

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS UNAN-LEÓN



TESIS

**Para optar al título de
Especialista en Medicina Interna**

**Factores de riesgo de hipoglucemia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2,
ingresados en el departamento de Medicina Interna, HEODRA, abril de 2008
al marzo de 2009.**

Autor: Dr. Joseph Lynn Hansack Ignacio.
Residente III, Medicina Interna

Tutor: Dr. Marcio Mendoza.
Médico Internista, HEODRA.
UNAN-LEON.

Asesor: Dr. Edgar Delgado Téllez.
Prof. Titular UNAN-LEON.
Medico Internista, toxicólogo y
MSc en salud pública.

León, Marzo de 2011.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la vida y guiarme siempre.

Al Dr. Marcio Mendoza, gracias por su enseñanza y ayuda brindada durante mi preparación académica.

Al Dr. Edgar Delgado Téllez, por su ayuda incondicional, para la realización de este trabajo.

A, los pacientes, quienes son la razón de ser de la profesión médica.

DEDICATORIA

A mi Padre; † **Larry Hansack Livay**, que en paz descansa.

A mi compañera Dra. Denise Stigol y mi hijo. Abraham Hansack, por su apoyo incondicional.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES.....	2
PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.....	4
HIPOTESIS.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	6
OBJETIVOS.....	7
MARCO TEÓRICO.....	8
MATERIALES Y MÉTODOS.....	17
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	24
RECOMENDACIONES.....	26
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	27
ANEXOS.....	28

GLOSARIO DE ABREVIATURAS.

- UKPDS: United Kindom Prospective Diabetes Study.
- DCCT: Diabetes Control and Complications Trial.
- HEODRA: Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello.
- DM2: Diabetes Mellitus 2.
- ADA: American Diabetes Association.
- CDA: Canadian Diabetes association.
- EMEA: European Agency for Evoluotion of Medicinal Products.
- LA: Latinoamérica.
- ICE: Clasificación Internacional de Enfermedades.
- OR: Odds Ratio.
- IV: Intravenosa.
- NPO: Nada por vía oral.
- ECV: Enfermedad cerebrovascular.
- ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva.
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Ficha de recolección de datos

Comportamiento clínico y Epidemiológico de los factores de riesgo asociados a la hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2, departamento de Medicina Interna, HEODRA, periodo el 2008-2009.

1. No. Ficha: _____
2. Expediente clínico: _____
3. Edad: _____
4. Sexo: _____ a) Femenino b) Masculino
5. Municipio de origen: _____
6. Procedencia: _____ a) Rural b) Urbano
7. Ocupación: _____
8. Escolaridad: _____
9. Adherencia al programa de dispensarizados: a) Si b) No
10. Fecha de ingreso: ____/____/____
11. Fecha de egreso: ____/____/____
12. Nivel de glucosa sanguínea al ingreso: _____
13. hallazgos clínicos de hipoglucemia:

Síntoma de activación simpática adrenal (neurogenicas).	Síntoma neuroglicopénicos
a) Temblor	j) Irritabilidad
b) Ansiedad	k) Confusión
c) Nerviosismo	l) Dificultad para pensar
d) Palpitaciones	m) Dificultad para hablar
e) Sudoración	n) Ataxia
f) Resequedad de boca	o) Parestesias
g) Palidez	p) Cefalea
h) Hambre	q) Estupor
i) Dilatación de pupilas	r) Convulsiones
	s) Coma
	t) Muerte (si no es tratado)

14. Enfermedades subyacentes:

- | | | |
|---------------------------|-----|-----|
| a. Hipertensión Arterial: | Si: | No: |
| b. Asma bronquial: | Si: | No: |
| c. Obesidad: | Si: | No: |
| d. Síndrome Metabólico: | Si: | No: |
| e. Otros: | Si: | No: |

Especificar cuáles.: _____

15. Factores de riesgo:

- a. Uso de Hipoglucemiantes orales.
- b. Uso de Insulina.
- c. Insipienca renal crónica.
- d. Poco ingesta de alimentos.

16. Tratamiento administrado para tratar la hipoglucemia.

- a. Dextrosa al 5 %.
- b. Dextrosa al 10%.
- c. Dextrosa al 50%.

17. Otras complicaciones: _____

18. Egresos:

- a. Vivo
- b. Muerto
- c. Abandono/fuga

Tabla 1. Características sociodemográficas (%)* de pacientes con diabetes tipo 2 ingresados por hipoglucemia en el departamento de Medicina Interna, HEODRA, 2008-2009.

Indicador	Caso	Control	Total	
			No.	%
Edad (años):**				
40-59	14	53	43	40
≥ 60	86	47	65	60
Sexo:**				
Masculino	17	37	33	31
Femenino	83	63	75	69
Procedencia:				
Urbano	69	74	75	69
Rural	39	26	33	31
Escolaridad:				
Alta	11	18	17	16
Baja	89	82	91	84
Ocupación:				
Ama de casa	49	67	59	55
Obrero	17	3	13	12
Otro	34	30	36	33
<hr/>				
Total (No.)	36	72	108	
(%)	33	67		100

* Los porcentajes se calcularon en base al total de las columnas.

** Valor de $p < 0.05$.

Tabla. 2a Factores de riesgo de hipoglucemia ajustados por edad en pacientes con diabetes Mellitus tipo 2, ingresados en el departamento de Medicina Interna, HEODRA, 2008-2009.

Factores de riesgo	Cosos	Controles	Odds Ratio Crudo (IC 95%)	Odds Ratio Estrato (IC95%)	Odd Ratio Ajustado (IC 95%)
Sexo:					
Masculino	6	27	3 (1.2-8.1)	2.1(0.6-7.7)	1.9 (0.6-5.5)
Femenino*	30	45			
Procedencia:					
Urbana	22	53	1.8 (0.7-9.1)	1.5 (0.6-4.2)	1.4 (0.6-3.5)
Rural*	14	19			
Ocupación:					
Ama de casa*	24	35	2.1 (0.9-4.9)	1.5 (0.5-4.1)	1.6 (0.7-3.9)
Otro	12	37			
Escolaridad:					
Baja*	32	59	1.7 (0.4-7.1)	0.9 (0.1-6.9)	0.7(0.1-2.9)
Alta	4	13			

*Escala considerada de riesgo

Tabla 2b. Factores de riesgo de hipoglucemia ajustado por edad en pacientes con diabetes tipo 2 ingresados en el departamento de Medicina Interna, HEODRA, 2008-2009.

Factores de riesgo	Casos	Controles	Odds Ratio Crudo (IC95%)	Odds ratio Estrato (IC95%)	Odds Ratio Ajustado (IC 95%)
Adherencia al programa:					
No*	14	39	1.4(0.8-4.1)	1.6 (0.4-4.2)	1.7 (0.7-4.0)
Si	22	33			
Uso de hipoglucemiantes orales:					
Si*	30	57	1.3 (0.4-3.7)	1.3 (0.3-4.7)	1.3 (0.4-3.9)
No	6	15			
Uso de insulina:					
Si*	1	7	0.2 (0.03-2.2)	0.2 (0.01-2.3)	--
No	35	65			
Insuficiencia renal crónica:					
Si*	22	32	1.9 (0.8-4.4)	2.1 (0.8-5.7)	1.5(0.6-3.7)
No	41	40			
Poca ingesta de alimentos:					
Si*	7	1	17.1(2-44.5)	--	--
No	71	29			

*Escala considerada de riesgo

Tabla 3a. Factores de riesgo de hipoglucemia ajustados por estadio de IRC, en pacientes con diabetes tipo 2 ingresados en el departamento de Medicina Interna, HEODRA, 2008-2009.

Factores de riesgo	Cosos	Controles	Odds Ratio Crudo (IC 95%)	Odds Ratio Estrato (IC 95%)	Odd Ratio Ajustado (IC 95%)
Edad					
40 -59	5	38	6.9(2.2-23.2)	6.7(2.2-21.8)	8.7(2.4-30.2)
≥ - 60*	31	34			
Sexo:					
Masculino	6	27	3.0 (1.2-8.1)	1.9(0.6-5.5)	4.9 (1.2-19.1)
Femenino*	30	45			
Procedencia:					
Urbana	22	53	1.8 (0.7-9.1)	1.4(0.6-3.5)	1.8 (0.6-5.20)
Rural*	14	19			
Ocupación:					
Ama de casa*	24	35	2.1 (0.9-4.9)	1.6(0.7-3.9)	2.2 (0.8-5.9)
Otros	12	37			
Escolaridad:					
Baja*	32	59	1.7 (0.4-7.1)	0.7(0.1-2.9)	0.4 (0.4-7.3)
Alta	4	13			

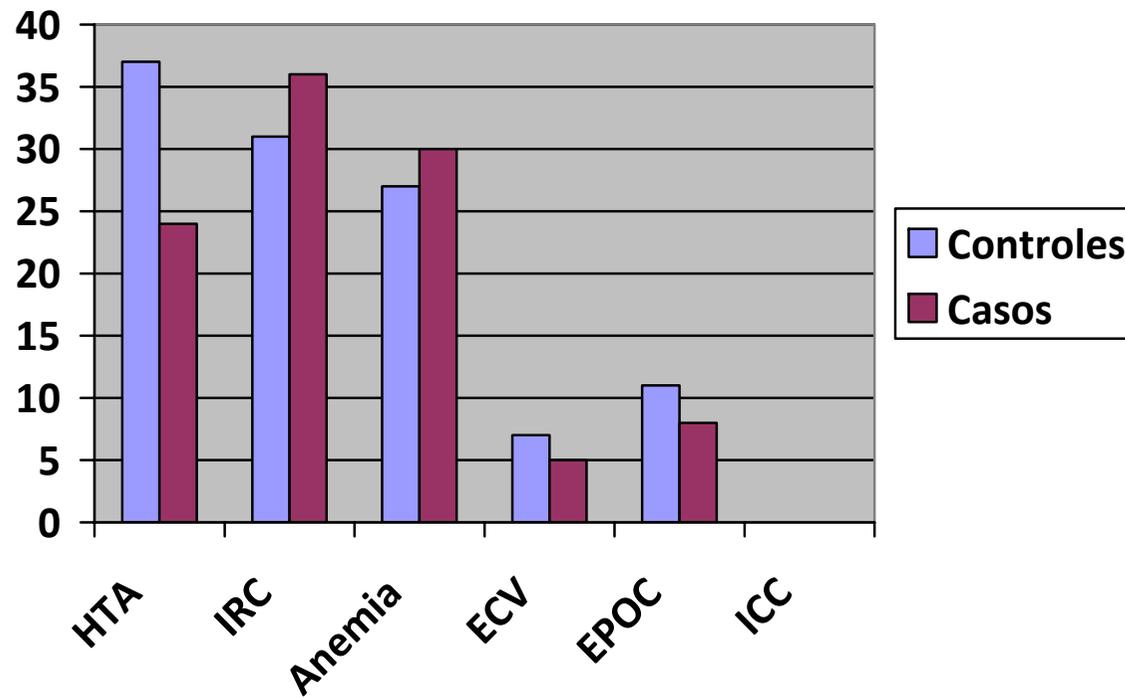
*Escala considerada de riesgo

Tabla 3b. Factores de riesgo de hipoglucemia ajustado por estadio de IRC. En pacientes con diabetes tipo 2 ingresados en el departamento de Medicina Interna, HEODRA, 2008-2009.

Factores de riesgo	Casos	Controles	Odds Ratio Crudo (IC95%)	Odds Ratio Estrato (IC95%)	Odds Ratio Ajustado (IC 95%)
Adherencia al programa:	14				
No*	22	39	1.4(0.8-4.1)	1.7(0.7-4.0)	1.7 (0.7-4.1)
Si		33			
Uso de hipoglucemiantes orales:	30	57	1.3 (0.4-3.7)	1.3(0.4-3.9)	1.0 (0.3-3.5)
Si*	6	15			
No					
Uso de insulina:					
Si*	1	7	0.2 (0.03-2.2)	---	0.1(0.07-3.3)
No	35	65			
Poca ingesta de alimentos:					
Si*	7	1	17.1(2-44.5)	---	1.7(2.8-4.0)
No	71	29			

*Escala considerada de riesgo

Grafica 1. Comorbilidades asociados en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 ingresados en el departamento de Medicina Interna de HEODRA. 2008-2009.



INTRODUCCION.

La Organización Mundial de la Salud predice que para el 2030 la diabetes podría afectar a más de 366 millones de personas en el mundo.¹ La incidencia de hipoglucemia en diabetes tipo 2 varía de acuerdo al tipo de terapia administrada, pero en general la terapia de insulina tiende a estar asociada con el mayor riesgo de hipoglucemia. Por ejemplo, en los Estados Unidos la incidencia de hipoglucemia fue de 12% en pacientes con dietas solamente, 16% en pacientes con agentes hipoglucemiantes orales, y 30% en los que reciben insulina.^{2, 3} Similares resultados han sido reportados en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).⁴ Otro impacto de este problema está relacionado con el impacto en la calidad de vida de los pacientes y los costos económicos para sus familiares y la sociedad.⁵

La hipoglucemia es una de las complicaciones más temidas en el tratamiento de la diabetes. Desafortunadamente, el tratamiento y la incidencia de la hipoglucemia iatrogénica es un intento incrementado para lograr la euglicemia como lo recomiendan las actuales guías terapéuticas. Estas recomendaciones se basan en los resultados de dos estudios de referencia, the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) y el UKPDS, que demostraron los beneficios del control intensivo de la glicemia en pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2. Estos estudios demostraron que las complicaciones microvasculares y algunas macrovasculares pueden ser reducidas por un control metabólico riguroso. Sin embargo, el incremento en la frecuencia de hipoglucemia ha limitado la implementación clínica de amplias terapias debido a las imperfecciones farmacocinéticas de regímenes disponibles.^{2,4}

La hipoglucemia ocurre comúnmente en la práctica clínica. Aproximadamente 90% de todos los pacientes que recibieron insulina han experimentado episodios de hipoglucemia. No obstante, la combinación de la comprensión de las respuestas de contramedidas regulatorias inducidas por la hipoglucemia y el monitoreo de la terapia glucémica puede ayudar a reducir la prevalencia de la hipoglucemia iatrogénica.

ANTECEDENTES

Según la última edición de “Salud en las Américas 2007”, la diabetes mellitus ocupa el tercer lugar entre las principales causas de defunción en Nicaragua para 1990 y 2004, y representa el 1.5% y 6.1%, respectivamente, observándose que dicha proporción se ha cuadruplicado en dicho período. En 2003, la prevalencia de diabetes fue de 8.1% (8.3% en mujeres y 7.9% en hombres), incrementándose con la edad (2.8% entre los 20 y 39 años, 17% entre 40-64 años, y 22% en mayores de 64 años). En 2005, la mortalidad por diabetes ascendió a 18.9 por 100,000 (8.9 por 100,00 habitantes en 1992) y afecta principalmente a los mayores de 50 años. En el grupo de 60 años y más, las mujeres fueron las más afectadas (tasa de 245.2 por 100,000 frente a 193.6 por 100,000 en el sexo masculino).⁶ La tasas ajustadas de diabetes mellitus en más alta en Nicaragua que en el resto de países centroamericanos.⁷

A pesar de la revisión realizada no se encontró ningún estudio que asociara la hipoglucemia con la diabetes. Sin embargo, se encontraron estudios internacionales que a continuación se presentan:

Hay pocos estudios sobre hipoglucemia en ambientes hospitalarios. Fischer et al.⁸ estudiaron la prevalencia de hipoglucemia entre 7,763 pacientes admitidos a un hospital terciario durante 6 meses. Ellos encontraron una incidencia de hipoglucemia de 1.2% en pacientes hospitalizados y un total de 137 episodios en 94 pacientes. Los autores definieron hipoglucemia como glucemia < 50 mg/dL (2.8 mmol/L), mas bajo que el nivel de < 70 mg/dL (3.9 mmol/L) como es propuesto por otros autores. Estos 2 factores sugieren que la tasa actual de hipoglucemia fue mucho mayor que la reportada por ellos. De los 42 pacientes en el estudio con diagnostico de diabetes, la disminución del ingreso calórico fue identificado como causa presuntiva de hipoglucemia en la mitad de pacientes. La insuficiencia renal se observó en 49% del total y emergió como el principal factor de riesgo.

Malone et al.⁹ describieron la incidencia de hipoglucemia en pacientes hospitalizados con cetoacidosis diabética, identificados factores asociados con el incremento del riesgo de hipoglucemia. Una revisión retrospectiva fue realizada en todos los registros de pacientes admitidos con cetoacidosis diabética en un periodo de 29 meses en 3 hospitales escuela urbanos (n=221). Ellos usaron la misma definición de Fischer et al. y se observó en el 30% de las admisiones con un total de 124 episodios.

Otros autores¹⁰ analizaron 46 casos de hipoglucemia entre 53 pacientes diabéticos admitidos. La hipoglucemia se definió como < 60 mg/dL. La mayoría de casos se asociaron a la administración de insulina. La reducida ingesta oral en conjunción con un nivel de albúmina sérica bajo fueron predictores de hipoglucemia. Hubo pobre documentación sobre la ingesta calórica en los pacientes que recibían insulina o hipoglucemiantes orales.

Un estudio de Dinardo et al.¹¹ revelaron aproximadamente 700 casos de hipoglucemia por mes en un hospital universitario. Un protocolo de tratamiento conducido por enfermeras se inicio para determinar este evento iatrogénico común. A pesar que las enfermeras tenían habilidad para tratar la hipoglucemia y conocimiento sobre cuando realizar las pruebas, no tenían la habilidad para reconocer a los pacientes con un riesgo reducido.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál son los factores de riesgo de la hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 ingresados en el departamento de Medicina Interna del HEODRA, abril de 2008 al marzo de 2009?

HIPÓTESIS

La hipoglucemia en personas con diabetes mellitus tipo 2 esta determinado por el manejo inadecuado para controlar la hiperglucemia de estos pacientes.

JUSTIFICACION

Existe suficiente evidencia de que la diabetes mellitus representa una carga importante en términos de morbilidad, discapacidad, mortalidad, costos económicos y de sufrimiento para la familia de los pacientes y para la sociedad en general. Por otro lado, se ha observado un hecho paradójico, en base a la experiencia empírica del investigador de este estudio quien ha observado un alto número de casos hipoglucemia ingresados al departamento de Medicina Interna. Este hecho estimuló la realización de este estudio para poder identificar el comportamiento clínico y los factores de riesgo de hipoglucemia que pudieran ser utilizados en la práctica clínica para dirigir recomendaciones para el mejor manejo de estos pacientes, así como para prevenir los factores que favorecen la génesis de la hipoglucemia en los pacientes con diabetes tipo 2. Dado que no existe en nuestro hospital datos estadísticos de hipoglucemia en pacientes diabéticos.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Caracterizar los factores de riesgo de hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 ingresados en el departamento de Medicina Interna del HEODRA, periodo 2008-2009.

Objetivos específicos:

1. Identificar los factores de riesgo relacionado a la hipoglucemia.
2. Identificar las comorbilidades en la población de estudio.
3. Describir las característica sociodemograficas de la población estudiada.

MARCO TEÓRICO

Definición de diabetes¹²

A. La diabetes mellitus es definida como síndrome metabólico crónico caracterizada por hiperglucemia, a consecuencia de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la insulina o ambos. En promedio, un retraso de 4 a 7 años en diagnosticar una DM2 se traduce en que el 20% de los pacientes presentan alguna evidencia de complicación microvascular o neuropatía diabética al momento del diagnóstico.

Criterios para el diagnóstico¹²

1. Síntomas típicos de diabetes (poliuria, polidipsia y pérdida de peso por causa desconocida), acompañado de glucemia plasmática casual > 200 mg/dl.
2. Glucosa plasmática en ayuno > 126 mg/dl.
3. Glucosa plasmática a las 2 horas durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral > 200 mg/dl, utilizando 75 g. de glucosa anhidra disuelta en agua.

Clasificación etiológica de la diabetes mellitus¹²

- I. Diabetes mellitus tipo 1: es ocasionada por la destrucción de las células β , lo que produce deficiencia absoluta de insulina. Ésta se produce por dos mecanismos: inmunológicos e idiopáticos
- II. Diabetes mellitus tipo 2: representa el 90% de los casos de diabetes. Es ocasionada por resistencia a la acción de la insulina y por falla de las células β . Estos dos trastornos suceden simultáneamente y se manifiestan de manera variable en cada persona que la padece
- III. Otros tipos específicos de diabetes: representan alrededor del 1% de los casos y son originados por otras causas incluyendo las siguientes:
 - Defectos genéticos en la función de las células β
 - Defectos genéticos en la acción de la insulina
 - Enfermedades del páncreas exocrino
 - Endocrinopatías
 - Inducida por medicamentos o químicos

- Inducida por infecciones
- Formas no comunes de diabetes mediada por inmunidad
- Otros síndromes genéticos asociados con diabetes

IV. Diabetes mellitus gestacional: consiste en la intolerancia a la glucosa que se manifiesta en el tercer trimestre del embarazo; es ocasionada por la acción de las hormonas contra reguladoras que produce la placenta, y por la resistencia a la insulina que ocurre en condiciones normales durante el embarazo. Es importante que el médico general haga una búsqueda intencionada en pacientes embarazadas.

Definición de hipoglucemia¹³

No hay consenso sobre la definición de hipoglucemia en diabetes, y se han usado una variedad de criterios para definir los eventos de hipoglucemia. Una definición muy práctica es la presencia de la triada de Whipple: disminución de la glucosa plasmática, síntomas compatibles con hipoglucemia y rápida atenuación de estos síntomas al corregir los bajos niveles de glucosa. Con el reconocimiento de la ocurrencia de hipoglucemia sin conciencia subjetiva, esta definición requiere la adición de “y signos” a los “síntomas” del ítem 2, pero permanece relevante en la práctica actual. Más recientes definiciones han sido proveídas por la American Diabetes Association (ADA), la Canadian Diabetes Association (CDA) y la European Agency for Evaluation of Medicinal Products (EMA). Estos grupos han intentado definir la severidad clínica de hipoglucemia, clasifican estos eventos de acuerdo a la presencia o ausencia de una prueba de glucosa en plasma e identifica un nivel umbral para la glucosa plasmática en que se diagnóstica la hipoglucemia. Cada grupo ha definido un nivel diferente para este umbral, oscilando de < 3.9 a < 3.0 mmol/l. Esta falta de consenso hace difícil comparar estudios o cuantificar la frecuencia de hipoglucemia.

La Asociación Americana de Diabetes clasifica los eventos de hipoglucemia de la siguiente manera:¹⁴

1) Hipoglucemia Severa. Un evento que requiere asistencia de otra persona para administrarle activamente carbohidratos, glucagón u otras acciones de resucitación. Estos episodios pueden estar asociados con suficiente neuroglucopenia para inducir convulsiones o coma. La medición de la glucosa plasmática puede no estar disponible durante el evento, pero la recuperación

Neurológica atribuible a la restauración de la glucosa plasmática a valores normales es considerada suficiente evidencia de que el evento fue inducido por una concentración baja de glucosa en plasma.

2) Hipoglucemia sintomática documentada. Un evento durante el cual los síntomas típicos de hipoglucemia son acompañados por una medición de la concentración de glucosa en plasma ≤ 70 mg/dl (3.9 mmol/l).

3) Hipoglucemia asintomática. Un evento no acompañado por síntomas típicos de hipoglucemia pero con una medición de la concentración de la glucosa en plasma ≤ 70 mg/dl (3.9 mmol/l). Ya que el umbral de activación de la secreción de glucagón y de epinefrina como los niveles de glucosa disminuye a normalmente 65-72 mg/dl (3.6-3.9 mmol/l) y desde el antecedente de concentraciones de glucosa en plasma ≤ 70 mg/dl (3.9 mmol/l) reduce la respuesta simpatoadrenal a la subsiguiente hipoglucemia, este criterio establece el límite inferior para la variación en plasma de la glucosa en pacientes no diabéticos, mujeres no embarazadas como el límite inferior conservativo para los individuos con diabetes.

4) Probable hipoglucemia sintomática. Un evento durante el cual los síntomas de hipoglucemia no se acompaña de una concentración de plasma (pero que fue presumiblemente causada por una concentración de plasma ≤ 70 mg/dl (3.9 mmol/l)). Ya que muchas personas con diabetes eligen tratar los síntomas con carbohidratos orales sin una prueba de glucosa plasmática, es importante reconocer estos eventos como “probable” hipoglucemia.

Tales episodios auto reportados que no son confirmados por una determinación de bajas concentraciones de glucosa en plasma puede no ser apropiadas contramedidas para estudios clínicos que son dirigidas a evaluar terapias, pero que deben ser reportados.

5) Hipoglucemia relativa. Un evento durante el cual una persona con diabetes reporta cualquier síntoma típico de hipoglucemia, e interpreta eso como indicativo de hipoglucemia, pero con una concentración plasmática de glucosa de > 70 mg/dl (3.9 mmol/l). Esta categoría refleja que ese paciente con pobre control glicémico crónicamente puede experimentar síntomas de hipoglucemia con niveles de glucosa > 70 mg/dl (3.9 mmol/l). Aunque causando distrés una interferencia con el sentido del paciente de bienestar, y limitando potencialmente el logro de un control glicémico óptimo, tal episodio probablemente no impone daño directo y por lo tanto puede no ser una medida de resultado apropiada para los estudios clínicos que son dirigidos para evaluar la terapia, pero deben ser reportados.¹⁴

Los factores que pueden incrementar el riesgo de hipoglucemia durante la terapia de la diabetes son los siguientes:¹³

- Deterioro del aclaramiento de las drogas: deterioro renal, insuficiencia hepática, hipotiroidismo.
- Deterioro de la capacidad contra regulatoria: Enfermedad de Addison, deficiencia de la hormona del crecimiento, hipopituitarismo.
- Aumento del consumo de glucosa periférica: ejercicio.
- Disminución de la producción de glucosa endógena: insuficiencia hepática, alcohol.
- Deterioro de la absorción de glucosa: mala absorción, anorexia.
- Medicación concurrente:
 - Disminución de la excreción renal de sulfonilureas: aspirina, alopurinol.
 - Desplazamiento de sulfonilureas de la albúmina: aspirina, warfarina, sulfonamidas, trimetoprin, fibras.
 - Disminución del metabolismo de las sulfonilureas: warfarina, inhibidores de mono amino oxidasa.
 - Actividad secretagoga de la insulina: agentes anti inflamatorios no esteroideos.

Tabla 1 Factores de riesgo de hipoglucemia¹⁷

Factores de riesgo comunes	Factores de riesgo menos comunes
Errores en el tiempo y cantidad de insulina, o tipo de ingesta de carbohidratos.	Deficiencias endocrinas (cortisol, hormona del crecimiento, o ambas), tumores no de células beta.
Secretagogos orales sin ingesta adecuada de carbohidratos.	Ingesta de grandes cantidades de alcohol o salicilatos.
Historia de severa hipoglucemia.	Reducción repentina de dosis de corticosteroides.
Anestesia general o sedación que coloca al paciente en un estado de conciencia alterado.	Emesis.
Reducción de la ingesta oral.	Reducción de tasas de dextrosa intravenosa.
Un estado de nada por vía oral.	Interrupción inesperada de alimentación enteral o nutrición parenteral.
Transporte inesperado después de la inyección de acción rápida.	Error en la toma de medicamentos.
Enfermedad crítica (hepática, cardíaca, e insuficiencia renal; sepsis; y trauma severo).	

Epidemiología de diabetes (DM) tipo 2 en Latinoamérica (LA) ¹⁵

Latinoamérica (LA) incluye 21 países con casi 500 millones de habitantes y se espera un aumento del 14% en los próximos 10 años. Existe alrededor de 15 millones de personas con DM en LA y esta cifra llegará a 20 millones en 10 años, mucho más de lo esperado por el simple incremento poblacional.

Estudios en comunidades nativas americanas han demostrado una latente pero alta propensión al desarrollo de diabetes y otros problemas relacionados con resistencia a la insulina, que se hace evidente con el cambio en los hábitos de vida, lo cual está ocurriendo en forma progresiva. De hecho, entre un 20 y un 40% de la población de Centro América y la región andina todavía vive en condiciones rurales, pero su acelerada migración probablemente está influyendo sobre la incidencia de la DM2. La prevalencia en zonas urbanas oscila entre 7 y 8%, mientras en las zonas rurales es apenas del 1 al 2%. El aumento de la expectativa de vida también contribuye. En la mayoría de los países de LA la tasa anual de crecimiento de la población mayor de 60 años es del orden del 3 al 4% mientras que en Estados Unidos no pasa del 0.5%. La prevalencia de DM2 en menores de 30 años es menor del 5% y después de los 60 sube a más del 20%. Por otro lado la altura parece ser un factor protector. La prevalencia de DM2 en poblaciones ubicadas a más de 3.000 m sobre el nivel del mar tienen proporcionalmente una prevalencia que es casi la mitad de la encontrada en poblaciones similares desde el punto de vista étnico y socioeconómico pero ubicado a menor altura. ¹⁵

La DM2 se diagnostica tarde. Alrededor de un 30 a 50% de las personas desconocen su problema por meses o años (en zonas rurales esto ocurre casi en el 100%) y en los estudios de sujetos con DM2 recién diagnosticada, la prevalencia de retinopatía oscila entre 16 y 21%, la de nefropatía entre 12 y 23% y la de neuropatía entre 25 y 40%. La DM2 ocupa uno de los primeros 10 lugares como causa de consulta y de mortalidad en la población adulta.

Detección

La hipoglucemia ocurre de un exceso relativo de insulina en la sangre y resulta en bajos niveles de glucosa en sangre. El nivel de glucosa que produce síntomas de hipoglucemia varía de persona a persona y varía para la misma persona bajo diferentes circunstancias. La hipoglucemia es común en pacientes tratados con insulina y puede ocurrir en pacientes que toman un secretagogo de la insulina. Esto puede oscilar con dosis bajas de glucosa (60-70 mg/dl), con mínimos síntomas o ninguno, a hipoglucemia severa, con niveles de glucosa muy bajos (<40 mg/dl) y deterioro neurológico.

Signos y síntomas: Los síntomas de hipoglucemia pueden ser divididos en adrenérgicos y neuroglicopénicos. Ver la siguiente tabla.

Table 2. Síntomas de hipoglucemia.

Síntoma neurogénicos (causados por caída en los niveles de glucosa)	Síntoma neuroglicopénicos (causados por la privación neuronal de glucosa)
Temblor	Irritabilidad
Ansiedad	Confusión
Nerviosismo	Dificultad para pensar
Palpitaciones	Dificultad para hablar
Sudoración	Ataxia
Resequedad de boca	Parestesias
Palidez	Cefalea
Hambre	Estupor
Dilatación de pupilas	Convulsiones
	Coma
	Muerte (si no es tratado)

Prevención

Balancear el control glucémico para prevenir la hipoglucemia e hiperglucemia es clave para proveer una atención óptima de los pacientes diabéticos. El equipo de salud puede prevenir o reducir los eventos de hipoglucemia por:

1. Reconocer los factores precipitantes o provocadores de los eventos.
2. Ordenar un calendario adecuado para tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales.
3. Monitorear la glucosa sanguínea en la cabecera.
4. Educar a los pacientes, familiares, amigos, personal sobre los síntomas de reconocimiento y tratamiento adecuado.
5. Proveer adecuados requerimientos nutricionales, y
6. Aplicar sistemas para eliminar o reducir la medicación y errores terapéuticos en pacientes hospitalizados.

Estrategias terapéuticas

Se necesita un enfoque de equipo para reconocer y tratar pacientes con hipoglucemia. Revisando los síntomas y signos de hipoglucemia con el personal de enfermería y los pacientes puede prevenir los episodios de hipoglucemia. Realizar el monitoreo de glucosa ya disponible y tener una fácil interpretación del protocolo de tratamiento de la hipoglucemia puede asegurar el efectivo y eficiente cuidado de los pacientes hipoglucémicos.

Cuando un paciente experimenta un episodio de hipoglucemia, la evaluación debe incluir el nivel de conciencia del paciente, el estado respiratorio y circulatorio, llenado capilar, los resultados de la prueba de glucosa, existencia de acceso intravenoso, tiempo y cantidad de las dosis de insulina, estado de nada por vía oral o último alimento y cantidad de ingesta. Si el paciente puede ser tratado con seguridad con carbohidratos orales, usar una elección adecuada de líquidos o tabletas de glucosa fácilmente de diluir. Si el paciente no puede responder o está en NPO, entonces el acceso IV para la administración rápida de dextrosa o inyección intramuscular de glucagón son los métodos terapéuticos preferidos. El intentar tratar al incrementar la tasa IV de infusión de glucosa rápidamente coloca a los pacientes en riesgo de sobredosis de fluidos porque 100 cc de solución dextrosa al 5% ofrece solamente 5 g. de carbohidratos.

Un error común es el sobre tratamiento de la hipoglucemia con un exceso de carbohidratos. Esto, en combinación con la respuesta hormonal contra regulatoria a la hipoglucemia, facilita la subsecuente hiperglucemia. Después del tratamiento de cualquier episodio de hipoglucemia, el monitoreo frecuente debería ser continuado hasta que se logre un nivel de glucosa estable. Dependiendo del tiempo del día y de los picos de insulina, un balanceado bocadillo con carbohidratos, proteína, y grasa (ejemplo, mantequilla de maní y galletas de soda, o leche) puede prolongar la efectividad del tratamiento.

Después de tratar un evento de hipoglucemia, se debe de investigar la causa, corregir el problema, y, si estuviera indicado, alterar la insulina o la dosis de la medicación. Esto incluye dar consideraciones de hipoglucemia por edades específicas para la población pediátrica y geriátrica.

Antes de dar de alta, los pacientes deberían recibir educación en la forma de instrucciones verbales, materiales escritos, y referencia de estos pacientes para evitar más eventos.

Tabla 3 Consejos para prevenir hipoglucemia

Si la glucosa sanguínea es < 70 mg/dl, dar 15-20 g. de quick-acting carbohydrate (1-2 cucharadas de azúcar o miel, media taza de soda regular, 5-6 piezas de caramelos, gel de glucosa o tabletas, o una taza de leche).
Prueba de glucosa sanguínea 15 minutos después del tratamiento. Si todavía es < 70 mg/dl, re-tratar con 15 g. de carbohidratos adicional.
Si la glucosa sanguínea no es < 70 mg/dl pero es > 1 hora hasta la próxima comida, dar un snack with starch y proteína (galleta de soda y mantequilla de maní, galleta de soda y queso, la mitad de un emparedado, o galleta de soda y una tasa de leche).
Mantener un equipo de inyección de glucagón disponible para pacientes que no están conscientes o no pueden tomar carbohidratos por vía oral. Instruya a los familiares y cuidadores sobre como Administrar guagón de forma segura. Equipo de emergencia de glucagón están disponibles solamente con prescripción.

MATERIALES Y METODOS

Tipo de estudio: Casos y Controles no pareados

Área de estudio: Departamento de medicina interna, HEODRA.

Población de estudio: Fue el total de pacientes ingresados con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 durante abril de 2008 al marzo de 2009.

Definición de caso: Todo paciente con diabetes mellitus tipo 2 que ingresaron con diagnóstico de hipoglucemia con valor de glucemia menor o igual a 60 mg/L, durante el periodo de estudio.

Definición de control: Todo paciente con diabetes mellitus tipo 2 y que no presentaron hipoglucemia, pareado por sexo, que ingresaron por otros motivos.

Criterios de inclusión para los casos: 1) Adultos con 35 años o más; 2) pacientes atendido en el servicio de medicina interna, 3) un nivel de glicemia ≤ 60 mg/dl, 4) pacientes con diagnóstico DM tipo 2.

Criterio de exclusión para los casos: 1) Pacientes con diagnóstico de DM tipo 1, 2) pacientes con episodio de hipoglucemia intrahospitalaria, 3) atendidos en otro servicio, 4) expedientes con datos clínicos básicos incompleto.

Criterios inclusión para los controles: Todo paciente con diagnóstico de DM tipo 2 ingresados por otras causas en el servicio de medicina interna del HEODRA. Durante el periodo de estudio.

Criterios de exclusión para los controles: Paciente en estado crítico.

Tamaño de la muestra: Se revisó un total de 341 expedientes. La muestra final fue de 36 casos y 72 controles (2 controles por cada caso). La asignación de los casos y controles fue por conveniencia (muestreo). Las siguientes características; poder 80%, OR=2 y 60% para los expuestos.

Recolección de datos

La fuente de información fue primaria, a través de entrevista directa con los pacientes; y fuente secundaria a través de los libros de ingreso y egreso, y expedientes clínicos. La ficha puede verse en anexo. Previo la recolección de datos se solicitó autorización para revisar los expedientes de los pacientes para complementar la información recolectada durante la entrevista. Además, se le explicó al paciente el objetivo del estudio y se le solicitó consentimiento verbal.

Plan de análisis

Los datos fueron procesados y analizados en el software SPSS versión 18.0. Para el análisis descriptivo de las variables numéricas se utilizaron medidas de centro y de dispersión; y para las variables cualitativas razones y porcentajes. Para controlar los potenciales factores de confusión e interacción se realizó análisis de Mantel y Haenszel, a través del Odds Ratio y el intervalo de confianza de 95%. Se consideró significativo cuando el intervalo del OR ajustado excluyó el 1.

VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO:

1. Datos sociodemográficas: edad, sexo, procedencia y escolaridad.
2. Datos clínicos: enfermedades asociadas, datos de laboratorio, signos y síntomas relacionados a la diabetes mellitus, tratamiento previo recibido, alimentación previa.
3. Datos del manejo del paciente: tratamiento extrahospitalario, complicaciones de hipoglucemia, egreso.
4. Factores de riesgo: Errores en el tratamiento de la diabetes mellitus, historia de hipoglucemia, reducción de la ingesta oral, enfermedad crítica, consumo de alcohol, y problemas de salud asociados.

Definición de variables.

Variable	Definición	Valores
Sexo.	Características anatómicas y cromosómicas del hombre y la mujer.	Femenino masculino
Edad	Número de años cumplidos registrado en el expediente.	Anos, 35 - 40 41 - 50 51 - 69 > 60
Procedencia	Lugar donde habita el paciente.	Urbano, rural, nicaragüense, Extranjero.
Escolaridad	Máximo nivel académico alcanzado.	Analfabeto, primaria, secundaria, técnico, Universitario.
Ocupación	Actividad que realiza el paciente como oficio.	Previo a su ingreso. Ama de casa, obrero, y otros.
Factores de riesgo	Elemento que aumenta la probabilidad de producir hipoglucemia.	Edad, uso de hipoglucemiantes, nefropatías, poco ingesta de alimentos, bajo nivel escolar, enfermedades asociadas.
Tratamiento extrahospitalario	Medicación recibida para el manejo de diabetes mellitus	Hipoglucemiantes orales, insulina, dieta.

RESULTADOS

Los resultados del presente estudio la muestra fue de 108 pacientes de los cuales 36 eran casos y 72 controles. La mayoría de los pacientes tenían 60 años o más (60%), del sexo femenino (69%), procedencia urbana (69%), baja escolaridad (84%) y ama de casa como ocupación (55%). Sin embargo al realizar el análisis de forma separada para los casos y controles, tenemos que en los casos predominaron los pacientes con 60 años o más, mientras que en los controles los menores de 60 años; en las demás variables el patrón fue similar para ambos grupos, predominando el sexo femenino, urbanos, baja escolaridad y ocupación ama de casa (Tabla 1). El promedio de edad para todos los pacientes fue de 63 ± 11 años, la mediana de 62.5 años y el rango fue de 40 a 96 años. El promedio de edad en los casos y controles fue de 69 ± 11 años y 60 ± 10 años, respectivamente. Las diferencias por edad y sexo fueron significativas ($P < 0.05$).

En las tablas 2 y 3 se presenta el análisis crudo y ajustado de los factores de riesgo de hipoglucemia ajustado por edad en diabetes mellitus tipo 2. En la tabla 2, solamente el sexo femenino fue un factor de riesgo con significancia estadística en el análisis crudo con Odds Crudo 3.0 (IC95% 1.2-8.1) pero al ajustar por edad mayor de 60 años no presenta significancia estadística, con un OR=2.1 (IC95% 0.6-7.7). Similarmente, en la tabla 3 ninguno de los factores de riesgo incluidos en el análisis fueron factores de riesgo que estuvieran asociados estadísticamente a la hipoglucemia.

En la tabla 4. se analiza los factores de riesgo de hipoglucemia ajustado por estadio de IRC. En pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, la edad ≥ 60 años fue un factor con significancia estadística tanto en Odds Crudo y ajustado por estadio de IRC, con OR=6.9 (IC95% 2.2-23.2) y ajustado por estadio de IRC 8.7 (IC95 2.4-30.2) respectivamente. El sexo femenino presenta con OD=3.0 (IC95% 1.2-8.1) y ajustado por estadio de IRC 4.9 (95% 1.2-19.1) con significancia estadística para esta trabajo.

Tabla 5 Los otros factores de riesgo no presentaron ningún significancia estadística para hipoglucemia.

En la figura 1. Se observa las principales comorbilidades asociadas donde la hipertensión arterial 86% de los casos y 69% de los controles, seguido de insuficiencia renal crónica, anemia respectivamente en ambos grupos.

DISCUSIÓN

En este estudio se encontraron 341 pacientes diabéticos que fueron hospitalizados durante el período de estudio de los cuales 36 casos fueron por hipoglucemia (incidencia de 10.5%). Esta cifra es inferior al publicado por Greco¹⁸ en pacientes con 80 años o más con una incidencia de 25%, pero superior a la reportada por Ratzman y Schimke que fue de apenas 1.3%.¹⁹ Estas diferencias pueden estar relacionadas a diferencia de distribución geográfica en cuanto a la incidencia de diabetes mellitus y además del acceso al servicio de salud.^{1-3,9-11}

Según este estudio el sexo más afectados fueron las mujeres tanto en los casos y lo controles con 28 y 45 pacientes respectivamente, y el grupo etario con edades de 60 años o más con 29 casos en comparación con los controles en que predominaron los menores de 60 años con 38 casos. Similares resultados fueron publicados por otros autores.¹⁸⁻²¹, en primer lugar señalan que la prevalencia de hipoglucemia en los pacientes de tercera edad es más elevada debido a que están influenciados como principal determinante la disminución de la función renal, uso de hipoglucemiantes orales, y enfermedades asociadas. El predominio del sexo femenino sobre el masculino coincide con la literatura mundial sobre la incidencia de diabetes mellitus tipo 2, que es más frecuente en mujeres.

Otras características sociodemográficas como la procedencia rural, baja escolaridad y ocupación no remunerada puede que estén relacionadas con este problema, pero estos hallazgos difieren de acuerdo al contexto socioeconómico de cada país. En este estudio la procedencia urbana fue mucho mayor con 25 pacientes en los casos y 53 en los controles que la rural. Demográficamente estas diferencias pueden explicarse por el fenómeno de la urbanización en donde gran parte de la población de zonas rurales emigra a las ciudades. Otros autores tampoco han encontrado diferencia significativa en cuanto a la procedencia.²² La baja escolaridad fue mayor, estos hallazgos fueron similares a los reportados por otros autores en México,²³ donde el 86 % de la población estudiada tenía bajo nivel escolar. Esto está condicionado por la falta de educación, la falta de conciencia de su tratamiento lo que los lleva a no adherirse al tratamiento.

Los principales factores de riesgo encontradas en este estudio fueron la IRC, edad de 60 años o más, sexo femenino y no adherencia al programa de dispensarización. Sin embargo, solamente en los primeros tres factores se encontró significancia estadística.

En México, Durán-Nah et al. Encontraron que los principales factores de riesgos de hipoglucemia en pacientes diabetes mellitus tipo 2 fueron: la baja escolaridad, la presencia de insuficiencia renal crónica, terapia combinada, ayuno e historia de hipoglicemia. Para otros autores.²⁴ la principal causa fue el ejercicio físico, la poca ingesta de alimentos, insuficiencia renal crónica y uso de hipoglucemiantes orales. Aunque la terapia de fármacos hipoglucemiantes juega un papel importante, en la génesis de la hipoglicemia en pacientes diabéticos tipo 2, en nuestro estudio no tuvo significancia estadística, al igual que las otras variables incluidas en este estudio como la insuficiencia renal, poca ingesta de alimentos, etc. Sin embargo, creemos que un factor asociado a la falta de significancia estadística fue el poco número de casos encontrados en el estudio y a la falta de información confiable o poco detallada contenida en los expedientes clínicos.

Las principales enfermedades asociadas en el estudio fueron la anemia, hipertensión arterial, seguida de insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebro vascular, y EPOC, respectivamente. Similares resultados fueron reportados Holstein et al.²⁵ en donde las principales comorbilidades fueron: IRC, neuropatía periférica, HTA y compromiso cardíaco, las cuales están en relación al tiempo de padecer de DM y sus complicaciones. Asimismo la HTA contribuye a la afectación de función renal.²⁶

Las limitaciones del estudio se debieron al poco número de casos encontrados, problema de registro en los expedientes clínicos y la escasez de referencias nacionales para hacer comparaciones y determinar la consistencia de nuestros hallazgos a nivel local.

CONCLUSIONES

1. Los principales factores de riesgos encontrados en este trabajo fueron; la Insuficiencia Renal Crónica, edad mayores de 60 años, sexo femenino y la poca ingesta de alimentos.
2. Las principales enfermedades subyacentes en ambos grupo fueron: IRC, anemia, HTA, ICC, enfermedades cerebrovascular y EPOC.
3. La mayoría de los casos no tenia adherencia la programa de dispenzarisacion lo contrario a los controles, aunque no representa significancia estadística.

RECOMENDACIONES

1. Capacitar al personal médico, enfermeras encargados de programa de dispensarización, familiares pacientes y médicos residentes sobre el manejo de Diabetes Mellitus, haciendo énfasis de ingesta calórica adecuado y buen control metabólico, para evitar la hipoglucemia y el rápido progresión de las complicaciones de la Diabetes Mellitus.

REFERENCIAS

1. Wild S, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-1053.
2. Briscoe VJ, Navis SN. Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes: Physiology, Pathophysiology, and Management. *CLINICAL DIABETES* 2006; 24 (3): 115-121.
3. Millar CD, et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*; 161: 1653-1659.
4. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med* 1998; 128: 165-175.
5. Lundkvist J, et al. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *Eur J Health Econom* 2005; 50: 197-202.
6. Organización Panamericana de la Salud. *Salud en las Américas: 2007. Vol. 2.* Washington D.C.: OPS. Publicación Científica y Técnica No. 622: 556-583.
7. Pan American Health Organization. *Health Statistics from the Americas. Special Topic: The ten leading causes of death in countries of the Americas. Edition 2006.* Washington D.C.: PAHO. 2006.
8. Fisher K, Lees J, Newman J. Hypoglycemia in hospitalized patients. *N Engl J Med* 1986; 315 (20): 1245-1250.
9. Malone M, et al. Frequent hypoglycemic episodes in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Arch Internal Med* 1992; 152: 2472-2477.
10. Anthony M. Treatment of hypoglycemia in hospitalized adults: a descriptive study. *The Diabetes Educator* 2007; 33 (4): 709-715.
11. Dinardo M, et al. Follow-up of a nurse initiated hypoglycemia treatment protocol. *Diabetes Care* 2003; 52: A206-A207.
12. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes-2009.* *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl. 1): S13-28.

13. Amiel SA, et al. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 245-254.
14. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28 (5): 1245-1249.
15. Asociación Latino Americana de Diabetes. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Asociación Latino Americana de Diabetes.
16. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 (3): 1902-1912.
17. Tomky D. Detection, prevention, and treatment of hypoglycemia in the hospital. *Diabetes Spectrum*; 18 (1): 39-44.
18. Greco D, Angileri G. Drug-induced severe hypoglycaemia in Type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Diabetes Nutr Metab.* 2004 Feb;17(1):23-6.
19. Ratzmann KP, Schimke E. Incidence of severe hypoglycemia in relation to metabolic control and patient knowledge. *Med Klin (Munich)*. 1995 Oct 15;90(10):557-61.
20. Christopher D, et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2001; 161:1653-1659.
21. Greco D, et al. Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010; 118(4):215-9.
22. Akram K, et al. Frequency and risk factors of severe hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: a cross-sectional survey. *Diabet Med.* 2006; 23(7): 750-6.
23. Durán-Nah JJ, et al. Risk factors associated with symptomatic hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus patients. *Rev Invest Clin.* 2008;60(6):451-8.
24. Sotiropoulos A, et al. Risk factors for severe hypoglycaemia in type 2 diabetic patients admitted to hospital in Piraeus, Greece. *East Mediterr Health J.* 2005 May;11(3):485-9.
25. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Clinical characterisation of severe hypoglycaemia - a prospective population-based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2003 Sep;111(6):364-9.
26. Jaap AJ, et al. Perceived symptoms of hypoglycaemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diabet Med.* 1998 May;15(5):398-401.

ANEXOS