



episodio caracterizado por un estado mental y/o físico alterado que requiere la asistencia externa de otra persona para que se resuelva [2].

La terapia con insulina fue desarrollada hace 100 años. Desafortunadamente, el tratamiento de la hipoglucemia severa con glucagón requirió casi tres décadas más [3] y, desde estas formas inyectables iniciales, no se habían producido avances clínicos relevantes trasladables a los pacientes hasta hace unos años.

## PRESENTACIONES DE GLUCAGÓN

### 1. Glucagón en polvo.

Es la forma clásica, la única comercializada en España hasta hace aproximadamente un año. Está indicado para el tratamiento de las reacciones hipoglucémicas graves en niños y adultos con DM tratados con insulina, y puede utilizarse en embarazo o lactancia. La dosis a administrar es de 1 mg, salvo para pacientes con peso inferior a 25 kg o menores de 6–8 años, en los que es suficiente con 0.5 mg. Se dispensa en un kit que contiene un vial con el polvo de glucagón más una jeringa precargada con el disolvente para reconstituirlo en solución inyectable (figura 1A). Requiere de los siguientes pasos para su administración: retirar el capuchón de la jeringa del disolvente, inyectar su contenido en el vial que contiene el polvo compactado de glucagón, agitar hasta que se disuelva totalmente y forme una solución transparente, extraer el contenido líquido del vial a la misma jeringa, asegurándose que no quedan burbujas de aire (con la jeringa hacia arriba dar pequeños golpecitos y luego presionar su émbolo suavemente), e inyectar inmediatamente tras este proceso de reconstitución bajo la piel, en el músculo o por vía intravenosa (esta última exclusivamente por profesional sanitario). Se recomienda mantenerlo refrigerado (2° a 8°C) o a temperatura de hasta 25°C durante 18 meses [4].

FIGURA 1. Presentaciones de glucagón comercializadas en España (09-2021).



A: kit de glucagón en polvo [4], B: glucagón nasal [9].

El glucagón, tras efectuar los procedimientos para que pase de polvo a solución líquida, forma fibras, cadenas estrechamente tejidas por sus péptidos individuales, que ya no reproducirían el efecto beneficioso del glucagón. Este fenómeno ocurre rápidamente y es el responsable de su inestabilidad, que determina tanto que deba administrarse inmediatamente como que requiera de este procedimiento de reconstitución previa [5].

### 2. Glucagón en solución líquida inyectable

Recientemente, en febrero de 2021, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó una nueva formulación líquida, que permanece prácticamente intacta durante más de 18 meses, y esperamos sea comercializada próximamente [6]. Está indicada para tratar la hipoglucemia grave en pacientes con DM, de al menos 2 años de edad, en dos presentaciones, que contienen 0.5 mg de glucagón, para pacientes con peso inferior a 25 kg o 1 mg de glucagón, para pacientes con peso superior, incluyendo embarazo o lactancia. Se administra mediante un sistema autoinyector o jeringa precargada, de un solo uso, que requiere de los siguientes pasos para su administración: extraerlo de su bolsa protectora, comprobar a través de la ventana lateral que el sistema dispone del producto líquido, retirar el tapón de seguridad, descubrir la zona de administración (abdomen, muslo o brazo),

realizar la inyección subcutánea presionando la pluma perpendicular durante 5 segundos hasta que se oiga el clic y la ventana cambie a color rojo y retirar el sistema del lugar de la inyección. Se recomienda mantenerlo a temperatura entre 15 y 25°C, sin refrigerar ni congelar, durante 24 meses [7].

### 3. Glucagón nasal

El glucagón nasal es una presentación de un solo uso que contiene 3 mg de glucagón en polvo seco para administrar por vía nasal (figura 1B). Aporta dos ventajas fundamentales, la primera es que se absorbe de forma pasiva a través de mucosa de la cavidad nasal, por tanto, no precisa de la colaboración del paciente, y la segunda es que no requiere de reconstitución [8]. Los datos publicados indican que su funcionamiento no se ve afectado por un resfriado, congestión o el uso de otros inhaladores. Está indicado para el tratamiento de la hipoglucemia grave, en adultos, adolescentes y niños de 4 años o más con DM, y puede utilizarse en embarazo o lactancia. Por el momento, su financiación por el Servicio Nacional de Salud está restringida a pacientes menores de 18 años, en tratamiento con insulina y con alto riesgo de hipoglucemia grave que curse con pérdida de conciencia. Se administra mediante un envase unidosis, que requiere de los siguientes pasos para su administración: extraer el envase tras retirar el precinto del tubo de protec- >>

» ción, introducir su punta suavemente en una de las fosas nasales y presionar el émbolo hasta el final hasta que se vea su línea verde. Se recomienda mantenerlo a temperatura hasta 30°C [9].

## NUEVAS PRESENTACIONES: UNA AYUDA RELEVANTE

El glucagón clásico, presentación en polvo, es una terapia eficaz y relativamente segura, que ha salvado muchas vidas. Sin embargo, por diversos factores, su utilización no siempre resulta satisfactoria. Requiere de una reconstitución laboriosa, administración inmediata y durante una situación de estrés elevado, en un paciente inconsciente o incapaz de resolverla, por tanto, a efectuar por otra persona que requiere de formación específica para utilizarlo correctamente. Así, ante este reto, el fármaco podría no alcanzar el efecto esperado si ocurre algún error durante su preparación o administración.

Varios estudios de simulación han demostrado estas limitaciones y las ventajas de las nuevas presentaciones (*tabla 1, figura 2, figura 3*). Con glucagón nasal se requiere menos tiempo para administrarlo y consigue una sorprendentemente mayor tasa de éxito, tanto por cuidadores instruidos (nasal: 16 segundos, dosis completa administrada  $\geq 90\%$  a la dosis objetivo de 1 mg] 94%; polvo: 113 segundos, dosis completa administrada 13%) como por conocidos no instruidos (nasal: 26 segundos, dosis completa administrada 93%; polvo: 144 segundos, dosis completa administrada 0%) [10]. Con la nueva formulación líquida los resultados fueron similares, en un grupo que incluyó cuidadores instruidos y no instruidos (nueva formulación líquida: 48 segundos, dosis completa administrada [inyección correcta y completa de la dosis de fármaco suministrado] 88%; polvo: 109 segundos, dosis completa administrada 31%) [11]. En este estudio, otro grupo distinto, heterogéneo en características y grado de formación, me-

**TABLA 1. Características de las diferentes presentaciones de glucagón.**

	Glucagón en polvo	Glucagón en formulación líquida	Glucagón nasal
Vía de administración	Subcutánea	Subcutánea	Nasal
Precisa reconstitución	Sí	No	No
Precisa ajuste de dosis (peso, edad)	Sí	Sí	No
Conservación	2-8°C / 25°C*	15-25°C	$\leq 30^\circ\text{C}$
Duración	18 meses (25°C)	24 meses	24 meses
Tasa de éxito (estudios de simulación)	-/+/**	++++	++++
Tiempo requerido para administración (estudios de simulación)	++++	++	+
Facilidad para formación de paciente y allegados**	+	++	++++

°C: grados centígrados, -: 0%, +: mayor por cada símbolo de suma, \*: puede conservarse a una temperatura que no exceda los 25°C durante 18 meses, siempre que no se supere la fecha de caducidad, \*\*: valoración subjetiva de autores del manuscrito. Adaptado de referencias 2-11.

## EN LA ÚLTIMA DÉCADA SE HAN CONSEGUIDO AVANCES QUE HAN MEJORADO SIGNIFICATIVAMENTE LA DETECCIÓN Y PREDICCIÓN DE LA HIPOGLUCEMIA

Correspondiente a la formación de un cuidador instruido, mejoró significativamente la tasa de éxito tras recibir una sesión formativa (98,7% administró correctamente la inyección) [11]. Si la administración es adecuada y completa, la eficacia y el perfil de seguridad de las tres formulaciones son similares, así como sus efectos adversos, generalmente leves y de duración limitada: náuseas, vómitos y, en el caso del glucagón nasal, irritación de vía aérea superior [2,4,7,9]. En la mayoría de los casos, el paciente responderá en 10-30 minutos.

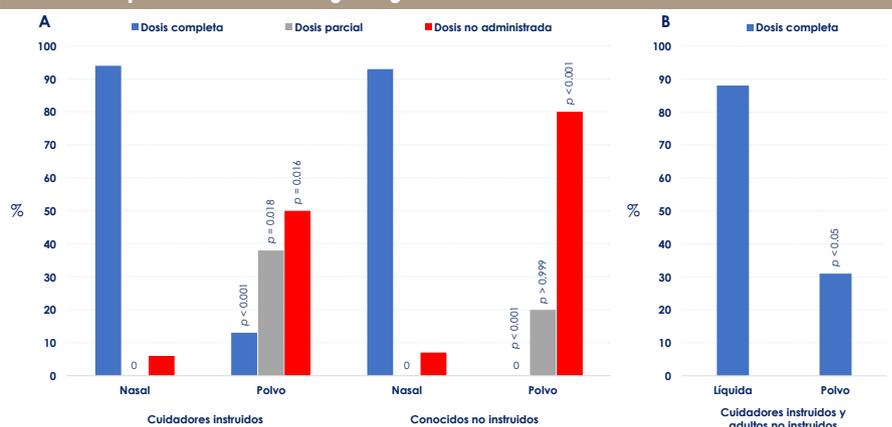
En la última década se han conseguido avances que han mejorado significativamente la detección y predicción de la hipoglucemia. Entre ellos destaca la posibilidad de monitorizar de forma continua los niveles de glucosa intersticial que presenta el paciente, mucho más allá de lo que permitían los glucómetros y sus tiras reactivas, incluso con la posibilidad de programar alertas para avisar a la persona y/o sus familiares si

la glucemia es inferior a un nivel preespecificado o detener la administración de insulina, en los casos en los que se dispone de un infusor subcutáneo de insulina con monitorización integrada [2]. Aun así, los episodios de hipoglucemia grave ocurren y precisan de una administración de glucagón con éxito, avisar a los servicios de emergencia sanitarios e ingerir hidratos de carbono posteriormente, para evitar el riesgo de que recaiga en hipoglucemia grave. Es crítico que tanto el paciente como sus allegados conozcan las medidas para prevenirlas y cómo actuar si se presentan, ningún avance actual sustituye a la educación diabetológica que debería recibir cada persona con DM en riesgo de hipoglucemia, aparte de su núcleo familiar y/o personal. Recordemos que, salvo excepciones (por ejemplo: un ingreso hospitalario), la persona con diabetes suele disponer solo de unas horas al año de la atención de personal sanitario, el resto del tiempo debe valerse

por sí solo y disponer de ayuda cercana de otras personas con la formación para resolver las situaciones agudas que pudieran ocurrirle. Por esto, para capacitar a las personas que deberían saber utilizarlo, la sencillez de uso del dispositivo, así como la facilidad de explicación de la presentación de glucagón elegida es otro de los factores relevantes, el sujeto mejorará su tasa de éxito en la administración y requerirá un menor tiempo de dedicación del paciente y del profesional de educación diabetológica. La importante carga económica que supone la hipoglucemia en nuestro país, aún mayor en los episodios graves [12], en nuestra opinión, justificaría la financiación, tanto de los programas de educación como de estos nuevos tratamientos, también en adultos, por los ahorros de costes secundarios que se conseguirían con la optimización que supondrían en su prevención y tratamiento.

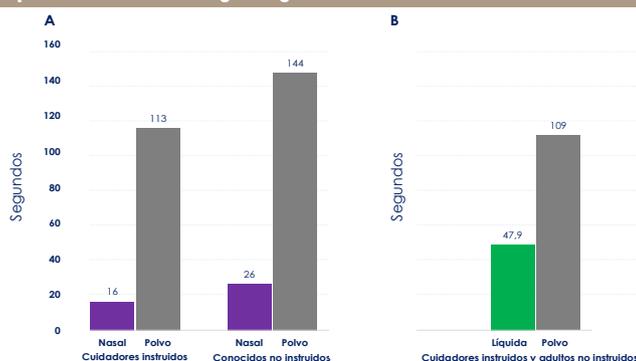
Visto en conjunto, podemos concluir que existía la necesidad de nuevas formulaciones de glucagón, más simples y sencillas de utilizar, por el paciente o allegados, con mayor probabilidad de administrar una dosis completa y que faciliten el proceso de educación diabetológica al personal sanitario, como ocurre con la nueva formulación líquida y la presentación nasal. **D**

**FIGURA 2. Porcentaje de éxito en la administración de las diferentes presentaciones de glucagón.**



Adaptado de: A referencia 10, B referencia 11, ambos estudios de simulación. Líquida: glucagón en formulación líquida. A: dosis completa administrada  $\geq 90\%$  a la dosis objetivo de 1 mg. B: inyección correcta y completa de la dosis de fármaco suministrado. 0: resultado igual a cero. p: significación estadística entre distintas presentaciones de glucagón en cada estudio y grupo.

**FIGURA 3. Tiempo medio necesario para la administración de las diferentes presentaciones de glucagón.**



Adaptado de referencia 10 (A) y referencia 11 (B;  $p < 0,05$ ), ambos estudios de simulación. Líquida: glucagón en formulación líquida.

## BIBLIOGRAFÍA

- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S73-S81.
- Reyes-García R, Mezquita-Raya P, Moreno-Pérez Ó, Muñoz-Torres M, Merino-Torres JF, Márquez Pardo R, et al. Resumen ejecutivo: Documento de posicionamiento: evaluación y manejo de la hipoglucemia en el paciente con diabetes mellitus 2020. Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2021;68(4):270-276.
- Elrick H, Witten TA, Arai Y. Glucagon treatment of insulin reactions. *N Engl J Med*. 1958;258(10):476-80.
- Ficha técnica GlucaGen Hypokit 1 mg®. [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/59327/FT\\_59327.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/59327/FT_59327.pdf). Acceso: 03-09-2021.
- Pedersen JS. The nature of amyloid-like glucagon fibrils. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4:1357-1367.
- Newschwanger B, Ammons S, Phadnis N, Ward WK, Castle J, Campbell RW, et al. Development of a highly stable, nonaqueous glucagon formulation for delivery via infusion pump systems. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9:24-33.
- Ficha técnica Ogluo®. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ogluo-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ogluo-epar-product-information_es.pdf). Acceso: 03-09-2021.
- Rickels MR, Ruedy KJ, Foster NC, Piché CA, Dulude H, Sherr JL, et al. Intranasal glucagon for treatment of insulin-induced hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover noninferiority study. *Diabetes Care*. 2016;39(2):264-270.
- Ficha técnica Baqsimi®. [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191406001/FT\\_1191406001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191406001/FT_1191406001.pdf). Acceso: 03-09-2021.
- Yale JF, Dulude H, Egeth M, Piché CA, LaFontaine M, Carballo D, et al. Faster use and fewer failures with needle-free nasal glucagon versus injectable glucagon in severe hypoglycemia rescue: a simulation study. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(7):423-432.
- Valentine V, Newschwanger B, Prestrelski S, Andre AD, Garibaldi M. Human factors usability and validation studies of a glucagon autoinjector in a simulated severe hypoglycemia rescue situation. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(9):522-530.
- Parekh W, Hoskins N, Baker-Knight J, Ramirez de Arellano A, Mezquita-Raya P. The economic burden of insulin-related hypoglycemia in Spain. *Diabetes Ther*. 2017;8(4):899-913.