

Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

Como prevenir y tratar las hipoglucemias farmacológicas



R. Reyes García^{a,c} y P. Mezquita Raya^{b,c,*}

^a Unidad de Endocrinología, Hospital General Universitario Rafael Méndez, Lorca, Murcia, España

^b Unidad de Endocrinología, Nutrición y Riesgo Vascular, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España

^c Servicio de Endocrinología, Clínica San Pedro, Almería, España

Recibido el 4 de noviembre de 2013; aceptado el 14 de diciembre de 2013

Disponible en Internet el 24 de enero de 2014

PALABRAS CLAVE

Hipoglucemia;
Antidiabéticos;
Diabetes tipo 2

KEYWORDS

Hypoglycemia;
Antidiabetics;
Type 2 diabetes

Resumen Mujer de 58 años con diabetes tipo 2 diagnosticada hace 3 años, en tratamiento con metformina 850 mg cada 12 h y glimepirida 4 mg cada 24 h. Tras iniciar glimepirida hace 9 meses ha incrementado 5 kg su peso habitual, y presenta hipoglucemias frecuentes que han afectado a su capacidad para conducir. Su índice de masa corporal es 35,5 kg/m². Presenta además hipertensión arterial en tratamiento con telmisartán e hidroclorotiazida con adecuado control, e hipercolesterolemia en tratamiento con atorvastatina 40 mg/día. Acude a consulta para revisión, aporta fondo de ojo, con resultado normal y resultados de la analítica que muestra una HbA_{1c} de 7,0%, microalbuminuria negativa, colesterol total 149 mg/dl, HDL colesterol 52 mg/dl, LDL colesterol 98 mg/dl y triglicéridos 123 mg/dl. La tensión arterial es de 129/81 mmHg, no presenta hipotensión ortostática, y la exploración neurológica periférica en miembros inferiores es normal. En resumen, se trata de una paciente joven, con una diabetes tipo 2 y obesidad, sin complicaciones crónicas, y con hipoglucemias frecuentes ¿Cómo deber ser evaluada y tratada esta paciente?

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

How to prevent and treat pharmacological hypoglycemia

Abstract A 58 year-old woman with type 2 diabetes diagnosed 3 years before came to our clinic. Her treatment was metformin 850 mg every 12 hours and glimepiride 4 mg every 24 hours. After the initiation of glimepiride 9 months before her weight has increased 5 kg, and she suffers frequent hypoglycemia which have affected her while driving. Her BMI is 35.5 kg/m². She has a normal eye fund exam. She has hypertension treated with telmisartán and hydrochlorothiazide with adequate control, and also hypercholesterolemia treated with atorvastatin 40 mg every 24 hours. Her blood test shows an HbA_{1c} of 7.0%, normal values of microalbuminuria, total cholesterol 149 mg/dl, HDL cholesterol 52 mg/dl, LDL cholesterol 98 mg/dl and triglycerides

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pmr.csp@gmail.com (P. Mezquita Raya).

123 mg/dl. Her blood pressure is 129/81 mmHg, there was no orthostatic hypotension, and her peripheral neurological examination shows normal results. In summary, our case is a young woman with type 2 diabetes and obesity, without chronic complications and which has frequent hypoglycaemia. How must this woman be evaluated and treated?

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El problema clínico

Un adecuado control glucémico es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de la diabetes por su reconocido efecto en la prevención de complicaciones crónicas microvasculares¹. Conseguir este objetivo desde las fases precoces de la diabetes es prioritario, y en función de esto, en el momento actual se recomienda individualizar el objetivo de control glucémico en función de las características del paciente y de la evolución de la diabetes². Sin embargo, existe una relación inversa entre la intensificación del tratamiento y el riesgo de hipoglucemia, fundamentalmente en caso de tratamiento con sulfonilureas, glinidas y/o insulina³. Así, en pacientes jóvenes, sin enfermedad cardiovascular, y con una corta evolución de la diabetes se recomienda alcanzar un control glucémico estricto, expresado como HbA_{1c} inferior a 6,5%, siempre que esto se consiga sin un incremento del riesgo de hipoglucemia. Por contra, en pacientes mayores con enfermedad cardiovascular y complicaciones microvasculares avanzadas o que presenten hipoglucemias inadvertidas, el control de la glucemia debe ser menos estricto y puede considerarse adecuado un objetivo de HbA_{1c} entre el 7 y el 8%, e incluso mayor del 8% si la esperanza de vida es corta².

La hipoglucemia se define como una situación en la que existe un valor bajo de glucemia plasmática que expone al individuo a un daño potencial⁴. El valor establecido para la definición de hipoglucemia es 70 mg/dl, ya que es el umbral de activación de la respuesta contrarreguladora en individuos sin diabetes y el límite superior a partir del cual se altera la respuesta contrarreguladora a la hipoglucemia⁴. Aunque la definición de hipoglucemia no está exenta de debate, esta es la más ampliamente aceptada. Es necesario además tener en cuenta que el umbral de percepción de la hipoglucemia puede variar, ya que en caso de hipoglucemia recurrente los síntomas de hipoglucemia se producen con valores inferiores de glucemia plasmática, mientras que los pacientes con mal control glucémico crónico pueden experimentar síntomas de hipoglucemia con valores mayores de 70 mg/dl⁴. La clasificación de la hipoglucemia se expone en la [tabla 1](#).

Exposición del problema

La incidencia de hipoglucemia en la diabetes tipo 2 (DM2) varía en función de diferentes factores, y se incrementa a mayor tiempo de evolución y grado de deficiencia de insulina, así como en el caso de tratamiento con secretagogos y/o insulina⁵. Así, en diferentes estudios se ha reportado una incidencia de hipoglucemia que oscila entre 2,5 y 16,4 episodios por paciente y año⁶. En un amplio estudio observacional, la incidencia de hipoglucemia severa

(11,8 episodios/100 pacientes/año) fue parecida en pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) y DM2⁷. Se ha descrito una frecuencia de hipoglucemia grave, 7%, que es similar en pacientes con DM2 tratados con sulfonilureas o insulina, aunque la frecuencia de hipoglucemia no severa fue inferior (39%) en los tratados con sulfonilureas respecto al grupo de insulina (51%)⁵.

A pesar de las diferencias encontradas entre estudios, que pueden explicarse en parte por las diferencias en la definición de hipoglucemia y en el modo de evaluarla, podemos concluir que es un problema importante en pacientes con DM2, especialmente en los tratados con secretagogos y/o insulina. En un reciente estudio realizado en España se ha demostrado una frecuencia de hipoglucemia no severa de 0,35 episodios por paciente y semana en DM2 tratados con insulina basal y fármacos orales, 0,82 en pacientes en tratamiento con insulina bolo-basal y 0,57 en pacientes con DM2 en otros tratamientos insulínicos, lo que corresponde a una frecuencia anual de 18, 42 y 30 episodios, respectivamente⁸.

El impacto sanitario y el coste económico de las hipoglucemias son considerables. El mayor gasto se asocia a las hipoglucemias severas, aunque los costes directos sanitarios descritos en España para un episodio de hipoglucemia severa son muy variables según el estudio y oscilan entre 371 € si se resuelven en Atención Primaria, hasta 3.500 € en el ámbito hospitalario⁹. Un estudio reciente realizado en España muestra que en un 24,4% de las hospitalizaciones en la DM2 corresponden a hipoglucemia¹⁰. Las hipoglucemias no severas tienen un menor impacto económico, y su coste medio se estima entre 30 y 35 €¹¹. Sin embargo, por su mayor frecuencia también tienen una repercusión significativa como consecuencia de cambios en la medicación, incremento del consumo de tiras reactivas, incremento de las visitas a enfermería, mayor necesidad de educación sanitaria y absentismo laboral¹¹.

Diagnóstico y tratamiento

Para el diagnóstico y tratamiento de la hipoglucemia es necesaria la automonitorización de la glucemia capilar (AMGC). En caso de no disponer de glucómetro para comprobar la presencia de hipoglucemia, ante la presencia de síntomas compatibles se recomienda tratar como si fuera una hipoglucemia administrando 15g de glucosa o equivalente ([tabla 2](#)). A los 15 min es necesario comprobar la glucemia y repetir el tratamiento si persisten valores inferiores a 70 mg/dl. Cuando se alcancen valores mayores de 70 mg/dl se recomienda realizar una ingesta de hidratos de carbono para prevenir una nueva hipoglucemia¹².

Teniendo en cuenta esto, los pacientes tratados con fármacos que conlleven incremento del riesgo de hipoglucemia

Tabla 1 Clasificación de la hipoglucemia

Hipoglucemia severa	Requiere intervención de otra persona para su corrección
Hipoglucemia documentada sintomática	Síntomas típicos de hipoglucemia acompañados de una medición de glucemia capilar inferior a 70 mg/dl
Hipoglucemia asintomática	Medición de glucemia capilar inferior a 70 mg/dl sin síntomas típicos de hipoglucemia
Hipoglucemia sintomática probable	Síntomas típicos de hipoglucemia sin que se disponga de medición de glucemia capilar, pero que se supone corresponden a valores de glucemia menores de 70 mg/dl
Seudohipoglucemia	Síntomas de hipoglucemia con valores de glucemia capilar mayores de 70 mg/dl

Fuente: adaptado de Seaquist et al.⁴.

Tabla 2 Tratamiento de la hipoglucemia

Opciones para el tratamiento de la hipoglucemia:
15 g de glucosa (3 tabletas de 5 g o equivalente) ^a
2 sobres o 3 cucharillas de postre de azúcar disueltas en agua
175 ml de zumo o refresco
15 ml (una cucharada sopera) de miel
Un vaso de leche
Una pieza de fruta
3 galletas

Fuente: adaptado de Mezquita-Raya et al.¹².

^a Esta opción es preferible ya que resuelve los síntomas con mayor rapidez.

deberían disponer de glucómetro, tiras reactivas y formación acerca del tratamiento de la hipoglucemia. En el momento actual se recomienda evaluar el riesgo de hipoglucemia en cada visita de aquellos pacientes tratados con insulina y/o sulfonilureas o repaglinida mediante cuestionarios sencillos que el paciente puede realizar antes de entrar a la consulta⁴. Las recomendaciones acerca de la frecuencia de AMGC, en función de la situación y el tratamiento antidiabético utilizado, están recogidas en un documento de consenso de la Sociedad Española de Diabetes¹³.

El riesgo de hipoglucemia difiere según el mecanismo de acción de los fármacos antidiabéticos. El tratamiento con metformina conlleva un muy bajo riesgo de hipoglucemia cuando se usa en monoterapia y que es inferior al 0,3% por año³. En una revisión sistemática, el riesgo de hipoglucemia para inhibidores de dipeptidil-dipeptidasa (DPP)-4 y glitazonas es igualmente bajo y comparable al de la metformina¹⁴. Sin embargo, el riesgo de presentar una hipoglucemia leve o moderada es de 3 a 7 veces superior en caso de tratamiento en monoterapia con sulfonilureas o glinidas comparado con metformina, glitazonas o inhibidores de DPP¹⁴. Es interesante destacar que en esta revisión no se encontraron diferencias en cuanto al riesgo de hipoglucemia de sulfonilureas y glinidas¹⁴.

La complejidad del tratamiento influye en la frecuencia de la hipoglucemia. Así, los episodios de hipoglucemias no severas son más frecuentes con los tratamientos combinados que en monoterapia¹⁴. En este sentido, el riesgo relativo (RR) de hipoglucemia es de 5,8 para la combinación sulfonilurea-metformina frente a glitazona-metformina, y de 1,8 para metformina-glinida comparado con metformina-glitazona, sin diferencias significativas

para la combinación metformina-glitazona respecto a metformina-IDPP4¹⁴.

Los agonistas del receptor de *glucagon-like-peptide* (GLP)-1 son un grupo terapéutico que se caracteriza por un bajo riesgo de hipoglucemia, efectos positivos sobre el peso y un potente efecto normoglucemiante, especialmente con los de mayor duración de acción (liraglutida y exenatida LAR). En el programa de ensayos clínicos *Liraglutide Effect and Action in Diabetes* (LEAD), la incidencia global de hipoglucemia asociada a liraglutida osciló entre 0,03 y 1,9 episodios por paciente y año. No se observaron diferencias en los episodios de hipoglucemia para la dosis de 1,2 mg comparado con placebo¹⁵, mientras que el riesgo de hipoglucemia en el grupo de liraglutida 1,8 mg fue bajo aunque ligeramente superior a placebo en los estudios en combinación con sulfonilurea: 0,47 vs. 0,17 eventos por paciente y año en el estudio LEAD-1-SU¹⁶, 0,6 vs. 0,2 eventos por paciente y año en LEAD-4¹⁷, 0,06 y 1,2 (hipoglucemia mayor y menor respectivamente) vs. 0 y 1,0 episodios por paciente y año en LEAD-5¹⁸.

Exenatida es un agonista de GLP-1 de origen animal, que también asocia un bajo riesgo de hipoglucemia. En los estudios DURATION-1-5 (*Diabetes Therapy Utilization: Researching Changes in A1c, Weight and Other Factors Through Intervention with Exenatide Once Weekly*), el 13% de los pacientes tratados con exenatida semanal y el 16% de los tratados con exenatida 2 veces al día presentaron algún episodio de hipoglucemia menor, aunque la incidencia en pacientes no tratados con sulfonilureas fue del 1% y menor del 1%, respectivamente¹⁹. En cuanto al riesgo de hipoglucemia de los diferentes agonistas de GLP-1, en los ensayos clínicos de comparación directa la incidencia de hipoglucemia menor fue inferior en el grupo de liraglutida respecto a exenatida (liraglutida: 1,93 vs. exenatida: 2,60 episodios por paciente y año; RR: 0,55; IC 95%: 0,34-0,88; p = 0,0131) y fue similar frente a exenatida semanal (liraglutida: 10,8% vs. exenatida semanal: 8,9%; p 0,374), a pesar de un efecto significativamente superior de liraglutida sobre el control glucémico^{15,19,20}.

El uso de análogos de insulina ha demostrado reducir el riesgo de hipoglucemia comparado con las insulinas humanas. En un metaanálisis del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), las tasas de hipoglucemia fueron significativamente menores en los pacientes tratados con insulina glargina (RR: 0,89; IC 95%: 0,83-0,96) o insulina detemir (RR: 0,68; IC 95%: 0,54-0,86) comparado con NPH²¹.

Las ventajas e inconvenientes de las diferentes opciones de tratamiento farmacológico, así como el coste, se resumen en la [tabla 3](#).

Tabla 3 Características de los diferentes antidiabéticos orales

Fármaco	Eficacia	Riesgo de hipoglucemia	Efecto ponderal	Ventajas	Inconvenientes	Coste
Metformina*	+++	-	Neutro	Amplia experiencia clínica Probable reducción de episodios cardiovasculares	Síntomas gastrointestinales Déficit vitamina B ₁₂ Acidosis láctica (muy poco frecuente)	+
Sulfonilureas*	+++	+	↑	Amplia experiencia clínica	Menor durabilidad del control glucémico	+
Repaglinida*	+++	+	↑	Dosificación flexible Reduce la glucemia posprandial.	Dosificación frecuente	++
Pioglitazona*	+++	-	↑	Mayor durabilidad del control glucémico Incremento de HDL, reducción de TG Posible reducción de episodios cardiovasculares	Edemas Incremento del riesgo de fractura Posible incremento del riesgo de cáncer de vejiga	++
Inhibidores α glucosidasas	+	-	Neutro	No produce hipoglucemia Reduce glucemia posprandial	Síntomas gastrointestinales Dosificación frecuente	++
Inhibidores DPP-4	++	-	Neutro	Presentaciones combinadas con metformina		+++
Agonistas de GLP-1			↓	Efectos potenciales cardioprotectores y de mejoría de la función de las células beta	Síntomas gastrointestinales (leves y transitorios con agonistas de larga duración) Dosificación relacionada con la ingesta (agonistas de corta duración) Inyectables Reacciones cutáneas post-inyección (Exenatida semanal)	++++
<i>Corta duración:</i> Exenatida Lixisenatida	+++	-				
<i>Larga duración:</i> Liraglutida Exenatida LAR	++++	-				
Insulinas basales	+++++	++	↑	Amplia experiencia clínica	Hipoglucemia (menor con análogos basales) Incremento de peso (menor con insulina detemir) Inyectables	++ NPH +++ A. basales

Fuente: adaptado de Inzucchi et al.².

Solo se incluyen los fármacos comercializados en España. Los fármacos marcados con «*» disponen de presentación genérica, el coste expresado se refiere a esta presentación.

Guías clínicas

Las recomendaciones para el tratamiento de la DM2 de la *American Diabetes Association* (ADA) y la *European*

Association for the Study of Diabetes (EASD)² contemplan una aproximación terapéutica centrada en el paciente, considerando sus preferencias y comorbilidades, así como el riesgo de hipoglucemia a la hora de elegir un determinado

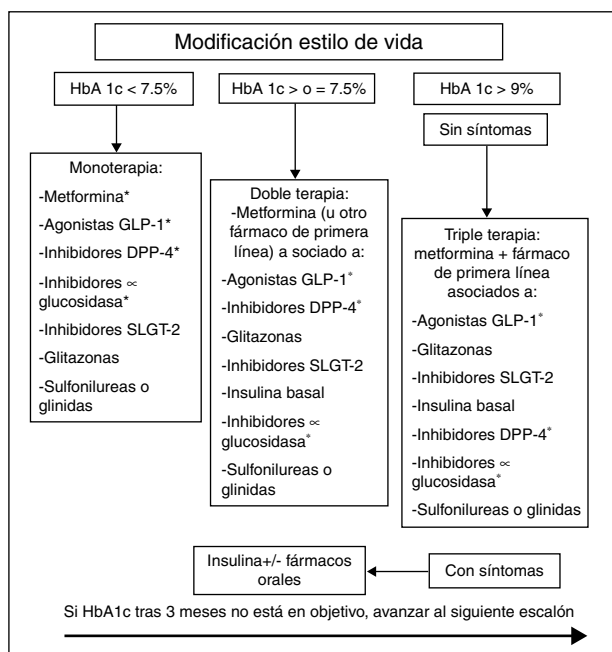


Figura 1 Algoritmo de tratamiento de la diabetes tipo 2 de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (American Association of Clinical Endocrinologists [AACE]).

Fuente: adaptado de la AACE *Comprehensive Diabetes Management Algorithm*²².

El algoritmo expresa las recomendaciones de tratamiento de la AACE en función de los valores iniciales de HbA_{1c} y la presencia o no de síntomas. El uso de fármacos marcados con «*» se indica de forma jerárquica, en función de sus beneficios y/o perfil favorable de efectos adversos; el resto de fármacos incluidos en cada epígrafe deben usarse con precaución por este mismo motivo.

tratamiento antidiabético. En este sentido, algunos de los algoritmos actuales de tratamiento de las diferentes sociedades científicas recomiendan el uso precoz de agonistas de GLP-1. Así, la *American Association of Clinical Endocrinologist* propone su uso precoz asociado a metformina o en monoterapia cuando existe intolerancia o contraindicación a esta, priorizando su uso respecto a los inhibidores de DPP-4²² (fig. 1). En las recomendaciones de la ADA-EASD se contempla el uso de agonistas de GLP-1 en pacientes con DM2 en segundo escalón terapéutico por sus efectos positivos sobre el peso y por el bajo riesgo de hipoglucemia. Las diferentes guías no presentan un acuerdo total en el lugar en que deben posicionarse las diferentes modalidades de tratamiento en el algoritmo de tratamiento de la DM2, lo que sin duda está en parte influenciado por cuestiones económicas. Sin embargo, al no haber aún estudios de comparación directa entre varias modalidades de tratamiento, las guías clínicas son de ayuda en la práctica clínica diaria aunque el criterio clínico y la individualización de tratamiento son prioritarios.

En cuanto a la clasificación, consecuencias y evaluación del riesgo de hipoglucemia la ADA ha publicado recientemente una guía actualizada⁴. La frecuencia de AMGC según el tratamiento antidiabético y el riesgo de hipoglucemia fue establecida por la Sociedad Española de Diabetes¹³.

Áreas de incertidumbre

La relación entre hipoglucemia, mortalidad y eventos cardiovasculares debe ser adecuadamente definida, y los mecanismos responsables de esta asociación deben aclararse. Por otra parte, no está totalmente establecido si los episodios de hipoglucemia se asocian a disfunción cognitiva. Además, un metaanálisis reciente muestra un incremento de la mortalidad y un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares en los pacientes tratados con sulfonilureas respecto a aquellos tratados con otros tratamientos antidiabéticos²³. Los autores concluyen, que aunque debe hacerse una interpretación cautelosa de los resultados, la seguridad cardiovascular de las sulfonilureas no podrá establecerse totalmente hasta que se evalúe en diseños prospectivos.

La posible asociación entre los fármacos activos sobre el sistema incretina (inhibidores de DPP4 y agonistas de GLP1), y un mayor riesgo de pancreatitis ha sido recientemente objeto de controversia. Según algunos autores²⁴ existen datos de modelos animales que muestran efectos proliferativos sobre el páncreas exocrino que podrían explicar el incremento del número de casos de pancreatitis aguda comunicados en pacientes en tratamiento con agonistas de GLP-1 e inhibidores de DPP4. Sin embargo, otros autores²⁵ afirman que los beneficios de estos tratamientos superan claramente los posibles riesgos basándose en la ausencia de relación causal entre tratamiento con fármacos incretínicos y pancreatitis en humanos, la observación de elevación asintomática de lipasa y amilasa en pacientes con DM2 sin síntomas asociados de pancreatitis y a un posible sesgo en la comunicación de casos de pancreatitis, ya que el estudio que ha mostrado un mayor número de casos en pacientes tratados con estos fármacos utilizó datos del sistema de vigilancia de eventos adversos de la FDA en un periodo de especial alerta de la comunidad científica, lo que podría haber motivado un mayor reporte de casos no totalmente confirmados²⁵. En este sentido, se ha publicado un informe de la *European Medicines Agency*²⁶ que establece que no existen datos concluyentes que confirmen que existe un mayor riesgo de efectos adversos pancreáticos asociado a agonistas de GLP-1, así como un informe conjunto de la ADA, EASD y la *International Diabetes Federation*²⁷ que establece que la evidencia actual no es suficiente para cambiar los algoritmos previos de tratamiento ya establecidos.

Recomendaciones y conclusión

En nuestro caso se trata de una paciente joven, con una corta evolución de la diabetes en la que según las recomendaciones actuales el objetivo de control glucémico debe ser HbA_{1c} 6,5%. Aunque la analítica realizada muestra valores cercanos a este objetivo, la paciente presenta hipoglucemias que no solo repercuten en la calidad de vida de la paciente²⁸, sino que además son un criterio de mal control. Por lo tanto, deben realizarse modificaciones de tratamiento con el objetivo de evitar estas hipoglucemias y mejorar el control glucémico. Además, se trata de una paciente con obesidad en la que la elección de fármacos con efectos positivos sobre el peso sería deseable.

Las posibilidades de modificación del tratamiento en esta paciente serían varias. En primer lugar, sería necesario

proporcionar información acerca de los cambios necesarios en el estilo de vida (dieta y ejercicio), por su importancia durante todo el curso evolutivo de la diabetes. En cuanto a la modificación del tratamiento farmacológico, una opción sería suspender la sulfonilurea y sustituir por otro fármaco oral asociado a metformina como un inhibidor de DPP4 o pioglitazona. Esta última modalidad de tratamiento induce un incremento de peso, lo cual no parece deseable en caso de obesidad y, además se asocia a un aumento del riesgo de fractura²⁹. La asociación de un inhibidor de DPP4 a la metformina presenta una serie de ventajas entre las que destaca el bajo riesgo de hipoglucemia y la ausencia de incremento ponderal³⁰. En cuanto al control glucémico, la reducción de HbA_{1c} es similar a la observada para sulfonilureas³⁰.

Otra opción sería iniciar tratamiento con un agonista de GLP-1 asociado a metformina. Esta alternativa además de los efectos positivos sobre el peso conlleva un efecto normoglucemiante más potente, lo cual no solo permitiría alcanzar el objetivo de control glucémico, sino que mejoraría la evolución ponderal de la paciente. Por último, podría optarse por añadir insulina basal al tratamiento con metformina aunque esta opción carece de los efectos positivos sobre el peso descrito para los agonistas de GLP-1 y conlleva un mayor riesgo de hipoglucemia³¹.

Conflicto de intereses

El Dr. P. Mezquita Raya ha recibido honorarios como ponente de BMS-AZ, Esteve, FAES, GSK, Lilly, MSD, Novartis, NovoNordisk, Sanofi-Aventis y como consultor de BMS-AZ, FAES y NovoNordisk. Además ha participado en proyectos de investigación esponsorizados por Amgen, Boehringer-Ingelheim, Lilly, MSD, NovoNordisk, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis y Tolerx-GSK.

La Dra. R. Reyes García ha recibido honorarios como ponente de Esteve, FAES, GSK, NovoNordisk y Sanofi-Aventis, y participa o ha participado en proyectos de investigación esponsorizados por Amgen, Boehringer-Ingelheim, NovoNordisk, Roche y Tolerx-GSK.

Bibliografía

- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577–89.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al., American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach: Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364–79.
- Wright AD, Cull CA, Mackod KM, Holman RR, UKPDS Group. Hypoglycemia in type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabetes Complic*. 2006;20:395–401.
- Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al., American Diabetes Association; Endocrine Society. Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1845–59.
- Heller SR, Choudhary P, Davies C, Emery C, Campbell MJ, Freeman J, et al., 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.
- Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, et al., DARTS/MEMO Collaboration. Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: A population-based study. *Diabet Med*. 2005;22:749–55.
- Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: A population-based study of health service resource use. *Diabetes Care*. 2003;26:1176–80.
- Orozco Beltran D, Mezquita Raya P, Ramírez de Arellano A, Galán M. Incidence and frequency of patient-reported hypoglycemic events in Spain. *Diabetes*. 2013;62 Suppl 1:A101.
- Brito-Sanfiel M, Diago-Cabezudo J, Calderón A. Economic impact of hypoglycemia on healthcare in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010;10:649–60.
- Lindner L, García-Sánchez R, Álvarez C, Betegón L, Badia X. Hospitalizations due to severe hypoglycemia in patients with diabetes mellitus in Spain. *Rev Clin Esp*. 2013;213:370–6.
- Gisbert R, Brosa M. Base de Datos de Costes Sanitarios 1997-2004 [CDROM]. Versión 1.6 Barcelona: Centro de Estudios en Economía de la Salud y Política Social; 2004.
- Mezquita-Raya P, Reyes-García R, Moreno-Pérez O, Muñoz-Torres M, Merino-Torres JF, Gorgojo-Martínez JJ, et al. Documento de posicionamiento: evaluación y manejo de la hipoglucemia en el paciente con Diabetes Mellitus. Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). *Endocrinol Nutr*. 2013;60:517.e1–18.
- Menéndez Torre E, Torton García T, Ortega Millán C, Fornos Pérez JA, García Mayr R, López Fernández ML. Recomendaciones 2012 de la Sociedad Española de Diabetes sobre la utilización de tiras reactivas para la medición de la glucemia capilar en personas con diabetes. *Av Diabetol*. 2012;28:3–9.
- Bennett WL, Balfe LM, Faysal JM. AHRQ's comparative effectiveness research on oral medications for type 2 diabetes: A summary of the key findings. *J Manag Care Pharm*. 2012;18 1 Suppl A:S1–20.
- Shyngandan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;10. CD006423.
- Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, et al., LEAD-1 SU study group. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*. 2009;26:268–78.
- Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al., LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009;32:1224–30.
- Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al., Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52:2046–55.
- Ridge T, Moretto T, Macconell L, Pencek R, Han J, Schulteis C, et al. Comparison of safety and tolerability with continuous (exenatide once weekly) or intermittent (exenatide twice daily) GLP-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012, doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01639.x, [Epub ahead of print].

20. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): A randomised, open-label study. *Lancet*. 2013;381:117–24.
21. CG87 Type 2 diabetes - newer agents (a partial update of CG66): short guideline [consultado 23 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=44318>
22. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm, 2013 [consultado 4 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.aace.com/publications/algorithm>
23. Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:938–53.
24. Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA. A Critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: Are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care*. 2013;36:2118–25.
25. Nauck MA. A Critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: The benefits by far outweigh the potential risks. *Diabetes Care*. 2013;36:2126–32.
26. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001856.jsp&mid=W00b01ac058004d5c1 [consultado 23 Nov 2013].
27. http://easd.org/index.php?option=com_content&view=article&id=172 [consultado 23 Nov 2013].
28. Evans M, Khunti K, Mamdani M, Galbo-Jørgensen CB, Gundgaard J, Bøgelund M, et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: A time trade-off survey in five countries. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:90.
29. Douglas IJ, Evans SJ, Pocock S, Smeeth L. The risk of fractures associated with thiazolidinediones: A self-controlled case-series study. *PLoS Med*. 2009;6:e1000154.
30. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:810–20.
31. Ismail-Beigi F. Clinical practice. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2012;366:1319–27.