

1. Hipoglucemia

*Dr. Luis Fernando Dorado Palacios
Médico Endocrinólogo. Hospital Universitario de la Samaritana. Clínica Universitaria Colombia. Centro Nacional de Endocrinología y Metabolismo CENDEM. Miembro de Número de la Asociación Colombiana de Endocrinología. Bogotá.*

Introducción

La hipoglucemia es la emergencia endocrina más común, siendo la complicación más frecuente de los pacientes con diabetes que reciben insulina y el principal factor limitante de la optimización del control de la diabetes mellitus (DM)⁽¹⁾. La hipoglucemia constituye siempre una emergencia, las manifestaciones clínicas son las señales de la incapacidad del sistema nervioso central (SNC) para satisfacer sus necesidades energéticas. El deterioro mental resultante pone al paciente en riesgo de sufrir accidentes y lesiones traumáticas. Si la hipoglucemia no se trata, puede presentarse un daño neurológico permanente e incluso la muerte. Para hacer el diagnóstico de hipoglucemia es necesario documentar una glucosa plasmática por debajo de un rango establecido. En condiciones en las que se presentan síntomas sugestivos de hipoglucemia sin glucosa plasmática baja se excluye el diagnóstico⁽²⁾.

Frecuencia de la hipoglucemia

Mientras hay varios estudios de la frecuencia de hipoglucemia severa en la diabetes, hay escasez de información con respecto a la incidencia de hipoglucemia severa en no diabéticos. No hay ningún estudio grande que examine la frecuencia de hipoglucemia severa en la población general. En un estudio retrospectivo de hipoglucemia en adultos que requirieron hospitalización, Hart y colaboradores encontraron que las admisiones relacionadas con hipoglucemia comprendían el 0,4% de admisiones médicas en un año calendario⁽³⁾. En un estudio prospectivo de 130 hospitales sobre las admisiones debido a reacciones adversas a medicamentos, Huic y col. encontraron que la hipoglucemia fue el cuarto efecto adverso a medicamentos más común que requirió hospitalización⁽⁴⁾. La frecuencia de

hipoglucemia severa en la diabetes ha sido descrita en varios estudios. La mayoría de los estudios han adoptado la definición de hipoglucemia severa del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), como aquella que requiere asistencia para su tratamiento. En el DCCT la hipoglucemia severa ocurrió por lo menos una vez en el año en 10-30% de pacientes con diabetes tipo 1⁽⁵⁾. El riesgo de hipoglucemia severa en la diabetes tipo 2 es menor que en la diabetes tipo 1, incrementando el riesgo en la medida que el paciente requiera insulina. En el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) durante seis años de seguimiento se reportó hipoglucemia severa en el 2,4% de los pacientes tratados con metformina, 3,3% de los tratados con una sulfonilurea y el 11,2% de los pacientes tratados con insulina⁽⁶⁾. Sin embargo, cuando coinciden la duración del tratamiento con insulina (promedio de duración conocida de 12 años) y la hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c), la frecuencia de hipoglucemia severa es similar en la diabetes tipo 1 y tipo 2⁽⁷⁾.

Definición y diagnóstico de hipoglucemia severa

Para la presente revisión se ha acogido el grado de recomendación y la calidad de evidencia bajo las pautas sugeridas por la Sociedad Americana de Endocrinología que se explica en la **tabla 1**.

TABLA 1. GRADO DE RECOMENDACIÓN Y CALIDAD DE EVIDENCIA.

Grado de recomendación	1: Recomendamos
	2: Sugerimos
Calidad de evidencia	⊕○○○: muy baja calidad
	⊕⊕○○: Baja calidad
	⊕⊕⊕○: Moderada calidad
	⊕⊕⊕⊕: Alta calidad

Adaptado de 8.

Las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Endocrinología (ES, por sus siglas en inglés, *Endocrine Society*) indican que se realice la evaluación y manejo de la hipoglucemia sólo en pacientes que presenten la tríada descrita desde 1938

por Whipple y que consiste en: 1. Síntomas, signos o ambos sugestivos de hipoglucemia, 2. Una concentración de glucosa plasmática baja, y 3. Resolución de los síntomas o signos después de que la concentración de glucosa plasmática aumenta. (Recomendación: 1 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕)⁽⁸⁾.

El punto de corte para definir hipoglucemia ha sido definido arbitrariamente por algunos autores. Carroll en su revisión propone como criterio de hipoglucemia 50 mg/dL con síntomas y 40 mg/dL en ausencia de síntomas⁽¹⁾. En las guías de la Sociedad Americana de Endocrinología, el punto de corte de hipoglucemia se ha establecido considerando que los síntomas se desarrollan en personas sanas cuando la concentración de glucosa plasmática está alrededor de 55 mg/dL⁽⁸⁾. Sin embargo, el umbral de glucosa para la aparición de síntomas varía en pacientes con hipoglucemia recurrente, adicionalmente existen diferencias en la concentración arteriovenosa de glucosa, la concentración de glucosa en plasma a nivel de sangre venosa antecubital es hasta un tercio más baja que la concentración de glucosa arterial. Es de anotar que por el uso de fuentes de combustibles alternas en el cerebro (específicamente cetonas) se pueden encontrar concentraciones de glucosa plasmáticas más bajas en individuos sanos, en particular en mujeres y niños, quienes no presentan síntomas o signos durante un ayuno prolongado. Por todas estas razones, no es posible indicar una concentración plasmática que defina categóricamente la hipoglucemia⁽⁸⁾.

La hipoglucemia severa se define como un episodio donde el autotratamiento no es posible, aunque el adjetivo “severo” a veces es restringido a hipoglucemia que requiere de hospitalización o glucosa intravenosa o administración de glucagón, o que se presente con convulsiones o coma. La hipoglucemia severa es una amenaza potencial para la vida, y el diagnóstico de coma hipoglucémico debe ser considerado en todo paciente inconsciente. Cuando la hipoglucemia severa no se reconoce y se trata apropiadamente, las secuelas de este trastorno son significativas e incluyen déficit neurológico permanente y/o la muerte⁽¹⁾.

La glucosa en sangre capilar, medida con glucómetro, debe interpretarse con cuidado cuando reporta cifras bajas; la mayoría de glucómetros tienen precisión pobre en valores de glucosa sanguínea de menos de 60 mg/dL (3,3 mmol/L). Por consiguien-

te, la medida del laboratorio de una baja en la concentración de glucosa de plasma, en presencia de síntomas, es la manera más fiable de diagnosticar hipoglucemia severa⁽¹⁾. Una concentración plasmática de glucosa en ausencia de síntomas o signos reconocidos plantea la posibilidad de “pseudohipoglucemia”; una vez tomada la muestra, la glucosa continúa su metabolismo por los elementos formes de la sangre, esto puede ocurrir cuando la muestra de sangre se recoge en un tubo que no contenga un inhibidor de la glicólisis y la separación del plasma o del suero de los elementos formes se retrasa, y en particular si hay situaciones como eritrocitosis, leucocitosis o trombocitosis⁽⁸⁾.

Hipoglucemia en pacientes sin diabetes

Teniendo en cuenta la recomendación de la ES de sólo evaluar pacientes con triada de Whipple nos acogemos a utilizar como punto de corte para la hipoglucemia una concentración de glucosa plasmática menor de 55 mg/dL (3,0 mmol/L) en pacientes sin diabetes (Recomendación: 1 ⊕ ⊕ ⊕ ○)⁽⁸⁾.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes

En pacientes con diabetes mellitus en la guía de la ES se utiliza como punto de corte para hipoglucemia de 70 mg/dL (3,9 mmol/L) (Recomendación: 2 ⊕ ○ ○ ○)⁽⁸⁾.

Fisiopatología

El sistema nervioso central requiere de glucosa para la generación de energía celular, pero tiene reservas sólo para unos pocos minutos y no puede sintetizar glucosa. Además, los estudios han demostrado que el cerebro no puede utilizar otro combustible diferente a la glucosa durante una hipoglucemia aguda⁽¹¹⁾. Cuando el cerebro se priva de suministro de glucosa ocurre disfunción neurológica seria. Por consiguiente, el cuerpo tiene mecanismos integrados para mantener la glucosa del plasma dentro de un rango estrecho de 60-140 mg/dL (3,3-7,7 mmol/L) tanto en ayuno como posterior a la ingesta. Cuando el uso de glucosa excede a la producción de glucosa, el cerebro detecta la caída de glucosa y activa vías contrarreguladoras. El umbral de glucosa para la activación de estos mecanismos es de aproximadamente 67 mg/dL (3,6 mmol/L), pero esto puede alterarse por hiperglucemia o hipoglucemia recientes. Los

componentes de la defensa endocrina a la hipoglucemia fueron identificados en 1980 por Cryer, Gerich y col. Cuando los niveles de glucosa caen el primer mecanismo contrarregulador es la supresión de secreción de insulina endógena. Luego se liberan hormonas contrarreguladoras que se oponen a la acción de la insulina, estas hormonas activan la glucogenólisis y gluconeogénesis y estimulan la oxidación de ácidos grasos y la utilización de proteínas para mantener los substratos para la gluconeogénesis. El glucagón y la epinefrina son cruciales agudamente para la corrección de la hipoglucemia. Con hipoglucemia más severa o prolongada (después de tres horas), se incrementa la secreción de hormona de crecimiento y cortisol⁽¹²⁾.

La respuesta fisiológica a la hipoglucemia y el umbral de glucosa para esta respuesta puede modularse por varios factores en individuos normales y diabéticos. En todos los pacientes con diabetes tipo 1, la respuesta del glucagón a la hipoglucemia está perdida luego de los tres años posteriores al diagnóstico, siendo la respuesta dependiente de adrenalina la principal en estos pacientes, esta reducción en la respuesta del glucagón los hace más vulnerables a episodios de hipoglucemia. La exposición a hipoglucemia puede disminuir la respuesta hormonal contrarreguladora a un subsecuente episodio de hipoglucemia en voluntarios tanto diabéticos como no diabéticos. Los estudios han mostrado que el cerebro se adapta a la hipoglucemia aumentando la captación de glucosa, siendo necesario un estímulo hipoglucémico más profundo para desencadenar una respuesta simpato-adrenal y síntomas autonómicos. Los pacientes diabéticos con control glucémico pobre pueden experimentar síntomas de hipoglucemia cuando la glucosa sanguínea cae a cifras normales o incluso en hiperglucemia⁽¹⁾.

Recientemente se ha introducido el concepto de hipoglucemia asociada a falla autonómica (HAAF) en pacientes diabéticos, este se basa en hallazgos de pacientes con DM tipo 1⁽⁹⁾. Se propone que ante episodios de hipoglucemia, se desarrolla una contrarregulación defectuosa (por una reducción de la respuesta en la producción de adrenalina y ausencia de la respuesta de glucagón), presentándose hipoglucemia asintomática, en gran medida por reducción de la respuesta simpática⁽⁹⁾. Tal vez el apoyo más convincente para el impacto clínico de HAAF en

la DM1 es la observación de que después de 2-3 semanas de tratamiento juicioso evitando la hipoglucemia se revierten los episodios de hipoglucemia asintomática y mejora la respuesta de la adrenalina⁽¹⁰⁾.

Hay cuatro mecanismos fisiopatológicos que pueden llevar a hipoglucemia severa: (1) Incremento de la insulina o de su efecto, (2) Disfunción hepática, (3) Substratos limitados para la gluconeogénesis, (4) reducción en el consumo de glucosa. Más de un mecanismo puede ser responsable de una hipoglucemia, especialmente en un enfermo crítico.

Diagnóstico diferencial de hipoglucemia severa

La hipoglucemia secundaria a uso de insulina o fármacos es frecuente en pacientes diabéticos, mientras que es rara en personas sin diabetes. En pacientes sin diabetes se ha utilizado tradicionalmente la clasificación de hipoglucemia postabsortiva (o de ayuno) y postprandial (o reactiva). En las guías de la Sociedad Americana de Endocrinología no se recomienda usar esta clasificación, en consideración a que no orienta a etiologías precisas puesto que personas con insulinomas que suelen tener hipoglucemia postabsortiva, también pueden desarrollar hipoglucemia postprandial, y pacientes con antecedente de *bypass* gástrico, que suelen tener hipoglucemia postprandial pero pueden tener también hipoglucemias de ayuno. Adicionalmente, algunos trastornos como la hipoglucemia *facticia* no son fáciles de clasificar como postabsortivas o postprandiales. En pacientes con síntomas postprandiales sin tríada de Whipple, diagnosticados como “hipoglucemia reactiva” no existen alteraciones y los síntomas son probablemente reflejo de un trastorno funcional⁽⁸⁾.

Estas guías recomiendan utilizar una clasificación etiológica teniendo en cuenta los siguientes lineamientos (Recomendación 1 ⊕⊕⊕○):

- Revisión de historia, hallazgos físicos, y todos los datos de laboratorio disponibles, buscando trastornos específicos, fármacos, enfermedades críticas, deficiencias hormonales, tumores. Dentro de las causas se deben considerar las mencionadas en la **tabla 2**, y los fármacos asociados a hipoglucemia relacionados en la **tabla 3**.

TABLA 2. CAUSAS DE HIPOGLUCEMIA.

Paciente enfermo o medicado	
Medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> • Insulina o secretagogos • Alcohol • Otros
Enfermo crítico	<ul style="list-style-type: none"> • Falla renal hepática • Sepsis • Inanición
Deficiencia hormonal	<ul style="list-style-type: none"> • Cortisol • Glucagón y epinefrina
Tumores no pancreáticos	
Paciente no enfermo	
Hiperinsulinismo endógeno	<ul style="list-style-type: none"> • Insulinoma • Nesidioblastosis • Post bypass • Autoinmunidad Acs antiinsulina y contra el receptor
Hipoglucemia accidental o subrepticia	

Adaptado de 8.

TABLA 3. FÁRMACOS ASOCIADOS CON HIPOGLUCEMIA.

Moderada calidad de evidencia ⊕⊕⊕○	<ul style="list-style-type: none"> • Cibenzolina • Gatifloxacina • Pentamidina • Quina • Indometacina • Glucagón
Baja calidad de evidencia ⊕⊕○○	<ul style="list-style-type: none"> • Cloroquinoxalina sulfonamida • Artesunato/artemisín • IGF-1 • Litio • Propoxifeno
Muy baja calidad de evidencia (> 25 casos de hipoglucemia) ⊕○○○	<ul style="list-style-type: none"> • IECAS • ARA • Betabloqueadores • Levofloxacina • Mifepristona • Disopiramida • Trimetoprim sulfa • Heparina • Mercaptopurina

Adaptado de 8.

- Cuando la causa de hipoglucemia no es evidente, medir durante un episodio de hipoglucemia espontánea: glucosa, insulina, péptido C, proinsulina, y β -hidroxibutirato e hipoglucemiantes orales. Evaluar la respuesta de la glucosa plasmática a la inyección intravenosa de glucagón 1,0 mg. Con esta información podemos distinguir las principales causas de hipoglucemia de acuerdo con la **tabla 4**.
- Cuando un episodio de hipoglucemia espontánea no se pudo observar, esta indicado la realización de una prueba de ayuno de 72 horas.
- Si tenemos un aumento en la glucosa plasmática mayor a 25 mg/dL (1,4 mmol/L) después de glucagón IV, se considera una hipoglucemia mediada por insulina o por IGF (*Insulin like growth factor*).
- En un paciente con hipoglucemia con hiperinsulinemia endógena, con tamizaje negativo para hipoglucemiantes orales, y sin anticuerpos circulantes contra insulina, se deben realizar estudios de localización de un insulinoma. Estos pueden incluir tomografía computarizada, resonancia magnética, ultrasonografía endoscópica, arteriografía selectiva con estímulo cálcico e incluso laparotomía con ultrasonografía intraoperatoria.

TABLA 4. PATRONES DE LABORATORIO EN DIFERENTES PATOLOGÍAS.

Síntomas o signos	Glucosa (mg/dL)	Insulina (uU/mL)	Péptido C (nmol/L)	Proinsulina (pmol/L)	β -OH butirato (nmol/dL)	Glucosa post glucagón (mg/dL)	Agente oral circulante	AcS insulina	Diagnóstico
No	<55	<3	<0,2	<5	>2,7	<25	No	No	Normal
Sí	<55	>>3	<0,2	<5	<2,7	>25	No	+/-	Insulina exógena
Sí	<55	>3	>0,2	>5	<2,7	>25	No	-	Insulinoma
Sí	<55	>3	>0,2	>5	<2,7	>25	Sí	-	Agente oral
Sí	<55	>>3	>>0,2	>>5	<2,7	>25	No	+	Autoimmune
Sí	<55	<3	<0,2	<5	<2,7	>25	No	-	IGF
Sí	<55	<3	<0,2	<5	>2,7	<25	No	-	No mediada por insulina

Adaptado de 8.

La ingestión de sulfonilureas eleva la insulina y el péptido C de manera similar al insulinoma. La confirmación del diagnóstico de ingestión de sulfonilurea puede hacerse usando cromatografía líquida de alta precisión o radioinmunoanálisis en muestra de sangre u orina. Los resultados de estas pruebas nunca están disponibles en el momento del tratamiento de la hipoglucemia severa. El fracaso de supresión de insulina y péptido C, a pesar de ayuno prolongado, indica hiperinsulinemia endógena. Una supresión de péptido C con elevación simultánea de insulina es sugestiva de inyección de insulina exógena. El péptido C y la insulina disminuidos en presencia de hipoglucemia hacen pensar en causa autoinmune, tumor secretor de IGF-II o trastorno hepático difuso.

Cuadro clínico

Los síntomas de hipoglucemia pueden ser divididos en autonómicos y neuroglucopénicos. Los síntomas de hipoglucemia pueden ser no específicos. Los síntomas autonómicos son debidos a los efectos de las catecolaminas y ocurren con niveles de glucosa de aproximadamente 55 mg/dL (3,7 mmol/L). Los síntomas adrenérgicos incluyen sudor, palpitaciones, temblor y hambre. Los pacientes ancianos informan menos síntomas autonómicos. Los síntomas de neuroglucopenia se deben al deterioro del funcionamiento cerebral e incluyen confusión, alteraciones de la conducta, somnolencia, dificultad para hablar, visión borrosa, hemiplejía, convulsiones y coma. Los síntomas neuroglucopénicos ocurren con niveles de glucosa de aproximadamente 45 mg/dL (2,5 mmol/L) y deterioran la habilidad del individuo afectado de tomar correctivos para abortar la hipoglucemia severa. Los mecanismos probables para la hipoglucemia asintomática incluyen la exposición recurrente a hipoglucemia con la captación de glucosa cerebral aumentada subsecuente a episodios previos y la sensibilidad β -adrenérgica posiblemente reducida. Se ha demostrado anulación de estos mecanismos en un período de semanas a meses sin hipoglucemia.

Manejo de la hipoglucemia

En el tratamiento de la hipoglucemia en urgencias se indica la ingestión oral de hidratos de carbono si es posible; de no ser posible la ingestión, se indica el glucagón o la administración pa-

renteral de glucosa (de acuerdo con la guía de la ES, Recomendación: 1 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕)⁽⁸⁾.

Si el paciente está despierto y es capaz de proteger su vía aérea, se administra por vía oral una dosis inicial de 20 gramos de glucosa (cubos de azúcar, jugo, refresco rico en azúcar). La respuesta debe presentarse a los 10-15 minutos posterior a la ingesta. Por consiguiente, después de la restauración de la normoglucemia, es aconsejable la ingestión de una comida para evitar la hipoglucemia recurrente⁽¹⁾.

La dextrosa intravenosa es el tratamiento de elección para la hipoglucemia severa (pacientes son incapaces de tomar carbohidratos por vía oral). Se recomienda una dosis inicial de 25 g de glucosa (50 mL de dextrosa al 50% o 250 mL de dextrosa al 10%), en cinco minutos produce una elevación de la glucosa hasta 220 mg/dL. Debe ser cuidadosa la inyección en una vena periférica y debe ser seguida por una infusión de solución salina para evitar flebitis⁽¹⁾.

El glucagón parenteral estimula directamente la glucogenólisis hepática. El glucagón es igualmente eficaz si se administra por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. Se recomienda el uso del kit de glucagón en caso de emergencia en pacientes diabéticos. El glucagón es eficaz para restaurar la conciencia si es dado poco después del coma hipoglucémico, es particularmente eficaz en los pacientes pancreatectomizados, pero es menos útil en pacientes con diabetes tipo 2 porque estimula no solamente la glucogenólisis sino también la secreción de insulina. Las reacciones adversas al glucagón incluyen náuseas y vómito que puede retardar la ingesta posterior de alimentos. Los pacientes con hipoglucemia inducida por alcohol presentan una reducción en el almacenamiento de glucógeno, por tal motivo no responden al glucagón⁽¹⁾.

En los casos de dosis excesiva de sulfonilureas, el octreotido es más eficaz en revertir la hiperinsulinemia, reduciendo los requerimientos de dextrosa y previniendo la hipoglucemia recurrente. La dosis recomendada de octreotido como antídoto para una dosis excesiva de sulfonilurea es de 50 µg por vía subcutánea, repetido cada ocho horas. El carbón activado puede administrarse tempranamente ante sospecha de dosis excesivas de sulfonilureas⁽¹⁾.

Debe administrarse tiamina a los pacientes con sospecha de ingesta de alcohol para evitar precipitar una encefalopatía aguda de Wernicke. Las hipoglucemias causadas por otros medicamentos están limitadas a la duración de acción del agente. El medicamento debe discontinuarse y la euglucemia se alcanza cuando la acción del medicamento termina. El insulinoma es a menudo curable con la escisión quirúrgica del tumor. El diazóxido es el tratamiento opcional en los pacientes con metástasis o en tumores inoperables. En la hipoglucemia causada por deficiencias endocrinas éstas son corregidas con el remplazo hormonal⁽¹⁾.

Prevención de la hipoglucemia en pacientes diabéticos

En el paciente diabético, la Asociación Americana de Diabetes ha sugerido la siguiente clasificación:

- **Hipoglucemia severa:** un evento que requiere asistencia por otra persona.
- **Hipoglucemia sintomática documentada:** síntomas con glucemia < 70 mg/dL.
- **Hipoglucemia asintomática:** sin síntomas y glucemia < 70 mg/dL.
- **Probable hipoglucemia sintomática:** síntomas no acompañados de determinación de glucemia.
- **Hipoglucemia relativa:** síntomas típicos con glucemia > 70 mg/dL.

Teniendo en cuenta la alta frecuencia de hipoglucemia en pacientes diabéticos, las guías de la ES recomiendan:

- Que el objetivo glucémico sea el más bajo que se puede lograr de manera segura en cada paciente, considerando los beneficios microvasculares a largo plazo del control glucémico en la diabetes, (Recomendación 1 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕)⁽⁸⁾.
- La prevención de la hipoglucemia en la diabetes, lo cual implica en cada paciente hacer ajustes en el régimen basado en la revisión y aplicación de los principios de tratamiento intensivo de la glucemia: automonitoreo frecuente, adecuación de los regímenes de insulina o secretagogos, individualización de los objetivos glucémicos, y orientación profesional

permanente para identificar los factores de riesgo conocidos para hipoglucemia. (Recomendación 1 ⊕ ⊕ ⊕ ○).

- Evaluar los factores de riesgo convencionales así como la pérdida de defensa contra la hipoglucemia relacionados en la **tabla 5** (Recomendación 1 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕).
- Un período de 2 a 3 semanas de seguimiento estricto, evitando la hipoglucemia, con el fin de mejorar la hipoglucemia asociada a falla autonómica con una historia de hipoglucemia asintomática (hipoglucemia recurrente sin síntomas) (Recomendación 1 ⊕ ⊕ ○ ○).
- Que ante un episodio de hipoglucemia severa se realice una revisión del régimen de tratamiento y el objetivo glucémico a menos que la causa sea fácilmente subsanable, (Recomendación 1 ⊕ ⊕ ⊕ ⊕).

TABLA 5. FACTORES DE RIESGO PARA HIPOGLUCEMIA EN EL PACIENTE DIABÉTICO.

Convencionales	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de insulina o secretagogo a dosis alta • Disminución de aportes de glucosa • Aumento de utilización de glucosa • Disminución de producción de glucosa • Aumento de sensibilidad a la insulina (pérdida de peso, retiro de esteroides) • Disminución de aclaramiento de insulina
Asociados a falla autonómica	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia absoluta de insulina endógena • Hipoglucemia severa o hipoglucemia asintomática recientes • Neuropatía autonómica • Objetivos glucémicos más bajos

Adaptado de 8.