

Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022

Evaluación y manejo de la hipoglucemia en niños y adolescentes con diabetes

Mary B Abraham^{1,2,3} | Beate Karges⁴ | Klemen Dovc⁵ | Diana Naranjo⁶ |
Ana Maria Arbelaez⁷ | Joyce Mbogo⁸ | Ganesh Javelikar⁹ |
Timothy W. Jones^{1,2,3} | Farid H. Mahmud¹⁰

¹Department of Endocrinology and Diabetes, Perth Children's Hospital, Perth, Australia.

²Children's Diabetes Centre, Telethon Kids Institute, The University of Western Australia, Perth, Australia

³Discipline of Pediatrics, Medical School, The University of Western Australia, Perth, Australia

⁴Division of Endocrinology and Diabetes, Medical Faculty, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

⁵Department of Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, UMC - University Children's Hospital, Ljubljana, Slovenia, and Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

⁶Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

⁷Division of Endocrinology and Diabetes, Department of Pediatrics, Washington University in St. Louis, St. Louis, MO, USA

⁸Aga Khan University Hospital, Nairobi, Kenya

⁹Department of Endocrinology and Diabetes, Max Super Speciality Hospital, New Delhi, India

¹⁰Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto Canada

Autor correspondiente: Mary B Abraham, Department of Endocrinology and Diabetes, Perth Children's Hospital, Perth, Australia, Email: Mary.Abraham@health.wa.gov.au

Palabras clave: Hipoglucemia, sensibilidad deficiente a la glucemia, glucagón

Conflictos de intereses: El Dr. Dovc recibió honorarios de disertante de parte de Abbott, Pfizer, Novo Nordisk y Eli Lilly y honorarios por funciones en la Junta Asesora de Sanofi y Pfizer. El Dr. Dovc es miembro del Panel de expertos sobre dispositivos médicos para endocrinología y diabetes de la Comisión Europea. La Dra. Abraham recibió honorarios de disertante por sesiones educativas organizadas por Medtronic Australia y Eli Lilly.

1. ¿QUÉ HAY DE NUEVO O DIFERENTE?

- Recomendaciones actualizadas sobre el tiempo máximo permitido en hipoglucemia, según lo definido por las métricas de la vigilancia constante de la glucosa (VCG), además de los detalles del tratamiento de la hipoglucemia.
- Descripciones agregadas de formulaciones de glucagón más nuevas y fáciles de usar, cuya disponibilidad es variable en distintas regiones del mundo.
- Detalles actualizados de estudios de análogos de la insulina y tecnología más nuevos (VCG y avances en terapia con sistemas en lazo cerrado híbridos [LCH]) para reducir el tiempo que se pasa en hipoglucemia.

2. RESUMEN Y RECOMENDACIONES

- La hipoglucemia y el miedo a la hipoglucemia (MAH) son obstáculos fisiológicos y psicológicos muy importantes para alcanzar una glucemia óptima y podrían resultar en una morbilidad emocional importante en los niños con diabetes tipo 1 (DT1) y sus cuidadores. **B**
- El monitoreo de la hipoglucemia es un componente clave de la atención de la diabetes, al igual que la educación sobre sus causas, prevención y tratamiento. La hipoglucemia se detecta mediante el control personal de la glucemia (CPGS) o la VCG. **A**
- Los eventos hipoglucémicos incluyen a todos los episodios en los que la concentración de glucosa en sangre (glucemia) es lo suficientemente baja como para causar síntomas o signos,

incluida una función cerebral deficiente, y exponer a la persona a posibles daños. Si bien no hay una única definición numérica de hipoglucemia, se han definido umbrales clínicos para ayudar en la evaluación. **E**

- El valor de glucosa <3.9 mmol/l (70 mg/dl) se usa como alerta clínica o valor de umbral para iniciar el tratamiento de hipoglucemia, dada la posibilidad de que la glucosa disminuya aún más, con el fin de evitar las consecuencias de niveles de glucosa por debajo de los 3 mmol/l. Los niños con DT1 deben pasar menos del 4 % del tiempo a un nivel <3.9 mmol/l (70 mg/dl). **E**
- El valor de glucosa de <3.0 mmol/l (54 mg/dl) se define como clínicamente importante, o hipoglucemia grave, ya que por debajo de este nivel pueden ocurrir síntomas neurogénicos y disfunción cognitiva. Los niños con DT1 deben pasar menos del 1 % del tiempo a un nivel <3.0 mmol/l (54 mg/dl). **E**
- La hipoglucemia grave se define como un evento con trastornos cognitivos graves (incluyendo coma y convulsiones) que requiere de la ayuda de otra persona para administrar carbohidratos, glucagón o dextrosa intravenosa. El coma hipoglucémico es un subgrupo de hipoglucemia grave definido como un evento asociado con una convulsión o con pérdida de conocimiento. **E**
- La incidencia del coma hipoglucémico ha disminuido en las últimas dos décadas, y la proporción actual es de 3 a 7 por cada 100 años-paciente tomando en cuenta todos los registros internacionales de los países desarrollados. Si bien una hemoglobina glicada (HbA1c) más baja se ha considerado un factor de riesgo de hipoglucemia grave, esta asociación ya no se observa en la insulinoterapia intensiva contemporánea. **B**
- Los síntomas de hipoglucemia en los jóvenes son el resultado de la activación adrenérgica (temblores, palpitaciones, sudoración) y la neuroglucopenia (cefalea, somnolencia, dificultad para concentrarse). En los niños pequeños, se destacan cambios conductuales tales como irritabilidad, agitación, tranquilidad y berrinches. **B**
- Los síntomas de hipoglucemia y las respuestas hormonales fisiológicas pueden ocurrir a niveles de glucosa más altos en los niños en comparación con los adultos. Los umbrales de activación de las respuestas hormonales podrían verse alterados por una hiperglucemia crónica (es decir, ocurrir a un nivel de glucosa más alto) o una hipoglucemia reiterada (es decir, ocurrir a un nivel de glucosa más bajo). **B**
- Entre los factores precipitantes de la hipoglucemia se incluyen dosis excesivas de insulina, omisión de comidas, ejercicio, sueño y, en los adolescentes, consumo de alcohol. Los factores de riesgo incluyen eventos hipoglucémicos graves previos y reducción de la conciencia respecto a la hipoglucemia. **B**
- La hipoglucemia por ejercicio puede ocurrir en el momento de la actividad o en forma retardada. **B** Es preciso impartir educación sobre el ajuste de la insulina respecto al ejercicio, para permitir a las personas con DT1 ejercitarse en forma segura y evitar la hipoglucemia.
- Se recomienda monitorear los niveles de glucosa durante toda la noche, en particular si existe un factor de riesgo adicional que pudiera predisponer a la hipoglucemia nocturna. **E**

- La sensibilidad deficiente a la hipoglucemia puede ocurrir en los niños con diabetes y, cuando se presenta, está asociada con un riesgo significativamente mayor de hipoglucemia grave. La determinación de sensibilidad a la hipoglucemia debe ser un componente de la revisión clínica de rutina. La sensibilidad deficiente se puede corregir evitando la hipoglucemia. **B**

Tratamiento de la hipoglucemia

- La hipoglucemia se puede detectar mediante CPGS o por VCG. Los dispositivos de VCG más nuevos, calibrados de fábrica, están aprobados para tomar decisiones relacionadas con la diabetes. Sin embargo, se recomienda hacer una prueba de glucosa si se sospechara que no coinciden las expectativas clínicas con el nivel de glucosa del sensor. Del mismo modo, siempre se debe medir la glucosa si el niño tiene síntomas o muestra señales de hipoglucemia. **B**
- La hipoglucemia debe tratarse con glucosa oral. Siempre debe haber una fuente inmediata de glucosa a disposición de las personas jóvenes con diabetes. Dependiendo de las circunstancias, la glucosa de acción rápida debe ir seguida de carbohidratos adicionales para evitar que vuelva a ocurrir una hipoglucemia. **B**
- El tratamiento de la hipoglucemia debe aumentar el nivel de glucemia en alrededor de 3 a 4 mmol/l (54 a 72 mg/dl). Esto se puede lograr administrando aproximadamente 0.3 g/kg de glucosa por vía oral, lo que equivale a 9 gramos de glucosa para un niño de 30 kg y 15 gramos para niños de >50 kg. **C**
- Si se están usando sistemas de administración automática de insulina, el abordaje actual del manejo de la hipoglucemia estándar puede causar hiperglucemia de rebote y, por consiguiente, hay que tener en cuenta tratar la hipoglucemia con menos glucosa (p. ej. entre 5 y 10 gramos). **E**
- 15 minutos después del tratamiento inicial de la hipoglucemia, hay que volver a hacer una prueba de glucosa en sangre. Si no hay respuesta, o la respuesta no es adecuada, hay que repetir el tratamiento de la hipoglucemia. Volver a hacer una prueba de glucosa en 15 minutos para confirmar que se haya alcanzado el objetivo de glucosa. **E**
- Si se está usando un tratamiento de bomba estándar (administración de insulina sin suspensión o automática) y el nivel de glucosa es <3 mmol/l, se debe suspender la administración de insulina hasta que la glucosa llegue a >4 mmol/l. **E**
- La hipoglucemia grave debe tratarse en forma urgente.
 - En el entorno ambulatorio, hay que administrar glucagón SC o IM (1 mg para niños de >25 kg y 0.5 mg para niños de <25 kg). Otras preparaciones, de presentación más reciente y más fáciles de administrar, incluyen una única dosis de 3 mg de glucagón nasal para niños >4 años, dasiglucagón, un análogo estable del glucagón, disponible en plumas SC listas para usar de 0.6 mg para niños ≥ 6 años y 0.5 mg o 1 mg de Gvoke (glucagón estable líquido) en autoinyector para niños >2 años de edad. **A**
 - En un entorno hospitalario se puede administrar glucosa intravenosa (dextrosa al 10 %, 2 ml/kg). **B**

- Todos los padres, madres y cuidadores deben tener fácil acceso al glucagón. Es fundamental impartir educación sobre la técnica de administración del glucagón. **E**.

Prevención de la hipoglucemia

- La hipoglucemia debe prevenirse, ya que a menudo se asocia con una disfunción psicosocial grave. Muy rara vez, puede provocar secuelas a largo plazo y ser potencialmente mortal. **A**
- La educación en diabetes es fundamental para la prevención de la hipoglucemia. **A**.
- Hay que educar a los niños y sus familias sobre los factores de riesgo de hipoglucemia para alertarlos respecto a las horas y las situaciones en las que es necesaria una mayor vigilancia de la glucosa y cuándo es preciso cambiar los regímenes de tratamiento. **E**
- Hay que prestar especial atención a la capacitación de niños, padres y madres, docentes escolares y demás cuidadores para reconocer los signos de alerta temprana de hipoglucemia y tratar la glucemia inmediatamente y de manera adecuada. **E**
- Debe haber dispositivos para medir la glucemia a disposición de todos los niños con diabetes para confirmar de inmediato la hipoglucemia y manejarla en forma segura. **E**
- La vigilancia de la glucosa debe hacerse antes del ejercicio, para que se puedan consumir carbohidratos adicionales según el nivel de glucosa y la intensidad y duración previstas del ejercicio. **B**
- Se debe capacitar a los niños y a sus padres y madres para que se comuniquen con su profesional de atención de la diabetes si se documenta hipoglucemia sin síntomas o si los síntomas son de neuroglucopenia y no síntomas autonómicos (es decir, sensibilidad deficiente a la hipoglucemia). **E**
- La evaluación regular para detectar miedo a la hipoglucemia (MAH) es importante para entender quiénes necesitarán intervenciones a través de estrategias educativas o conductuales, aunque la evidencia en niños es limitada. **E**
- Puede que haya que ajustar hacia arriba las metas de glucemia en niños con hipoglucemia recurrente o con sensibilidad deficiente a la hipoglucemia. **B**
- Si hubiera presencia de hipoglucemia inexplicable y frecuente, hay que pensar en hacer estudios de detección de celiacía y enfermedad de Addison. **E**
- Los niños y adolescentes con diabetes deben tener consigo alguna forma de identificación o advertencia que indique que tienen DT1. **E**
- Las tecnologías actualmente disponibles, como la VCG, las suspensiones de insulina automáticas (suspensión por bajo nivel de glucosa, suspensión por predicción de bajo nivel de glucosa) y los sistemas en lazo cerrado híbridos han reducido la duración de la hipoglucemia. **A**

3. INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia es un suceso habitual en el manejo de la DT1. Interfiere con las actividades diarias y constituye una amenaza percibida constante para la persona y su familia. Es un factor limitante reconocido para lograr una glucemia óptima,¹ con

impacto sobre la calidad de vida.² Minimizar la hipoglucemia es un objetivo importante del manejo de la diabetes que se puede abordar reconociendo el problema, evaluando los factores de riesgo y aplicando los principios de manejo glucémico intensivo.³ Por lo tanto, es fundamental abordar esta importante preocupación clínica durante la educación en diabetes e implementar un manejo adecuado. En las últimas dos décadas se ha dado un cambio de paradigma en el manejo de la diabetes a través de la disponibilidad de mejores análogos de la insulina, el tratamiento con bomba de insulina y la aparición de la VCG con algoritmos incorporados en el tratamiento con bomba aumentada por sensor (BAS) para reducir y prevenir la hipoglucemia. Hay cada vez más evidencia que sugiere que el tiempo que dura la hipoglucemia⁴⁻⁶ y los índices de hipoglucemia grave han disminuido en los últimos años en los países desarrollados con los tratamientos intensivos más nuevos.⁷⁻¹¹ Lamentablemente, la hipoglucemia sigue siendo un problema en los países con recursos limitados, donde muchos niños reciben tratamiento con inyecciones de insulina y hay acceso mínimo a la tecnología y a los recursos.

4. DEFINICIÓN E INCIDENCIA

4.1 Definición

Los eventos hipoglucémicos incluyen a todos los episodios en los que la concentración de glucosa en sangre (glucemia) es lo suficientemente baja como para causar síntomas o signos, incluida una función cerebral deficiente, y exponer a la persona a posibles daños. Es difícil asignar un valor numérico a la hipoglucemia. No obstante, es importante identificar y registrar un nivel de hipoglucemia que deba evitarse, debido a su impacto inmediato y a largo plazo sobre la persona. Las definiciones como las que aparecen a continuación, incorporadas en la Tabla 1, pretenden guiar la atención médica y los reportes, y se basan en valores de glucosa detectados por CPGS, VCG o en análisis de glucosa en plasma en laboratorio.¹² Estas definiciones han servido de base para la estandarización de las métricas de la VCG con el fin de fijar objetivos clínicos para la interpretación de datos de la VCG.¹³

1. Alerta de hipoglucemia clínica:

Un valor de glucosa de <3.9 mmol/l (70 mg/dl) es un valor de alerta que requiere atención para evitar una hipoglucemia más grave. La alerta se puede usar como valor de umbral para identificar y tratar la hipoglucemia en los niños con diabetes debido a la posibilidad de que los niveles de glucosa desciendan aún más.

2. Hipoglucemia clínicamente importante o grave:

Un valor de glucosa de <3.0 mmol/l (54 mg/dl) indica una hipoglucemia clínicamente importante o grave. Estos bajos niveles podrían provocar una contrarregulación hormonal deficiente¹⁴ y sensibilidad deficiente a la glucemia (SDG). Por debajo de este nivel ocurren síntomas neurogénicos y disfunción cognitiva,^{15,16} con un posterior aumento del riesgo de hipoglucemia grave. Este nivel debe registrarse en la atención médica de rutina y reportarse en auditorías y ensayos clínicos de intervenciones dirigidas a la reducción de la hipoglucemia.

3. HIPOGLUCEMIA GRAVE:

La hipoglucemia grave se define como un evento asociado con trastornos cognitivos graves (incluyendo coma y convulsiones) que requiere de la ayuda de otra persona para administrar carbohidratos, glucagón o dextrosa IV. Esto está alineado con la definición de hipoglucemia grave en adultos, de conformidad con las pautas de la Asociación Americana de Diabetes (*American Diabetes Association, ADA*).¹⁷ Esto, además, permite completar el registro de eventos. Asimismo, si la hipoglucemia grave se define solo por un coma o

convulsiones, podría subestimarse la frecuencia de hipoglucemia grave en los niños. Sin embargo, como los niños pequeños necesitan ayuda para corregir incluso una hipoglucemia leve, el evento debe ser evaluado por el cuidador y el profesional médico para ver si hay presencia (o ausencia) de disfunción cognitiva inducida por la hipoglucemia. Un subgrupo de hipoglucemia grave es el *coma hipoglucémico*, que se describe como un evento hipoglucémico grave que produce coma o convulsiones que requieren de un tratamiento parenteral. Estos eventos deben registrarse de manera independiente, ya que son, inequívocamente, resultados clínicos importantes.

Tabla 1. Definición de hipoglucemia y objetivos clínicos para los datos de VCG.¹³

Definición	Alerta de hipoglucemia clínica	Hipoglucemia clínicamente importante o grave	Hipoglucemia grave
Umbrales	<3.9 mmol/l o <70 mg/dl	<3.0 mmol/l o <54 mg/dl	Sin umbral específico de glucosa
Acción	Requiere tratamiento de la hipoglucemia	Requiere tratamiento de la hipoglucemia	Requiere ayuda de un tercero para administrar carbohidratos, glucagón o dextrosa intravenosa
Objetivos de VCG aceptables para hipoglucemia	<4 % o <1 hora/día	<1 % o <15 min/día	-

4.2 Incidencia

La incidencia exacta de la hipoglucemia es difícil de precisar, pero la hipoglucemia leve es común. Es más probable que no se reconozcan los eventos asintomáticos y que no se reporten lo suficiente, mientras que la hipoglucemia sintomática ocurre, en promedio, dos veces por semana, y a lo largo de la vida se dan múltiples episodios de ese tipo.¹⁸ El grupo de trabajo sobre hipoglucemia de la ADA recomendó en 2005 reportar tanto la proporción (porcentaje) de personas con DT1 afectadas como los índices de eventos (episodios por año-paciente o por 100 años-paciente) de cada una de las categorías de eventos hipoglucémicos, ya que proporcionan información complementaria.¹⁹

Si bien hubo una mejoría importante en la glucemia y en la reducción de las complicaciones relacionadas con la diabetes en las personas con DT1 sometidas a tratamiento glucémico intensivo en comparación con el manejo convencional en el Ensayo sobre control y complicaciones de la diabetes (*Diabetes Control and Complications Trial, DCCT*), hubo un aumento del triple de eventos de hipoglucemia grave en las personas asignadas aleatoriamente al grupo de manejo intensivo del estudio.²⁰ La incidencia de la hipoglucemia grave que requirió ayuda con el tratamiento fue de 61 por cada 100 años-paciente en las personas que recibieron el tratamiento intensivo, en comparación con 19 por cada 100 años-paciente en las personas tratadas de manera convencional, con una incidencia de coma y convulsiones de 16 por cada 100 años-paciente y 5 por cada 100 años-paciente, respectivamente. Se reportaron índices altos similares en cohortes de observación en el oeste de Australia²¹ y en Colorado (EE. UU).²² Históricamente, estos índices altos de hipoglucemia grave estuvieron asociados con una HbA1c más baja,²⁰⁻²⁴ si bien esta relación se fue debilitando con el tiempo.^{25,26} Se observó una reducción importante en la frecuencia de la hipoglucemia grave en Alemania y Austria (*Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation, DPV*),

el oeste de Australia y Dinamarca, con mínima o ninguna asociación de la hipoglucemia grave con el estado glucémico.²⁶⁻²⁸ La incidencia del coma hipoglucémico ha disminuido en las últimas dos décadas; la proporción es de 3 a 7 por cada 100 años-paciente tomando en cuenta los registros internacionales.²⁹ Las tendencias a la baja de los eventos de hipoglucemia grave en jóvenes han continuado.⁷⁻¹¹ Lamentablemente, la hipoglucemia sigue siendo un problema en los países con recursos limitados, según lo evidencian los altos índices de hipoglucemia grave en Brasil³⁰ e India.³¹ Las cohortes de estos estudios estaban sometidas, predominantemente, a inyecciones de insulina, con mínimo acceso a la tecnología y a recursos.

La edad más joven y la HbA1c baja fueron factores de riesgo históricos de hipoglucemia grave; no obstante, la HbA1c baja ya no es un factor de predicción sólido de hipoglucemia grave en las cohortes de DT1 pediátrica sometidas a tratamientos contemporáneos.^{7,29,32-34} El T1D Exchange y el registro del DPV no descubrieron aumentos en los índices de coma hipoglucémico en menores de 6 años con HbA1c <7.5 % (58.5 mmol/mol) en comparación con los que tenían niveles más altos de HbA1c.³³ Tampoco se reportaron diferencias de HbA1c en un estudio indio que evaluó a niños con o sin hipoglucemia grave.³¹ Este cambio se puede atribuir a una serie de factores, incluyendo el aumento del uso de análogos de insulina y de tratamiento con bomba de insulina^{27,35,36} y una mejor educación sobre la hipoglucemia.³⁷ Estos estudios resaltan la observación importante de que se puede lograr una glucemia óptima sin un aumento de la hipoglucemia grave.

5. MORBIMORTALIDAD CON HIPOGLUCEMIA

5.1 Mortalidad

En los períodos previo e inmediatamente posterior al DCCT y hasta

hace más de una década, se establecía la hipoglucemia como causa de muerte en 4-10 %^{38,39,40} de los casos en las cohortes basadas en la población y en los registros internacionales de diabetes de aparición en la infancia. La mayoría de las muertes atribuidas a la hipoglucemia ocurrían entre adultos. Puede ser difícil establecer con total certidumbre a la hipoglucemia como causa de muerte.^{41,42} La carga global de la mortalidad relacionada con la hipoglucemia se estableció a partir de un análisis de certificados de defunción de 109 países entre 2000 y 2014. El estudio reportó diferencias globales con índices altos de muertes relacionadas con la hipoglucemia en América del Sur y América Central e índices más bajos en Europa, América del Norte y Australasia.⁴³

También se ha propuesto que la hipoglucemia tiene algo que ver con el síndrome de “muerte en la cama”, que tiene más incidencia en las personas con DT1 que en la población general. En una serie de casos de un forense, el síndrome de muerte en la cama representó aproximadamente el 15 % de las muertes en varones jóvenes (≤ 40 años) con diabetes.⁴⁴ Si bien no se ha establecido bien la etiología, se ha postulado que podría ser un evento secundario a la prolongación del intervalo QT causado por una serie de factores: hipoglucemia aguda⁴⁵ con un trasfondo de neuropatía autonómica⁴⁶ y posibles influencias genéticas.⁴⁷ Además de la prolongación anormal del QTc inducida por la hipoglucemia, la hipopotasemia y la activación adrenérgica aumentan el riesgo de arritmias ventriculares.⁴⁸ Las alteraciones de la repolarización cardíaca pueden conducir a arritmias ventriculares fatales y contribuir a la muerte súbita nocturna de las personas jóvenes con DT1.⁴⁹ Es probable que el uso generalizado de la VCG y el aumento del uso de las bases de datos basadas en la población aclararen la verdadera incidencia de las muertes causadas por hipoglucemia en el futuro. Si bien el rol de la hipoglucemia en el síndrome de “muerte en la cama” sigue sin estar claro, es importante reconocer que esto continúa siendo un motivo de angustia para los padres y madres de los niños con diabetes.⁵⁰

5.2 Morbilidad

Secuelas neurológicas de la hipoglucemia

Hay estudios previos que han mostrado que la aparición temprana de la diabetes predice una peor función cognitiva y que la hipoglucemia tiene un rol fundamental en causar deficiencias cerebrales.⁵¹ La hipoglucemia grave, en particular en los niños⁵²⁻⁵⁴ menores de 6 años, se asoció con déficits cognitivos y se cree que contribuye al medio neurotóxico que afecta el desarrollo cerebral.⁵⁵ Sin embargo, el rol de la hipoglucemia como causa de trastornos a largo plazo ha perdido tracción, mientras que ahora se percibe a la hiperglucemia crónica y reiterativa como más nociva para el cerebro.⁵⁶

Hay disfunciones cognitivas transitorias que ocurren con la hipoglucemia, y en general se recuperan por completo dentro de la hora posterior a la corrección de los niveles de glucosa, si bien la recuperación luego de eventos graves puede llevar hasta 36 horas.⁵⁷ Las consecuencias a largo plazo de la hipoglucemia grave sobre la función cognitiva se reportaron como parte del seguimiento del estudio Epidemiología de las intervenciones y complicaciones de la diabetes (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study*, EDIC) de la cohorte original del DCCT. No se observaron anomalías cognitivas

relevantes, ni siquiera tras 18 años, en toda la cohorte,⁵⁸ ni tampoco entre los adolescentes que participaron en el ensayo,⁵⁹ mientras que el seguimiento a 32 años demostró un deterioro cognitivo general con la edad.⁶⁰

La asociación de anomalías de la estructura cerebral con la hipoglucemia grave ha recibido bastante atención, y la evidencia neuropatológica sugiere que la hipoglucemia grave podría, de manera preferencial, dañar neuronas de la región temporal media, incluido el hipocampo.⁶¹ Se han reportado casos de esclerosis temporal mesial,⁶² hipocampos de más volumen⁶³ y reducción de volúmenes de materia gris y materia blanca en los niños que experimentaron convulsiones hipoglucémicas.⁶⁴ No obstante, los cambios en las materias gris y blanca no solo se observan en los casos de hipoglucemia, sino también en los niños con hiperglucemia.^{64,65}

Impacto psicológico de la hipoglucemia

Los episodios hipoglucémicos graves pueden tener consecuencias psicosociales negativas y es posible que surjan conductas compensatorias a partir de la hipoglucemia.⁶⁶ Estos síntomas hipoglucémicos pueden ser estresantes y avergonzantes, y afectar las actividades académicas, sociales y físicas. Si bien este miedo puede inducir ansiedad, evitar estos episodios puede ser un proceso de adaptación que lleve a una vigilancia adecuada del manejo de la glucosa. Los niveles de ansiedad elevados pueden provocar interrupciones en las actividades diarias que afecten el manejo de la diabetes.⁶⁷ Este MAH afecta al niño y a la unidad familiar. El factor de predicción más fuerte del MAH de los padres y madres en los estudios es la experiencia de un evento hipoglucémico grave con su hijo.⁶⁷ Dadas las consecuencias negativas asociadas con los episodios hipoglucémicos graves, las personas con DT1 y sus padres y madres corren riesgo de sufrir más ansiedad, dormir mal y tener una calidad de vida reducida.^{2,68-70} El MAH puede hacer que las familias o los médicos acepten niveles de glucosa más altos con conductas dirigidas a evitar la hipoglucemia que conduce a un estado glucémico subóptimo.^{2,71-73} Con los episodios de hipoglucemia grave ocurre un aumento progresivo y duradero de la HbA1c, lo que contribuye a un aumento de las complicaciones a largo plazo.⁷⁴ La evaluación de rutina del MAH es importante para reconocer quiénes se beneficiarían de la intervención.⁶⁷ La Encuesta sobre el miedo a la hipoglucemia (EMH) se ha adaptado para ser usada con los padres y madres de niños pequeños,^{75,76} así como también de adolescentes y niños.⁷⁷ El Índice de hipoglucemia infantil (IHI), desarrollado de manera independiente de la EMH, tiene el beneficio agregado de incluir una escala de evaluación del MAH en situaciones específicas, como solo por la noche o solo en la escuela.⁷⁸

Las intervenciones conductuales (terapia cognitivo-conductual) y la psicoeducación demostraron que reducen el MAH en los adultos; esta intervención podría beneficiar a los niños mayores, pero no hay estudios pediátricos disponibles.⁶⁷ Los datos piloto, con una intervención conductual basada en grupos aplicada a los cuidadores de niños con diabetes, redujeron el MAH y el estrés de los padres y madres.⁷⁹ Aparte de la intervención conductual, la disponibilidad de la VCG en tiempo real⁸⁰ y los algoritmos con suspensión y administración automáticas de insulina^{4,81} tienen el potencial de reducir el MAH, pese a que los estudios en este ámbito son limitados.

6. SIGNOS Y SÍNTOMAS

La hipoglucemia suele ir acompañada de signos y síntomas de activación autonómica (adrenérgica) o disfunción neurológica por la falta de glucosa en el cerebro (neurogluopenia),⁸² tal como se muestra en la Tabla 2. A medida que disminuye la concentración de glucosa en sangre, surgen los síntomas iniciales de la activación del sistema nervioso autonómico y estos incluyen temblores, sudoración, palidez y palpitations. En las personas saludables sin diabetes, estos síntomas ocurren a un nivel de glucosa en sangre de alrededor de 3.9/mmol/l en los niños y de 3.2 mmol/l en los adultos.⁸³ No obstante, este umbral en las personas con diabetes dependerá de sus niveles glucémicos,⁸⁴⁻⁸⁷ con un movimiento de adaptación del umbral glucémico para la aparición de síntomas a un nivel de glucosa más alto con hiperglucemia crónica y a un nivel de glucosa más bajo con hipoglucemia crónica. Los síntomas de neurogluopenia son consecuencia de la falta de glucosa en el cerebro e incluyen dolor de cabeza, dificultades para concentrarse, visión borrosa, dificultades auditivas, habla arrastrada y confusión. Los cambios de conducta, como por ejemplo la irritabilidad, la agitación, la tranquilidad excesiva, la obstinación y los berrinches podrían ser los principales síntomas, en particular en niños preescolares, y ser consecuencia de una combinación de respuestas neurogluopénicas y autonómicas.⁸⁸ En este grupo etario más joven, los signos observados son más importantes, y en todas las edades existen diferencias entre los síntomas o signos reportados y los observados. Los síntomas dominantes de la hipoglucemia tienden a ser diferentes según la edad; la neurogluopenia es más común que los síntomas autonómicos en los jóvenes.⁸⁹

Tabla 2. Signos y síntomas de hipoglucemia.

Signos y síntomas autonómicos
Temblores
Sudoración
Estertores
Palpitations
Palidez
Signos y síntomas neurogluopénicos
Mala concentración
Visión borrosa o doble
Visión de colores distorsionada
Dificultades de audición
Habla arrastrada
Mal criterio y confusión
Problemas con la memoria a corto plazo
Debilidad
Adormecimiento
Mareos
Falta de coordinación y marcha inestable
Pérdida de conocimiento
Convulsiones
Signos y síntomas conductuales

Irritabilidad
Conducta errática
Agitación
Pesadillas
Llanto inconsolable
Síntomas no específicos
Hambre
Cefalea
Náuseas
Cansancio

Respuestas psicológicas en los niños y adolescentes

Es un hecho bien reconocido que, si bien muchas respuestas fisiológicas son similares entre los grupos etarios, puede haber importantes diferencias de desarrollo y relacionados con la edad en los niños y adolescentes. El DCCT reportó un índice más alto de hipoglucemia grave en los adolescentes en comparación con los adultos: 85 contra 57 eventos requirieron de asistencia por cada 100 años-paciente²⁰ pese a una HbA1c más alta en los adolescentes. Son varios los mecanismos fisiológicos y conductuales que pueden contribuir a esta diferencia. En primer lugar, hay factores conductuales, tales como el compromiso variable respecto a la atención de la diabetes, que se asociaron con una glucemia subóptima en los adolescentes.⁹⁰ En segundo lugar, durante la pubertad, los adolescentes con o sin DT1 son más resistentes a la insulina que los adultos.⁹¹ Los adolescentes tienen además diferencias cuantitativas en las respuestas hormonales contrarreguladoras. En las personas sanas sin diabetes, los síntomas de hipoglucemia ocurren a un nivel de glucemia de aproximadamente 3.9 mmol/l en los adolescentes y 3.2 mmol/l en los adultos.⁸³ En los adolescentes con glucemia subóptima, este nivel podría ser más alto; en un estudio se reportó que era de 4.9 mmol/l.⁸³ Los adultos jóvenes con DT1 tratados en forma intensiva contrarregulan y experimentan síntomas de hipoglucemia a un nivel de glucosa más bajo que los que están en tratamiento con dos inyecciones por día.⁸⁶ Hasta la fecha, casi todos los estudios se hicieron en adolescentes y adultos jóvenes, sobre todo debido a la dificultad de estudiar a un grupo etario de niños más pequeños. Como resultado, poco se sabe sobre las respuestas en los preadolescentes respecto a cuándo los niños más pequeños muestran una respuesta similar o diferente a la hipoglucemia, aunque hay evidencia respecto a que un cerebro en desarrollo es más susceptible a la influencia de las fluctuaciones glucémicas.⁹²

7. SENSIBILIDAD A LA HIPOGLUCEMIA

En las personas sanas sin diabetes, la secreción endógena de insulina se suprime y se liberan hormonas contrarreguladoras (glucagón, epinefrina y norepinefrina) en respuesta a la hipoglucemia.⁹³ Sin embargo, en las personas con diabetes, hay una pérdida progresiva de la respuesta del glucagón a la hipoglucemia inducida por la insulina. Esto se ha demostrado tan pronto como 12 meses después del diagnóstico de diabetes, y la mayoría de las personas la pierden en el transcurso de 5 años.^{94,95} Por lo tanto, las personas con diabetes

dependen sobre todo de la respuesta de la epinefrina para contrarrestar el efecto hipoglucémico de la insulina. Los episodios recurrentes de hipoglucemia contribuyen al desarrollo de respuestas hormonales contrarreguladoras deficientes a las posteriores reducciones de los niveles de glucosa y podrían exacerbar aún más el problema, por lo que “la hipoglucemia engendra hipoglucemia”.

La SDG es un síndrome en el cual la capacidad de detectar la hipoglucemia disminuye o no existe, y se reporta en alrededor del 25 % de los adultos con DT1.⁹³ En los niños y adolescentes se reportó una prevalencia alta similar de SDG (33 %) en 2002, la cual disminuyó a 21 % en 2015.^{96,97} Si bien la prevalencia de la SDG disminuyó, sigue siendo una preocupación en una proporción significativa de los adolescentes.

La SDG está asociada con la disminución de los umbrales glucémicos para la liberación de hormonas contrarreguladoras y la generación de síntomas. Una reducción de hasta tres veces en las respuestas de epinefrina contribuye a los síntomas de advertencia adrenérgica deficiente durante la hipoglucemia.⁹⁸ Clínicamente, esto se manifiesta como pérdida de algunos de los síntomas de hipoglucemia a lo largo del tiempo. La pérdida de síntomas autonómicos antecede a los síntomas neuroglucopénicos, y es menos probable que las personas busquen tratamiento por niveles bajos de glucemia. Cuando se deteriora la sensibilidad al bajo nivel de glucemia, se prolonga la hipoglucemia. Estos episodios, si no se reconocen y se prolongan, pueden provocar convulsiones.⁹⁹ En las personas con SDG los episodios hipoglucémicos aumentan seis veces.¹⁰⁰ Esto resalta la necesidad de evaluar la SDG como parte del manejo clínico. La identificación de la SDG está limitada por la disponibilidad de herramientas para medir la sensibilidad a la hipoglucemia. No es práctico medir las respuestas adrenérgicas durante la hipoglucemia para identificar la SDG, y se han desarrollado cuestionarios como medidas sustitutas que se pueden aplicar a los niños grandes que sean capaces de informar por sí mismos. Para evaluar a los niños con SDG se han utilizado los cuestionarios Gold de pregunta única,¹⁰⁰ el Clarke de 8 preguntas¹⁰¹ y el Clarke modificado de 6 preguntas^{96,97}. El cuestionario Clarke tiene más especificidad que el Gold para predecir la hipoglucemia de relevancia clínica.^{102,103} Si bien un puntaje de ≥ 4 implica SDG en estas mediciones, es importante reconocer que la SDG no es un “fenómeno de todo o nada” sino que refleja una continuidad en los que pueden ocurrir distintos grados de sensibilidad deficiente.

El umbral de glucemia para la activación de los signos y síntomas autonómicos está relacionado con el estado glucémico, los antecedentes de hipoglucemia, los antecedentes de ejercicio y el sueño. El manejo glucémico estricto conduce a adaptaciones que afectan a las respuestas contrarreguladoras¹⁰⁴ y se necesita un nivel de glucosa más bajo para generar una respuesta de la epinefrina.⁸⁷ Un episodio antecedente de hipoglucemia podría reducir la respuesta sintomática y autonómica a la hipoglucemia posterior, lo que a su vez aumenta más el riesgo de una hipoglucemia grave posterior.¹⁰⁵ Del mismo modo, el ejercicio de intensidad moderada también reduce la respuesta hormonal a una hipoglucemia posterior.¹⁰⁶ La mayoría de los episodios graves de hipoglucemia ocurren durante la noche porque el sueño afecta aún más a las respuestas hormonales de contrarregulación en las personas con diabetes y en las personas

sanas.¹⁰⁷ Por otra parte, el umbral de glucemia para neuroglucopenia no parece variar tanto con el nivel de glucemia o con hipoglucemia antecedente.^{83,108,109} El umbral glucémico para la disfunción cognitiva podría originarse antes de la activación autonómica y, por consiguiente, los síntomas se asocian con la SDG.

La causa de la SDG no se comprende bien. La “insuficiencia autonómica asociada con la hipoglucemia” que ocurre por una falla en la contrarregulación mediadora a nivel central es uno de los mecanismos propuestos,¹¹⁰ si bien la expresión podría ser engañosa ya que el sistema autonómico no falla. En cambio, la hipoglucemia recurrente causa un proceso de adaptación denominado habituación, es decir, la SDG podría representar una respuesta habituada a la hipoglucemia.^{111,112} Una respuesta habituada también se puede revertir temporalmente a través de la presentación de un estímulo (deshabituación) nuevo (heterotípico). Los resultados preliminares de un estudio reciente demostraron que una única ráfaga de ejercicio de alta intensidad restituyó las respuestas contrarreguladoras a la hipoglucemia inducida al día siguiente en un modelo de roedores¹¹³ y en personas con DT1 y SDG.¹¹⁴

La SDG se puede revertir evitando la hipoglucemia durante dos a tres semanas,¹¹⁵ pero esto podría ser difícil de lograr y, hasta hace poco, no había sido práctico en un entorno clínico con los tratamientos actuales. Las opciones terapéuticas son limitadas, aunque algunas personas se benefician de la educación estructurada.¹¹⁶ Los avances tecnológicos podrían, potencialmente, tener un rol con el uso de la VCG,¹¹⁷ la BAS con funciones de suspensión por bajo nivel de glucosa^{4,118} o sistemas en lazo cerrado híbridos.¹¹⁹

8. FACTORES DE RIESGO DE HIPOGLUCEMIA

Los factores de riesgo de hipoglucemia pueden clasificarse como modificables y no modificables; la mayoría son modificables. La corta edad (debido a la imposibilidad de comunicar los síntomas) y la duración prolongada de la diabetes (debido a su asociación con la SDG) aumentan el riesgo de hipoglucemia. También se ha reportado un riesgo más alto de hipoglucemia con el acceso limitado a los seguros privados y con la falta de esquemas a nivel nacional para acceder a la tecnología.²² El factor de riesgo de hipoglucemia principal es una falta de coincidencia entre la insulina administrada y la comida ingerida. El exceso de insulina podría darse a causa de un aumento de las dosis debido a una mala comprensión del tipo de insulina y de su acción, la administración accidental, la reducción en la ingestión de comida u omitir las comidas, y en situaciones donde aumenta el consumo de glucosa (durante el ejercicio) o disminuye la producción de glucosa endógena (después del consumo de alcohol).

Hipoglucemia recurrente

La mayoría de los niños con DT1 que padecen hipoglucemia grave tienen eventos aislados; no obstante, unos pocos padecen episodios recurrentes. Después de un episodio de hipoglucemia grave, el riesgo de hipoglucemia grave sigue alto durante hasta 4 años en comparación con los niños que nunca padecieron hipoglucemia grave.⁷⁴ Cuando la hipoglucemia es recurrente, es importante excluir la SDG y descartar trastornos autoinmunitarios coexistentes, como hipotiroidismo

subclínico,¹²⁰ la celiacía¹²¹ y la enfermedad de Addison.^{122,123} Rara vez, la autoadministración subrepticia de insulina causa una hipoglucemia grave reiterada e inexplicable, y debe tenerse en cuenta como un signo de malestar psicológico^{124,125} con factores de riesgo subyacentes tales como los trastornos alimentarios (anorexia y bulimia) y depresión. Los factores clínicos asociados con un mayor riesgo de hipoglucemia se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Factores clínicos asociados con la hipoglucemia.

Precipitantes
Exceso de insulina
Menor consumo de alimentos
Ejercicio
Sueño
Consumo de alcohol
Factores de riesgo
Sensibilidad deficiente a la hipoglucemia
Hipoglucemia grave anterior
Mayor duración de la diabetes
Comorbilidades
Celiacía
Enfermedad de Addison
Hipotiroidismo
Malestar psicológico

Ejercicio

La respuesta de la glucosa al ejercicio resulta afectada por muchos factores, incluyendo la duración, la intensidad y el tipo de ejercicio, la hora del día en la que se hace ejercicio, los niveles de glucosa e insulina en plasma y la disponibilidad de carbohidratos complementarios y almacenados.¹²⁶ El riesgo de hipoglucemia aumenta durante el ejercicio de intensidad moderada, tanto inmediatamente después como de 7 a 11 horas después del ejercicio.¹²⁷ La fisiopatología posterior a la hipoglucemia inducida por el ejercicio es multifactorial e incluye una mayor absorción de insulina, mayor sensibilidad a la insulina, aumento del uso de glucosa periférica con agotamiento de los depósitos de glucógeno y déficits de hormonas contrarreguladoras inducidos por el ejercicio. Además, los niños que reciben dosis fijas de insulina corren un “triple riesgo” de hipoglucemia durante las noches después del ejercicio relacionado con: aumento del uso de glucosa periférica con el ejercicio, respuestas hormonales contrarreguladoras deficientes durante el sueño y concentraciones de insulina incambiables en relación con el régimen de tratamiento.¹²⁸ Las pautas de tratamiento para ayudar a las personas a hacer ejercicio en forma segura se actualizan en esta edición de las Pautas de la ISPAD (ver el Capítulo 14 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre el ejercicio en niños y adolescentes con diabetes).

Alcohol

El alcohol inhibe la gluconeogénesis¹²⁹ y podría ocurrir

hipoglucemia si no se ingiriera la cantidad adecuada de carbohidratos. Además, los síntomas de hipoglucemia podrían verse disfrazados por los efectos intoxicantes del alcohol. Incluso un consumo moderado de etanol podría reducir la sensibilidad a la hipoglucemia y afectar la respuesta contrarreguladora a la hipoglucemia inducida por la insulina.¹³⁰ Aparte de los efectos agudos, el consumo moderado de alcohol por las noches está asociado con la reducción nocturna de la secreción de hormona del crecimiento, y podría aumentar el riesgo de hipoglucemia a la mañana siguiente.¹³¹ Si bien se ha postulado el aumento de la sensibilidad a la insulina por el consumo de alcohol, no hay resultados concluyentes.¹³²

Hipoglucemia nocturna

El grupo de estudio de la VCG de la Fundación de Investigación sobre Diabetes Juvenil (*Juvenile Diabetes Research Foundation*, JDRF) de 2010 describió una hipoglucemia nocturna prolongada y frecuente en el 8.5 % de las noches, tanto en los niños como en los adultos, pero con episodios más prolongados en los niños.¹³³ En este estudio, el tiempo medio que se pasó con hipoglucemia nocturna (<60 mg/dl) fue de 81 minutos. Casi la mitad de estos episodios pasaron sin ser detectados por los cuidadores o las personas con diabetes.^{134,135} Las respuestas de contrarregulación ante la hipoglucemia se atenúan durante el sueño^{107,136,137} y es mucho menos probable que las personas con DT1 se despierten por la hipoglucemia que las personas sin diabetes.¹⁰⁷ Esto es importante, ya que la hipoglucemia nocturna prolongada puede provocar convulsiones.⁹⁹ Se debe sospechar de hipoglucemia nocturna si la glucosa es baja antes del desayuno, si la persona tiene confusión, pesadillas o convulsiones durante la noche, o si al despertar presenta dificultades para razonar, letargo, humor alterado o cefaleas.¹³⁸ Se recomienda monitorear los niveles de glucosa durante toda la noche, en particular si existe un factor de riesgo adicional que pudiera predisponer a la hipoglucemia nocturna. La corta edad, los niveles bajos de HbA1c, el ejercicio precedente y la hipoglucemia están asociados con una mayor frecuencia de hipoglucemia nocturna.¹³⁹

Los estudios de hipoglucemia durante la noche en los niños no han logrado identificar un valor de glucosa que prediga en forma confiable un riesgo bajo de hipoglucemia. En un estudio que usó la VCG para detectar la hipoglucemia nocturna, hubo una duplicación, de 22 % a 45 %, de la incidencia de la hipoglucemia con una glucosa a la hora de dormir de ≤ 5.5 mmol/l (100 mg/dl).¹⁴⁰ De manera similar, los niveles de glucosa en ayunas fueron significativamente más bajos (6.6 mmol/l; 118 mg/dl) en las personas con hipoglucemia en comparación con los que no la tenían (9.9 mmol/l; 179 mg/dl).¹⁴¹ En contraste, los niños que reciben insulino terapia dos veces por día, con insulina soluble e insulina isofánica (NPH), se predijo parcialmente la hipoglucemia con una glucosa a medianoche de < 7.2 mmol/l (130 mg/dl).¹⁴²

Para reducir la hipoglucemia nocturna, se recomendó ofrecer un refrigerio con carbohidratos antes de dormir a los niños que recibían inyecciones de insulina sobre la base de estudios que usaron insulinas de acción intermedia, con una acción pico luego de 4-12 horas y una duración de 16-24 horas.¹⁴³ No obstante, el uso de los análogos de insulina de liberación prolongada, como la glargina y la detemir, dado su efecto de pico menos pronunciado, ha reducido la hipoglucemia durante la noche.¹⁴⁴ Por consiguiente, tal vez no se necesiten refrigerios

adicionales¹⁴⁵ y obligar a ingerir una comida antes de acostarse podría contribuir a la hiperglucemia nocturna y agregar calorías innecesarias que contribuyen al aumento de peso. La recomendación de inclusión de refrigerios antes de dormir no es obligatoria y debe adaptarse a cada persona.¹⁴⁵ Los análogos de insulina más nuevos, como la insulina basal degludec de acción ultraprologada, tienen el potencial de ofrecer una glucemia similar a la vez que reducen el riesgo de hipoglucemia nocturna.¹⁴⁶

La hipoglucemia nocturna es menos frecuente en los tratamientos con bomba, y se ha observado una mayor disminución con el uso de bombas que incorporan algoritmos de control que suspenden la insulina basal ante una hipoglucemia detectada¹⁴⁷ y prevista por sensor⁴ y sistemas en lazo cerrado híbridos.

9. TRATAMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA

La educación en diabetes debe enfocarse en el reconocimiento de factores precipitantes y de riesgo de hipoglucemia, la capacidad de detectar síntomas sutiles, la importancia de confirmar los niveles de glucosa bajos mediante el monitoreo, el tratamiento adecuado de la hipoglucemia y los abordajes para prevenir eventos futuros. La Figura 1 describe el manejo de la hipoglucemia.

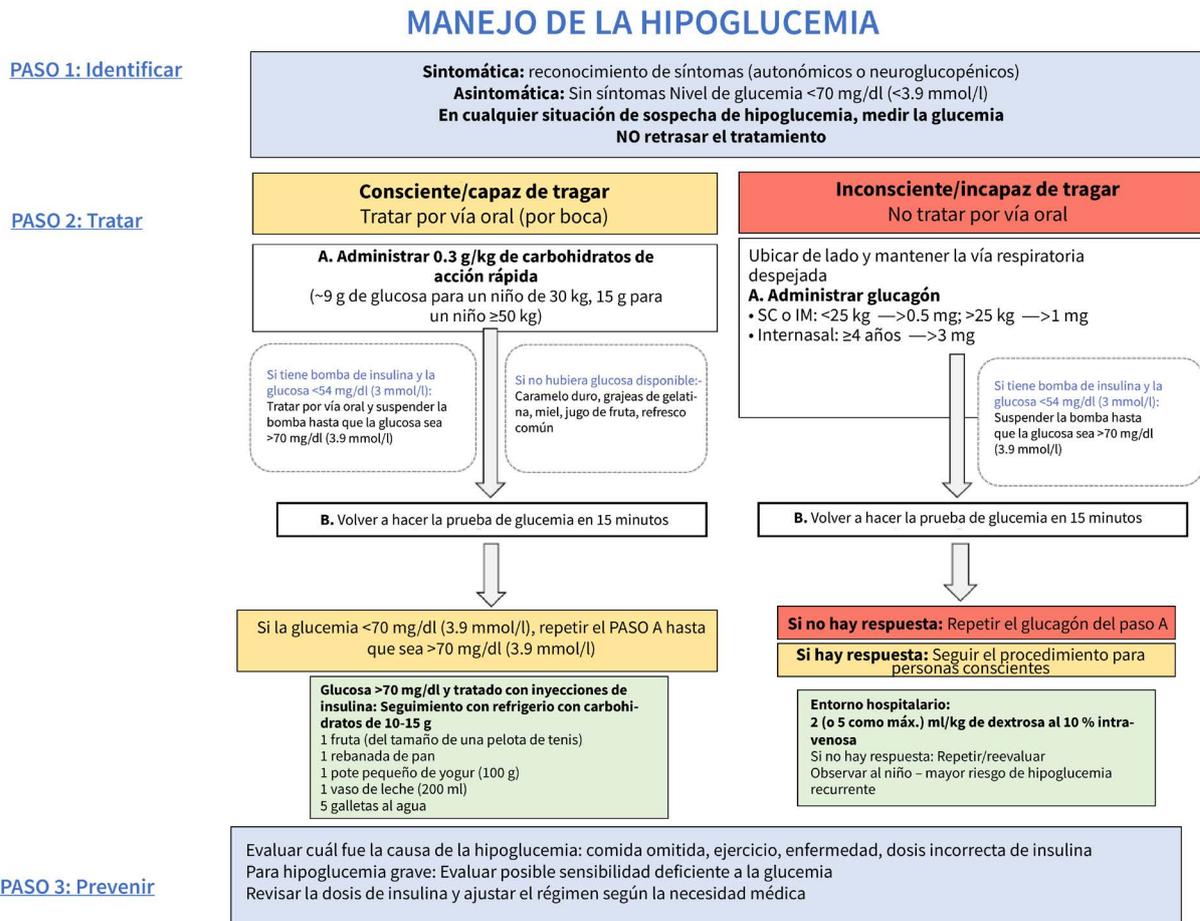
La hipoglucemia se puede detectar mediante CPGS o por VCG. Los dispositivos de VCG más nuevos, calibrados de fábrica, están aprobados para usar datos de sensores de glucosa para tomar decisiones sobre el manejo de la diabetes. Sin embargo, se recomienda hacer una medición de glucosa mediante pinchazo en el dedo si se sospechara que no coinciden las expectativas clínicas con el nivel de glucosa del sensor. Del mismo modo, siempre se debe medir la glucemia si el niño tiene síntomas o muestra señales de hipoglucemia. Si el nivel de glucosa fuera <3.9 mmol/l (70 mg/dl), se recomienda tomar medidas de resolución para prevenir una mayor disminución de la glucosa. En los adultos, 20 gramos de carbohidratos en forma de comprimidos de glucosa elevaron los niveles de glucosa en aproximadamente 2.5 a 3.6 mmol/l (45-65 mg/dl) a los 45 minutos.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Esto se extrapoló a 0.3 g/kg en los niños, que sería aproximadamente 9 g de glucosa para un niño de 30 kg y 15 g para un niño de 50 kg. Un estudio pediátrico confirmó que 0.3 g/kg de alguna preparación que contenga carbohidratos de rápida acción (comprimidos de glucosa, jugo de naranja) resolvieron con eficacia la hipoglucemia en la mayoría de los niños y elevaron la glucemia media en 1-1.3 mmol/l en 10 minutos y 2-2.1 mmol/l en 15 minutos, sin hiperglucemia de rebote en la siguiente comida.¹⁵¹ También se descubrió que un abordaje similar basado en el peso era eficaz en los niños con bomba de insulina.¹⁵² En los niños en terapia con bomba de insulina también se recomendó suspender la administración de insulina basal si el nivel de glucosa fuera <3 mmol/l. Hasta la fecha, ningún estudio ha observado la cantidad de carbohidratos necesaria para tratar la hipoglucemia en los niños que usan sistemas de administración automática de insulina que suspenden la administración de insulina basal cuando se predice hipoglucemia o que usan sistemas en lazo cerrado. El actual abordaje del manejo de hipoglucemia estándar puede causar hipoglucemia de rebote;¹⁵³ por consiguiente, hay que tener en

cuenta tratar la hipoglucemia con menos glucosa (p. ej. 5-10 g)^{153,154} o aproximadamente la mitad de glucosa utilizada para el tratamiento estándar.

La elección de la fuente de carbohidratos es un elemento importante a tener en cuenta en el tratamiento de la hipoglucemia. En la práctica clínica, se recomiendan los productos que contienen glucosa para el tratamiento inmediato, debido a su rápida absorción en el intestino. Es importante revisar la cantidad de glucosa que contiene el producto para asegurarse de proporcionar el tratamiento adecuado. Cuando no hay comprimidos de glucosa disponibles, se pueden usar azúcares alimentarios. Los comprimidos de glucosa producen un mayor índice de alivio de la hipoglucemia sintomática 15 minutos después de su ingestión, en comparación con los azúcares alimentarios (caramelos duros, azúcar de mesa, gageas de gelatina, jugo de fruta). Si estuviera disponible, el tratamiento a base de glucosa debe ser la primera elección para tratar la hipoglucemia sintomática.¹⁵⁵ Si bien la ADA recomienda 15 g de “carbohidratos” como tratamiento de primera línea,¹⁵⁶ es fundamental tener en cuenta que la dosis requerida de azúcares alimentarios no está definida y podría ser una cantidad mayor que la de glucosa. Por ejemplo, 40 g de carbohidratos en forma de jugo resulta en aproximadamente el mismo aumento que 20 g en forma de comprimidos de glucosa.¹⁴⁸ Del mismo modo, la sacarosa necesita una mayor cantidad para proporcionar el mismo aumento en la concentración de glucemia en comparación con la glucosa oral.¹⁴⁹ Husband et ál. reportaron que los tratamientos de hipoglucemia basados en glucosa y sacarosa lograron resolver la hipoglucemia en tiempo y forma, mientras que el tratamiento basado en fructosa (jugo de fruta) fue menos eficaz.¹⁵⁷ Se ha reportado que la miel y el jugo de fruta son más eficaces que un terrón de azúcar (sacarosa) para el tratamiento de la hipoglucemia.¹⁵⁸ La miel contiene casi el 70 % de fructosa y glucosa como los azúcares principales, si bien la composición difiere dependiendo del origen geográfico, lo que podría conducir a una variabilidad en la respuesta. Las gageas de gelatina contienen jarabe de glucosa y, si bien aumentan los niveles de glucosa, la resolución de la hipoglucemia es más lenta.¹⁵¹ Si se usa una bebida gaseosa para el tratamiento, asegúrese de usar las versiones regulares, y no las versiones sin azúcar o dietéticas.

En general, se desalienta el consumo de azúcares alimentarios para evitar la confusión entre “tratamiento” y “un dulce”, ya que es posible la inducción de hipoglucemia para recibir esos dulces. Además, hay que evitar los carbohidratos complejos, o alimentos con grasas (como el chocolate), como tratamiento inicial de la hipoglucemia porque retrasan la absorción intestinal y podrían resultar en una absorción de glucosa lenta. La leche entera (435 ml) contiene 20 g de carbohidratos y causa una respuesta mínima, con un aumento de alrededor de 1 mmol/l (18 mg/dl).¹⁴⁸

Después del tratamiento, volver a medir la glucemia a los 15 minutos.¹⁵⁹ Si no hay respuesta, o si la respuesta es inadecuada, repetir la ingestión oral como se explicó anteriormente. Es importante ser consciente del desfase de tiempo fisiológico con los niveles de glucosa del sensor que suben y bajan en los niños que usan la VCG.¹⁶⁰ La decisión de repetir el tratamiento de la hipoglucemia no debe basarse en un nivel bajo de glucosa del sensor a los 15 minutos, salvo que una medición de glucosa mediante pinchazo en el dedo confirme

Figura 1. Manejo de la hipoglucemia.


una hipoglucemia persistente. Una vez revertida la hipoglucemia, el niño debe ingerir la comida o el refrigerio habituales, si fuera hora de hacerlo; de lo contrario, debe consumir un refrigerio (de 15 g) de un carbohidrato de acción más lenta, como pan, leche, galletas dulces o fruta. No obstante, esto no siempre es necesario, en particular en quienes reciben terapia con bomba de insulina.

La cantidad de carbohidratos necesaria para guiar el tratamiento dependerá también del tamaño del niño, del tipo de insulino terapia, de la insulina activa que tenga en el cuerpo y la cantidad e intensidad del ejercicio antecedente^{148,161}. Es importante educar al niño y a los cuidadores para que tengan en cuenta los factores que llevan a la hipoglucemia.

Hipoglucemia grave

La hipoglucemia grave debe tratarse en forma urgente. Si el niño está inconsciente o si no puede tragar, se puede revertir la

hipoglucemia en forma segura mediante la administración de glucagón, un agente potente y eficaz que se puede administrar por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.¹⁶² La Tabla 4 muestra una lista de las formas de glucagón disponibles.

El glucagón cristalino recombinante está a disposición como polvo liofilizado (deshidratado por congelamiento) que se mezcla con un diluyente acuoso a una concentración de 1 mg/ml. En el mercado, entre los kits de rescate de glucagón disponibles se incluyen GlucaGen® HypoKit 1 mg (Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dinamarca) y Glucagon Emergency Rescue Kit (Eli Lilly and Company, Indianapolis IN, EE. UU.). La dosis recomendada de glucagón se basa en el peso: 1 mg para adultos y niños que pesen >25 kg y 0.5 mg para niños que pesen <25 kg (según las pautas de fabricación de Novo Nordisk), mientras que Eli Lilly usa un valor de corte de 20 kg. La evidencia que respalda estas recomendaciones no está clara.

Tabla 4. Formas disponibles de glucagón para el tratamiento de la hipoglucemia.

Producto	Preparación	Ruta	Dosis	Edades
Glucagón	1 mg/ml Polvo liofilizado para reconstituir con diluyente	SC/IM	1 mg: niños >25 kg 0.5 mg: niños <25 kg	Todas las edades
Baqsimi	Polvo nasal de glucagón de 3 mg	Intranasal	3 mg	>4 años

Dasiglucagón	0.6 mg/0.6 ml Jeringa prellenada o autoinyector	SC	0.6 mg	≥6 años
Gvoke Hypopen	0.5 mg, 1 mg Jeringa prellenada o autoinyector	SC	1 mg: niños >45 kg 0.5 mg: niños <45 kg	>2 años

El glucagón suele provocar náuseas y vómitos al recuperar el conocimiento; por consiguiente, es importante seguir una observación atenta y una estricta vigilancia de la glucosa después del tratamiento.¹⁶³ La frecuencia de los efectos secundarios aumenta con la reiteración de las dosis. La eficacia del glucagón depende de tener o no el glucógeno hepático adecuado. En consecuencia, se prevé que el glucagón sea menos eficaz en casos de hipoglucemia asociada con un ayuno prolongado; en estas circunstancias, el tratamiento de preferencia sería la glucosa parenteral.¹⁶³ Las preparaciones disponibles actualmente requieren de una reconstitución del glucagón con un diluyente estéril y, por lo tanto, es preciso instruir a padres, madres y cuidadores sobre cómo preparar y administrar el glucagón. Como el glucagón se usa muy rara vez, los padres, madres y cuidadores deben repasar periódicamente cuándo y cómo se administra el glucagón. La necesidad de restituir el glucagón en polvo antes de usarlo es un desafío sabido que puede retrasar o evitar la administración del glucagón. Para superar esta barrera, ahora hay a disposición una preparación de glucagón intranasal de uso único en un dispositivo sin agujas que administra el glucagón para el tratamiento de la hipoglucemia grave en niños¹⁶⁴ y adultos^{165,166} con DT1. Un metaanálisis reciente indicó que el glucagón intranasal y el glucagón SC/IM tuvieron la misma eficacia en la resolución de la hipoglucemia en personas que no perdieron el conocimiento.¹⁶⁷ La preparación intranasal podría causar cefaleas, molestias en las vías respiratorias superiores, lagrimeo o congestión nasal, además de los típicos efectos secundarios del glucagón.¹⁶⁴ En niños (≥4 años) y adultos con DT1 se usa una única dosis de 3 mg.¹⁶⁸ La administración de glucagón nasal es más rápida y tiene un índice de éxito mucho más alto respecto a su dosis entera, con menos errores que el glucagón inyectable.¹⁶⁹ Recientemente, el dasiglucagón también obtuvo la aprobación regulatoria.¹⁷⁰ El dasiglucagón, un análogo del glucagón soluble y estable, disponible en pluma de 0.6 mg lista para usar, revirtió de manera rápida y eficaz la hipoglucemia en niños (≥6 años)¹⁷¹ y adultos¹⁷² con DT1; los efectos secundarios fueron similares a los del glucagón IM. También hay a disposición un autoinyector SC, el Gvoke HypoPen® (glucagón líquido estable), para ser usado con los niños >2 años de edad.^{173,174} La disponibilidad de glucagón en distintos formatos varía según las regiones del mundo, y el acceso a estas formas de tratamiento de la hipoglucemia puede ser limitado en los entornos de recursos más bajos.

En un entorno hospitalario, probablemente se administre glucosa o glucagón intravenosos. La glucosa intravenosa debe ser administrada por personal capacitado, en el transcurso de varios minutos, para revertir la hipoglucemia. La dosis recomendada es de 0.2 g/kg de glucosa, lo que equivale a 2 ml/kg de dextrosa al 10 %, con una dosis máxima de 0.5 g/kg de peso (5 ml/kg). Como las concentraciones altas causan esclerosis de las venas periféricas,

la concentración máxima de dextrosa que se puede administrar por una vena periférica es de dextrosa al 25 %. La administración rápida o una concentración excesiva (dextrosa al 50 %) puede provocar un cambio osmótico rápido, con riesgo de lesión cerebral hiperosmolar.¹⁷⁵ La dextrosa al 10 % es eficaz y segura y, por consiguiente, se recomienda para el manejo.¹⁷⁶ En el caso de hipoglucemia recurrente, el niño necesitará carbohidratos orales adicionales o infusión intravenosa de dextrosa al 10 % para proporcionarle un índice de infusión de glucosa de 2-5 mg/kg/min (1.2-3.0 ml/kg/h). Habrá que evaluar los eventos predisponentes que condujeron al evento grave para evitar eventos futuros. Los cuidadores deben ser conscientes de que después de un evento hipoglucémico grave el niño correrá un riesgo mayor de padecer un evento futuro, por lo que podría ser adecuado hacer alteraciones a la insulino terapia.

El glucagón no está siempre rápidamente disponible en los países con recursos limitados. No se debe administrar azúcar ni ninguna otra sustancia en polvo ni líquidos poco densos, como una solución de glucosa o miel, a un niño semiinconsciente o inconsciente. Hay que colocar al niño de lado para evitar la aspiración, y untar una pasta espesa de glucosa (glucosa en polvo con algunas gotas de agua o azúcar de mesa molida con la consistencia de glaseado espeso para pasteles) en la parte interior de la mejilla en declive; la eficacia de esta práctica es anecdótica. Si bien un estudio anterior en voluntarios adultos saludables demostró una mala absorción bucal de la glucosa,¹⁷⁷ se descubrió que la glucosa sublingual era un método adecuado para subir la glucemia en los niños muy enfermos de malaria.¹⁷⁸ En situaciones en las que hay peligro de aspiración y no hay un acceso intravenoso disponible, las soluciones de glucosa parenterales se pueden administrar a través de sondas nasogástricas.¹⁷⁹

Glucagón en minidosis

Los niños con enfermedades gastrointestinales o mala ingestión de carbohidratos orales, con una glucemia ≤4.4 mmol/l, podrían beneficiarse de la administración de minidosis de glucagón, inyectado por sus cuidadores, para evitar la hipoglucemia inminente y las hospitalizaciones.^{162,180} La dosis de glucagón reconstituido se administra por vía subcutánea, con una jeringa de insulina de 100 unidades (1 unidad ~10 µg de glucagón) y se basa en la edad: 2 unidades (20 µg) para niños ≤2 años y 1 unidad/año para niños ≥3-15 años (con una dosis máxima de 150 µg o 15 unidades). Si la glucemia no sube durante los primeros 30 minutos, se debe administrar otra inyección con el doble de la dosis inicial. El régimen de minidosis de glucagón resultó en un aumento de 3.3-5 mmol/l de glucosa (60-90 mg/dl) dentro de los 30 minutos posteriores a la administración, con un aumento promedio de 4.7 mmol/L.¹⁶²

10. ROL DE LA TECNOLOGÍA EN LA REDUCCIÓN DE LA HIPOGLUCEMIA

Los rápidos avances tecnológicos en el manejo de la diabetes con sistemas de VCG independientes o sistemas con VCG integrada y el uso de las bombas de insulina han empoderado a las personas con DT1 en lo que refiere a la reducción de la frecuencia de la hipoglucemia. Hay muchos dispositivos tecnológicos disponibles para reducir la hipoglucemia; no obstante, la elección del dispositivo debe ser una decisión basada en un diálogo entre el profesional de la salud y la persona con diabetes. Hay más recomendaciones y pautas sobre las bombas y la VCG en los capítulos de la ISPAD sobre bombas y VCG, respectivamente (ver los Capítulos 16 y 17 de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022 sobre tecnologías de la diabetes: vigilancia de la glucosa y sobre tecnologías de la diabetes: administración de insulina).

Infusión continua de insulina subcutánea (ICIS)

El uso de la ICIS puede reducir la hipoglucemia. Un metaanálisis mostró que el tratamiento con bomba en los niños podría ser mejor que las inyecciones en la reducción de la incidencia de la hipoglucemia grave.¹⁸¹ En comparación con la terapia de inyecciones, en el estudio T1D Exchange,¹⁸² en el registro DPV¹⁸³ y en el registro pediátrico internacional SWEET¹⁸⁴ un menor riesgo de hipoglucemia grave se asoció con la ICIS.

Vigilancia constante de la glucosa: sistemas independientes

Los estudios han demostrado una reducción del tiempo transcurrido con hipoglucemia con una disminución simultánea de la HbA1c al usar la VCG, tanto en los niños como en los adultos.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ Hubo una tendencia a la reducción de la hipoglucemia grave en los registros DPV y T1D Exchange cuando se inició la VCG.^{8,182} Los sensores con alarmas predictivas pueden reducir aún más la hipoglucemia.¹⁸⁸ Es probable que estas alarmas con vigilancia de la glucosa en tiempo real también colaboren para reducir el MAH de los padres y las madres.⁸⁰ La VCG escaneada intermitentemente (VCGei) (sin alarmas) también tiene el potencial de reducir la hipoglucemia;¹⁸⁹ no obstante, la reducción de la hipoglucemia es mayor con la VCG en tiempo real en comparación con la VCGei¹⁹⁰ y es, potencialmente, una mejor herramienta de manejo para las personas con alto riesgo de hipoglucemia.

Tratamiento con bomba aumentada por sensor, suspensión por bajo nivel de glucosa y suspensión por predicción de bajo nivel de glucosa

La incorporación de algoritmos en el tratamiento con bomba aumentada por sensor reduce aún más el tiempo de duración de la hipoglucemia debido a la suspensión de la administración de insulina basal con hipoglucemia (suspensión por bajo nivel de glucosa)^{118,191} y a la predicción de la hipoglucemia.^{4,192} Entre los sistemas de manejo de la predicción de baja glucosa (MPBG) se incluyen el sistema Medtronic de MPBG y el Tandem Basal IQ. El sistema Medtronic de MPBG suspende la insulina basal cuando el sensor de glucosa (SG) está en 3.9 mmol/l (70 mg/dl) o dentro de ese rango, por encima del límite inferior fijado para el paciente, y se predice que estará 1.1 mmol/l (20 mg/dl) por encima del límite inferior en 30 minutos. Luego de la suspensión de la bomba, y en ausencia de interferencia del usuario, la infusión de insulina se reinicia después de un período de suspensión

máximo de dos horas, o antes si se cumplieran los parámetros de reinicio automático. Los estudios prospectivos y retrospectivos han demostrado que el MPBG reduce la hipoglucemia.^{4,6,193,194} El tiempo de duración de la hipoglucemia en <3.5 mmol/l se redujo de 2.8 % en el inicio a 1.5 % durante el estudio de 6 meses, en comparación con una reducción de 3 % a 2.6 % con BAS, lo que representa una reducción de casi 50 % de la hipoglucemia.⁴

El Tandem Basal IQ, disponible con el Dexcom G6® CGM y la bomba Tandem t:slim X2, utiliza un algoritmo de regresión lineal que depende de los cuatro últimos valores de SG para predecir el nivel de SG en 30 minutos. Suspende la insulina basal cuando el SG prevé que será de 4.4 mmol/l (80 mg/dl) en 30 minutos o si el SG actual es de <3.9 mmol/l (70 mg/dl). El tiempo de duración de la hipoglucemia en <3.9 mmol/l se redujo de 3.6 % al inicio a 2.6 % durante el período de MPBG de 3 semanas, en comparación con el 3.2 % con el tratamiento con bomba aumentada por sensor, representando una reducción relativa de la hipoglucemia de 31 %.¹⁹² El reinicio de la insulina es más agresivo y, por consiguiente, no hubo diferencia en los niveles medios del SG entre ambos grupos, ni tampoco en el tiempo de duración de la hiperglucemia.¹⁹²

Sistemas en lazo cerrado híbridos

La administración automática de insulina ofrece el potencial de mitigar las fluctuaciones glucémicas importantes asociadas con la terapia convencional. Estos sistemas utilizan un algoritmo de control que aumenta y disminuye de manera automática y continua la administración de insulina subcutánea sobre la base de los niveles de glucosa en tiempo real conforme al sensor. Hay varios sistemas disponibles, pero puede que no todos tengan aprobaciones regulatorias a nivel nacional: Medtronic 670G/770G^{195,196} y Medtronic 780G¹⁹⁷ con algoritmo avanzado están aprobados para uso en niños de 7 años en adelante, Control IQ (Tandem Inc., San Diego, California)^{198,199} para niños de 6 años en adelante y CamAPS FX con aplicación interoperable^{119,200-202} (CamDiab, Cambridge, Reino Unido) para niños de 1 año de edad en adelante. Estos sistemas en lazo cerrado híbridos necesitan que los usuarios ingresen los bolos de insulina para las comidas ± correcciones. Tanto en ensayos clínicos como en estudios de observación, estos sistemas han demostrado sistemáticamente una reducción de la duración de la hipoglucemia, a la vez que mejora el tiempo en el rango objetivo de glucosa.^{195,196,198,203,204} La variabilidad glucémica, en especial durante la noche, con hipoglucemia reducida, tiene el potencial de mejorar el sueño y la calidad de vida de los niños y de sus padres y madres.²⁰⁵ Las personas con SDG también tienen el potencial de mejorar su sensibilidad a la hipoglucemia con estos sistemas.¹¹⁹ El uso de sistemas en lazo cerrado en personas con SDG mostró una reducción de la hipoglucemia, con puntajes de hipoglucemia autoinformados más altos durante la hipoglucemia controlada. No obstante, esto no estuvo asociado con una mejoría en las respuestas hormonales contrarreguladoras, lo que podría deberse a la duración relativamente corta del uso del sistema (8 semanas).¹¹⁹ Los adelantos en este campo son constantes en la búsqueda de un sistema en lazo cerrado totalmente automatizado que pueda mejorar aún más los resultados glucémicos y aliviar la carga de la enfermedad en las personas con DT1.

11. RESUMEN

El manejo de la diabetes debe optimizar la glucemia con mínimos episodios de hipoglucemia para afectar de manera positiva la calidad de vida. La educación y el manejo de la hipoglucemia son fundamentales en la atención de los niños con DT1. Estas pautas ofrecen un abordaje del manejo de la hipoglucemia basado en la evidencia.

Referencias:

- Cryer PE. Hypoglycemia: still the limiting factor in the glycemic management of diabetes. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2008;14(6):750-756.
- Johnson SR, Cooper MN, Davis EA, Jones TW. Hypoglycaemia, fear of hypoglycaemia and quality of life in children with Type 1 diabetes and their parents. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2013;30(9):1126-1131.
- Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes care*. 2015;38(8):1583-1591.
- Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, et al. Reduction in Hypoglycemia With the Predictive Low-Glucose Management System: A Long-term Randomized Controlled Trial in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes care*. 2018;41(2):303-310.
- Battelino T, Nimri R, Dovc K, Phillip M, Bratina N. Prevention of Hypoglycemia With Predictive Low Glucose Insulin Suspension in Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes care*. 2017;40(6):764-770.
- Biester T, Kordonouri O, Holder M, et al. "Let the Algorithm Do the Work": Reduction of Hypoglycemia Using Sensor-Augmented Pump Therapy with Predictive Insulin Suspension (SmartGuard) in Pediatric Type 1 Diabetes Patients. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(3):173-182.
- Haynes A, Hermann JM, Clapin H, et al. Decreasing Trends in Mean HbA1c Are Not Associated With Increasing Rates of Severe Hypoglycemia in Children: A Longitudinal Analysis of Two Contemporary Population-Based Pediatric Type 1 Diabetes Registries From Australia and Germany/Austria Between 1995 and 2016. *Diabetes care*. 2019;42(9):1630-1636.
- Tauschmann M, Hermann JM, Freiberg C, et al. Reduction in Diabetic Ketoacidosis and Severe Hypoglycemia in Pediatric Type 1 Diabetes During the First Year of Continuous Glucose Monitoring: A Multicenter Analysis of 3,553 Subjects From the DPV Registry. *Diabetes care*. 2020;43(3):e40-e42.
- van den Boom L, Karges B, Auzanneau M, et al. Temporal Trends and Contemporary Use of Insulin Pump Therapy and Glucose Monitoring Among Children, Adolescents, and Adults With Type 1 Diabetes Between 1995 and 2017. *Diabetes care*. 2019;42(11):2050-2056.
- Gerhardsson P, Schwandt A, Witsch M, et al. The SWEET Project 10-Year Benchmarking in 19 Countries Worldwide Is Associated with Improved HbA1c and Increased Use of Diabetes Technology in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2021.
- Saiyed M, Hasnani D, Alonso GT, et al. Worldwide differences in childhood type 1 diabetes: The SWEET experience. *Pediatric diabetes*. 2021;22(2):207-214.
- Group IHS. 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(1):155-157.
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes care*. 2019;42(8):1593-1603.
- Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *The New England journal of medicine*. 2013;369(4):362-372.
- Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *The American journal of physiology*. 1991;260(1 Pt 1):E67-74.
- Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *The Journal of clinical investigation*. 1987;79(3):777-781.
- Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes care*. 2013;36(5):1384-1395.
- Cryer PE. Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2010;39(3):641-654.
- Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes care*. 2005;28(5):1245-1249.
- Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes*. 1997;46(2):271-286.
- Bulsara MK, Holman CD, Davis EA, Jones TW. The impact of a decade of changing treatment on rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2004;27(10):2293-2298.
- Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;287(19):2511-2518.
- Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes care*. 1997;20(1):22-25.
- Mortensen HB, Hougaard P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. The Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetes care*. 1997;20(5):714-720.
- Karges B, Kapellen T, Wagner VM, et al. Glycated hemoglobin A1c as a risk factor for severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2017;18(1):51-58.
- Karges B, Rosenbauer J, Kapellen T, et al. Hemoglobin A1c Levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from Germany and Austria: a trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012. *PLoS medicine*. 2014;11(10):e1001742.
- Fredheim S, Johansen A, Thorsen SU, et al. Nationwide reduction in the frequency of severe hypoglycemia by half. *Acta diabetologica*. 2015;52(3):591-599.
- O'Connell SM, Cooper MN, Bulsara MK, Davis EA, Jones TW. Reducing rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children and adolescents with type 1 diabetes over the decade 2000-2009. *Diabetes care*. 2011;34(11):2379-2380.
- Haynes A, Hermann JM, Miller KM, et al. Severe hypoglycemia rates are not associated with HbA1c: a cross-sectional analysis of 3 contemporary pediatric diabetes registry databases. *Pediatric diabetes*. 2017;18(7):643-650.
- Gomes MB, Negrato CA, Cobas R, et al. Determinants of intensive insulin therapeutic regimens in patients with type 1 diabetes: data from a nationwide multicenter survey in Brazil. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6:67.
- Sudhanshu S, Nair VV, Godbole T, et al. Glycemic Control and Long-term Complications in Pediatric Onset Type 1 Diabetes Mellitus: A Single-center Experience from Northern India. *Indian pediatrics*. 2019;56(3):191-195.
- Karges B, Kapellen T, Wagner VM, et al. Glycated hemoglobin A1c as a risk factor for severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2015.
- Maahs DM, Hermann JM, DuBose SN, et al. Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States T1D Exchange and German/Austrian DPV registries. *Diabetologia*. 2014;57(8):1578-1585.
- Birkebaek NH, Drivvoll AK, Aakeson K, et al. Incidence of severe hypoglycemia in children with type 1 diabetes in the Nordic countries in the period 2008-2012: association with hemoglobin A 1c and treatment modality. *BMJ open diabetes research & care*. 2017;5(1):e000377.
- Cooper MN, O'Connell SM, Davis EA, Jones TW. A population-based study of risk factors for severe hypoglycaemia in a contemporary cohort of childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56(10):2164-2170.
- Johansen A, Kanijo B, Fredheim S, et al. Prevalence and predictors of severe hypoglycemia in Danish children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2015;16(5):354-360.
- Samann A, Muhlhauser I, Bender R, Kloos C, Muller UA. Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: a prospective implementation study. *Diabetologia*. 2005;48(10):1965-1970.
- Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, et al. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. *Diabetologia*. 2007;50(12):2439-2442.
- Feltbower RG, Bodansky HJ, Patterson CC, et al. Acute complications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1 diabetes: results from the Yorkshire Register of diabetes in children and young adults. *Diabetes care*. 2008;31(5):922-926.
- Skrivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia*. 2006;49(2):298-305.

41. Wasag DR, Gregory JW, Dayan C, Harvey JN. Excess all-cause mortality before age 30 in childhood onset type 1 diabetes: data from the Brecon Group Cohort in Wales. *Archives of disease in childhood*. 2018;103(1):44-48.
42. Gagnum V, Stene LC, Jenssen TG, et al. Causes of death in childhood-onset Type 1 diabetes: long-term follow-up. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2017;34(1):56-63.
43. Zaccardi F, Dhalwani NN, Webb DR, Davies MJ, Khunti K. Global burden of hypoglycaemia-related mortality in 109 countries, from 2000 to 2014: an analysis of death certificates. *Diabetologia*. 2018;61(7):1592-1602.
44. Tu E, Twigg SM, Dufflou J, Semsarian C. Causes of death in young Australians with type 1 diabetes: a review of coronial postmortem examinations. *The Medical Journal of Australia*. 2008;188(12):699-702.
45. Marques JL, George E, Peacey SR, et al. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1997;14(8):648-654.
46. Weston PJ, Gill GV. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in Type 1 diabetes mellitus? The 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1999;16(8):626-631.
47. Lo SS, Sutton MS, Leslie RD. Information on type 1 diabetes mellitus and QT interval from identical twins. *The American journal of cardiology*. 1993;72(3):305-309.
48. Kacheva S, Karges B, Göller K, Marx N, Mischke K, Karges W. QT prolongation caused by insulin-induced hypoglycaemia - An interventional study in 119 individuals. *Diabetes research and clinical practice*. 2017;123:165-172.
49. Tu E, Twigg SM, Semsarian C. Sudden death in type 1 diabetes: the mystery of the 'dead in bed' syndrome. *International journal of cardiology*. 2010;138(1):91-93.
50. <https://danii.org.au/>.
51. Ryan CM. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatric diabetes*. 2006;7(5):289-297.
52. Aye T, Reiss AL, Kesler S, et al. The feasibility of detecting neuropsychological and neuroanatomic effects of type 1 diabetes in young children. *Diabetes care*. 2011;34(7):1458-1462.
53. Hershey T, Perantie DC, Warren SL, Zimmerman EC, Sadler M, White NH. Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2005;28(10):2372-2377.
54. Lin A, Northam EA, Rankins D, Werther GA, Cameron FJ. Neuropsychological profiles of young people with type 1 diabetes 12 yr after disease onset. *Pediatric diabetes*. 2010;11(4):235-243.
55. Cameron FJ. The Impact of Diabetes on Brain Function in Childhood and Adolescence. *Pediatric clinics of North America*. 2015;62(4):911-927.
56. Cameron FJ, Northam EA, Ryan CM. The effect of type 1 diabetes on the developing brain. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(6):427-436.
57. Strachan MW, Deary IJ, Ewing FM, Frier BM. Recovery of cognitive function and mood after severe hypoglycemia in adults with insulin-treated diabetes. *Diabetes care*. 2000;23(3):305-312.
58. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *The New England journal of medicine*. 2007;356(18):1842-1852.
59. Musen G, Jacobson AM, Ryan CM, et al. Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes care*. 2008;31(10):1933-1938.
60. Jacobson AM, Ryan CM, Braffett BH, et al. Cognitive performance declines in older adults with type 1 diabetes: results from 32 years of follow-up in the DCCT and EDIC Study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2021;9(7):436-445.
61. Auer RN, Hugh J, Cosgrove E, Curry B. Neuropathologic findings in three cases of profound hypoglycemia. *Clinical neuropathology*. 1989;8(2):63-68.
62. Ho MS, Weller NJ, Ives FJ, et al. Prevalence of structural central nervous system abnormalities in early-onset type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2008;153(3):385-390.
63. Hershey T, Perantie DC, Wu J, Weaver PM, Black KJ, White NH. Hippocampal volumes in youth with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2010;59(1):236-241.
64. Murras N, Buckingham B, White NH, et al. Impact of Type 1 Diabetes in the Developing Brain in Children: A Longitudinal Study. *Diabetes care*. 2021;44(4):983-992.
65. Murras N, Mazaika P, Buckingham B, et al. Longitudinal assessment of neuroanatomical and cognitive differences in young children with type 1 diabetes: association with hyperglycemia. *Diabetes*. 2015;64(5):1770-1779.
66. Harris SB, Khunti K, Landin-Olsson M, et al. Descriptions of health states associated with increasing severity and frequency of hypoglycemia: a patient-level perspective. *Patient preference and adherence*. 2013;7:925-936.
67. Driscoll KA, Raymond J, Naranjo D, Patton SR. Fear of Hypoglycemia in Children and Adolescents and Their Parents with Type 1 Diabetes. *Current diabetes reports*. 2016;16(8):77.
68. Barnard KD, Wysocki T, Allen JM, et al. Closing the loop overnight at home setting: psychosocial impact for adolescents with type 1 diabetes and their parents. *BMJ open diabetes research & care*. 2014;2(1):e000025.
69. Majidi S, Driscoll KA, Raymond JK. Anxiety in children and adolescents with type 1 diabetes. *Current diabetes reports*. 2015;15(8):619.
70. Martyn-Nemeth P, Schwarz Farabi S, Mihalescu D, Nemeth J, Quinn L. Fear of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: impact of therapeutic advances and strategies for prevention - a review. *Journal of diabetes and its complications*. 2016;30(1):167-177.
71. Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Graue M, Sovik O, Rokne B. Fear of hypoglycaemia in mothers and fathers of children with Type 1 diabetes is associated with poor glycaemic control and parental emotional distress: a population-based study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(1):72-78.
72. Hawkes CP, McDarby V, Cody D. Fear of hypoglycemia in parents of children with type 1 diabetes. *Journal of paediatrics and child health*. 2014;50(8):639-642.
73. Patton SR, Dolan LM, Henry R, Powers SW. Parental fear of hypoglycemia: young children treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Pediatric diabetes*. 2007;8(6):362-368.
74. Pacaud D, Hermann JM, Karges B, et al. Risk of recurrent severe hypoglycemia remains associated with a past history of severe hypoglycemia up to 4 years: Results from a large prospective contemporary pediatric cohort of the DPV initiative. *Pediatric diabetes*. 2018;19(3):493-500.
75. Clarke WL, Gonder-Frederick A, Snyder AL, Cox DJ. Maternal fear of hypoglycemia in their children with insulin dependent diabetes mellitus. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 1998;11 Suppl 1:189-194.
76. Patton SR, Dolan LM, Henry R, Powers SW. Fear of hypoglycemia in parents of young children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Psychol Med Settings*. 2008;15(3):252-259.
77. Green LB, Wysocki T, Reineck BM. Fear of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Journal of pediatric psychology*. 1990;15(5):633-641.
78. Kamps JL, Roberts MC, Varela RE. Development of a new fear of hypoglycemia scale: preliminary results. *Journal of pediatric psychology*. 2005;30(3):287-291.
79. S P. **Intervening on hypoglycemia fear in parents of young children using direct-to-home video-based telehealth**. Advanced Technologies and Treatments for Diabetes Conference 2-5 June 2021; Virtual.
80. Burckhardt MA, Roberts A, Smith GJ, Abraham MB, Davis EA, Jones TW. The Use of Continuous Glucose Monitoring With Remote Monitoring Improves Psychosocial Measures in Parents of Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. *Diabetes care*. 2018;41(12):2641-2643.
81. Abraham MB, Nicholas JA, Crone M, Ly TT, Davis EA, Jones TW. The Importance of the Hawthorne Effect on Psychological Outcomes Unveiled in a Randomized Controlled Trial of Diabetes Technology. *Journal of diabetes science and technology*. 2018;12(3):735-736.
82. Cryer PE. Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1999;28(3):495-500, v-vi.
83. Jones TW, Boulware SD, Kraemer DT, Caprio S, Sherwin RS, Tamborlane WW. Independent effects of youth and poor diabetes control on responses to hypoglycemia in children. *Diabetes*. 1991;40(3):358-363.
84. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *The New England journal of medicine*. 1988;318(23):1487-1492.
85. Hepburn DA, Patrick AW, Brash HM, Thomson I, Frier BM. Hypoglycaemia

- unawareness in type 1 diabetes: a lower plasma glucose is required to stimulate sympathetic-adrenal activation. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 1991;8(10):934-945.
86. Jones TW, Borg WP, Borg MA, et al. Resistance to neuroglycopenia: an adaptive response during intensive insulin treatment of diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(6):1713-1718.
 87. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes*. 1988;37(7):901-907.
 88. McCrimmon RJ, Gold AE, Dearly IJ, Kelnar CJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycemia in children with IDDM. *Diabetes care*. 1995;18(6):858-861.
 89. Tupola S, Rajantie J. Documented symptomatic hypoglycaemia in children and adolescents using multiple daily insulin injection therapy. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15(6):492-496.
 90. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. *Lancet*. 1997;350(9090):1505-1510.
 91. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med*. 1986;315(4):215-219.
 92. Mazaika PK, Weinzimer SA, Mauras N, et al. Variations in Brain Volume and Growth in Young Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(2):476-485.
 93. Graveling AJ, Frier BM. Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. *Diabetes & metabolism*. 2010;36 Suppl 3:S64-74.
 94. Mokan M, Mitrakou A, Veneman T, et al. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes care*. 1994;17(12):1397-1403.
 95. Arbelaez AM, Xing D, Cryer PE, et al. Blunted glucagon but not epinephrine responses to hypoglycemia occurs in youth with less than 1 yr duration of type 1 diabetes mellitus. *Pediatric diabetes*. 2014;15(2):127-134.
 96. Ly TT, Gallego PH, Davis EA, Jones TW. Impaired awareness of hypoglycemia in a population-based sample of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2009;32(10):1802-1806.
 97. Abraham MB, Gallego PH, Brownlee WM, Smith GJ, Davis EA, Jones TW. Reduced prevalence of impaired awareness of hypoglycemia in a population-based clinic sample of youth with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2017;18(8):729-733.
 98. Korytkowski MT, Mokan M, Veneman TF, Mitrakou A, Cryer PE, Gerich JE. Reduced beta-adrenergic sensitivity in patients with type 1 diabetes and hypoglycemia unawareness. *Diabetes care*. 1998;21(11):1939-1943.
 99. Buckingham B, Wilson DM, Lecher T, Hanas R, Kaiserman K, Cameron F. Duration of nocturnal hypoglycemia before seizures. *Diabetes care*. 2008;31(11):2110-2112.
 100. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes care*. 1994;17(7):697-703.
 101. 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.
 102. Hatle H, Bjørgaas MR, Skriverhaug T, et al. Assessing awareness of hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes: Evaluation of established questionnaires. *Pediatric diabetes*. 2020;21(2):300-309.
 103. Graveling AJ, Noyes KJ, Allerhand MH, et al. Prevalence of impaired awareness of hypoglycemia and identification of predictive symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2014;15(3):206-213.
 104. Amiel SA, Tamborlane WV, Simonson DC, Sherwin RS. Defective glucose counterregulation after strict glycemic control of insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1987;316(22):1376-1383.
 105. Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes*. 1991;40(2):223-226.
 106. Sandoval DA, Guy DL, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Acute, same-day effects of antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2006;290(6):E1331-1338.
 107. Jones TW, Porter P, Sherwin RS, et al. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1657-1662.
 108. Amiel SA, Pottinger RC, Archibald HR, et al. Effect of antecedent glucose control on cerebral function during hypoglycemia. *Diabetes care*. 1991;14(2):109-118.
 109. Amiel SA, Gale E. Physiological responses to hypoglycemia. Counterregulation and cognitive function. *Diabetes care*. 1993;16 Suppl 3:48-55.
 110. Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *Handbook of clinical neurology*. 2013;117:295-307.
 111. McCrimmon RJ. RD Lawrence Lecture 2015 Old habits are hard to break: lessons from the study of hypoglycaemia. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2017;34(2):148-155.
 112. Thompson RF, Spencer WA. Habituation: a model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychological review*. 1966;73(1):16-43.
 113. McNeilly AD, Gallagher JR, Huang JT, Ashford ML, McCrimmon RJ. High Intensity Exercise as a Dishabituating Stimulus Restores Counterregulatory Responses in Recurrently Hypoglycemic Rodents. *Diabetes*. 2017.
 114. Farrell CM, McNeilly AD, Fournier P, et al. A randomised controlled study of high intensity exercise as a dishabituating stimulus to improve hypoglycaemia awareness in people with type 1 diabetes: a proof-of-concept study. *Diabetologia*. 2020.
 115. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet*. 1994;344(8918):283-287.
 116. Leelarathna L, Little SA, Walkinshaw E, et al. Restoration of self-awareness of hypoglycemia in adults with long-standing type 1 diabetes: hyperinsulinemic-hypoglycemic clamp substudy results from the HypoCOMPaSS trial. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4063-4070.
 117. van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016.
 118. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2013;310(12):1240-1247.
 119. Burckhardt MA, Abraham MB, Dart J, et al. Impact of hybrid closed loop therapy on hypoglycemia awareness in individuals with type 1 diabetes and impaired hypoglycemia awareness. *Diabetes technology & therapeutics*. 2021.
 120. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. 2002;19(1):70-73.
 121. Mohn A, Cerruto M, Iafusco D, et al. Celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: importance of hypoglycemia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2001;32(1):37-40.
 122. McAulay V, Frier BM. Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycaemia. *Postgrad Med J*. 2000;76(894):230-232.
 123. Phornphutkul C, Boney CM, Gruppuso PA. A novel presentation of Addison disease: hypoglycemia unawareness in an adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1998;132(5):882-884.
 124. Boileau P, Aboumrab B, Bougneres P. Recurrent comas due to secret self-administration of insulin in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(2):430-431.
 125. Bauman V, Sturkey AC, Sherafat-Kazemzadeh R, et al. Factitious hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2018;19(4):823-831.
 126. Robertson K, Riddell MC, Guinhouya BC, Adolfsson P, Hanas R. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2014;15 Suppl 20:203-223.
 127. McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N, et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(3):963-968.
 128. Tamborlane WV. Triple jeopardy: nocturnal hypoglycemia after exercise in the young with diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(3):815-816.

129. Arky RA, Freinkel N. Alcohol hypoglycemia. V. Alcohol infusion to test gluconeogenesis in starvation, with special reference to obesity. *The New England Journal of Medicine*. 1966;274(8):426-433.
130. Kolarzynski JW, Ylikahri R, Harkonen M, Koivisto VA. The acute effect of ethanol on counterregulatory response and recovery from insulin-induced hypoglycemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1988;67(2):384-388.
131. Turner BC, Jenkins E, Kerr D, Sherwin RS, Cavan DA. The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2001;24(11):1888-1893.
132. Schrieks IC, Heil AL, Hendriks HF, Mukamal KJ, Beulens JW. The effect of alcohol consumption on insulin sensitivity and glycemic status: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Diabetes care*. 2015;38(4):723-732.
133. Prolonged Nocturnal Hypoglycemia Is Common During 12 Months of Continuous Glucose Monitoring in Children and Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1004-1008.
134. Beregszaszi M, Tubiana-Rufi N, Benali K, Noel M, Bloch J, Czernichow P. Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *J Pediatr*. 1997;131:27-33.
135. Porter PA, Keating B, Byrne G, Jones TW. Incidence and predictive criteria of nocturnal hypoglycemia in young children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1997;130(3):366-372.
136. Matyka KA, Crowne EC, Havel PJ, Macdonald IA, Matthews D, Dunger DB. Counterregulation during spontaneous nocturnal hypoglycemia in prepubertal children with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 1999;22(7):1144-1150.
137. Fredheim S, Foli-Andersen P, Laerkholm G, et al. Adrenaline and cortisol levels are lower during nighttime than daytime hypoglycaemia in children with type 1 diabetes. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2018;107(10):1759-1765.
138. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(2):165-174.
139. Wilson DM, Calhoun PM, Maahs DM, et al. Factors Associated with Nocturnal Hypoglycemia in At-Risk Adolescents and Young Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2015.
140. Kaufman FR, Austin J, Neinstein A, et al. Nocturnal hypoglycemia detected with the Continuous Glucose Monitoring System in pediatric patients with type 1 diabetes. *The Journal of pediatrics*. 2002;141(5):625-630.
141. Mitsuishi S, Nishimura R, Ando K, Tsujino D, Utsunomiya K. Can Fasting Glucose Levels or Post-Breakfast Glucose Fluctuations Predict the Occurrence of Nocturnal Asymptomatic Hypoglycemia in Type 1 Diabetic Patients Receiving Basal-Bolus Insulin Therapy with Long-Acting Insulin? *PloS one*. 2015;10(12):e0144041.
142. Matyka KA, Wigg L, Pramming S, Stores G, Dunger DB. Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycaemia in prepubertal children with conventional insulin treatment for diabetes. *Archives of disease in childhood*. 1999;81(2):138-142.
143. Kalergis M, Schiffrin A, Gougeon R, Jones PJ, Yale JF. Impact of bedtime snack composition on prevention of nocturnal hypoglycemia in adults with type 1 diabetes undergoing intensive insulin management using lispro insulin before meals: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Diabetes care*. 2003;26(1):9-15.
144. Miles HL, Acerini CL. Insulin analog preparations and their use in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Paediatric drugs*. 2008;10(3):163-176.
145. Barton AL, Gilbertson HR, Donath SM, Cameron FJ. Is bedtime supper necessary for older children with diabetes using glargine insulin in multiple daily injection regimens? *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2010;27(2):238-241.
146. Urakami T, Mine Y, Aoki M, Okuno M, Suzuki J. A randomized crossover study of the efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec in children with type 1 diabetes. *Endocrine journal*. 2017;64(2):133-140.
147. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(3):224-232.
148. Brodows RG, Williams C, Amatruda JM. Treatment of insulin reactions in diabetics. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1984;252(24):3378-3381.
149. Georgakopoulos K, Katsilambros N, Fragaki M, et al. Recovery from insulin-induced hypoglycemia after saccharose or glucose administration. *Clin Physiol Biochem*. 1990;8(5):267-272.
150. Wiethop BV, Cryer PE. Alanine and terbutaline in treatment of hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care*. 1993;16(8):1131-1136.
151. McTavish L, Wiltshire E. Effective treatment of hypoglycemia in children with type 1 diabetes: a randomized controlled clinical trial. *Pediatric diabetes*. 2011;12(4 Pt 2):381-387.
152. McTavish L, Corley B, Weatherall M, Wiltshire E, Krebs JD. Weight-based carbohydrate treatment of hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes using insulin pump therapy: a randomized crossover clinical trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2017.
153. Pinsker JE, Barteo A, Katz M, et al. Predictive Low-Glucose Suspend Necessitates Less Carbohydrate Supplementation to Rescue Hypoglycemia: Need to Revisit Current Hypoglycemia Treatment Guidelines. *Diabetes technology & therapeutics*. 2021;23(7):512-516.
154. Messer LH, Berget C, Forlenza GP. A Clinical Guide to Advanced Diabetes Devices and Closed-Loop Systems Using the CARES Paradigm. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019;21(8):462-469.
155. Carlson JN, Schunder-Tatzber S, Neilson CJ, Hood N. Dietary sugars versus glucose tablets for first-aid treatment of symptomatic hypoglycaemia in awake patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J*. 2017;34(2):100-106.
156. <https://www.diabetes.org/healthy-living/medication-treatments/blood-glucose-testing-and-control/hypoglycemia>. In.
157. Husband AC, Crawford S, McCoy LA, Pacaud D. The effectiveness of glucose, sucrose, and fructose in treating hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2010;11(3):154-158.
158. Erbas IM, Abaci A, Anik A, et al. Comparison of the effectiveness of simple carbohydrates on hypoglycemic episodes in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: A randomized study in a diabetes camp. *Pediatric diabetes*. 2020;21(7):1249-1255.
159. Slama G, Traynard PY, Desplanque N, et al. The search for an optimized treatment of hypoglycemia. Carbohydrates in tablets, solutin, or gel for the correction of insulin reactions. *Archives of internal medicine*. 1990;150(3):589-593.
160. Schmelzeisen-Redeker G, Schoemaker M, Kirchsteiger H, Freckmann G, Heinemann L, Del Re L. Time Delay of CGM Sensors: Relevance, Causes, and Countermeasures. *Journal of diabetes science and technology*. 2015;9(5):1006-1015.
161. Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care*. 2006;29(10):2200-2204.
162. Chung ST, Haymond MW. Minimizing morbidity of hypoglycemia in diabetes: a review of mini-dose glucagon. *Journal of diabetes science and technology*. 2015;9(1):44-51.
163. Pearson T. Glucagon as a treatment of severe hypoglycemia: safe and efficacious but underutilized. *The Diabetes educator*. 2008;34(1):128-134.
164. Sherr JL, Ruedy KJ, Foster NC, et al. Glucagon Nasal Powder: A Promising Alternative to Intramuscular Glucagon in Youth With Type 1 Diabetes. *Diabetes care*. 2016;39(4):555-562.
165. Rickels MR, Ruedy KJ, Foster NC, 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.
166. Matsuhisa M, Takita Y, Nasu R, Nagai Y, Ohwaki K, Nagashima H. Nasal glucagon as a viable alternative for treating insulin-induced hypoglycaemia in Japanese patients with type 1 or type 2 diabetes: A phase 3 randomized crossover study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2020;22(7):1167-1175.
167. Pontiroli AE, Tagliabue E. Intranasal versus injectable glucagon for hypoglycemia in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Acta diabetologica*. 2020;57(6):743-749.
168. Deeb LC, Dulude H, Guzman CB, et al. A phase 3 multicenter, open-label, prospective study designed to evaluate the effectiveness and ease of use of nasal glucagon in the treatment of moderate and severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes in the home or school setting. *Pediatric diabetes*. 2018;19(5):1007-1013.
169. Yale JF, Dulude H, Egeth M, et al. Faster Use and Fewer Failures with Needle-

- Free Nasal Glucagon Versus Injectable Glucagon in Severe Hypoglycemia Rescue: A Simulation Study. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(7):423-432.
170. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/214231s000lbl.pdf.
 171. Battelino T, Tehranchi R, Bailey T, et al. Dasiglucagon, a next-generation ready-to-use glucagon analog, for treatment of severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes: results of a phase 3, randomized controlled trial. *Pediatric diabetes*. 2021.
 172. Pieber TR, Aronson R, Hövelmann U, et al. Dasiglucagon: A Next-Generation Glucagon Analog for Rapid and Effective Treatment of Severe Hypoglycemia Results of Phase 3 Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Diabetes care*. 2021.
 173. <https://gvokeglucagon.com/pdf/gvoke-prescribing-information.pdf>.
 174. Christiansen MP, Cummins M, Prestrelski S, Close NC, Nguyen A, Junaidi K. Comparison of a ready-to-use liquid glucagon injection administered by autoinjector to glucagon emergency kit for the symptomatic relief of severe hypoglycemia: two randomized crossover non-inferiority studies. *BMJ open diabetes research & care*. 2021;9(1).
 175. Wood SP. Is D50 too much of a good thing? A reappraisal of the safety of 50% dextrose administration in patients with hypoglycemia. *JEMS : a journal of emergency medical services*. 2007;32(3):103-106, 108, 110.
 176. Moore C, Woollard M. Dextrose 10% or 50% in the treatment of hypoglycaemia out of hospital? A randomised controlled trial. *Emerg Med J*. 2005;22(7):512-515.
 177. Gunning RR, Garber AJ. Bioactivity of instant glucose. Failure of absorption through oral mucosa. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1978;240(15):1611-1612.
 178. Graz B, Dicko M, Willcox ML, et al. Sublingual sugar for hypoglycaemia in children with severe malaria: a pilot clinical study. *Malaria journal*. 2008;7:242.
 179. Guidelines for the inpatient treatment of severely malnourished children. Geneva: World Health Organization 2003.
 180. Haymond MW, Schreiner B. Mini-dose glucagon rescue for hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2001;24(4):643-645.
 181. Living Evidence for Diabetes Consortium. Australian Evidence-Based Clinical Guidelines for Diabetes 2020. Melbourne, Australia.
 182. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019;21(2):66-72.
 183. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2017;318(14):1358-1366.
 184. Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H, et al. Glycemic Outcome Associated With Insulin Pump and Glucose Sensor Use in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. Data From the International Pediatric Registry SWEET. *Diabetes care*. 2021;44(5):1176-1184.
 185. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2011;34(4):795-800.
 186. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2012;55(12):3155-3162.
 187. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2010;363(4):311-320.
 188. Pühr S, Derdzinski M, Welsh JB, Parker AS, Walker T, Price DA. Real-World Hypoglycemia Avoidance with a Continuous Glucose Monitoring System's Predictive Low Glucose Alert. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019;21(4):155-158.
 189. Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2018;61(3):539-550.
 190. Visser MM, Charleer S, Fieuws S, et al. Comparing real-time and intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes (ALERTT1): a 6-month, prospective, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10291):2275-2283.
 191. Choudhary P. Insulin pump therapy with automated insulin suspension: toward freedom from nocturnal hypoglycemia. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;310(12):1235-1236.
 192. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, et al. Predictive Low-Glucose Suspend Reduces Hypoglycemia in Adults, Adolescents, and Children With Type 1 Diabetes in an At-Home Randomized Crossover Study: Results of the PROLOG Trial. *Diabetes care*. 2018;41(10):2155-2161.
 193. Choudhary P, Olsen BS, Conget I, Welsh JB, Vorrink L, Shin JJ. Hypoglycemia Prevention and User Acceptance of an Insulin Pump System with Predictive Low Glucose Management. *Diabetes technology & therapeutics*. 2016;18(5):288-291.
 194. Scaramuzza AE, Arnaldi C, Cherubini V, et al. Use of the predictive low glucose management (PLGM) algorithm in Italian adolescents with type 1 diabetes: CareLink data download in a real-world setting. *Acta diabetologica*. 2017;54(3):317-319.
 195. Forlenza GP, Pinhas-Hamiel O, Liljenquist DR, et al. Safety Evaluation of the MiniMed 670G System in Children 7-13 Years of Age with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019;21(1):11-19.
 196. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, et al. Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(3):155-163.
 197. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet*. 2021;397(10270):208-219.
 198. Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, et al. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2020;383(9):836-845.
 199. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *The New England journal of medicine*. 2019.
 200. Tauschmann M, Allen JM, Wilinska ME, et al. Home Use of Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Suboptimally Controlled Adolescents With Type 1 Diabetes: A 3-Week, Free-Living, Randomized Crossover Trial. *Diabetes care*. 2016;39(11):2019-2025.
 201. Tauschmann M, Allen JM, Wilinska ME, et al. Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Adolescents With Type 1 Diabetes: A Free-Living, Randomized Clinical Trial. *Diabetes care*. 2016;39(7):1168-1174.
 202. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet*. 2018;392(10155):1321-1329.
 203. McAuley SA, Lee MH, Paldus B, et al. Six Months of Hybrid Closed-Loop Versus Manual Insulin Delivery With Fingerprick Blood Glucose Monitoring in Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized, Controlled Trial. *Diabetes care*. 2020.
 204. Berget C, Messer LH, Vigers T, et al. Six months of hybrid closed loop in the real-world: An evaluation of children and young adults using the 670G system. *Pediatric diabetes*. 2020;21(2):310-318.
 205. Cobry EC, Hamburger E, Jaser SS. Impact of the Hybrid Closed-Loop System on Sleep and Quality of Life in Youth with Type 1 Diabetes and Their Parents. *Diabetes technology & therapeutics*. 2020;22(11):794-800.

Anexo:**Anexo 1.** Cuestionario de sensibilidad a la hipoglucemia de Clarke. (Marque solo una respuesta por pregunta)

1. **Marque la categoría que mejor lo describa.**
 - Siempre tengo síntomas cuando tengo la glucemia baja (S)
 - A veces tengo síntomas cuando tengo la glucemia baja (R)
 - Ya no tengo síntomas cuando tengo la glucemia baja (R)

2. **¿Ha dejado de tener algunos de los síntomas que solían ocurrirle cuando tenía la glucemia baja?**
 - Sí (R)
 - No (S)

3. **En los últimos seis meses, ¿con qué frecuencia tuvo episodios de hipoglucemia moderada en los que se sintió confundido, desorientado o letárgico y necesitó ayuda para tratarse?**
 - Nunca (S)
 - 1 o 2 veces (R)
 - Mes por medio (R)
 - 1 vez por mes (R)
 - Más de 1 vez por mes (R)

4. **En el último año, ¿con qué frecuencia tuvo episodios hipoglucémicos graves en los que perdió el conocimiento o tuvo convulsiones y necesitó glucagón o glucosa intravenosa?**
 - Nunca (S)
 - 1 a 3 veces (R)
 - 4 a 7 veces (R)
 - 8 a 11 veces (R)
 - 12 veces o más (R)

5. **¿Con qué frecuencia en el último mes tuvo lecturas <70 mg/dl (<3.9 mmol/l) con síntomas?**
 - Nunca
 - 1 a 3 veces en el mes
 - 1 vez por semana
 - 2 a 3 veces por semana
 - 4 a 5 veces por semana
 - Casi todos los días

6. **¿Con qué frecuencia en el último mes tuvo lecturas <70 mg/dl (<3.9 mmol/l) sin síntomas?**
 - Nunca
 - 1 a 3 veces en el mes
 - 1 vez por semana
 - 2 a 3 veces por semana
 - 4 a 5 veces por semana
 - Casi todos los días

Puntaje de la P5 y la P6:
R = la respuesta a la P5 es menos que la respuesta a la P6
S = la respuesta a la P5 es mayor o igual a la respuesta a la P6

7. **¿Cuán baja llega a estar su glucemia antes de que sienta síntomas?**
 - 60-69 mg/dl o 3.3-3.8 mmol/l (S)
 - 50-59 mg/dl o 2.8-3.3 mmol/l (S)
 - 40-49 mg/dl o 2.2-2.7 mmol/l (R)
 - <40 mg/dl o <2.2 mmol/l (R)

8. ¿En qué grado puede darse cuenta, por sus síntomas, que tiene la glucemia baja?

- Nunca (R)
 Rara vez (R)
 A veces (R)
 A menudo (S)
 Siempre (S)

Puntaje

S = sensible, R = sensibilidad reducida, I = insensible

Cuatro o más respuestas R = sensibilidad reducida

Basado en: Clarke W, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W., Reduced awareness of hypoglycaemia in adults with IDDM. *Diabetes Care*. 1995; 18(4): 517-522.

Anexo 2. Cuestionario de sensibilidad a la hipoglucemia modificado de Clarke. (Marque solo una respuesta por pregunta)

	1. En el último mes, ¿cuántas veces tuvo un nivel de glucemia (NG) de menos de 3.5 mmol/l (63 mg/dl)? <input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> 1 a 3 veces en el último mes <input type="checkbox"/> 1 vez por semana <input type="checkbox"/> 2 a 3 veces por semana <input type="checkbox"/> Más de 3 veces por semana
S = 0 PI = 1 I = 2	2. En el último mes, ¿cuántas veces se hizo una prueba y descubrió que tenía un NG de menos de 3.5 mmol/l (63 mg/dl) sin darse cuenta que tenía el NG bajo? <input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> 1 a 4 veces <input type="checkbox"/> Más de 4 veces
S = 0 PI = 1 I = 2	3. Marque la categoría que mejor lo describa. Yo... <input type="checkbox"/> siempre <input type="checkbox"/> a veces <input type="checkbox"/> nunca ... tengo signos cuando tengo el NG bajo.
I = 2 PI = 1 S = 0 S = 0	4. ¿Cuán bajo cayó su NG antes de que percibiera algún signo? <input type="checkbox"/> Menos de 2.5 mmol/l (45 mg/dl) <input type="checkbox"/> 2.5-3.0 mmol/l (45-54 mg/dl) <input type="checkbox"/> 3.0-3.5 mmol/l (54-63 mg/dl) <input type="checkbox"/> Más de 3.5 mmol/l (63 mg/dl)
I = 2 I = 2 PI = 1 PI = 1 S = 0	5. ¿Puede darse cuenta que tiene el NG bajo por determinados signos o conductas? <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Rara vez <input type="checkbox"/> A veces <input type="checkbox"/> Por lo general <input type="checkbox"/> Siempre
I = 2 S = 0	6. ¿Ha dejado de tener algunos de los signos y síntomas que solían ocurrirle cuando tenía bajo el NG? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

Las preguntas 2 a 6 se califican S: sensible, PI: parcialmente insensible, I: insensible

Un puntaje ≥ 4 implica sensibilidad deficiente a la hipoglucemia.

Adaptado de Clarke W, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W., Reduced awareness of hypoglycaemia in adults with IDDM. *Diabetes Care*. 1995; 18(4): 517-522.

Anexo 3. Puntaje de Gold. ¿Sabe cuándo empieza su hipo? (encierre solo una opción)

Siempre soy sensible						Jamás soy sensible
1	2	3	4	5	6	7

Un puntaje ≥ 4 implica sensibilidad deficiente a la hipoglucemia.

Basado en Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994;17(7):697-703.