante situaciones que requieren mayor demanda de glucosa, como lo es la hipoglucemia, se da una sobreexpresión de los GLUT-3, principalmente. El mayor flujo cerebral en conjunto con la expresión de GLUT-3, ayudan a mantener las funciones cognitivas, pero enmascara la evolución de la hipoglucemia y los síntomas pueden pasar inadvertidos en etapas tempranas^{11,12}. Sin embargo, en casos de hipoglucemia grave, se utiliza el lactato como sustrato energético alternativo. El lactato genera el *efecto Warburg*, en el que el lactato producido en los astrocitos pasa a través de canales de monocarboxilato (MCT) a

las células adyacentes, para ser utilizado, y disminuye la necesidad de empleo de glucosa. Estos MCT son un sistema de entrada y salida de lactato entre el plasma y el tejido neuronal, y una vez transportado el lactato, sirve como combustible metabólico, ya que el lactato a través de la lactato deshidrogenasa se convierte en piruvato, para ahora como piruvato ser parte de la vía de los ácidos tricarbónicos, teniendo como resultado la obtención de energía para el mantenimiento de las funciones neuronales¹³.

Si la hipoglucemia se mantiene, se ha reportado que se activan neurotransmisores excitadores como el glutamato, que es capturado al interior de la neurona presináptica dependiendo del sodio, provocando a su vez despolarización de la misma, alterando la concentración iónica liberando calcio. Esta liberación de calcio produce, a su vez, mayor concentración de glutamato, el cual, al acumularse, tiene efectos neurotóxicos, que conllevan a la manifestación de síntomas neuroglucopénicos. La suma de todos estos efectos tóxicos con la consecuente privación de glucosa da como resultado la muerte neuronal, que comienza a partir de los 15 minutos^{14, 15}.

CLASIFICACIÓN

La Asociación Americana de Diabetes, en sus guías clínicas sobre estándares de cuidado en diabetes propone una clasificación para la hipoglucemia en base a la concentración de glucosa en sangre:

Nivel 1: Glucosa <70 mg/dl (3.9 mmol/L) y \geq 54 mg/dl (3.0 mmol/L)

Nivel 2: Glucosa < 54 mg/dl (3.0 mmol/L)

Nivel 3: definido como un evento severo caracterizado por alteración mental y/o del funcionamiento físico que requiere asistencia de otra persona para recuperarse.

De presentarse un paciente con nivel 2 de hipoglucemia, pero sin síntomas acompañantes, la ADA lo define como hipoglucemia inadvertida¹.

Se considera el nivel 2 (<54 mg/dl) como el límite en el cual inician los síntomas adrenérgicos y neuroglucopénicos que requieren acción inmediata. Sin

embargo, en una declaración conjunta de la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes se menciona que los umbrales glucémicos para el inicio de la respuesta hipoglucémica varían en función del individuo, la recurrencia de hipoglucemias y de la hemoglobina glicosilada HbA1c. Es por ello que el Grupo Internacional de Estudio de Hipoglucemia resalta la importancia de registrar y reportar niveles de concentración de glucosa plasmática <54 mg/dl (<3.0 mmol/l) y <50 mg/dl (<2.8 mmol/l) detectados por el automonitoreo glucémico o exámenes de laboratorio debido al riesgo que significan a corto y largo plazo para el individuo¹⁶.

Como ejemplo tenemos que la aparición de un evento hipoglucémico puede estar íntimamente relacionado con el aumento de riesgo cardiovascular como lo menciona la Asociación Americana de Diabetes en su estudio *Hipoglucemia grave, estructura y función cardíaca y riesgo de eventos cardiovasculares en adultos mayores con diabetes*, en donde sus resultados muestran una relación entre los antecedentes de hipoglucemia grave con cambios funcionales del corazón (fracción de eyección más baja, una mayor masa y tamaño de la cámara del ventrículo izquierdo, y un deterioro del llenado del mismo), un mayor riesgo de futuros eventos cardiovasculares y aumento de mortalidad en general²⁹.

La hipoglucemia de manera aguda provoca una respuesta de estrés que busca corregir la caída de la glucosa. Como se mencionó en el apartado destinado a la fisiopatología, esta respuesta va a estar mediada primordialmente por la caída de la secreción de insulina y la estimulación del glucagón pancreático, que tienen como propósito común la estimulación de glucosa endógena hepática¹⁷.

Un cuadro hipoglucémico cursa con una serie de manifestaciones clínicas que pueden llegar a ser variadas en proporción al paciente y su experiencia glucémica. Dichas manifestaciones se pueden dividir en dos tipos: autónomos y neuro glucogénicas.

La respuesta autónoma, a su vez, se divide en síntomas adrenérgicos (palpitaciones, temblor, ansiedad, miedo) y colinérgicos (sudoración, hambre y parestesias). Los síntomas de la glucopenia neurológica abarcan la respuesta central de la hipoglucemia grave: cambios conductuales, confusión, fatiga, convulsiones, pérdida de la consciencia y, si la hipoglucemia grave es

prolongada, puede llegar a causar estado de coma y muerte¹⁸.

En un estudio realizado por Bisgard y colaboradores en el año 2020, se demostró que un episodio glucémico previo puede disminuir o alterar la respuesta contrarreguladora a la hipoglucemia actual aún esta sea mantenida por un mayor periodo de tiempo. A su vez, la Asociación Americana de Diabetes en su estudio *HypoCOMPASS* demostró que en pacientes con eventos hipoglucémicos previos disminuye la consciencia a la hipoglucemia y disminuye las probabilidades de una buena conclusión o resolución de esta debido a una insuficiencia de las respuestas contrarreguladoras mencionadas en la fisiopatología¹⁹.

En las guías *Estándares para el cuidado de la diabetes* de la ADA se explica el riesgo de hipoglucemia dependiendo del tipo de fármaco oral o insulina para tratar la diabetes. De lo anterior, se resaltan las sulfonilureas (como la gliburida y glipizida) como el grupo con mayor riesgo de causar hipoglucemia y a las dosificaciones diarias inyectadas de insulina humana y sus análogos¹.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la hipoglucemia depende básicamente de los aspectos clínicos, considerando que en la mayoría de los casos los pacientes presentan manifestaciones clínicas asociadas a los niveles de glucosa, tal como se mencionó anteriormente. La presentación clásica de hipoglucemia se detecta mediante la triada de Whipple, que incluye:

1. Síntomas neuroglucopénicos: alteración de la consciencia, convulsiones, estupor y coma.
2. Baja concentración de glucosa en plasma.
3. Resolución de síntomas al corregir los bajos niveles de glucosa (20).

El riesgo de hipoglucemia es mayor en pacientes con diabetes, debido al tratamiento que llevan con hipoglucemiantes, sin embargo, existen otras causas que pueden provocar hipoglucemia²¹, como las que se muestran en la **tabla 1**.

PACIENTES CON DIABETES

Dosis elevada de insulina y fármacos hipoglucemiantes (sulfonilureas y glinidas)

Ingesta disminuida de carbohidratos

Omisión de comidas

Ejercicios prolongados sin aporte carbohidratos, aunado a uso de fármacos hipoglucemiantes

Alcohol (agotamiento de glucógeno)

Insuficiencia renal, cardíaca, hepática

Vejez

Hospitalizaciones

PACIENTES SIN DIABETES

Fármacos: cibenzolina, pentamidina, quinina, indometacina

Enfermedad crítica: insuficiencia renal, hepática, cardíaca, sepsis, inanición

Deficiencia hormonal: cortisol, GH, glucagón, epinefrina

Tumor de células no insulares

Hiperinsulinismo endógeno: insulinoma, cirugía post bypass gástrico

Hipoglucemia autoinmune: anticuerpos contra insulina o receptor de insulina

Infancia y niñez: prematuros, lactante con madre diabética

Síndrome de Wiedemann

Tabla 1. Causas de hipoglucemia en pacientes con y sin diabetes

En el contexto de la hipoglucemia grave, esta es más frecuente en pacientes con episodios repetitivos de hipoglucemia por mal manejo de la insulina, lo que lleva a respuestas contrarreguladoras alteradas y, como consecuencia, no tienen manifestaciones clínicas de inicio, pudiendo pasando inadvertidas, siendo ya evidente hasta que se manifiesta por cuadros más graves, como pérdida de la conciencia y coma⁹. Esto se conoce como pérdida de la conciencia de la hipoglucemia, y para su diagnóstico se emplea el cuestionario de Clarke, determinando así el riesgo de sufrir episodios severos.

El cuestionario de Clarke consta de 8 preguntas que puntúan de 0 a 7 puntos calificados como "Normal (PN)" o "Reducido (PR)", evaluando episodios recurrentes de hipoglucemia grave y clínicamente significativos. Se interroga al paciente sobre si percibió o no los síntomas, qué tan frecuente los ha manifestado y el umbral de glucemia medido, respondiendo si percibió los síntomas, o si estos han pasado inadvertidos hasta que tiene manifestaciones neurológicas, lo que indicaría una conciencia reducida de la hipoglucemia. En la **tabla 2** se resumen las puntuaciones del cuestionario, donde se observa que, a partir de 4 puntos PR, se estipula la pérdida de conciencia de la hipoglucemia, por lo que se deben tomar medidas preventivas, como ajustes del tratamiento hipoglucemiante y educación al paciente²².

3 o menos puntos PR: percepción normal de la hipoglucemia

4 o más puntos PR: percepción reducida de la hipoglucemia

Tabla 2. Pérdida de conciencia de la hipoglucemia, con base en cuestionario Clarke.

TRATAMIENTO

El tratamiento de un evento hipoglucémico depende de muchos factores y situaciones en relación con el paciente, tales como: nivel del estado de alerta, recurrencia de los eventos hipoglucemia, tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina, así como otros factores a tener en cuenta⁵.

En esta revisión hacemos énfasis en el tratamiento de un evento hipoglucémico agudo severo. Sin embargo, es importante mencionar que, según las guías clínicas para los cuidados estándar de la diabetes, el tratamiento de la hipoglucemia cerca de los valores de corte nivel 1, es la ingesta de carbohidratos de acción rápida o refinados de sabor dulce, 15 - 20 gramos aproximadamente (3 cucharadas de azúcar disueltas en agua, medio vaso de jugo de naranja o 15 a 20 gr de tabletas de glucosa). La respuesta glucémica aguda va a estar relacionada con más fuerza al contenido de glucosa que al carbohidrato como tal. Después de haber ingerido la cantidad recomendada de glucosa, se sugiere hacer monitorización de la glucosa 15 minutos posteriores y si la hipoglucemia se mantiene, repetir el tratamiento¹.

El tratamiento para la hipoglucemia grave, como ya se mencionó, depende del nivel de consciencia y cooperación del paciente, por lo que en pacientes con un bajo nivel de consciencia o pacientes inconscientes se requiere el tratamiento parenteral con soluciones glucosadas. En México se utilizan soluciones glucosadas al 50% (una solución al 50% contiene 25 gramos de glucosa en 50 ml). De igual manera se realiza la monitorización del paciente y, si no se tiene mejoría, puede repetirse. En el tratamiento parenteral, la respuesta glucémica es transitoria, por lo que se requiere que el paciente consuma carbohidratos de acción prolongada o de lenta absorción al recuperar la consciencia. Ahora bien, la hipoglucemia puede variar en duración dependiendo del factor causa, por lo que se debe dar asistencia y observación hospitalaria si el caso lo requiere (por ejemplo, una intoxicación por sulfonilureas)²³.

Otra de las opciones a tener en cuenta para el manejo de un evento hipoglucémico severo es la administración de glucagón por vía SC, IV, IM e incluso existen algunas presentaciones intranasales que son de ayuda para mantener la seguridad tanto del paciente como del personal. Una de las características del glucagón es que puede ser administrado tanto por personal de salud y por los familiares o personas asociadas al paciente que tengan información de posibles hipoglucemias recurrentes en el paciente. La aplicación de glucagón SC, IV e IM suele ser en dosis de 1 mg, teniendo en cuenta sus posibles efectos secundarios como náusea y/o vómito^{2,23}.

Es importante resaltar que el tratamiento con glucagón, según la ADA, está indicado para los pacientes con recurrencia de eventos hipoglucémicos, sin embargo, consideramos importante mencionar que puede ser una opción para el rescate del paciente tanto en ámbito hospitalario como en los lugares en los que el paciente se desenvuelve debido a sus distintas presentaciones de aplicación. Se debe considerar que, en México, el glucagón es un fármaco de difícil acceso debido a su alto costo efectivo (alrededor de mil pesos mexicanos) y poca disponibilidad en el país^{1,2,30}.

Algunas opciones, tal es el caso del dasiglucagón, siguen en fases de estudio, pero su eficacia ha sido demostrada debido a que es la primera presentación de glucagón con formulación acuosa lista para ser aplicada por medio

de un autoinyector, dando buenos resultados para la recuperación de la glucosa basal, como es representado en el artículo elaborado por Pieber y col.²⁴.

De igual manera, posterior a la resolución del evento hipoglucémico se debe hacer énfasis en la educación del paciente en cuanto a manejo alimenticio, hábitos, dosis y uso de fármacos según sea el caso. La prevención de posteriores eventos toma un papel fundamental dentro de la educación y monitorización del paciente debido a que la respuesta contrarreguladora autonómica puede restaurarse con la prevención rigurosa y un control estricto de los valores glucémicos; según la ADA, las complicaciones[A5] cardiovasculares y neurológicas de la hipoglucemia son más recurrentes en pacientes con hipoglucemias graves recurrentes^{5,6,19}.

Se ha encontrado que el automonitoreo glucémico tiene resultados positivos en cuanto reducción de eventos hipoglucémicos y otros factores asociados a la diabetes como la hemoglobina glicosilada¹.

COMPLICACIONES

Existen complicaciones cardiovasculares como enfermedad aterosclerótica, pero se hace énfasis a las relacionadas con el sistema nervioso central por episodios recurrentes de hipoglucemia grave. Entre estas se encuentran:

- Encefalopatía hipoglucémica: coma o estupor con niveles de glucosa por debajo de 50 mg/dl que persisten por más de 24 horas, a pesar de haber normalizado anteriormente la glucemia. Rara pero potencialmente grave²⁵.
- Demencia: la hipoglucemia grave aumenta modestamente el riesgo de demencia, además de, entre más temprano sean los episodios hipoglucémicos, se resalta el riesgo de demencia posterior²⁶.
- Daño cerebral: en pacientes que evolucionan a pérdida de la consciencia sobre la hipoglucemia, es mayor el riesgo de pérdida de materia gris en comparación con los pacientes sin alteración de la consciencia de la hipoglucemia. Esta reducción de la materia gris y áreas de superficie cortical se da principalmente en las regiones frontal y parietal²⁷.
- Cardiovascular: se ha observado que pacientes con hipoglucemias graves tienen mayor riesgo de lesión miocárdica y, por lo tanto, insuficiencia

cardiaca, atribuyéndose diversos mecanismos, como arritmias cardíacas, isquemia miocárdica, disfunción endotelial dado que la hipoglucemia activa y moviliza neutrófilos generando una respuesta inflamatoria, así como agregación plaquetaria. Todos estos cambios pueden promover la coagulación intravascular y la trombosis y estimular el desarrollo de isquemia tisular²⁹.

CONCLUSIONES

Se debe de prestar especial atención en los pacientes que ingresen a la unidad de urgencias con datos de deterioro neurológico, tales como somnolencia o pérdida de conciencia, y dentro de las primeras medidas, realizar una cuantificación de la glucemia para identificar los casos de hipoglucemia, sospechando de esta mayormente en pacientes con diagnóstico de diabetes y que estén en tratamiento con hipoglucemiantes orales y/o insulina.

El tratamiento consiste en administrar glucosa o glucagón de manera inmediata, para evitar la progresión del daño neurológico causado por la secreción de glutamato y la utilización de lactato en ausencia de glucosa. Una vez estabilizado el paciente, existen herramientas para detectar la posibilidad de futuros episodios de hipoglucemia, tales como el cuestionario de Clarke, y realizar un manejo multidisciplinario con el médico de consulta externa para corregir la dosis de hipoglucemiantes o de insulina en caso de ser requerido e identificar conductas de riesgo que generan los episodios. En caso de no tener conductas de riesgo o que las dosis sean correctas, realizar una adecuada anamnesis para identificar enfermedades subyacentes que causan la hipoglucemia, así como fomentar el automonitoreo glucémico para la prevención de futuros eventos y sus complicaciones.

REFERENCIAS

1. Nuha A, Grazia A, Vanita R et al. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*, 2023; 46(S1): S97–S110.
2. Giménez M, Khunti K, Matsuhisa M et al. Systematic Literature Review and Indirect Treatment Comparison of Three Ready-to-Use Glucagon Treatments for Severe Hypoglycemia. *Diabetes Ther*, 2023; 14: 1757–1769.
3. Atkin A, Moin A, Nandakumar M et al. Impact of severe hypoglycemia on the heat shock and related protein response. *Sci Rep*, 2021; 11(17057): 1-13.
4. Echouffo J, Kaze A, Fonarow G et al. Severe Hypoglycemia and Incident Heart Failure Among Adults With Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021; 107(3): e955-e962.
5. Pratiwi C, Mokoagow MI, Made Kshanti IA, Soewondo P. The risk factors of inpatient hypoglycemia: A systematic review. *Heliyon* vol. 6,5 e03913. 2020
6. Lankrew T, Gelaw B, Tefera B. Hypoglycemia prevention practice and associated factors among diabetes mellitus patients in Ethiopia: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2022; 17(11): 1-16.
7. Nakhleh A, Shehadeh N. Hypoglycemia in diabetes: An update on pathophysiology, treatment, and prevention. *World J Diabetes*, 2021; 12(12): 2036-2049.
8. Stanley S, Moheet A, Seaquist E. Central Mechanisms of Glucose Sensing and Counterregulation in Defense of Hypoglycemia. *Endocrine reviews*, 2019; 40(3): 768–788.
9. Sankar A, Khodai T, McNeilly A et al. Experimental Models of Impaired Hypoglycaemia-Associated Counter-Regulation. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2020; 31(9): 691-703.
10. McManus R, Ioussoufovitch S, Froats E et al. Dynamic response of cerebral blood flow to insulin-induced hypoglycemia. *Sci Rep*, 2020; 10(21300): 1-10.
11. Kann O. Lactate as a supplemental fuel for synaptic transmission and neuronal network oscillations: Potentials and limitations. *Journal of Neurochemistry*, 2023; 00:1–24.
12. Singh A, Kumar N, Agrawal A. Neuroglycopenia: common etiologies, clinical characteristics, and management. *Ro J Neurol*, 2022; 21(1): 5-9.
13. Roosenberb F, Veliz J, Ortega V et al. Hiperwarburgismo: la “hipoglucemia feliz” de los pacientes oncológicos: Revisión narrativa. *Rev Oncol Ecu*, 2022; 32(3): 334-342.
14. Mahmoud S, Gharagozloo M, Simard C et al. Astrocytes Maintain Glutamate Homeostasis in

- the CNS by Controlling the Balance between Glutamate Uptake and Release. *Cells*, 2019; 8(2): 1-27.
15. Martínez A, Alvarado A, González E et al. Hypoglycemia and Brain: The Effect of Energy Loss on Neurons. *Basics of Hypoglycemia*, 2022: 1-23.
 16. International Hypoglycaemia 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: 155–157.
 17. Amiel S. The consequences of hypoglycaemia. *Diabetología*, 2021; 64: 963–970.
 18. Fauci A, Braunwald E, Kasper D et al. Harrison. Principios de medicina interna. *McGraw Hill*, 2009. 17ª. Ed.
 19. Bisgaard M, Stoy J, Fibiger N et al. A Human Randomized Controlled Trial Comparing Metabolic Responses to Single and Repeated Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2020; 105(12): e4699–e4711.
 20. Loeb T, Ozguler A, Baer G et al. The pathophysiology of “happy” hypoglycemia. *International Journal of Emergency Medicine*, 2021; 14(1): 1-4.
 21. Muneer M. Hypoglycaemia. *Diabetes: from Research to Clinical Practice. Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2020; 1307: 43-69.
 22. Stefenon P, Marques A, Seminotti L et al. Hypoglycemia symptoms and awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: cross-cultural adaptation and validation of the Portuguese version of three questionnaires and evaluation of its risk factors. *Diabetol Metab Syndr*, 2020; 12(15): 1-8.
 23. Gulias A. Manual de terapéutica médica y procedimientos de urgencias. *McGraw Hill*, 2016. 7ª Ed.
 24. Pieber T, Aronson R, Hovelmann U et al. Dasiglucagon—A Next-Generation Glucagon Analog for Rapid and Effective Treatment of Severe Hypoglycemia: Results of Phase 3 Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Diabetes Care*, 2021; 44(6): 1361-1367.
 25. Lee Y, Lee E, Lee S et al. Predictors of consciousness improvement in patients with hypoglycemic encephalopathy. *Front Endocrinol*, 2022; 13(956367): 1-7.
 26. Han E, Han K, Lee B et al. Severe Hypoglycemia Increases Dementia Risk and Related Mortality: A Nationwide, Population-based Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2022; 107(5): e1976–e1986.
 27. Stantononyong N, Sampedro F, Méndez J et al. Structural Gray and White Matter Differences in Patients With Type 1 Diabetes and Impaired Awareness of Hypoglycemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021; 106(2): 450-458.
 28. Faber C, Deem J, Campos C et al. CNS control of the endocrine páncreas. *Diabetología*, 2020; 63(10): 2086–2094.
 29. Echouffo J, Daya N, Lee A et al. Severe Hypoglycemia, Cardiac Structure and Function, and Risk of Cardiovascular Events Among Older Adults With Diabetes. *Diabetes Care*, 2021;44:248–254.
 30. Comisión Federal Para la Protección Contra Riesgos Sanitarios. Listado actualizado de medicamentos de referencia. Curso 2023/2.