

ARTICULO ORIGINAL

Hipoglucemia desapercibida e hipoglucemia severa en población con Diabetes Mellitus

- Unnoticed hypoglycemia and severe hypoglycemia in the population with Diabetes Mellitus
- Hipoglicemia despercebida e hipoglicemia grave na população com Diabetes Mellitus

Lorena Bruno¹

ORCID: 0000-0001-5678-7971

María Garau²

ORCID: 0000-0002-9632-7539

Mercedes Perendones³

ORCID: 0000-0002-3846-2396

Erika Aída¹

ORCID: 0000-0001-7843-6099.

Lorena Barreneche¹

ORCID: 0000-0003-2060-500X

Iris Melone¹

ORCID: 0000-0002-0401-603X

Sebastián Castro¹

ORCID: 0009-00074830-0088

María Rosa Costa¹

ORCID: 0009-0004-1281-5853

Noemí Martínez¹

ORCID: 0009-0007-4872-4410

1-ASSE. Hospital Pasteur. UDA
Asistencia integral del paciente
diabético.

2-Universidad de la República.
Facultad de Medicina. Departamento
de Métodos Cuantitativos.

3-Universidad de la República.
Facultad de Medicina. Unidad
Académica Clínica Médica 2.

Resumen

Introducción: El buen control glucémico es fundamental para retrasar o disminuir las complicaciones de la Diabetes Mellitus (DM). La hipoglucemia secundaria al tratamiento insulínico, se cataloga según su severidad. La presentación clínica es variada y su reiteración conduce a bajos umbrales sintomáticos, pudiendo ocasionar hipoglucemia desapercibida; esta última se asocia a su vez con hipoglucemia severa. El objetivo del trabajo fue conocer la prevalencia de hipoglucemia desapercibida y/o severa en pacientes con DM tipo 1 y DM tipo 2 tratados con insulina, así como su asociación con las variables: edad, sexo, tipo de DM, duración de la misma y tipo de insulina utilizada.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo observacional, de 4 meses. Se evaluó hipoglucemia desapercibida con el cuestionario validado de Clarke y se utilizó la definición de hipoglucemia severa según el mismo instrumento.

Resultados: Se captaron 116 pacientes, 52% sexo masculino, edad promedio 42 años. 60% con DM1, con 13 años promedio de evolución de la DM. La insulina basal más utilizada fue NPH (58.6%). La hipoglucemia desapercibida se registró en 32.8 % (66% para DM 1 y 34 % para DM2) y se asoció significativamente con tiempo de evolución de la DM. En la subpoblación con DM1 ($p < 0.001$). La hipoglucemia severa se registró en 41.4 % (65 % para DM1 y 35% para DM2). Se demostró la asociación significativa entre hipoglucemia desapercibida y severa ($p < 0.001$).

Conclusiones: Se plantea que las nuevas tecnologías en diabetes puedan ser una herramienta que permita descender estas cifras.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, hipoglucemia desapercibida, hipoglucemia severa.

Abstract

Introduction: Good glycemic control is essential to delay or reduce the complications of Diabetes Mellitus (DM). Hypoglycemia secondary to insulin treatment is classified according to its severity. The clinical presentation is varied and its repetition leads to low symptomatic thresholds, which can cause unnoticed hypoglycemia; the latter is associated with severe hypoglycemia. The objective of the work was to determine the prevalence of unnoticed and/or severe hypoglycemia in patients with type 1 DM and type 2 DM treated with insulin, as well as its association with the variables: age, sex, type of DM, duration of the same and type of insulin used.

Methodology: A descriptive observational study was carried out, lasting 4 months. Unnoticed hypoglycemia was evaluated with the validated Clarke questionnaire and the definition of severe hypoglycemia was used according to the same instrument.

Results: 116 patients were recruited, 52% male, average age 42 years. 60% with DM1, with an average of 13 years of DM evolution. The most commonly used basal insulin was NPH (58.6%). Unnoticed hypoglycemia was recorded in 32.8% (66% for DM 1 and 34% for DM2) and was

significantly associated with DM evolution time. In the subpopulation with DM1 ($p < 0.001$), severe hypoglycemia was recorded in 41.4% (65% for DM1 and 35% for DM2). A significant association between unnoticed and severe hypoglycemia was demonstrated ($p < 0.001$).

Conclusions: It is proposed that new technologies in diabetes may be a tool to reduce these figures.

Key words: Diabetes Mellitus, undetected hypoglycemia, severe hypoglycemia.

Resumo

Introdução: Um bom controle glicêmico é essencial para retardar ou reduzir as complicações do Diabetes Mellitus (DM). A hipoglicemia secundária ao tratamento com insulina é classificada de acordo com sua gravidade. A apresentação clínica é variada e sua repetição leva a baixos limiares sintomáticos, podendo causar hipoglicemia despercebida; Este último, por sua vez, está associado à hipoglicemia grave. O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de hipoglicemia despercebida e/ou grave em pacientes com DM tipo 1 e DM tipo 2 tratados com insulina, bem como sua associação com as variáveis: idade, sexo, tipo de DM, duração do mesmo e tipo de insulina utilizada.

Metodologia: Foi realizado um estudo observacional descritivo de 4 meses. A hipoglicemia não percebida foi avaliada com o questionário Clarke validado e a definição de hipoglicemia grave foi utilizada de acordo com o mesmo instrumento.

Resultados: Foram recrutados 116 pacientes, 52% do sexo masculino, com idade média de 42 anos. 60% com DM1, com média de 13 anos de evolução do DM. A insulina basal mais utilizada foi a NPH (58,6%). Hipoglicemia despercebida foi registrada em 32,8% (66% para DM 1 e 34% para DM2) e foi significativamente associada ao tempo de evolução do DM. Na subpopulação com DM1 ($p < 0,001$). Hipoglicemia grave foi registrada em 41,4% (65% para DM1 e 35% para DM2). Foi demonstrada uma associação significativa entre hipoglicemia despercebida e grave ($p < 0,001$).

Conclusões: Sugere-se que novas tecnologias em diabetes podem ser uma ferramenta para reduzir esses números.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, hipoglicemia despercebida, hipoglicemia grave.

Recibido: 09/08/2024 - **Aceptado:** 28/12/2024

Unidad Docente Asistencial (UDA) Asistencia Integral del Paciente Diabético. Hospital Pasteur. Administración de Servicios del Estado (ASSE). Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.
Correspondencia. E-mail: brunogonlor76@gmail.com

Introducción

El buen control glucémico es una herramienta fundamental en la Diabetes Mellitus (DM) para retrasar o reducir la aparición de complicaciones. La insulina es el pilar del tratamiento en DM tipo 1 (DM 1) y suele ser necesaria en muchos pacientes con DM tipo 2 (DM 2). La hipoglucemia asociada al tratamiento insulínico es frecuente y constituye en sí misma una barrera a la hora de optimizar el control glucémico e imposibilita sus efectos beneficiosos a largo plazo. ^(1,2)

La hipoglucemia se define como una concentración de glucosa baja en plasma, que expone al paciente a un posible daño. Actualmente su severidad se clasifica según niveles:

- Nivel 1: glucosa en plasma < 70 mg/dL pero > 54 mg/dL, requiriendo intervención independientemente de la severidad de los síntomas.
- Nivel 2: glucosa en plasma < 54 mg/dL, requiriendo intervención inmediata para corregir la misma.
- Nivel 3: evento de glucosa en plasma descendida con alteraciones del estado mental o de la habilidad física para funcionar, que requiere de la intervención de un tercero para corregir la glucemia. A efectos de redacción, a la hipoglucemia nivel 3 se la denominará hipoglucemia severa o grave (anexo 1 - cuestionario de Clarke)

La presentación clínica depende de la edad y el tiempo de duración de la DM. ⁽²⁾ Las manifestaciones clínicas son variadas e incluyen síntomas autonómicos (ansiedad, temblor, palpitaciones, sudoración, parestesias, sensación de hambre) y neuroglucopénicos (falta de concentración, cefalea, visión borrosa, mareos, confusión, alteraciones del lenguaje, excitación y pérdida de conocimiento), los cuales comienzan a aparecer típicamente en el umbral de glucosa en plasma cercano a 54 mg/dL.

A corto plazo la hipoglucemia y sobre todo la hipoglucemia severa, interfiere en las actividades diarias del paciente, con consecuencias que pueden aumentar la morbimortalidad, pudiendo ser tanto físicas (accidentes, caídas, fracturas) como psicológicas. Dentro de estas últimas se destaca el miedo a la hipoglucemia, la cual constituye un factor limitante para lograr un mejor control glucémico. A largo plazo, está documentada la asociación de hipoglucemia con mayor morbimortalidad cardiovascular (arritmias, isquemia) y neurológica (convulsiones, deterioro cognitivo). ^(1,2,3,4)

La tasa de episodios de hipoglucemia aumenta con el tiempo de evolución de la DM, tanto en DM 1 y DM 2. ^(2,3,4) En etapas avanzadas de la DM, la reiteración de los episodios de hipoglucemia conduce a la disminución de la respuesta simpático adrenal, exponiendo al paciente a umbrales sintomáticos cada vez más bajos, cercanos a valores de glucosa que causan fallo cognitivo, lo que podría conducir a hipoglucemia desapercibida. ⁽²⁾

La hipoglucemia desapercibida se define como una habilidad disminuida del paciente para percibir síntomas agudos de hipoglucemia, puede darse en un continuo con diferentes grados de percepción sintomática y variabilidad en el tiempo. Se considera un defecto funcional potencialmente reversible y potencialmente prevenible; siendo fundamental reconocer los factores de riesgo de cada paciente y buscar herramientas que permitan evitar estos eventos graves que afectan la calidad de vida de los pacientes. ⁽⁵⁾ Evitando la hipoglucemia, se podría revertir la pérdida de respuesta contrarreguladora, lo cual optimizaría la autopercepción de la hipoglucemia tras unos 3 días y conseguiría restaurar la respuesta a ésta en unas 3 semanas. ⁽⁵⁾

Su prevalencia es variable, oscilando entre 20 -62% en DM 1 y 7 a 46% en DM 2, población en la cual está menos estudiada. ^(3,4,6)

La hipoglucemia desapercibida se asocia con el tiempo y la duración de la terapia insulínica. ^(3,7) En DM 1, la misma aumenta 3 a 6 veces la presencia de hipoglucemia severa, asociación no tan claramente establecida en la DM2. ⁽⁷⁾ La hipoglucemia severa alcanza el 65 % en los pacientes con tratamiento intensificado (una o más dosis de insulina de acción intermedia o lenta y múltiples dosis de insulina regular prandial) vs 35 % en pacientes con tratamiento no intensificado. ^(8,9)

El objetivo de este trabajo es conocer la prevalencia de hipoglucemia desapercibida e hipoglucemia severa en una población de pacientes con DM 1 y DM 2 tratados con insulina, la correlación entre ambas y su asociación con variables epidemiológicas.

Metodología

a) Tipo de estudio

Descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo en el periodo del 2 de mayo al 31 de agosto de 2022.

b) Criterios de inclusión – exclusión.

Personas mayores de 15 años con DM 1 y con DM 2, tratadas con dos o más dosis de insulina, que se asisten en la UDA Asistencia integral del paciente diabético (policlínica de diabetología) inserta en un centro asistencial de tercer nivel de atención, con al menos una asistencia en los 6 meses previos al estudio, que aceptaron participar en la investigación.

Se excluyeron los pacientes que usaban solo una dosis de insulina y embarazadas.

c) Variables

Sexo, edad, tipo de DM (DM 1, DM 2) y duración de la misma, tipo de insulina utilizada (basal y/o prandial), las cuales eran completadas por el investigador en el momento de la consulta

d) Procedimiento y definiciones

Se evaluó la presencia de hipoglucemia desapercibida e hipoglucemia severa a través del Cuestionario de Clarke (ampliamente utilizado, validado en español: anexo 1) ^(1,10,11)

El paciente marcaba la respuesta correcta en el cuestionario impreso pre-administrado.

El mismo plantea 8 preguntas, cuyas respuestas se califican como “conciencia reducida“ (R) o “consciente“ (A). De acuerdo al número de respuestas “R” se obtiene:

3 ≥ R: hipoglucemia desapercibida

3 R: respuesta dudosa

≤ 2 R: hipoglucemia reconocida

Se define operativamente la hipoglucemia severa de acuerdo al cuestionario de Clarke (pregunta 4), como aquel episodio de hipoglucemia acompañado de pérdida de conciencia o convulsiones que hayan requerido la administración de glucagón o glucosa intravenosa (corresponde a hipoglucemia nivel 3 de la clasificación actual). En el cuestionario, la cataloga como hipoglucemia grave, adjudicando posiblemente el cambio terminológico a la utilización de sinónimos (grave y severo).

e) Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan como valores absolutos y porcentajes, las variables cuantitativas se resumen como media o desvío estándar (DE).

Para comparar variables cuantitativas se utilizó el test de Mann Whitney. Valores $p < 5\%$ se consideraron significativos. El análisis estadístico se realizó con SPSS v15. (cita: SPSS Inc. Released 2006. SPSS for Windows, Versión 15.0. Chicago, SPSS Inc.)

f) Comité de ética

El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Institución, recabando el consentimiento de los participantes o tutores (para los menores de 18 años).

Resultados

Se analizaron 116 pacientes, en la tabla 1 se presentan las características de la misma.

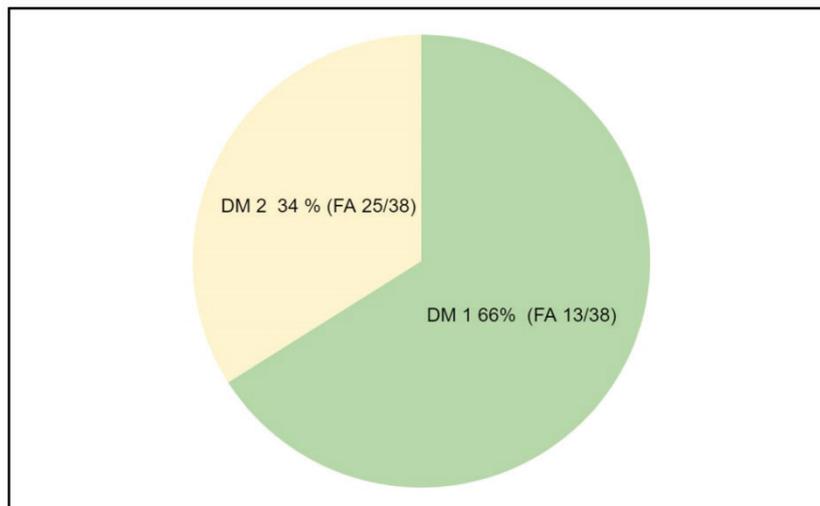
Tabla 1: Características epidemiológicas de la población analizada.

Población general	FA	FR
n	116	100 %
Sexo masculino	61	52%
Edad ± (DE) (años)	42 ± 20	----
Rango edad (años)	15 - 78	----
Diabetes Mellitus		
Tipo 1	70	60%
Tipo 2	46	40 %
Tiempo evolución ± (DE) (años)	13 ± 10	---

La insulino terapia basal correspondió a NPH en 58.6 % (68/116) y análogos lentos en 40.5 % (47/116). Un paciente con DM2 (1/116) no recibía insulina basal pero recibía insulina regular exclusiva en múltiples dosis (0.8 %). La insulina prandial fue análogo ultrarrápido en 53 % (62/116) y regular en 28 % (32/116).

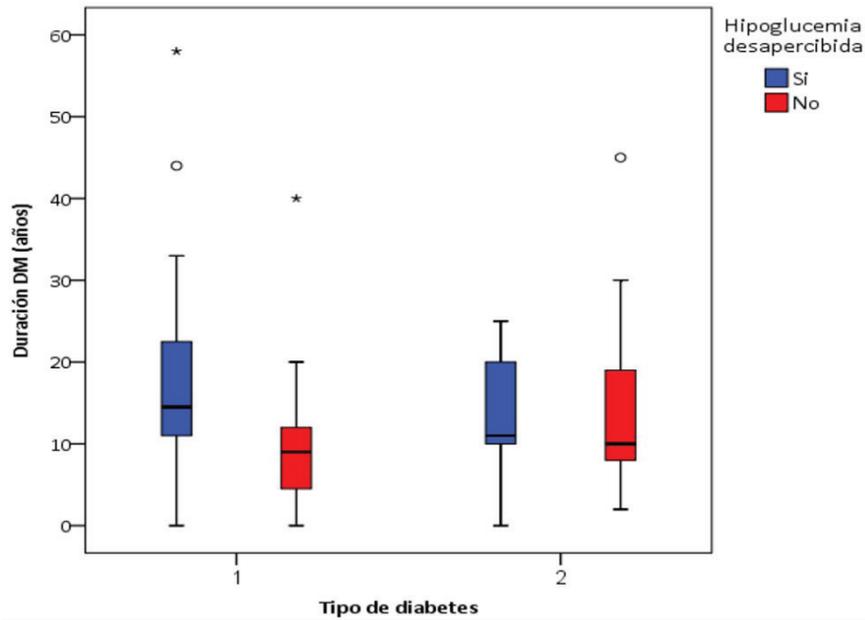
La hipoglucemia desapercibida se registró en 32.8% (38/116) de los pacientes. En la gráfica 1 se presenta la distribución de las mismas según tipo de DM.

Gráfica 1: Hipoglucemia desapercibida según tipo de diabetes mellitus.



La gráfica 2 presenta la relación entre hipoglucemia desapercibida y la duración de la DM. En la subpoblación con DM1 existió asociación estadísticamente significativa ($p < 0.001$ test de Mann Whitney), no así en la subpoblación con DM2 ($p = 0.707$).

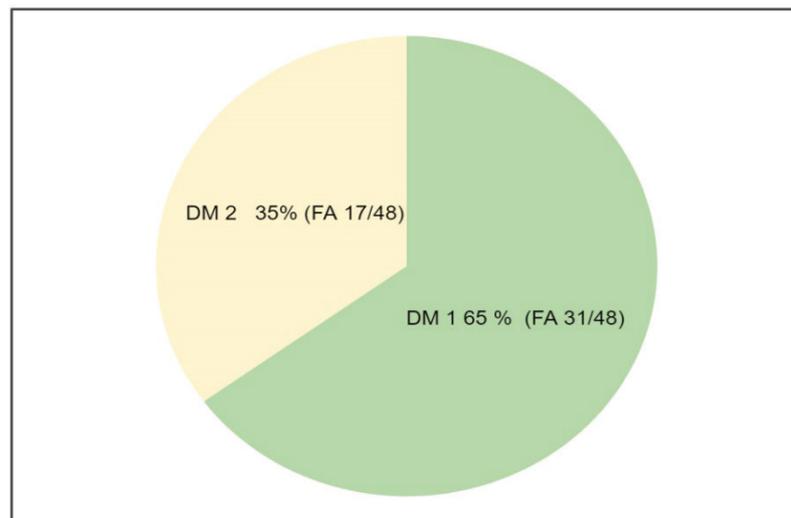
Gráfica 2: Hipoglucemia desapercibida y su relación con la duración de la diabetes mellitus.



No se encontró relación estadísticamente significativa entre la aparición de hipoglucemia desapercibida y el tipo de insulina basal (NPH o análogos lentos). (DM 1 $p = 0.88$ y DM 2 $p = 0.86$)

La hipoglucemia severa o grave se presentó en 41.4 % (48/116). En la gráfica 3 se presenta su relación con el tipo de DM.

Gráfica 3: Hipoglucemia severa según el tipo de diabetes mellitus.



No hubo relación estadísticamente significativa entre la presencia de hipoglucemia severa y el tipo de insulina basal utilizada (NPH o análogo lento) (DM1 valor $p = 0.451$ y DM2 valor $p = 0.542$).

La asociación entre hipoglucemia desapercibida e hipoglucemia severa fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$). La hipoglucemia severa se presentó en el 81% de los pacientes con hipoglucemia desapercibida vs 22 % en el grupo sin hipoglucemia desapercibida.

Discusión

Se analizó una población de 116 pacientes con DM, sin predominio de género, en su mayoría DM 1, con una evolución promedio de la DM superior a 10 años en su mayoría tratados con insulina NPH como terapia basal.

La hipoglucemia desapercibida se presentó en la tercera parte de la población estudiada.

Para la subpoblación con DM 1, la prevalencia fue 37.5%. Estudios internacionales citan prevalencias dispares, de hasta 50% en los estudios de Gold ⁽¹²⁾ y Clark ⁽¹³⁾; hasta 13% en el estudio de Pedersen⁽¹⁴⁾, destacando que estos trabajos no utilizaron el cuestionario validado para determinar la presencia de hipoglucemia desapercibida. Olsen encontró 17% de hipoglucemia desapercibida ⁽¹⁵⁾, utilizando un cuestionario validado diferente al usado en nuestro trabajo. El estudio de Geddes ⁽¹⁶⁾ encuentra distinta prevalencia de hipoglucemia desapercibida en la misma población de estudio, según el cuestionario utilizado, constatando cifras disímiles de 26%, 24 % y 62% con los cuestionario de Clarke, Gold y Pedersen respectivamente.

En la subpoblación con DM2, la hipoglucemia desapercibida fue del 28.3%. Estudios internacionales reportan también cifras muy variables, desde 83 % en el estudio de Besen con 187 pacientes donde se evaluaba la hipoglucemia desapercibida según la modalidad de auto reporte ⁽¹⁷⁾, prevalencia muy superior a la registrada en nuestro estudio y en los reportes internacionales; hasta 9.7 % en una cohorte holandesa con más de 2000 pacientes que utilizó el cuestionario de Clarke ⁽¹⁸⁾; dicha cohorte incluyó pacientes del primer, segundo y tercer nivel de atención, lo cual pudo constituir un sesgo que disminuyera la prevalencia. Una cohorte asiática evaluó la presencia de hipoglucemia desapercibida según distintos test, encontrando 9.6 % de prevalencia cuando se utilizó el test de Clarke, pero constatando prevalencias de 14 % y 32% cuando se utilizaron distintas metodologías de encuesta, lo cual permitiría aventurar la presencia de algún sesgo según el método de medición ⁽¹⁹⁾. La hipoglucemia medida a través de test de Clarke arroja una prevalencia menor que otros test utilizados.

Se encontró asociación significativa entre hipo desapercibida y tiempo de evolución de la DM solo para la subpoblación de DM 1, sin embargo este hecho se corrobora para en la bibliografía para ambos tipos de DM ^(3,16,19); este hecho podría explicarse por el tamaño muestral de pacientes con DM 2.

La asociación reportada en la bibliografía entre el tipo de insulina basal utilizada y presencia de hipoglucemia desapercibida para DM2, no se registró en nuestro trabajo. ^(16,19)

La hipoglucemia severa estuvo presente en 42% de los pacientes, siendo casi dos veces más frecuente en pacientes con DM 1 que con DM 2, hecho posiblemente atribuible a que la terapia insulínica intensificada es más habitual en DM 1. Para la subpoblación de DM 1, los reportes internacionales informan prevalencias dispares de hipoglucemia severa, de 37 % ⁽¹⁵⁾ y 18 % ⁽²⁰⁾, menores a las encontradas en nuestro estudio. Lo inverso ocurre en DM2, donde la hipoglucemia severa reportada a nivel internacional oscila entre 25% ⁽²¹⁾, incluso prevalencias llamativamente bajas de 2 % ⁽²²⁾, siendo en ambos casos menores que en nuestro estudio. Estos hallazgos podrían explicarse por causas multifactoriales, como la complejidad del tipo de pacientes que se incluyeron en el estudio y bajo nivel de educación en diabetes..

La hipoglucemia severa no se asoció con el tipo de insulina basal utilizada, hecho que ha sido reportado para DM2 en otros estudios. ^(15,16,23)

Se evidenció asociación significativa entre hipoglucemia desapercibida e hipoglucemia severa ($p < 0.001$), siendo la hipoglucemia severa mucho más frecuente en los pacientes que habían tenido hipoglucemia desapercibida, tanto en DM 1 como en DM 2, lo que concuerda con la bibliografía analizada, si bien las frecuencias son variables dependiendo de las cohortes y los test utilizados. ^(7,12, 24)

Es posible que las nuevas tecnologías en diabetes (insulinas más estables, monitoreo intersticiales de glucemia con alarma de hipoglucemia e infusores continuos de insulina) permitan disminuir la prevalencia de hipoglucemia desapercibida e hipoglucemia de cualquier entidad, con especial énfasis en las severas, así como las complicaciones derivadas de las mismas. ^(1,5,25,26,27)

El estudio del impacto de esta temática en la calidad de vida de las personas con diabetes se considera una perspectiva interesante a explorar en futuras investigaciones.

Como fortaleza del trabajo se resalta la presentación de una herramienta como el test de Clarke como instrumento para objetivar la hipoglucemia desapercibida. Como debilidades se cita el tamaño de la muestra y en específico el tamaño muestral de DM2. En cuanto al test de Clarke, se cita como debilidad la posible dificultad en las funciones de lectura que pudieran presentar algunos pacientes (visual, comprensión), trastornos mnésicos o deterioro cognitivo no perceptible clínicamente que pudieran incidir en las respuestas.

Conclusiones

Nuestro estudio evidencia una prevalencia relevante de hipoglucemia desapercibida en la población estudiada y confirma la relación de ésta con la presencia de hipoglucemia severa, la cual constituye un obstáculo para mejorar el control glucémico; el mayor acceso a las nuevas tecnologías en DM podría ser de gran utilidad en este tema.

Agradecimientos

Al Dr. Roberto Di Lorenzi, quien fue el impulsor intelectual de este proyecto, que no hubiera podido realizarse sin su invaluable colaboración.

Bibliografía

- 1- Giménez M, Conget I. Hipoglucemia y diabetes tipo 1: Las mil caras del enemigo. *Av Diabetol.* 2013; (29) :130-136.
- 2- Nakhleh A, Shehadeh N. Hypoglycemia in diabetes: An update on pathophysiology, treatment, and prevention. *World J Diabetes.* 2021 Dec 15;12(12):2036-2049. doi: 10.4239/wjd.v12.i12.2036.
- 3- Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Dec;10(12):711-22. doi: 10.1038/nrendo.2014.170.
- 4- McNeilly AD, McCrimmon RJ. Impaired hypoglycaemia awareness in type 1 diabetes: lessons from the lab. *Diabetologia.* 2018 Apr;61(4):743-750. doi: 10.1007/s00125-018-4548-8.
- 5- Reyes-García R, Mezquita-Raya P, Moreno-Pérez Ó, et al. Executive summary: Position document: Evaluation and management of hypoglycemia in the patient with diabetes mellitus 2020. *Diabetes Mellitus Working Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2021;68(4):270-276. doi: 10.1016/j.endinu.2020.08.007.
- 6- Alwafi H, Alsharif AA, Wei L, Langan D, Naser AY, Mongkhon P, et al. Incidence and prevalence of hypoglycaemia in type 1 and type 2 diabetes individuals: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Dec;170:108522. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108522.
- 7- Schopman JE, Geddes J, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and frequency of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Jan;87(1):64-8. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.013.
- 8- Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Cigrovski Berkovi M, Enters-Weijnen C, Forsén T, et al. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27 585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. *Diabetes Obes Metab.* 2016 Sep;18(9):907-15. doi: 10.1111/dom.12689.
- 9- Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes.* 1997 Feb;46(2):271-86.
- 10- Geddes J, Wright RJ, Zammitt NN, Deary IJ, Frier BM. An evaluation of methods of assessing impaired awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2007 Jul;30(7):1868-70. doi: 10.2337/dc06-2556.
- 11- Ghandi K, Pieri B, Dornhorst A, Hussain S. A Comparison of Validated Methods Used to Assess Impaired Awareness of Hypoglycaemia in Type 1 Diabetes: An Observational Study. *Diabetes Ther.* 2021 Jan;12(1):441-451. doi: 10.1007/s13300-020-00965-0.
- 12- Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care.* 1994 Jul;17(7):697-703. doi: 10.2337/diacare.17.7.697.
- 13- Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care.* 1995;18(4):517-522.
- 14- Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003 May-Jun;19(3):232-40. doi: 10.1002/dmrr.377.
- 15- Olsen SE, Asvold BO, Frier BM, Aune SE, Hansen LI, Bjørgaas MR. Hypoglycaemia symptoms and impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes: the

- association with diabetes duration. *Diabet Med.* 2014 Oct;31(10):1210-7. doi: 10.1111/dme.12496.
- 16-Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2008 Apr;25(4):501-4. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02413.x.
- 17-Büyükkaya Besen D, Arda Sürücü H, Ko ar C. Self-reported frequency, severity of, and awareness of hypoglycemia in type 2 diabetes patients in Turkey. *PeerJ.* 2016 Dec 13;4:e2700. doi: 10.7717/peerj.2700.
- 18-van Meijel LA, de Vegt F, Abbink EJ, Rutters F, Schram M, van der Klauwet M, et al. High prevalence of impaired awareness of hypoglycemia and severe hypoglycemia among people with insulin-treated type 2 diabetes: The Dutch Diabetes Pearl Cohort. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e000935.
- 19-Zhu L, Ang LC, Tan WB, Xin X, Bee YM, Goh SY, et al. A study to evaluate the prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with type 2 diabetes in outpatient clinic in a tertiary care centre in Singapore. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2017;8(5):69-74.
- 20-Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care.* 2015 Feb;38(2):316-22. doi: 10.2337/dc14-0920.
- 21-Bonds DE, Miller ME, Dudl J, Feinglos M, Ismail-Beigi F, Malozowski S, et al. Severe hypoglycemia symptoms, antecedent behaviors, immediate consequences and association with glycemia medication usage: Secondary analysis of the ACCORD clinical trial data. *BMC Endocr Disord.* 2012;12:5. Published 2012 May 30.
- 22-Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, Woodward M, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med.* 2010 Oct 7;363(15):1410-8. doi: 10.1056/NEJMoa1003795.
- 23-Cabré C, Colungo C, Vinagre I, Jansà M, Conget I. Frequency and awareness of hypoglycemia in patients with Type 2 Diabetes treated with two or more insulin injections in primary care outpatient clinics. *Prim Care Diabetes.* 2020 Apr;14(2):168-172. doi: 10.1016/j.pcd.2019.08.001.
- 24-Pinés Corrales P, Arias Lozano C, Jiménez Martínez C, López Jiménez LM, Sirvent Segovia AE, García Blasco L, Botella Romero F. Prevalencia de hipoglucemia grave en una cohorte de pacientes con diabetes tipo 1, *Endocrinología, Diabetes y Nutrición.* 2021; 68, (1): 47-52. doi: 10.1016/j.endinu.2020.01.002
- 25-Beck SE, Kelly C, Price DA; COACH Study Group. Non-adjunctive continuous glucose monitoring for control of hypoglycaemia (COACH): Results of a post-approval observational study. *Diabet Med.* 2022 Feb;39(2):e14739. doi: 10.1111/dme.14739.
- 26-Hendriekx C, Hagger V, Jenkins A, Skinner TC, Pouwer F, Speight J. Severe hypoglycemia, impaired awareness of hypoglycemia, and self-monitoring in adults with type 1 diabetes: Results from Diabetes MILES-Australia. *J Diabetes Complications.* 2017 Mar;31(3):577-582. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.11.013.
- 27-Iqbal A, Heller SR. The role of structured education in the management of hypoglycaemia. *Diabetologia.* 2018 Apr;61(4):751-760. doi: 10.1007/s00125-017-4334-z.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Nota de contribución autoral

Lorena Bruno: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, redacción – borrador original, redacción-revisión y edición.

María Garau: análisis formal, metodología.

Mercedes Perendones: metodología, redacción – borrador original, redacción-revisión y edición.

Erika Aída: análisis formal, investigación, metodología, redacción-revisión y edición.

Lorena Barreneche: análisis formal, investigación, metodología, redacción-revisión y edición.

Iris Melone: investigación, metodología.

Sebastián Castro: investigación, metodología.

María Rosa Costa: investigación, metodología.

Noemí Martínez: investigación, metodología.

Nota de referencia autoral

Lorena Bruno: Especialista en Medicina Interna y Diabetología. Ex Asistente Clínica Médica. Docente honoraria Unidad Académica Médica 2.

María Garau: Profesora Agregada del Departamento de Métodos Cuantitativos. Facultad de Medicina.

Mercedes Perendones: Especialista Medicina Interna y Hepatología Adultos. Profesor Agregado Clínica Médica.

Erika Aída: Diabetóloga.

Lorena Barreneche: Médico. Postgrado Medicina Interna. Diabetóloga.

Iris Melone: Psicóloga.

Sebastián Castro: Auxiliar de enfermería.

María Rosa Costa: Auxiliar de enfermería.

Noemí Martínez: Licenciada en nutrición.

Nota de disponibilidad de datos

Los autores declaran que el conjunto de datos se encuentra disponible contactando al autor de referencia.

Nota del editor

El editor responsable por la publicación del presente artículo es la **Dra. Mabel Goñi**.

Anexo 1. Cuestionario Clarke

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

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

2. ¿Ha perdido alguno de los síntomas que solía presentar ante una bajada de azúcar? (hipoglucemia)

- a. Sí (R)
- b. No (A)

3. En los últimos 6 meses ¿con qué frecuencia ha tenido episodios de hipoglucemia grave sin pérdida de conocimiento? (episodios en los que se ha sentido confundido, desorientado, cansado y sin posibilidad de tratar usted mismo la situación de hipoglucemia)

- a. Nunca (A)
- b. 1/2 veces (R)
- c. 1 vez cada 2 meses (R)
- d. 1 vez al mes (R)
- e. Más de 1 vez al mes (R)

4. En el último año ¿con qué frecuencia ha tenido episodios de hipoglucemia grave con pérdida de conocimiento? (episodios acompañados de pérdida de conciencia o convulsiones que hayan requerido la administración de glucagón o glucosa intravenosa)

- a. Nunca (A)
- b. 1 vez (R)
- c. 2 veces (R)
- d. 3 veces (R)
- e. 5 veces (R)
- f. 6 veces (R)
- g. 7 veces (R)
- h. 8 veces (R)
- i. 9 veces (R)
- j. 10 veces (R)
- k. 11 veces (R)
- l. 12 veces o más (R)

5. En el último mes ¿con qué frecuencia ha tenido lecturas inferiores a 70 mg/dl con síntomas?

- a. Nunca
- b. De 1 a 3 veces
- c. 2 o 3 veces/semana
- d. 4 o 5 veces/semana
- e. Casi cada día

6. En el último mes ¿con qué frecuencia ha tenido lecturas inferiores a 70 mg/dl sin síntomas?

- a. Nunca
- b. De 1 a 3 veces
- c. 2 o 3 veces/semana
- d. 4 o 5 veces/semana
- e. Casi cada día

R = respuesta pregunta 5 < respuesta pregunta 6

A = respuesta pregunta 6 < respuesta pregunta 5

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

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

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

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