

Hipoglucemias: detectar, prevenir, registrar e intervenir

Manuel Antonio Ruiz Quintero

Médico de Atención Primaria. Centro de Salud de Agost (Alicante). Miembro de la Fundación redGDPS

El grupo de trabajo de la American Diabetes Association (ADA) y la Endocrine Society define la hipoglucemia como cualquier episodio de concentración plasmática de glucosa anormalmente baja (con o sin síntomas) en el que el individuo se expone a un daño¹.

Clásicamente, Allan Whipple, cirujano que buscaba cómo diagnosticar el hiperinsulinismo a fin de identificar pacientes que pudieran tener un insulinoma, estableció su conocida tríada², hoy considerada como la categorización de presencia de hipoglucemia. A saber:

- Aparición de síntomas autonómicos o neuroglucopélicos.
- Un nivel bajo de glucemia.
- Mejoría sintomática de la hipoglucemia tras la terapia con hidratos de carbono (HC).

Whipple estableció un punto de corte de nivel bajo de glucemia de < 50 mg/dl, pero recordemos que no era en población con diabetes mellitus (DM). Este punto lo obtuvo de la observación de siete pacientes portadores de insulinoma que presentaron síntomas neuroglucopélicos al llegar a ese nivel.

¿CUÁLES SON LOS CRITERIOS BIOQUÍMICOS DE HIPOGLUCEMIA EN PACIENTES CON DIABETES?

No hay unanimidad a la hora de definir el nivel de glucemia para diagnosticar hipoglucemia. A modo de ejemplo, la ADA¹ estableció el nivel de hipoglucemia en adultos con glucemia ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l); la Sociedad Española de Diabetes, ≤ 60 mg/dl (3,3 mmol/l); la Canadian Diabetes Association, < 72 mg/dl (4,0 mmol/l) en pacientes tratados con insulina o un secretagogo de la insulina; y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), < 54 mg/dl (3,0 mmol/l). Este mismo valor es el que actualmente se preconiza estandarizar como punto de

corte en los ensayos clínicos para cuantificar la presencia de hipoglucemia³.

Sí existe, sin embargo, consenso para definir el valor de glucemia a partir del cual debemos pensar en hipoglucemia en pacientes con DM tipo 2 (DM2) y con DM tipo 1 (DM1), establecido en ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l)¹.

La identificación de pacientes con riesgo de hipoglucemia, la prevención y el manejo de la hipoglucemia y el sistema de su registro son los motivos de este artículo.

La hipoglucemia no solo es la complicación aguda más frecuente de los pacientes con DM, sino también la principal barrera para conseguir el óptimo control de la glucemia tanto en la DM1 como en la DM2.

La hipoglucemia es un problema importante en la DM1, especialmente en los pacientes que reciben terapia intensiva (su riesgo de hipoglucemia grave se incrementa más de tres veces)⁴. Aunque la frecuencia en la DM2 es menor que en la DM1, dada la mayor prevalencia de esta, no es infrecuente presentar episodios de hipoglucemia, en especial en aquellos pacientes que están tratados con insulina o bien con secretagogos (sulfonilureas o glinidas). Los otros grupos terapéuticos (como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, metformina, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, glitazonas e inhibidores de la α -glucosidasa) no ofrecen riesgo hipoglucémico salvo que estén en combinación con secretagogos o insulina.

Con la evolución de la DM a lo largo de los años, los pacientes con DM2, en especial los tratados con insulina y secretagogos, adquieren un perfil de comportamiento frente a las hipoglucemias similar al de los pacientes con DM1, experimentando un cambio en los síntomas de alarma ante las hipoglucemias, con una reducción en la intensidad de estos.

Este aumento de las hipoglucemias inadvertidas se asocia con seis veces mayor frecuencia de hipoglucemias graves⁵. Este riesgo se eleva en los pacientes con DM2 con más de 10 años de evolución y con la duración del tratamiento insulínico.

CLASIFICACIÓN Y FISIOPATOLOGÍA DE LAS HIPOGLUCEMIAS

Clásicamente, la hipoglucemia se clasifica en:

- Hipoglucemia grave: es un evento que requiere ayuda de otra persona para administrar activamente los HC o el glucagón o tomar otras medidas correctivas. Puede que no se disponga de concentraciones plasmáticas de glucosa durante el evento, pero la recuperación neurológica tras el regreso de la glucosa plasmática a la normalidad se considera prueba suficiente de que el evento fue inducido por una baja concentración de glucosa en plasma.
- Hipoglucemia sintomática documentada: situación en la que están presentes los síntomas de hipoglucemia y la determinación de glucemia es ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l).
- Hipoglucemia asintomática: ausencia de síntomas típicos de hipoglucemia, pero con una concentración de glucosa en plasma medida ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l).
- Hipoglucemia sintomática probable: es un evento durante el cual los síntomas típicos de la hipoglucemia no se acompañan de una determinación de glucosa en plasma, pero que estuvo presumiblemente causado por una concentración de glucosa en plasma ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l).
- Pseudohipoglucemia (hipoglucemia relativa): es un evento durante el cual la persona con DM informa de alguno de los síntomas típicos de la hipoglucemia con una concentración de glucosa plasmática medida > 70 mg/dl ($> 3,9$ mmol/l), pero que se acerca a ese nivel.

Ahora bien, es más útil la clasificación que podemos ver en la tabla 1, pues se adapta más a las situaciones clínicas.

El cerebro se basa casi exclusivamente en la glucosa como combustible, pero no puede sintetizar o almacenar gran parte de ella. Como resultado, la absorción adecuada de glucosa del plasma es esencial para la función cerebral normal y la supervivencia. Por ello se han desarrollado mecanismos fisiológicos y de comportamiento muy eficaces que, comúnmente, previenen o corrigen rápidamente la hipoglucemia.

Tabla 1. Niveles de hipoglucemia³

Nivel	Criterio glucémico	Descripción
Nivel 1 Valor de alerta de glucosa	≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l)	Valor suficientemente bajo como para iniciar el tratamiento con hidratos de carbono de absorción rápida
Nivel 2 Hipoglucemia clínicamente significativa	≤ 54 mg/dl (3,0 mmol/l)	Suficientemente relevante como para dar clínica importante
Nivel 3 Hipoglucemia grave	Sin umbral específico de glucosa	Hipoglucemia asociada con deterioro cognitivo que requiere asistencia externa para la recuperación

En sujetos normales las respuestas hormonales contrarreguladoras comienzan mucho antes de que aparezcan síntomas de hipoglucemia (figura 1).

La primera defensa es una disminución de la secreción de insulina, incluso con concentraciones plasmáticas de glucosa dentro del rango fisiológico. En las etapas más tempranas (en cuestión de minutos) ante un episodio hipoglucémico, la disminución de la insulina es la respuesta hormonal reguladora más importante.

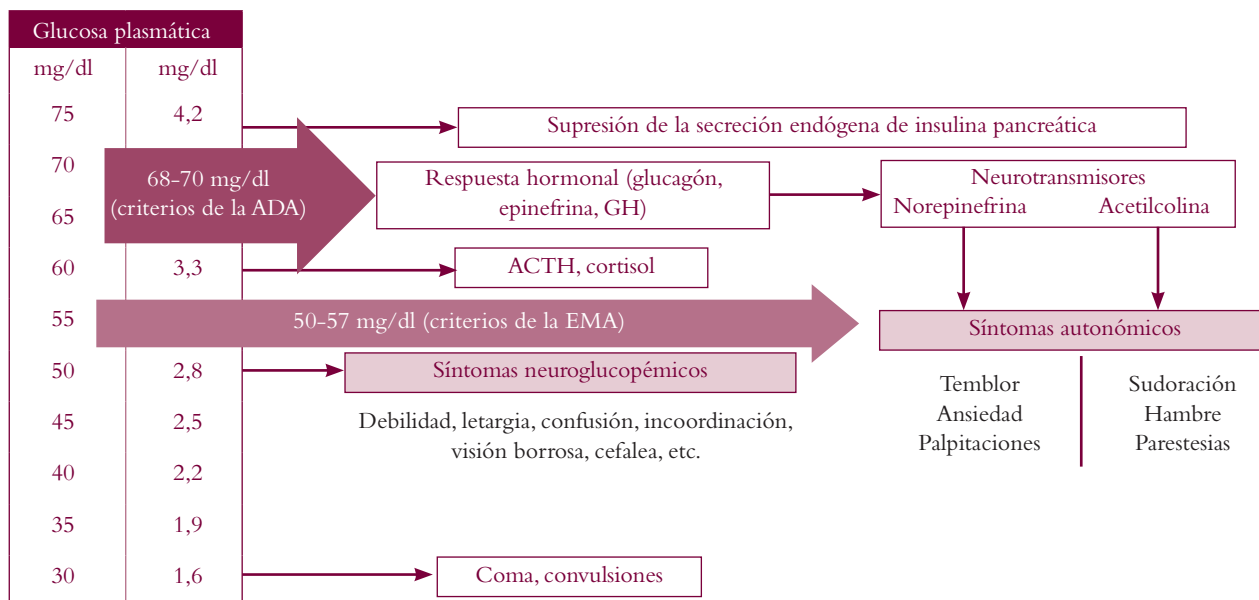
La segunda defensa es un aumento en la secreción de glucagón con un umbral glucémico de 65 a 70 mg/dl (3,6 a 3,9 mmol/l), valor que coincide con el criterio diagnóstico de hipoglucemia de la ADA. Coincide a su vez con un incremento de la secreción de epinefrina.

Actuando a través de receptores β -2-adrenérgicos, la epinefrina tiene efectos hepáticos similares a los del glucagón, también aumenta el suministro de sustratos gluconeogénicos desde la periferia, inhibe la utilización de glucosa por varios tejidos y, a través de receptores α -2, inhibe la secreción de insulina. Es responsable, junto con la acetilcolina, de los síntomas autonómicos.

El cortisol y la hormona del crecimiento contribuyen solo si la hipoglucemia persiste durante varias horas. Estas hormonas limitan la utilización de glucosa y aumentan la producción de glucosa hepática.

Los pacientes con DM pueden tener deteriorado este control, de manera que pierden los síntomas tempranos cuando la concentración de glucosa baja⁶. Estos síntomas tempranos son la respuesta de protección a la hipoglucemia, que está alterada en la mayoría de los pacientes con DM1 y

Figura 1. Respuestas hormonales contrarreguladoras según el nivel de glucemia



ACTH: corticotropina; ADA: American Diabetes Association; EMA: Agencia Europea de Medicamentos; GH: hormona del crecimiento.

en muchos pacientes con DM2 con mucho tiempo de evolución (insulina endógena absoluta deficiente).

En la tabla 2 se muestran las principales diferencias de comportamiento en la respuesta a la hipoglucemia. Los síntomas iniciales de la sudoración, la ansiedad, las palpitaciones, el hambre y el temblor se producen cuando la concentración de glucosa en plasma es inferior a 55 mg/dl (3,1 mmol/l)⁴.

Tabla 2. Respuesta en caso de hipoglucemia

	Insulina	Glucagón	Norepinefrina
Sin DM	Supresión de la secreción	Aumento de la secreción	Aumento de la secreción
DM1 reciente	No hay supresión de la secreción	Aumento de la secreción	Aumento de la secreción
DM1 avanzada	No hay supresión de la secreción	No hay aumento de la secreción	Secreción atenuada
DM2 reciente	Supresión de la secreción	Aumento de la secreción	Aumento de la secreción
DM2 avanzada	No hay supresión de la secreción	No hay aumento de la secreción	Secreción atenuada

DM: diabetes mellitus; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

En los pacientes con DM1 y DM2 avanzada, la contrarregulación defectuosa de la glucosa anula la respuesta del glucagón y atenúa la de la adrenalina⁵⁻⁷.

La hipoglucemia también puede causar disfunción cognitiva; en sujetos normales ocurre con concentraciones plasmáticas de glucosa < 50 mg/dl (2,8 mmol/l).

Síntomas neurológicos más graves (incluyendo obnubilación, convulsiones y coma) ocurren cuando la hipoglucemia progresa. La hipoglucemia profunda y prolongada puede causar la muerte cerebral.

Pero desde el punto de vista práctico lo importante es la evitación de hipoglucemias de repetición, pues estas pueden llevar a la pérdida de la capacidad de reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia, lo que produciría hipoglucemias inadvertidas, que son la antesala de la hipoglucemia grave⁷.

En la DM1 y DM2 evolucionada, la hipoglucemia inadvertida (asociada a fallo autonómico) puede afectar gravemente al control y la calidad de vida. La insuficiencia autonómica asociada a hipoglucemia (en inglés, HAAF) se caracteriza por una deficiente acción de los mecanismos contrarreguladores y hormonales, con una respuesta autonómica disminuida. Esto es especialmente frecuente en adultos mayores. La HAAF es un trastorno funcional distinto de la neuropatía autónoma diabética clásica, resultado de la pérdida de fibra nerviosa; pero si la neuropatía autónoma diabética clásica se asocia a HAAF, esta última se agrava.

La forma de restablecer una situación de normalidad es levantar el pie del control durante 2-3 semanas, con lo

que se recuperan los mecanismos de reconocimiento de la hipoglucemia.

Una posibilidad de mejora sería la aplicación de forma selectiva en pacientes en tratamiento con secretagogos o insulinas de cuestionarios para la detección de hipoglucemia inadvertida, como es el cuestionario de Clarke, que, si bien está validado para la DM1, es perfectamente aplicable a pacientes con DM2 evolucionada de más de 10 años de duración⁸. Se puede consultar en: <https://docs.google.com/document/d/1C-LoAbAbVMlhY1Z26J3MlA7rsar-FrYfp7q60qnGlf2g/edit?pli=1>.

PREVENCIÓN

La prevención de la hipoglucemia es una cuestión crítica de la gestión de la DM. La hipoglucemia grave puede causar un daño grave a la persona con DM o a otras personas, especialmente si provoca caídas o accidentes de tráfico.

La prevención de la hipoglucemia grave incluye medidas como la educación diabetológica o la utilización de pautas o fármacos con menor riesgo de producir hipoglucemias. Por ello, recientes algoritmos de ayuda a la decisión individualizada del tratamiento incluyen valorar la hipoglucemia como un elemento decisorio más. Una baja frecuencia de hipoglucemia es una ventaja a la hora de elegir un fármaco hipoglucemiante.

Asimismo, podríamos afirmar que la presencia de hipoglucemias, en un paciente ya tratado, es motivo suficiente para replantear tratamientos en los pacientes tratados con insulina y/o secretagogos, incluso si están bien controlados, dado que la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) no proporciona información de la variabilidad de la glucemia, a otras opciones terapéuticas que minimicen el riesgo hipoglucémico.

Por este motivo, a los pacientes en tratamiento con insulina o secretagogos se les debe preguntar en cada visita sobre la presencia de hipoglucemias. Una herramienta de utilidad es el cuestionario que encontramos en el consenso del grupo de trabajo para las hipoglucemias de la ADA/Endocrine Society de 2013⁹.

Es necesario establecer estrategias para evitar la hipoglucemia. En primer lugar, debemos detectar a los pacientes con riesgo aumentado. Así, en pacientes que precisen tratamiento con sulfonilureas, glinidas o insulinas, la elección dentro de esos grupos terapéuticos será aquellos con menor riesgo de hipoglucemia, como son las sulfonilureas: glicazida y glipizida y los análogos basales de insulinas.

La educación terapéutica es fundamental. Esta información-formación deben tenerla no solo los pacientes, sino también los cuidadores. El paciente debe conocer las situaciones que aumentan el riesgo de hipoglucemia, como son el ayuno (por pruebas o por enfermedad intercurrente), el ejercicio intenso (durante o después de este), la intensificación del tratamiento y durante el sueño; no hay que olvidar que en la hipoglucemia no solo es importante la profundidad de la misma, sino también su duración, y es durante el sueño de la noche cuando puede ser más duradera.

En los individuos que toman insulina o secretagogos, la actividad física puede causar hipoglucemia si la dosis de fármacos o el consumo de HC no se ajustan. El seguimiento con automedida de la glucemia capilar disminuye las hipoglucemias. Deben ingerirse suplementos si los niveles de glucosa antes del ejercicio son ≤ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) y realizar controles posteriores al ejercicio, pues puede aparecer la hipoglucemia de forma tardía en caso de ejercicio mantenido. Esto no es necesario aconsejarlo para pacientes que toman otras familias de antidiabéticos distintos de secretagogos e insulinas.

El consumo de alcohol puede aumentar el riesgo de hipoglucemia en personas con DM, especialmente si están en tratamiento con insulina o secretagogos.

En pacientes propensos a variabilidad glucémica, especialmente con DM1 o DM2 con deficiencia de insulina grave, el control glucémico se evalúa mejor con la combinación de la automedida de la glucemia capilar y la HbA_{1c}⁹.

Hay poblaciones que podemos considerar de especial riesgo, como son los ancianos, pacientes con insuficiencia renal, polimedicados, pacientes con alta reciente o procesos intercurrentes o pacientes que viven solos con poco apoyo social.

En el anciano, el nivel de reconocimiento de la hipoglucemia está alterado y el nivel de los síntomas neuroglucopénicos (convulsiones, debilidad, confusión y delirio) queda muy próximo al nivel de reconocimiento, pudiendo tener el anciano más manifestaciones neuroglucopénicas que adrenérgicas (sudor, temblor).

Los síntomas neuroglucopénicos pueden ser confundidos con procesos neurológicos (como un ictus). Además, en el anciano, el riesgo de hipoglucemias puede asociarse a deterioros funcionales y cognitivos con mayor frecuencia, especialmente si estas son graves.

Los episodios hipoglucémicos en los pacientes ancianos también pueden incrementar el riesgo de eventos adversos cardiovasculares y la disfunción autonómica cardíaca¹⁰. Además, si la hipoglucemia es grave, se asocia a hospitalización y existe un aumento del riesgo de desarrollar demencia, lo que es más habitual en pacientes con episodios de repetición, aunque la causa exacta se desconoce. Dadas estas complicaciones, la reducción del riesgo de hipoglucemia es de gran importancia en la elección de los agentes terapéuticos y los objetivos en los pacientes ancianos. De hecho, los fármacos secretagogos, tales como sulfonilureas y glinidas, así como las insulinas, deben utilizarse con mucha prudencia en los pacientes ancianos frágiles.

REGISTRO

En la práctica habitual existe un infradiagnóstico y un infraregistro de los episodios de hipoglucemias. Los ensayos clínicos reflejan una prevalencia del 30 % de hipoglucemia en pacientes con DM2⁴. Sin embargo, en la práctica clínica habitual no llega el registro ni al 10 %.

El hecho de que la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9.^a revisión, modificación clínica (CIE-9-MC) ya no se actualice ni se revise y que sus códigos tengan más de 30 años hace que su terminología sea a veces insuficiente e incompatible con la práctica médica actual. La

Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.^a revisión (CIE-10) es la clasificación de referencia de todos los países para la notificación de causas de defunción. En España se denomina Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.^a revisión, modificación clínica, edición española (CIE-10-ES) y debería haber entrado en vigor en enero de 2016. Esta nueva clasificación supone un importante cambio cualitativo y cuantitativo en la codificación clínica, y la reconducción de bases de datos está siendo difícil, pero es el futuro cercano. Además, puede ser una excelente ocasión para mejorar el registro de la hipoglucemia, dado el infraregistro existente. En la tabla 3 se muestran las recomendaciones y correlaciones de diagnóstico de ambas clasificaciones.

INTERVENCIONES Y TRATAMIENTO

En caso de hipoglucemia con el paciente consciente, se utiliza la conocida como regla del 15 (figura 2).

Glucosa pura es el tratamiento de elección o, en su defecto, alimentos que contengan HC de absorción rápida. No hay que confundirlos con los de absorción lenta (tabla 4).

La respuesta a la hipoglucemia se correlaciona mejor con la glucosa contenida en los alimentos que con el tipo de HC administrado.

Tabla 3. Ayuda a la codificación de registros de hipoglucemia en la historia clínica

CIE-10-ES diagnósticos	Mapeo con CIE-9-MC
E09.649 DM <i>inducida</i> por fármaco o sustancia química con hipoglucemia sin coma	249.80 DM <i>secundaria</i> con otras manifestaciones especificadas. En la descripción se contempla hipoglucemia diabética secundaria en DM <i>Shock</i> hipoglucémico secundario en DM
E11.649 DM2 con hipoglucemia sin coma	250.80 DM2 o no especificada, no incontrolada con otras manifestaciones (incluye hipoglucemia)
E13.649 Otros tipos especificados de DM con hipoglucemia sin coma	250.80 DM2 o no especificada, no incontrolada con otras manifestaciones (incluye hipoglucemia)
E16.0 Hipoglucemia sin coma, inducida por drogas	251.1 Otras hipoglucemias especificadas
E16.1 Otros tipos de hipoglucemia	251.1 Otras hipoglucemias especificadas
E16.2 Hipoglucemia no especificada	251.2 Hipoglucemia no especificada

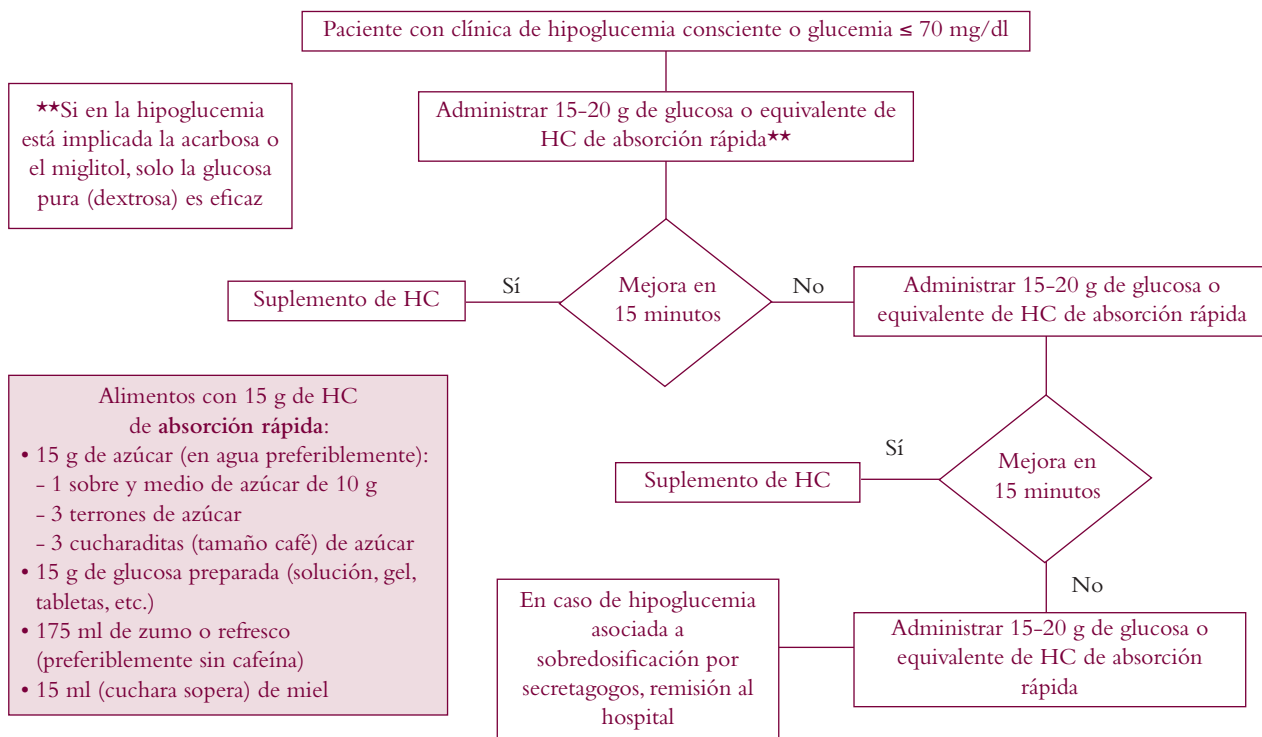
En la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP-2), la hipoglucemia se codifica T87.

No se recomienda el uso de los códigos 249.8 y 250.8, pues, aunque incluyen en la descripción la hipoglucemia, no tienen mapeo con la CIE-10-ES Diagnósticos. Los códigos 251.0 y E15 referentes al coma hipoglucémico son en pacientes sin DM.

A la vista de las dificultades de registro, se recomienda la generalización de uso a la hora de registrar de las CIE que tengan mapeo, y si es único, mejor. Por ello, cabe recomendar los **códigos de la CIE-10-ES E16.0, E16.1 y E16.2 (251.1 y 251.2 en la CIE-9-MC)** para el diagnóstico de hipoglucemia en clínica (Manuel Antonio Ruiz Quintero).

CIE-9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades, 9.^a revisión, modificación clínica; CIE-10-ES: Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.^a revisión, modificación clínica, edición española; DM: diabetes mellitus; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la hipoglucemia



HC: hidratos de carbono.

Tabla 4. Alimentos que contienen 15 g de hidratos de carbono de absorción lenta

<ul style="list-style-type: none"> • 3 galletas tipo María • 1 pieza de fruta (preferible con piel) • 1 vaso de leche (250 ml) • 30 g de pan 	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar: <ul style="list-style-type: none"> - Grasas y proteínas: retrasan la absorción y la recuperación de la glucemia - Excesivos hidratos de carbono: rebote hiperglucémico
--	---

No se recomienda el tratamiento de la hipoglucemia con alimentos ricos en grasas (dulces, chocolate, etc.), ya que retrasan la absorción de HC y puede traducirse en una mayor excursión hipoglucémica posterior.

Si persiste la actividad de la insulina o secretagogos, puede dar lugar a una hipoglucemia recurrente; por ello, se requiere ingerir comida después de la recuperación.

La familia y los cuidadores del paciente con DM deben estar informados sobre los síntomas y el tratamiento de la hipoglucemia grave. Siempre que sea posible, debe confirmarse la hipoglucemia mediante la determinación de la glucemia capilar; si no se dispone de glucómetro para su confirmación, se recomienda tratar la situación como si fuera una hipoglucemia.

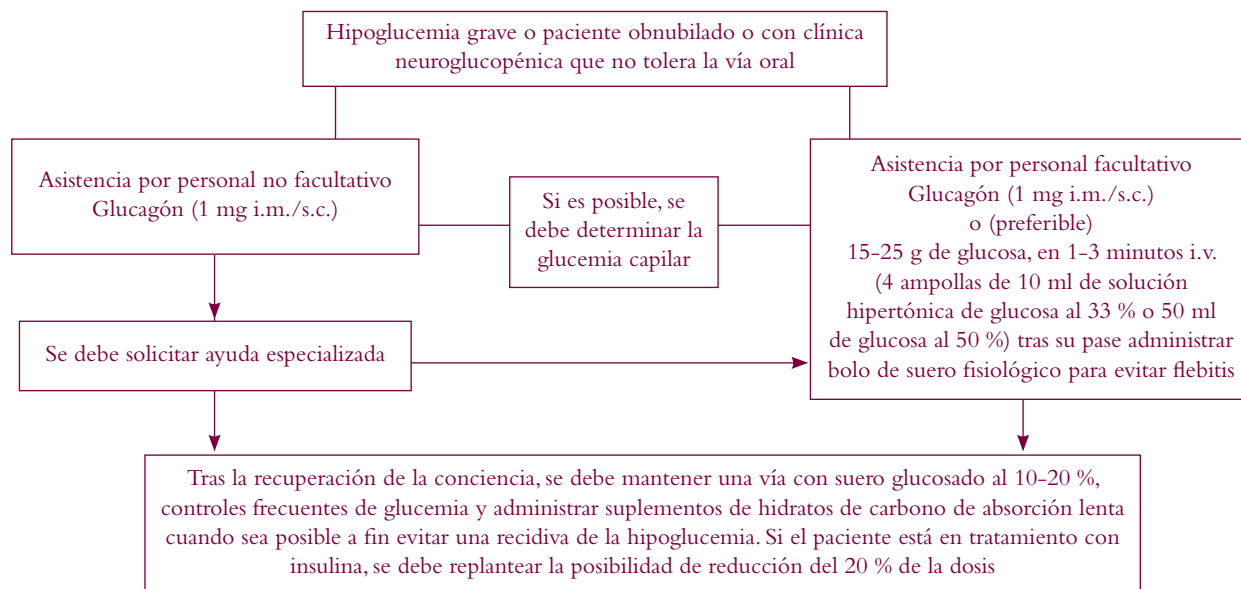
Tanto el paciente como las personas que convivan con él, deben conocer y saber manejar el kit de glucagón. Dicho manejo es sencillo y no necesita una capacitación especial.

Tras la repuesta al glucagón, tan pronto como el paciente sea capaz de ingerir, se debe administrar alimento con alto contenido en HC de absorción lenta a fin prevenir la repetición de la hipoglucemia (al estimular el glucagón la glucogenólisis, los depósitos hepáticos de glucógeno se han utilizado).

En el caso de asistencia por personal facultativo, la glucosa intravenosa es el tratamiento de elección para la hipoglucemia grave (pacientes que son incapaces de tomar HC por vía oral) (figura 3). Se recomienda una dosis inicial de 15-25 g de glucosa en una vena periférica durante 1-3 minutos. Debe ir seguida de una infusión de solución salina para evitar flebitis. Si no es posible canalizar una vía, se debe usar glucagón (1 ml).

El glucagón es eficaz para restaurar la conciencia si se da poco después del coma hipoglucémico, pero es menos útil en pacientes con DM2 porque estimula no solamente la glucogenólisis, sino también la secreción de insulina. Puede utilizarse en gestantes y madres que lactan. Las reacciones adversas al glucagón incluyen náuseas y vómito, lo que puede

Figura 3. Algoritmo de tratamiento en hipoglucemia grave



retardar la ingesta posterior de alimentos. Hay que recordar que la eficacia del glucagón depende de las reservas hepáticas de glucógeno, que pueden estar disminuidas tras situaciones de ayuno prolongado, ejercicio intenso, hipoglucemias previas o ingesta de alcohol. En este último caso, se deben administrar 100 mg de tiamina intramuscular o intravenosa.

El glucagón está contraindicado en pacientes con accidente cerebrovascular reciente, debido al riesgo aumentado de infarto hemorrágico y edema cerebral.

Situaciones especiales serían los casos de sobredosis de sulfonilureas. Aquí el octreotide (50 µg por vía subcutánea,

repetido cada ocho horas) es más eficaz en revertir la hiperinsulinemia, reduciendo los requerimientos de glucosa y previniendo la hipoglucemia recurrente. El insulinoma se trata si es reseccable con cirugía y, si no lo es, con diazóxido.

La planificación de controles glucémicos, trabajar siguiendo objetivos terapéuticos individualizados de niveles de glucemia (no solo de HbA_{1c}) y levantar el pie (durante semanas) en la consecución de objetivos en pacientes con hipoglucemias de repetición, en especial si han tenido hipoglucemias graves, favorece la recuperación de los mecanismos defensivos, aunque en pacientes de más riesgo esta relajación puede necesitar períodos más largos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. 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.
2. Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir* 1938;3:237-76.
3. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:155-7.
4. Cryer PE. Hypoglycemia in diabetes. Pathophysiology, prevalence and prevention. 2nd ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2012.
5. 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.
6. Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:724-33.
7. Cryer PE. Exercise-related hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *Diabetes* 2009;58:1951-2.
8. Adaptado de Clarke WL et al. *Diabetes Care* 1995; 18(4):517-520(33). Versión en lengua castellana validada por Jansà M,

Giménez M, Salamero M, Vidal M, Conget I, Galindo M, Levy I, Esmatjes E. “Validación en lengua castellana del cuestionario de percepción de hipoglucemia Clarke”. *Ajut a la Recerca en Educació Diabetològica* 2008. Associació Catalana de Diabetes (ACD). *Av Diab* 2011;27:24-5.

9. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. 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.

10. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. *Diabetes* 2009;58:360-6.