



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

FACULTAD DE PSICOLOGÍA
Y LOGOPEDIA

¿Cómo influyen las hipoglucemias en las funciones cognitivas de los pacientes con diabetes? Evidencias de la literatura científica

Trabajo Fin de Máster de Raquel Jurado Effinger,
tutorizado por María Teresa Anarte Ortiz

Resumen

Las hipoglucemias son una de las complicaciones graves de la diabetes por sus potenciales consecuencias letales. Aunque se han descrito los efectos de las hipoglucemias a nivel cognitivo, no se han estudiado suficientemente. El objetivo de este trabajo ha sido revisar la evidencia empírica sobre el efecto de las hipoglucemias de pacientes con diabetes en las variables cognitivas. La búsqueda se realizó siguiendo las indicaciones de la guía PRISMA (Urrútia y Bonfill, 2013). Se consultaron las bases de datos PsychINFO, Medline y PubMed con los términos “cognitive effects”, “hypoglycemia”, “hypoglycaemia” y “diabetes”. Finalmente se seleccionaron 29 artículos publicados entre 1991 y marzo de 2018 que cumplieran con los criterios de selección. Los resultados muestran que los episodios de hipoglucemia sean leves o severos, percibidos o desapercibidos, tienen consecuencias negativas sobre las habilidades cognitivas. La memoria, atención y cociente intelectual fueron las principales variables cognitivas afectadas. Se encontró mayor deterioro en pacientes con diabetes que padecían hipoglucemias desapercibidas y en aquellos cuya edad de aparición era más temprana. Es necesaria mayor investigación sobre este tópico.

Palabras clave: diabetes, efectos cognitivos, hipoglucemia, adultos, niños, adolescentes

Introducción

La diabetes es una enfermedad crónica caracterizada por un trastorno del metabolismo, resultante de una deficiencia en la secreción de insulina, en su acción o en ambos procesos. Como consecuencia, los niveles de glucosa aumentan (hiperglucemia), dando lugar a los síntomas característicos de la diabetes: polidipsia, poliuria y polifagia (conocidas como las tres P: beber, orinar y comer en exceso respectivamente), fatiga, pérdida de peso y cetoacidosis (American Diabetes Association, 2018).

Según el Informe Mundial sobre la Diabetes (Organización Mundial de la Salud, 2017), las principales complicaciones de la diabetes a corto plazo son las hipoglucemias (leves y graves), las hiperglucemias y la cetoacidosis, normalmente reversibles. Las complicaciones a largo plazo son retinopatía, nefropatía, neuropatía y enfermedades cardiovasculares.

En el año 2014, el número de personas con diabetes en el mundo ascendía a 422 millones. Esta enfermedad es una de las 10 principales causas de muerte, alcanzando 1,6 millones de muertes en el 2015. Estos datos hacen que su estudio sea especialmente relevante ya que ayudan a que se pongan en marcha programas eficaces para prevenir esta enfermedad (Organización Mundial de la Salud, 2017).

Aunque existen diversos tipos de diabetes, los principales son dos:

- Diabetes tipo 1, también denominada insulino dependiente, en la que el cuerpo no produce insulina. Representa entre el 5 y el 10% de los casos de diabetes.
- Diabetes tipo 2, también no insulino dependiente. En este caso sí hay producción de insulina, pero el cuerpo no es capaz de usarla eficazmente. A menudo esto se debe a sobrepeso o sedentarismo. Representa entre el 90 y el 95% de los casos.

La Organización Mundial de la Salud (2014) define la salud como un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente como la ausencia de afecciones o enfermedades. En los Standards of Medical Care in Diabetes (2018), la American Diabetes Association (ADA) establece que el tratamiento ideal de la diabetes debe ser multidisciplinar y contemplar el control glucémico, la administración de insulina, la dieta, el ejercicio físico y la intervención psicológica. Sin embargo, esto no es aún una realidad.

La insulina se puede administrar de diferentes formas, desde las inyecciones convencionales (cada vez más en desuso), los autoinyectores o pens y en los últimos años los infusores subcutáneos de insulina continua (ISCI). Los autocontroles de glucosa se realizan varias veces al día con los medidores de glucosa. La ADA (2018) recomienda el uso de sistemas de monitorización continua de glucosa para pacientes con diabetes tipo 1 a partir de los 18 años. Estos sistemas pueden ir incorporados al ISCI.

La dieta tiene un papel muy importante en el tratamiento de la diabetes. Cada paciente debe involucrarse en el conocimiento y gestión de su plan alimentario, siempre individualizado, con el consejo de dietistas especializados en el tratamiento de la diabetes (ADA, 2018).

El ejercicio es también un punto clave en el tratamiento. Se ha probado que el ejercicio mejora el control glucémico, reduce los factores de riesgo cardiovasculares, contribuye a la pérdida de peso y mejora el bienestar general (ADA, 2018).

Con la acción conjunta de todos estos aspectos se persigue el control glucémico del paciente con diabetes. Este delicado equilibrio pone en juego todos los recursos del paciente y cuando no se dispone de ellos o resultan insuficientes aparece el estrés y con él los factores psicológicos asociados, igualmente importantes para el control de la diabetes. Es por esto que el cuidado psicológico debe ser integrado en el tratamiento de todos los pacientes con diabetes con una aproximación multidisciplinar y centrada en el paciente. Es importante evaluar actitudes con respecto a la diabetes, expectativas del tratamiento y resultados, estado de ánimo, calidad de vida (tanto general como relativa a la diabetes), recursos disponibles (económicos, sociales y emocionales) e historial psiquiátrico (ADA, 2018).

El precio de mantener un buen control metabólico es la aparición de la hipoglucemia, pudiendo esta presentarse varias veces al día. Seaquist *et al.* (2013) definen la hipoglucemia como un episodio de concentración excepcionalmente baja de glucosa en sangre, que expone al paciente a un potencial daño. Según el International Hypoglycemia Study Group (2017), concentraciones de glucosa en sangre por debajo de 3,0 mmol/l (54 mg/dl) son consideradas clínicamente significativas, y por debajo de 3,9 mmol/l (70 mg/dl) se considera umbral de alerta para la hipoglucemia. Esta es el factor más limitante en el control glucémico de la diabetes. Los síntomas de las hipoglucemias incluyen debilidad, temblores, irritabilidad, confusión, taquicardia y hambre, pero no se limitan a ellos.

Podemos diferenciar entre hipoglucemia leve y severa. En la severa se requiere asistencia de otra persona para su recuperación mediante la administración de carbohidratos, glucagón u otras medidas correctoras, mientras que la hipoglucemia leve puede ser tratada por el propio paciente. (IHSG, 2017)

También podemos diferenciar entre hipoglucemias percibidas o desapercibidas por el paciente. Las primeras se refieren a aquellas que presentan síntomas percibidos por el paciente, y las segundas aquellas que no presentan ningún síntoma, aunque la concentración de glucosa es inferior a 3,9 mmol/l (70 mg/dl) (ADA, 2018). El paciente no es capaz de percibirlos, pudiendo tener consecuencias muy adversas. Las hipoglucemias desapercibidas, si no se tratan lo antes posible, pueden provocar convulsiones, pérdida de la conciencia, coma, daño cerebral e incluso la muerte (Seaquist *et al.*, 2013).

En la presente revisión sistemática nos centramos en los efectos cognitivos derivados de las hipoglucemias. Es importante conocer estos efectos al objeto de obtener evidencia empírica que ayude a los pacientes que presentan dichos efectos cognitivos como consecuencia de la hipoglucemia y, de este modo, poder tratarlos y/o prevenirlos.

Método

Criterios de inclusión/exclusión

Todos los artículos publicados en los que se evaluó algún aspecto sobre los efectos cognitivos de la hipoglucemia fueron incluidos en este estudio. Como criterios de inclusión se consideraron aquellos estudios que informaban sobre participantes con diabetes tipo 1 y 2, independientemente de la edad, sexo, o tipo de hipoglucemias (tanto leves como graves, percibidas o no por el paciente).

Procedimiento

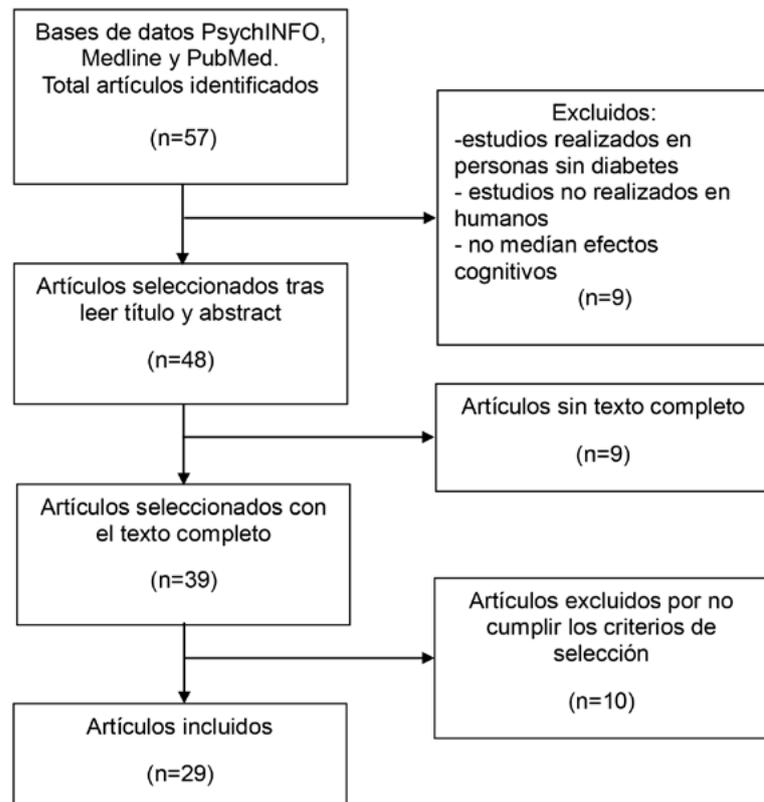
Se realizó una búsqueda en las bases de datos PsychINFO, Medline y PubMed para estudiar los efectos cognitivos de los episodios de hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 1 y 2. Los términos de búsqueda usados fueron “cognitive effects”, “diabetes”, “hypoglycemia” e “hypoglycaemia”, durante el período 1991-2018 (desde el primer artículo publicado en 1991 hasta el último, publicado en marzo de 2018). Se seleccionaron tanto artículos que contenían todos los términos buscados como aquellos que solo contenían algunos de ellos.

La búsqueda se llevó a cabo siguiendo las indicaciones de las guías PRISMA (Urrutia y Bonfill, 2013), dando como resultado un total de 57 referencias, que nos permitió seleccionar 29 artículos que cumplieran con los criterios de inclusión, siguiendo los pasos que a continuación se indican y que se pueden observar en la Figura 1, donde se muestra el diagrama de flujo en el que aparece sintetizado el proceso de selección de los artículos que se analizan.

En primer lugar, se identificaron los artículos potencialmente relevantes examinando la información contenida en el título y el abstract de los artículos obtenidos en la búsqueda bibliográfica indicada (48), siendo eliminados en esta fase 9 artículos por diversos motivos (estudios realizados en personas sin diabetes, estudios no realizados en humanos o que no medían efectos cognitivos). En segundo lugar, aquellas investigaciones de artículos con el texto completo (39), siendo eliminadas 9 referencias por no contar con el texto completo. Por último, se consideraron los trabajos que cumplieran todos los criterios de selección, resultando 29 artículos que fueron incluidos en esta revisión. Un total de 10 artículos fueron excluidos en esta fase porque tras la lectura del texto completo no cumplían los criterios de inclusión en la revisión.

Anexo 1. Figura 1

Diagrama de flujo de la selección de artículos



Resultados

Estudios observacionales

Estudios observacionales con grupo control.

Adultos.

Ryan, Williams, Finegold y Orchard (1993), en un estudio transversal, midieron las diferencias en memoria, atención y coordinación óculo-manual entre 142 pacientes con diabetes tipo 1 con y sin historial de hipoglucemias severas y un grupo control de 100 sujetos sanos. La memoria fue medida mediante el subtest de memoria lógica de la Escala Wechsler de Memoria (WMS), la atención mediante el Digit Vigilance Test, el Embedded Figures Test y el Trail Making Test (TMT) y la coordinación óculo-manual a través del Grooved Pegboard Test. No se encontraron diferencias en memoria lógica. Por el contrario, sí se encontraron diferencias en el resto de las evaluaciones: en las dos tareas restantes de atención, el grupo de pacientes con diabetes fue significativamente más lento en el desempeño que el grupo control, al igual que en la coordinación óculo-manual.

Niños

Björgaas, Gimse, Vik y Sand (1997) llevaron a cabo un estudio con 28 niños con diabetes tipo 1. De estos 28 niños, 5 presentaban hipoglucemias severas de aparición temprana (antes de los 5 años), 10 de ellos tenían hipoglucemias severas de aparición tardía (posterior a los 5 años) y 13 no presentaban historial de hipoglucemias severas. También se evaluó a un grupo control de 28 niños sanos. Se evaluó su CI con la Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños (WISC), no encontrando diferencias significativas entre ninguno de los grupos. También se evaluó la memoria verbal y visual a través del *Test* de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT) y la Escala de Memoria de Wechsler (WMS). No encontraron diferencias significativas entre ninguno de los grupos para las variables medidas. Evaluaron la atención mediante el Children's Color Trail Test, encontrando mayor deterioro en los niños con hipoglucemias severas de aparición temprana en comparación con el grupo de hipoglucemia severa de aparición tardía y el grupo control. Por último, evaluaron la eficiencia psicomotriz mediante el TMT, resultando que los niños que padecían hipoglucemias severas de aparición temprana tenían una media significativamente menor que los niños con hipoglucemias severas de aparición tardía y el grupo control.

Northam *et al.* (2009), en un estudio longitudinal, midieron el CI de 106 niños con diabetes tipo 1 y de 75 niños sanos mediante la Escala Abreviada de Inteligencia de Wechsler (WASI). Los dos grupos no diferían en los resultados en la primera evaluación. Doce años después se volvió a evaluar a ambos grupos y se encontró que el grupo de pacientes con diabetes tenían resultados peores en el CI global y el CI verbal que el grupo control, déficit asociado a la frecuente exposición a las hipoglucemias.

En un estudio longitudinal realizado por Ásvold, Sand, Hestad y Björgaas (2010), evaluaron 16 niños con diabetes tipo 1 (independientemente de que tuvieran hipoglucemias leves o severas) que volvieron a ser evaluados 16 años después. También se evaluó a un grupo control de 16 sujetos sanos. La evaluación consistió en la aplicación del RAVLT y el WMS para medir la memoria, el TMT A y B, el Delis-Kaplan Executive Function System (DKEFS) y algunos subtests del WAIS-III para evaluar la eficiencia psicomotriz, el test Sea-shore Rhythm para la atención, varios subtests del WAIS-III para resolución de problemas, función espacial y función verbal y finalmente el Finger Tapping test para evaluar la velocidad motora. En general, el grupo de pacientes con diabetes con hipoglucemias severas de aparición temprana obtuvieron resultados generales peores en todas las variables que el grupo de aparición tardía y el grupo control, especialmente en resolución de problemas, eficiencia psicomotriz, función verbal, atención y memoria.

Hannonen, Tupola, Ahonen, y Riikonen (2003) evaluaron el CI, lenguaje, funciones sensoriomotoras, procesamiento visoespacial, memoria y aprendizaje de 21 niños con diabetes tipo 1, en función de la presencia o ausencia de hipoglucemias severas en su historia clínica. Asimismo, evaluaron a un grupo control de 10 niños sanos. La evaluación se realizó mediante el WISC, la Escala de Inteligencia de Wechsler para Preescolar y Primaria (WPPSI) y la batería neuropsicológica infantil (NEPSY). Con respecto al CI, no encontraron diferencias significativas en los resultados entre los grupos de niños con diabetes (con o sin hipoglucemias severas) ni entre estos y el grupo control. Tampoco encontraron diferencias significativas entre los grupos de niños (con o sin hipoglucemias severas) en las pruebas de memoria general, de aprendizaje, de función sensoriomotora o procesamiento visoespacial. Por el contrario, sí hallaron diferencias significativas entre los resultados del grupo de niños sin hipoglucemias severas y el grupo control en atención y entre el grupo de niños con hipoglucemias severas y el grupo control en las tareas de lenguaje. También se encontraron resultados significativamente peores en la tarea de dígitos en progresión, indicativos de un deterioro en la memoria a corto plazo.

Semenkovich *et al.* (2015) evaluaron el CI verbal y espacial, el nivel académico y la habilidad en cálculo en un grupo de 61 niños y jóvenes (hasta 22 años) con diabetes tipo 1, comparándolos con un grupo control de 26 niños. El CI verbal fue evaluado mediante el WJ-III, subtest de información general, y observaron resultados significativamente peores en el grupo de pacientes con diabetes comparados con el grupo control. No obstante, no encontraron diferencias significativas entre los resultados de ambos grupos en CI espacial (medido con el Spatial Relations Test), nivel académico (a través de las tareas del WJ-III de reconocimiento letra-palabra y de deletreo) y habilidades de cálculo (evaluado mediante el subtest de cálculo del WJ-III).

Estudios observacionales sin grupo control.

Langan, Deary, Hepburn y Frier (1991) evaluaron el cociente intelectual, la memoria, la velocidad perceptual, la fluencia verbal, el tiempo de reacción y la atención de 100 pacientes con diabetes tipo 1 en función del tipo de hipoglucemia (leve o severa) que presentaban. El CI se evaluó mediante el WAIS, encontrando una correlación significativa entre la frecuencia de hipoglucemias severas y la puntuación total y de la escala manipulativa. Respecto a la velocidad perceptual, medida con de la tarea de Tiempo de Inspección (TI), el tiempo de reacción, medido con la tarea de Tiempo de Reacción (TR) y la atención, evaluada mediante la *Prueba* de suma *seriada* auditiva por pasos (PASAT), encontraron deterioro significativo en los pacientes con hipoglucemias severas recurrentes en las tres variables cognitivas. Por el contrario, no encontraron deterioro en la fluidez verbal tras la exposición a hipoglucemias severas, evaluada mediante el Test de Fluencia Verbal de Borkowski (BVFT) ni en la memoria a corto y largo plazo de los sujetos, medida a través del test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT).

Brismar *et al.* (2007) evaluaron a 150 adultos con diabetes tipo 1 en un estudio transversal. Los pacientes fueron divididos en dos grupos según el tipo de hipoglucemias que habían padecido a lo largo de la enfermedad: 101 de los pacientes habían experimentado al menos un episodio de hipoglucemia severa, el resto solo habían experimentado hipoglucemias leves. Se evaluó el CI a través del WAIS, la percepción visual a través del Digit Symbol Coding test y la habilidad visuo-espacial con el test de Figuras Complejas de Rey (RCFT), obteniendo correlación entre un alto número de hipoglucemias severas y el deterioro de las tres variables citadas anteriormente. También evaluaron la memoria general y la memoria de trabajo mediante el test de Claeson-Dahl de aprendizaje y memoria y el RCFT, la fluencia verbal mediante el test de Fluencia Verbal (FAS), la atención y la velocidad de procesamiento mediante el PASAT y la velocidad psicomotriz mediante el TMT. No se observó deterioro significativo en ninguna de estas variables en ninguno de los grupos.

En otro estudio, dirigido por Bruce *et al.* (2009), se evaluó a un grupo de 305 ancianos con diabetes tipo 1 y 2. El 99% de la muestra tenía diabetes tipo 2 y todos ellos habían experimentado hipoglucemias severas. Se realizó una primera evaluación mediante los cuestionarios Mini-Mental State Examination (MMSE) y el Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE), resultando que 28 de los pacientes tenían demencia, 60 deterioro cognitivo leve y el resto cognición normal. 18 meses después se volvió a evaluar a 205 sujetos (de los 305 iniciales, 29 fallecieron, 27 desarrollaron demencia y 41 rechazaron la evaluación) de la muestra anterior con los mismos cuestionarios. Los resultados no mostraron ninguna relación entre la demencia y las hipoglucemias severas, pero sí se observó entre el deterioro cognitivo y las hipoglucemias severas. No obstante, los autores señalan que el tiempo transcurrido entre las dos evaluaciones era demasiado corto como para obtener conclusiones definitivas.

Hansen, Haferstrom, Brunner, Lehn y Håberg (2017) evaluaron a 68 adultos con diabetes tipo 1 con y sin hipoglucemias desapercibidas. Las variables cognitivas evaluadas fueron: memoria verbal, visuo-espacial y de trabajo, separación de patrones, habilidades de planificación y velocidad de procesamiento. Usaron un test de memoria verbal, un test de objetos en cuadrícula, la tarea de dígitos inversa, la tarea de Separación de Patrones, el test de la Torre y la tarea de sustitución dígito-letra respectivamente. Todas estas tareas pertenecían a la plataforma autoadministrada de la batería neuropsicológica Memoro, desarrollada por Hansen *et al.* (2015). Se compararon los resultados obtenidos entre los pacientes con diabetes tipo 1 con y sin hipoglucemias desapercibidas. Los resultados fueron significativamente peores en los pacientes con hipoglucemias desapercibidas en los tests de memoria verbal y memoria visuo-espacial, así como en el test de separación de patrones. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en memoria de trabajo, habilidades de planificación y velocidad de procesamiento.

Estudios experimentales

Gold, MacLeod, Deary y Frier (1995) en un estudio, evaluaron a 20 pacientes con diabetes tipo 1 divididos en dos grupos, uno de pacientes con hipoglucemias desapercibidas y otro con percepción normal de las hipoglucemias. Los dos grupos fueron evaluados en dos condiciones y fueron asignados aleatoriamente a cada una de ellas. En la primera se estabilizó la concentración de glucosa en sangre a 81 mg/dl (4.5 mmol/l) durante la primera aplicación de la batería de tests, tras esto se disminuyó el nivel de glucosa a 45 mg/dl (2.5 mmol/l) durante la segunda administración de la batería de tests y por último se recuperó la normoglucemia a 81 mg/dl (4.5 mmol/l) para la última aplicación de la batería de tests. La segunda condición consistía en mantener la normoglucemia durante la administración de las tres baterías de tests. Se usó la técnica del clamp de glucosa para administrar insulina y controlar el nivel de esta en los pacientes. Se evaluó la habilidad cognitiva general mediante el subtest de dígitos y símbolos del WAIS y el Trail Making Test parte B (TMT-B), la atención general (a través del PASAT) y la atención visual (mediante el test Rapid Visual Information Processing, RVP). Encontraron deterioro significativo en el desempeño de las pruebas de habilidad cognitiva general en ambos grupos en la situación de hipoglucemia. En la atención general se encontró que el grupo de pacientes con hipoglucemias desapercibidas mostró mayor deterioro tras la recuperación al estado de normoglucemia que los pacientes con hipoglucemias percibidas. Con respecto a la atención visual, se encontró también deterioro en ambos grupos en la condición de hipoglucemia. El desempeño general de las tareas fue más lento en los pacientes con hipoglucemias desapercibidas.

Ewing, Deary, McCrimmon, Strachan y Frier (1998) evaluaron las habilidades cognitivas generales y el procesamiento de información visual en 16 adultos con diabetes tipo 1 con percepción normal de las hipoglucemias. Se establecieron dos condiciones experimentales, una de hipoglucemia a 47 mg/dl (2.6 mmol/l) y otra de normoglucemia a 90 mg/dl (5.0 mmol/l). Los sujetos fueron aleatoriamente asignados a cada condición y pasaron por las dos, siendo evaluados en cada una de ellas. Los test usados fueron el subtest de dígitos y símbolos del WAIS-R (DSST) y el TMT para las habilidades cognitivas generales y el test Tiempo de Inspección (IT), el test de Detección de Cambio Visual (VCD) y el test de Detección de Movimiento Visual (VMD) para medir el procesamiento de información visual. Los resultados durante la fase de hipoglucemia para las habilidades cognitivas generales mostraron que el desempeño de los pacientes en el DSST fue mucho peor que en la condición de normoglucemia y el tiempo necesario para llevar a cabo el TMT fue significativamente mayor en comparación con los resultados en la condición de normoglucemia. Los resultados para el procesamiento de información visual fueron significativamente peores en dos de las tres tareas, encontrando diferencias entre la situación de normoglucemia y la de hipoglucemia en las tareas de tiempo de reacción y de detección de cambio visual.

Deary, Sommerfield, McAulay y Frier (2003) midieron en un grupo de 16 adultos con diabetes tipo 1 y en un grupo control de 16 adultos sanos la memoria de trabajo mediante el Kyllonen's Four-term Order Working Memory task y la atención mediante el TMT. Estas variables fueron medidas en función del nivel de glucemia, siendo normoglucemia 81 mg/dl (4.5 mmol/l) e hipoglucemia 45 mg/dl (2.5 mmol/l), en ambos grupos. Se utilizó la técnica del clamp de glucosa para mantener los niveles de glucosa en sangre deseados en ambos grupos. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a las condiciones experimentales. Los resultados fueron significativamente peores en ambos grupos en atención y en memoria de trabajo durante la condición de hipoglucemia, sin diferencias significativas entre los resultados de los dos grupos.

Fanelli *et al.* (2003) midieron la memoria de trabajo y verbal, la atención, la velocidad perceptual y el tiempo de reacción de 11 adultos con diabetes tipo 1 con hipoglucemias leves. Se evaluaron las variables cognitivas mediante un test de memoria verbal, la tarea de dígitos inversa del WAIS, el TMT y el PASAT. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tres grupos: mediante la técnica del clamp de glucosa al primer grupo se le indujo un estado de hipoglucemia rápidamente (43 mg/dl ó 2.4 mmol/l en 30 minutos), al segundo se le indujo el mismo estado pero de manera lenta (43 mg/dl ó 2.4 mmol/l en 90 minutos) y el tercer grupo permaneció en normoglucemia (99 mg/dl ó 5.5 mmol/l todo el tiempo). A los tres grupos se les mantuvo en normoglucemia los últimos 75 minutos del experimento. La evaluación se llevó a cabo antes de inducir la hipoglucemia, durante la hipoglucemia y tras la recuperación al estado de normoglucemia. Los resultados fueron significativamente peores en los dos grupos a los que se indujo hipoglucemia en comparación con el grupo normoglucémico. Además, el deterioro fue mayor cuando la hipoglucemia se indujo rápidamente. Tras la recuperación de los grupos con hipoglucemia al estado de normoglucemia, sus resultados siguieron siendo peores que en la línea base, excepto en memoria de trabajo.

Strachan, Ewing, Frier, McCrimmon, y Deary (2003) evaluaron a 15 pacientes con diabetes tipo 1 con percepción normal de las hipoglucemias y sin ningún episodio de hipoglucemia severa en los últimos seis meses. Se les evaluó en tres condiciones experimentales diferentes: una primera para determinar una línea base, una segunda de hipoglucemia a 47 mg/dl (2.6 mmol/l) y otra de normoglucemia a 90 mg/dl (5.0 mmol/l). Para estas dos últimas condiciones los participantes fueron asignados aleatoriamente y pasaron por las dos condiciones. Las variables cognitivas evaluadas fueron el procesamiento auditivo simple y temporal, la eficiencia mental y la atención mediante el Test of Basic Auditory Capabilities, el test de Dígitos y Símbolos (SDMT) y el TMT respectivamente. Se encontró deterioro significativo en el desempeño de los tests de atención y procesamiento auditivo simple y temporal administrados durante la condición de hipoglucemia en comparación con la línea base. Durante la condición de normoglucemia no se encontraron diferencias significativas con respecto al grupo control.

McAulay, Deary, Sommerfield y Frier (2006) evaluaron a 16 adultos con diabetes tipo 1 (independientemente del tipo de hipoglucemias que experimentasen) aleatoriamente asignados a dos condiciones, una de hipoglucemia (47 mg/dl ó 2,6 mmol/l) y otra de normoglucemia (81 mg/dl ó 4,5 mmol/l) Los niveles de glucosa en sangre se mantuvieron con un clamp de glucosa. Se evaluó su CI mediante el Test de Matrices de Raven y la atención mediante el Test of Everyday Attention. Los resultados del CI no mostraron diferencias significativas entre las dos condiciones experimentales. En cuanto a la atención, los resultados indicaron un deterioro significativo en la atención auditiva selectiva y atención dividida durante la condición de hipoglucemia. El tiempo para completar las tareas fue significativamente mayor durante la hipoglucemia.

En otro estudio de McAulay, Deary, Sommerfield, Matthews y Frier (2006) estudiaron a una muestra de 16 adultos con diabetes tipo 1 (independientemente del tipo de hipoglucemias que experimentasen) aleatoriamente asignados a dos condiciones experimentales, una de hipoglucemia (47 mg/dl ó 2.6 mmol/l) y otra de normoglucemia (81 mg/dl ó 4.5 mmol/l), condiciones mantenidas mediante la técnica del clamp de glucosa. Se les administró el Dundee Stress State Questionnaire (DSSQ) que mide ansiedad, motivación, carga de trabajo, estilo de pensamiento y contenido del pensamiento. La ansiedad se vio significativamente aumentada por la situación de hipoglucemia y la motivación se vio disminuida. La percepción de carga de trabajo fue mayor durante la condición de hipoglucemia, pero sin alcanzar significación estadística. Con respecto al estilo de pensamiento, el auto-enfoque ("self-focus") fue especialmente elevado durante la hipoglucemia. Por último, en el contenido de pensamiento se observan efectos significativos en la condición de hipoglucemia. El efecto de las interferencias irrelevantes (estímulos no relacionados con la tarea) aumenta durante la condición de hipoglucemia.

En un estudio dirigido por Warren, Zammit, Deary, y Frier (2006) se evaluó la memoria general, la memoria visual, la recuperación de memoria prospectiva y la memoria verbal inmediata y diferida mediante el test RAVLT y el WMS. La muestra era de 36 adultos con diabetes tipo 1 que fueron aleatoriamente asignados a dos grupos en función de la percepción de hipoglucemias que presentaban (percibidas o desapercibidas). Cada grupo fue evaluado en situación de hipoglucemia (45 mg/dl ó 2.5 mmol/l) y normoglucemia (81 mg/dl ó 4.5 mmol/l). Los resultados en recuperación de memoria prospectiva y memoria verbal inmediata y diferida fueron significativamente peores tanto en los pacientes con hipoglucemias percibidas como desapercibidas durante el estado de hipoglucemia. Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en ambas condiciones en memoria general y memoria visual.

Gejl *et al.* (2018) realizaron un estudio en el que evaluaron la memoria de trabajo y el tiempo de reacción en 26 adultos con diabetes tipo 1 con hipoglucemias percibidas y desapercibidas. Se midieron las variables anteriormente citadas mediante el subtest de símbolos y dígitos del WAIS y el PASAT. Cada participante fue evaluado en situación de normoglucemia (81 mg/dl ó 4.5 mmol/l), de hipoglucemia (45 mg/dl ó 2.5 mmol/l) y tras la recuperación de la normoglucemia, de manera aleatoria y pasando por las tres condiciones sin saber en cuál se encontraban. Los resultados indicaron que durante la hipoglucemia se producía un deterioro significativo de la memoria de trabajo y del tiempo de reacción, pero no se encontraron diferencias significativas entre los resultados en normoglucemia y tras la recuperación.

Estudios cuasiexperimentales

Estudios cuasiexperimentales con grupo control.

Matyka, Wigg, Pramming, Stores y Dunger (1999) midieron en 29 niños con diabetes tipo 1 la atención, la memoria visual, la coordinación óculo-manual y el estado de ánimo. El procedimiento consistió en medir las variables en dos noches separadas por dos semanas. Durante cada una de las noches se midió el nivel de glucosa en sangre de todos los niños cada 15 minutos, estableciendo la hipoglucemia en <63 mg/dl (3.5 mmol/l) en dos medidas consecutivas. A la mañana siguiente, se administraba una batería de tests. Para medir la coordinación óculo-manual se usaron el Grooved Pegboard test y el

test de Laberinto en Espiral, para medir la memoria se usaron la tarea de dígitos directa e inversa del WAIS-R y una tarea de encontrar parejas entre conjuntos de letras. La atención se midió a través de una prueba de clasificar cartas según sus características, y una tarea de cancelación de números y de letras y cifras. El humor se evaluó mediante el Children Depression Inventory. Se evaluó con la misma batería a un grupo control de 15 sujetos sanos. Tras la primera noche, 13 de los niños experimentaron hipoglucemias. A estos niños se les administraron carbohidratos extra en la cena anterior a la segunda noche. Tras la segunda noche, 4 de estos niños aún experimentaron hipoglucemias, por lo que se repitió el estudio una tercera noche en la que no presentaron hipoglucemias. Se compararon los resultados de los niños que tuvieron hipoglucemias (17 en total entre la primera y la segunda noche) con los de los mismos niños tras la noche que no tuvieron hipoglucemias (la segunda o tercera noche). No se encontró diferencia entre los resultados de memoria visual, atención y coordinación óculo-manual de la noche con hipoglucemias y la noche sin estas. Sí se encontraron diferencias significativas en el estado de ánimo, siendo la puntuación en depresión de la escala CDI mayor tras la noche con hipoglucemias.

Estudios de revisión

Adultos.

Weinger y Jacobson (1999) llevaron a cabo una revisión teórica en la que observaron los datos disponibles hasta la fecha acerca del deterioro cognitivo en pacientes con diabetes tipo 1. Con respecto a los efectos de las hipoglucemias leves, no hallaron consenso sobre los efectos que producirían sobre la memoria inmediata y la velocidad psicomotora. Sí se observó que durante el estado de hipoglucemia leve se puede apreciar un peor desempeño en tareas de atención sostenida, atención selectiva y de recuperación de la memoria a corto y largo plazo. Estos efectos no serían permanentes, volviendo los pacientes a su desempeño normal tras la recuperación del estado de normoglucemia.

Warren y Frier (2005) estudiaron la literatura disponible respecto al efecto de las hipoglucemias en las funciones cognitivas en pacientes adultos con diabetes tipo 1. Por un lado, observaron que cuanto menor es la concentración de glucosa en sangre, mayor es el deterioro cognitivo. Por otro lado, advirtieron una posible adaptación a la situación de hipoglucemia, ya que en pacientes con diabetes de larga duración e hipoglucemias recurrentes y desapercibidas se mantenían las funciones cognitivas en comparación con un grupo control. También observaron que se tiende al aumento del tiempo necesario para desempeñar una tarea para conservar la precisión, de este modo, las tareas cuyo desempeño dependía del tiempo obtenían peores resultados. No se encontraron efectos a largo plazo debido a las hipoglucemias leves, pero sí se advierte deterioro en tiempo de reacción, cálculo, fluidez verbal, memoria visual y verbal, atención y coordinación óculo-manual durante el estado de hipoglucemia.

Frier (2007) comparó los resultados de 16 artículos que medían los efectos de las hipoglucemias severas recurrentes en pacientes con diabetes tipo 1. Los resultados indican que las hipoglucemias severas no tendrían efectos acumulativos sobre las habilidades cognitivas en adultos, pudiendo por el contrario causar deterioro en niños con diabetes tipo 1 de aparición temprana.

Kodl y Seaquist (2008) analizaron la información disponible hasta el momento en diabetes tipo 1 y 2 sobre los efectos de las hipoglucemias leves en las funciones cognitivas, encontrando afectados el CI, la atención, las habilidades verbales, la memoria a corto plazo, la memoria prospectiva, inmediata y diferida, la memoria verbal y visuo-espacial inmediatas, la memoria de trabajo, la función global cognitiva y las habilidades visuo-motoras y espaciales. Encontraron también que estas funciones afectadas se recuperaban tras recuperar el estado de normoglucemia. Con respecto a las hipoglucemias severas, no se encontraron efectos a largo plazo, excepto en los casos de pacientes con diabetes de aparición temprana (anterior a los 5 años).

McNay y Cotero (2010) revisaron la información disponible acerca del impacto de las hipoglucemias leves recurrentes en las habilidades cognitivas en adultos y niños con diabetes tipo 1. Los autores no encontraron evidencia de que haya un efecto negativo a largo plazo sobre el cerebro derivado de la recurrencia de las hipoglucemias leves. La literatura sugiere que el cerebro aumentaría el transporte de glucosa al cerebro, favoreciendo de esta forma la ejecución de las funciones cognitivas, resultando esto en un desempeño mejorado que podría permanecer en el tiempo.

Frier (2010) llevó a cabo una revisión del Diabetes Control and Complications Trial (1993), en la cual no encontró deterioro cognitivo en adultos con diabetes tipo 1 debido al efecto directo de las hipoglucemias severas recurrentes. Sí observó que se producía neuropatía periférica, con el consecuente enlentecimiento psicomotor que esto puede conllevar. En niños con diabetes tipo 1 de aparición temprana (antes de los 5 años), se ve afectado el CI verbal, la resolución de problemas y la eficiencia psicomotora como resultado de los efectos acumuladores de las hipoglucemias severas. En pacientes (adultos y niños) con hipoglucemias desapercibidas y severas se observa mayor efecto de deterioro cognitivo no permanente, es decir, que se recupera tras la vuelta al estado de normoglucemia.

Frier (2014) realizó una revisión teórica de los efectos de las hipoglucemias severas en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 de cualquier edad. Los efectos a corto plazo de las hipoglucemias severas son deterioro cognitivo, especialmente en áreas relativas a la atención, y estado de ánimo negativo. Los efectos a largo plazo de las hipoglucemias severas serían deterioro cognitivo y posible aceleración de la aparición de demencia. El autor concluye que el deterioro de la función cognitiva promueve conductas erráticas e irracionales, induce confusión y afecta a la visión y al equilibrio.

Niños.

Rodrigues Vilela, de Castro Ruiz Marques, Rodrigues Schamber y Barbosa Bazotte (2014) revisaron la información disponible hasta el momento acerca del efecto de las hipoglucemias severas en niños con diabetes tipo 1. Los resultados encontrados mostraron que cuanto más temprana era la aparición de la diabetes, más riesgo había de padecer hipoglucemias y por lo tanto más riesgo de deterioro cognitivo. Por tanto, el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo es mayor en niños que en adultos. Las variables cognitivas más afectadas son la memoria, el aprendizaje, la inteligencia, el razonamiento, la atención, la toma de decisiones y la percepción visual.

Meta-análisis

Blasetti *et al.* (2011) llevaron a cabo un meta-análisis para ver los efectos de las hipoglucemias severas recurrentes en el desempeño cognitivo en niños con diabetes tipo 1. Tras la aplicación de los pasos para la realización de dicho meta-análisis, encontraron 12 artículos (publicados después de 1990 y antes de 2009) que cumplían con todos los requisitos. Los resultados mostraron relaciones significativas entre las hipoglucemias severas recurrentes y deterioro cognitivo en las siguientes áreas: memoria, atención, velocidad motora, actividad psicomotora, desempeño académico, respuesta espacial diferida, lectura, fluidez verbal y capacidad de aprendizaje.

Anexo 2. Tabla 1
Descripción de los artículos incluidos en la revisión sistemática

Año	Autores	Tipo diabetes	Tipo hipoglucemia	Edad	N	Género (% mujeres)	Tipo estudio
1991	Langan <i>et al.</i>	Tipo 1	HS, HL, HD, HP	Adultos	100	43	Observacional sin GC
1993	Ryan <i>et al.</i>	Tipo 1	HS, HL	Adultos	142	49	Observacional con GC
1995	Gold <i>et al.</i>	Tipo 1	HS, HL, HD, HP	Adultos	20	-	Experimental
1997	Björgaas <i>et al.</i>	Tipo 1	HS, HL	Niños	28	-	Observacional con GC
1998	Ewing <i>et al.</i>	Tipo 1	HL, HP	Adultos	16	25	Experimental
1999	Weinger y Jacobson	Tipo 1	HL, HS	Adultos	338	-	Revisión teórica
1999	Matyka <i>et al.</i>	Tipo 1	HL, HS	Niños	29	-	Cuasiexperimental con GC
2003	Deary <i>et al.</i>	Tipo 1	HL	Adultos	32	43	Experimental
2003	Fanelli <i>et al.</i>	Tipo 1	HL	Adultos	11	45	Experimental
2003	Hannonen <i>et al.</i>	Tipo 1	HL, HS	Niños	21	33	Observacional con GC
2003	Strachan <i>et al.</i>	Tipo 1	HL, HP	Adultos	15	-	Experimental
2005	Warren y Frier	Tipo 1	HL, HS, HD, HP	Adultos	-	-	Revisión teórica
2006	McAulay <i>et al.</i>	Tipo 1	HL, HP	Adultos	16	-	Experimental
2006	McAulay <i>et al.</i>	Tipo 1	HL, HP	Adultos	16	37.5	Experimental
2006	Warren <i>et al.</i>	Tipo 1	HL, HD, HP	Adultos	36	50	Experimental
2007	Brismar <i>et al.</i>	Tipo 1	HL, HS	Adultos	150	56	Observacional sin GC
2007	Frier	Tipo 1	HL, HS	Adultos	1059	-	Revisión teórica
2008	Kodl y Seaquist	Tipo 1 y 2	HL, HS, HD, HP	Adultos	-	-	Revisión teórica
2009	Bruce <i>et al.</i>	Tipo 1 y 2	HL, HS	Adultos	305	50	Observacional sin GC
2009	Northam <i>et al.</i>	Tipo 1	HL, HS	Niños	106	49	Observacional con GC
2010	Ásvold <i>et al.</i>	Tipo 1	HL, HS	Niños	16	-	Observacional con GC
2010	McNay y Cotero	Tipo 1	HL, HS, HD, HP	Ambos	-	-	Revisión teórica
2010	Frier	Tipo 1	HS, HD, HP	Ambos	-	-	Revisión teórica
2011	Blasetti <i>et al.</i>	Tipo 1	HL, HS	Niños	1001	-	Meta-análisis
2014	Frier	Tipo 1 y 2	HL, HS, HD, HP	Ambos	8449	-	Revisión teórica
2014	Rodrigues Vilela <i>et al.</i>	Tipo 1	HL, HS	Niños	-	-	Revisión teórica
2015	Semenkovich <i>et al.</i>	Tipo 1	HL, HS	Niños	61	41	Observacional con GC
2017	Hansen <i>et al.</i>	Tipo 1	HL, HS, HD, HP	Adultos	68	41	Observacional sin GC
2018	Gejl <i>et al.</i>	Tipo 1	HL, HS, HD, HP	Adultos	26	23.1	Experimental

HS=Hipoglucemia severa; HL=Hipoglucemia leve; HD=Hipoglucemia desapercibida; HP=Hipoglucemia Percibida; GC=Grupo Control

Discusión

Tipo de diseño

En total, 10 de los estudios eran tipo observacional (Åsvold *et al.*, 2010; Bjørgaas *et al.*, 1997; Brismar *et al.*, 2007; Bruce *et al.*, 2009; Hannonen *et al.*, 2003; Hansen *et al.*, 2017; Langan *et al.*, 1991; Northam *et al.*, 2009; Ryan *et al.*, 1993 y Semenkovich *et al.*, 2015), 9 eran experimentales (Deary *et al.*, 2003; Ewing *et al.*, 1998; Fanelli *et al.*, 2003; Gejl *et al.*, 2018; Gold *et al.*, 1995; McAulay *et al.*, 2006; McAulay *et al.*, 2006; Strachan *et al.*, 2003 y Warren *et al.*, 2006) y 1 cuasiexperimental (Matyka *et al.*, 1999). También se encontraron 8 revisiones teóricas (Frier, 2007; Frier, 2010; Frier, 2014; Kodl y Seaquist, 2008; McNay y Cotero, 2010; Rodrigues Vilela *et al.*, 2014; Warren y Frier, 2005 y Weinger y Jacobson, 1999) y 1 un meta-análisis (Blasetti *et al.*, 2011). Excluyendo las revisiones y el meta-análisis, 4 (Brismar *et al.*, 2007; Bruce *et al.*, 2009; Hansen *et al.*, 2017 y Langan *et al.*, 1991) de los 20 estudios carecían de grupo control (Tabla 1).

Se han encontrado discrepancias entre el tamaño de los grupos de los estudios. Por ejemplo, Ryan *et al.* (1993) compara 142 pacientes con diabetes tipo 1 con 100 sujetos sanos, Semenkovich *et al.* (2015), 61 pacientes frente a tan solo 26 en el grupo control. El tamaño de los grupos es incluso menor en los estudios experimentales con tan solo 11 participantes (Fanelli *et al.*, 2003), 15 participantes (Strachan *et al.*, 2003) o 16 participantes (McAulay *et al.*, 2006).

Participantes

En la mayoría de los artículos (Åsvold *et al.*, 2010; Bjørgaas *et al.*, 1997; Blasetti *et al.*, 2011; Brismar *et al.*, 2007; Deary *et al.*, 2003; Ewing *et al.*, 1998; Fanelli *et al.*, 2003; Frier, 2007; Frier, 2010; Gejl *et al.*, 2018; Gold *et al.*, 1995; Hannonen *et al.*, 2003; Hansen *et al.*, 2017; Langan *et al.*, 1991; Matyka *et al.*, 1999; McAulay *et al.*, 2006; McAulay *et al.*, 2006; McNay y Cotero, 2010; Northam *et al.*, 2009; Rodrigues Vilela *et al.*, 2014; Ryan *et al.*, 1993; Semenkovich *et al.*, 2015; Strachan *et al.*, 2003; Warren *et al.*, 2006 y Weinger y Jacobson, 1999) los participantes son pacientes con diabetes tipo 1, exceptuando 3 (Bruce *et al.*, 2009; Frier, 2014 y Kodl y Seaquist, 2008) en los que los participantes son pacientes con diabetes tipo 1 y 2 (Tabla 1).

De los 29 estudios, 11 de ellos (Åsvold *et al.*, 2010; Bjørgaas *et al.*, 1997; Ewing *et al.*, 1998; Fanelli *et al.*, 2003; Gejl *et al.*, 2018; Gold *et al.*, 1995; Hannonen *et al.*, 2003; Matyka *et al.*, 1999; McAulay *et al.*, 2006; McAulay *et al.*, 2006 y Strachan *et al.*, 2003) contaban con menos de 30 participantes. Tan solo 13 (Blasetti *et al.*, 2011; Brismar *et al.*, 2007; Bruce *et al.*, 2009; Deary *et al.*, 2003; Frier, 2007; Frier, 2014; Hansen *et al.*, 2017; Langan *et al.*, 1991; Northam *et al.*, 2009; Ryan *et al.*, 1993; Semenkovich *et al.*, 2015; Warren *et al.*, 2006 y Weinger y Jacobson, 1999) tenían 30 o más de 30 participantes y solamente 9 (Brismar *et al.*, 2007; Bruce *et al.*, 2009; Frier, 2007; Frier, 2010; Frier, 2014; Langan *et al.*, 1991; Northam *et al.*, 2009; Ryan *et al.*, 1993 y Weinger y Jacobson, 1999) tenían 100 o más de 100, tres (Frier, 2007; Frier, 2010 y Frier, 2014) de los cuales tenían más de 1000 participantes (2 revisiones y 1 meta-análisis). De las 8 revisiones teóricas, solamente tres (Frier, 2007; Frier, 2014 y Weinger y Jacobson, 1999) mencionan el número de participantes (Tabla 1).

Con respecto a la edad de los participantes, en 18 de los estudios (Brismar *et al.*, 2007; Bruce *et al.*, 2009; Deary *et al.*, 2003; Ewing *et al.*, 1998; Fanelli *et al.*, 2003; Frier, 2007; Gejl *et al.*, 2018; Gold *et al.*, 1995; Hansen *et al.*, 2017; Kodl y Seaquist, 2008; Langan *et al.*, 1991; McAulay *et al.*, 2006; McAulay *et al.*, 2006; Ryan *et al.*, 1993; Strachan *et al.*, 2003; Warren y Frier, 2005; Warren *et al.*, 2006 y Weinger y Jacobson, 1999) los participantes eran adultos de 18 años en adelante, mientras que menos de la mitad de éstos eran niños menores de 18 años (Åsvold *et al.*, 2010; Bjørgaas *et al.*, 1997; Blasetti *et al.*, 2011; Hannonen *et al.*, 2003; Matyka *et al.*, 1999; Northam *et al.*, 2009; Rodrigues Vilela *et al.*, 2014 y Semenkovich *et al.*, 2015) y en 3 estudios (Frier, 2010; Frier, 2014 y McNay y Cotero, 2010) participaban tanto adultos como niños o adolescentes.

En cuanto al género de los participantes, 15 de los 29 artículos no mencionan el género de sus participantes (Åsvold *et al.*, 2010; Bjørgaas *et al.*, 1997; Blasetti *et al.*, 2011; Frier, 2007; Frier, 2010; Frier, 2014; Gold *et al.*, 1995; Kodl y Seaquist, 2008; Matyka *et al.*, 1999; McAulay *et al.*, 2006; McNay y Cotero, 2010; Rodrigues Vilela *et al.*, 2014; Strachan *et al.*, 2003; Warren y Frier, 2005 y Weinger y Jacobson, 1999). De los 14 que sí lo (Brismar *et al.*, 2007; Bruce *et al.*, 2009; Deary *et al.*, 2003; Ewing *et al.*, 1998; Fanelli *et al.*, 2003; Gejl *et al.*, 2018; Hannonen *et al.*, 2003; Hansen *et al.*, 2017; Langan *et al.*, 1991; McAulay *et al.*, 2006; Northam *et al.*, 2009; Ryan *et al.*, 1993; Semenkovich *et al.*, 2015 y Warren *et al.*, 2006), tan solo en 3 (Brismar *et al.*, 2007; Bruce *et al.*, 2009 y Warren *et al.*, 2006) el porcentaje de mujeres es superior al 50%.

Instrumentos de evaluación

Se evalúa un total de 18 variables cognitivas en los 29 artículos. Las variables que más se estudian en las evaluaciones son la atención en 17 artículos (Åsvold *et al.*, 2010; Bjørgaas *et al.*, 1997; Blasetti *et al.*, 2011; Brismar *et al.*, 2007; Deary *et al.*, 2003; Fanelli *et al.*, 2003; Frier, 2014; Gold *et al.*, 1995; Hannonen *et al.*, 2003; Kodl y Seaquist, 2008; Langan *et al.*, 1991; Matyka *et al.*, 1999; McAulay *et al.*, 2006; Rodrigues Vilela *et al.*, 2014; Ryan *et al.*, 1993; Strachan *et al.*, 2003; Warren y Frier, 2005 y Weinger y Jacobson, 1999) y la memoria, encontrándose en 16 artículos (Åsvold *et al.*, 2010; Bjørgaas *et al.*, 1997; Blasetti *et al.*, 2011; Brismar *et al.*, 2007; Deary *et al.*, 2003; Fanelli *et al.*, 2003; Gejl *et al.*, 2018; Hannonen *et al.*, 2003; Hansen *et al.*, 2017; Kodl y Seaquist, 2008; Langan *et al.*, 1991; Matyka *et al.*, 1999; Rodrigues Vilela *et al.*, 2014; Ryan *et al.*, 1993; Warren y Frier, 2005; Warren *et al.*, 2006 y Weinger y Jacobson, 1999), el CI se estudia en 8 artículos (Bjørgaas *et al.*, 1997; Frier, 2010; Hannonen *et al.*, 2003; Kodl y Seaquist, 2008; Langan *et al.*, 1991; McAulay *et al.*, 2006; Northam *et al.*, 2009 y Semenkovich *et al.*, 2015), el lenguaje en 7 (Åsvold *et al.*, 2010; Blasetti *et al.*, 2011; Brismar *et al.*, 2007; Hannonen *et al.*, 2003; Kodl y Seaquist, 2008; Langan *et al.*, 1991 y Warren y Frier, 2005) y la eficacia psicomotora (Åsvold *et al.*, 2010; Bjørgaas *et al.*, 1997; Blasetti *et al.*, 2011; Frier, 2010 y Weinger y Jacobson, 1999) en 5 artículos, el tiempo de reacción (Fanelli *et al.*, 2003; Gejl *et al.*, 2018; Langan *et al.*, 1991 y Warren y Frier, 2005), y el deterioro cognitivo (Bruce *et al.*, 2009; Ewing *et al.*, 1998; Frier, 2010 y Rodrigues Vilela *et al.*, 2014) en 4 artículos, la coordinación óculo-manual (Ryan *et al.*, 1993; Matyka *et al.*, 1999 y Warren y Frier, 2005), la velocidad de procesamiento (Ewing *et al.*, 1998; Gold *et al.*, 1995 y Hansen *et al.*, 2017) en 3 artículos, la habilidad visuo-espacial (Brismar *et al.*, 2007 y Kodl y Seaquist, 2008), la velocidad perceptual (Fanelli *et al.*, 2003 y Langan *et al.*, 1991), el aprendizaje (Blasetti *et al.*, 2011 y Hannonen *et al.*, 2003), la resolución de problemas (Åsvold *et al.*, 2010; Frier, 2010), el cálculo (Semenkovich *et al.*, 2015; Warren y Frier, 2005) y el estado de ánimo (Matyka *et al.*, 1999 y Frier, 2014) en 2 artículos. La motivación (McAulay *et al.*, 2006), la demencia (Bruce *et al.*, 2009) y la planificación (Hansen *et al.*, 2017) solo aparecen en un artículo (Tabla 2).

Un total de 39 tests son mencionados en los 29 artículos para evaluar las variables anteriormente citadas. Los tests más utilizados son la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (Åsvold *et al.*, 2010; Brismar *et al.*, 2007; Ewing *et al.*, 1998; Fanelli *et al.*, 2003; Gejl *et al.*, 2018; Gold *et al.*, 1995; Langan *et al.*, 1991; Matyka *et al.*, 1999 y Strachan *et al.*, 2003), el Trail Making Test (Åsvold *et al.*, 2010; Bjørgaas *et al.*, 1997; Brismar *et al.*, 2007; Deary *et al.*, 2003; Ewing *et al.*, 1998; Fanelli *et al.*, 2003; Gold *et al.*, 1995; Ryan *et al.*, 1993; Strachan *et al.*, 2003 y Weinger y Jacobson, 1999), la Prueba de Suma Seriada Auditiva por Pasos (Gejl *et al.*, 2018; Gold *et al.*, 1995; Fanelli *et al.*, 2003 y Langan *et al.*, 1991), la Escala de Memoria de Wechsler de Adultos (Åsvold *et al.*, 2010; Bjørgaas *et al.*, 1997; Ryan *et al.*, 1993 y Warren *et al.*, 2006), la Escala de Inteligencia para Niños de Wechsler (Bjørgaas *et al.*, 1997; Blasetti *et al.*, 2011 y Hannonen *et al.*, 2003). Tan solo en una revisión teórica se especifican los tests usados para evaluar las funciones cognitivas (Weinger y Jacobson, 1999) (Tabla 2).

Hipoglucemias y sus efectos cognitivos

En lo tocante al tipo de hipoglucemias estudiadas, casi la totalidad de los estudios (28) analiza pacientes con diabetes e hipoglucemias leves, sólo en uno de ellos no se estudian (Frier, 2010). En 21 estudios se analizan las hipoglucemias leves y severas (Åsvold *et al.*, 2010; Bjørgaas *et al.*, 1997; Blasetti *et al.*, 2011; Brismar *et al.*, 2007; Bruce *et al.*, 2009; Frier, 2007; Frier, 2014; Gejl *et al.*, 2018; Gold *et al.*, 1995; Hannonen *et al.*, 2003; Hansen *et al.*, 2017; Kodl y Seaquist, 2008; Langan *et al.*, 1991; Matyka *et al.*, 1999; McNay y Cotero, 2010; Northam *et al.*, 2009; Rodrigues Vilela *et al.*, 2014; Ryan *et al.*, 1993; Semenkovich *et al.*, 2015; Warren y Frier, 2005 y Weinger y Jacobson, 1999), de los cuáles 11 estudian exclusivamente hipoglucemias leves y severas (Åsvold *et al.*, 2010; Blasetti *et al.*, 2011; Brismar *et al.*, 2007; Bruce *et al.*, 2009; Frier, 2007; Hannonen *et al.*, 2003; Matyka *et al.*, 1999; Northam *et al.*, 2009; Rodrigues Vilela *et al.*, 2014; Semenkovich *et al.*, 2015 y Weinger y Jacobson, 1999), 7 analizan hipoglucemias leves (Deary *et al.*, 2003; Ewing *et al.*, 1998; Fanelli *et al.*, 2003; McAulay *et al.*, 2006; McAulay *et al.*, 2006; Strachan *et al.*, 2003 y Warren *et al.*, 2006) y 1 de ellos (Frier, 2010) solo media el efecto de las hipoglucemias severas. En 10 estudios (Frier, 2010; Frier, 2014; Gejl *et al.*, 2018; Gold *et al.*, 1995; Hansen *et al.*, 2017; Kodl y Seaquist, 2008; Langan *et al.*, 1991; McNay y Cotero, 2010; Warren y Frier, 2005 y Warren *et al.*, 2006) se consideran además si las hipoglucemias son percibidas o desapercibidas por el paciente, de los cuales en 8 estudios (Frier, 2014; Gejl *et al.*, 2018; Gold *et al.*, 1995; Hansen *et al.*, 2017; Kodl y Seaquist, 2008; Langan *et al.*, 1991; McNay y Cotero, 2010 y Warren y Frier, 2005) se analiza también la gravedad de las hipoglucemias (leves o severas) y en 4 estudios (Ewing *et al.*, 1998; McAulay *et al.*, 2006; McAulay *et al.*, 2006 y Strachan *et al.*, 2003) tan solo se estudian pacientes con hipoglucemias percibidas (Tabla 1).

Los principales efectos cognitivos de las hipoglucemias observados se encuentran en las variables de atención que se analizan en 16 artículos (Åsvold *et al.*, 2010; Bjørgaas *et al.*, 1997; Blasetti *et al.*, 2011; Deary *et al.*, 2003; Fanelli *et al.*, 2003; Frier, 2014; Gold *et al.*, 1995; Hannonen *et al.*, 2003; Kodl y Seaquist, 2008; Langan *et al.*, 1991; McAulay *et al.*, 2006; Rodrigues Vilela *et al.*, 2014; Ryan *et al.*, 1993; Strachan *et al.*, 2003; Warren y Frier, 2005 y Weinger y Jacobson, 1999) y memoria, que se estudia en 12 artículos (Åsvold *et al.*, 2010; Blasetti *et al.*, 2011; Deary *et al.*, 2003; Fanelli *et al.*, 2003; Gejl *et al.*, 2018; Hannonen *et al.*, 2003; Hansen *et al.*, 2017; Kodl y Seaquist, 2008; Rodrigues Vilela *et al.*, 2014; Warren y Frier, 2005; Warren *et al.*, 2006 y Weinger y Jacobson, 1999) que muestran datos al respecto, y el CI, que se estudia en 6 artículos (Brismar *et al.*, 2007; Frier, 2010; Kodl y Seaquist, 2008; Langan *et al.*, 1991; Northam *et al.*, 2009 y Semenovich *et al.*, 2015) que respaldan su deterioro debido al efecto de hipoglucemias, tanto leves como severas (Tabla 2).

En total, 8 de los estudios encuentran deterioro cognitivo general debido a las hipoglucemias, ya sean leves o severas (Brismar *et al.*, 2007; Ewing *et al.*, 1998; Fanelli *et al.*, 2003; Frier, 2007; Frier, 2010; Hansen *et al.*, 2017; Kodl y Seaquist, 2008 y Rodrigues Vilela *et al.*, 2014). En 3 estudios se encuentra que este deterioro cognitivo no sería permanente (Ewing *et al.*, 1998; Frier, 2007 y McNay *et al.*, 2010).

Con respecto al efecto de las hipoglucemias desapercibidas, Gold *et al.* (1995) y Hansen *et al.* (2017), encuentran mayor deterioro cognitivo en aquellos pacientes diabéticos que no tienen una correcta percepción de las hipoglucemias.

En cuanto a la influencia de la edad, los resultados de diversos estudios muestran que cuanto más temprana es la edad de aparición de la hipoglucemia, mayor es el deterioro cognitivo en el paciente con diabetes (Åsvold *et al.*, 2010; Bjørgaas *et al.*, 1997; Frier, 2007; Frier, 2010; Kodl y Seaquist, 2008 y Rodrigues Vilela *et al.*, 2014).

Anexo 3. Tabla 2

Variables, resultados e instrumentos de medida usados

Autores	Variables y resultados	Test usado
Langan <i>et al.</i> (1991)	↓ : CI (escala manipulativa), velocidad perceptual, tiempo de reacción, atención. = : memoria lógica, fluidez verbal	Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS), Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT), Borkowski Verbal Fluency Test (BVFT), Inspection Time (IT), Reaction Time (RT), The Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT)
Ryan <i>et al.</i> (1993)	↓ : atención, coordinación óculo-manual = : memoria, memoria visual	WAIS (subtest memoria lógica), Trail Making Test (TMT), Digit Vigilance Test (DVT), Group Embedded Figures Test (GEFT), Grooved Pegboard Test (GPT)
Gold <i>et al.</i> (1995)	↓ : habilidad cognitiva general, atención, atención visual	WAIS (subtest símbolos y dígitos), PASAT, TMT, Rapid Visual Processing (RVP)
Bjørgaas <i>et al.</i> (1997)	↓ : atención, eficacia psicomotriz = : CI, memoria verbal	RAVLT, TMT, Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños (WISC), Escala de Memoria de Wechsler (WMS), Children's Color Trail Test (CCTT)
Ewing <i>et al.</i> (1998)	↓ : procesamiento de información visual, deterioro cognitivo general, habilidades cognitivas generales	IT, TMT, WAIS (subtest de sustitución de dígitos y símbolos), Test de Detección de Cambio Visual (VCD), Test de Detección de Movimiento Visual (VMD)
Weinger y Jacobson (1999)	↓ : atención, recuperación de MCP y MLP = : velocidad psicomotriz, memoria inmediata	Tarea de dígitos en progresión, Tarea de evocación de palabras, Tarea de evocación de historias, RT, TMT
Matyka <i>et al.</i> (1999)	↓ : estado de ánimo = : atención, memoria visual, coordinación óculo-manual	GPT, Gibson Spiral Maze Test, Children Depression Inventory (CDI), Tarea de dígitos directa e inversa (WAIS), Tarea de clasificación, Tarea de emparejar, Tareas de cancelación
Deary <i>et al.</i> (2003)	↓ : atención, memoria de trabajo	TMT, <i>Kyllonen's Four-term Order Working Memory Task</i>
Fanelli <i>et al.</i> (2003)	↓ : memoria de trabajo y memoria verbal, velocidad perceptual, tiempo de reacción, atención	PASAT, WAIS (subtest dígitos inversos), TMT
Hannonen <i>et al.</i> (2003)	↓ : atención, MCP, lenguaje, memoria verbal = : CI (escala verbal), aprendizaje, función sensoriomotora, procesamiento visuoespacial	WISC, Escala de Inteligencia de Wechsler para Preescolar y Primaria (WPPSI), Developmental Neuropsychological Assessment (NEPSY)
Strachan <i>et al.</i> (2003)	↓ : procesamiento temporal auditivo, procesamiento auditivo simple, atención, eficacia mental	TMT, <i>Test of Basic Auditory Capabilities (TBAC)</i> , Subtest dígitos y símbolos (WAIS)
Warren y Frier (2005)	↓ : habilidades cognitivas generales, tiempo de reacción, atención, cálculo, fluidez verbal, memoria visual y verbal, coordinación óculo-manual Menor concentración de glucosa, mayor deterioro. Posible adaptación a la hipoglucemia con mantenimiento.	No especificado

¿CÓMO INFLUYEN LAS HIPOGLUCEMIAS EN LAS FUNCIONES COGNITIVAS DE LOS PACIENTES CON DIABETES?
EVIDENCIAS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

McAulay <i>et al.</i> (2006)	↓ : atención, atención auditiva selectiva, atención dividida = : CI	Test of Everyday Attention Raven Test
McAulay <i>et al.</i> (2006)	↑ : ansiedad ↓ : motivación, carga de trabajo Estilo de pensamiento: aumenta el self-focus Contenido del pensamiento: aumenta el efecto de interferencias irrelevantes.	Dundee Stress State Questionnaire (DSSQ)
Warren <i>et al.</i> (2006)	↓ : memoria verbal inmediata, recuperación memoria prospectiva, memoria verbal diferida = : memoria general, memoria visual	RAVLT, WMS
Brismar <i>et al.</i> (2007)	↓ : percepción y organización visual, habilidad visuo-espacial, CI = : memoria general, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, atención, fluidez verbal	WAIS, TMT, <i>Rey Complex Figure Test</i> and Recognition Trial (RCFT), Claeson-Dahl's Test of Learning and Memory, Verbal Fluency Test (FAS), Digit Symbol Coding Test
Frier (2007)	= : habilidad cognitiva	No especificado
Kodl y Seaquist (2008)	↓ : CI, memoria prospectiva, memoria inmediata y diferida, función global cognitiva, habilidades visuo-motoras, habilidades visuo-espaciales, fluidez verbal, atención, MCP	No especificado
Bruce <i>et al.</i> (2009)	↓ : deterioro cognitivo = : demencia	Mini-mental State Evaluation (MMSE) The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE)
Northam <i>et al.</i> (2009)	↓ : CI global y verbal	WASI Escala Abreviada de Wechsler de Inteligencia
Åsvold <i>et al.</i> (2010)	↓ : memoria, atención, eficacia psicomotriz, resolución de problemas, función espacial y verbal	RAVLT, WMS, TMT, WAIS, Test de Función Ejecuta de Delis Kaplan (DKEFS), Sea-Shore Rhythm Test, Finger Tapping Test
McNay y Cotero (2010)	= : habilidades cognitivas generales	No especificado
Frier (2010)	En adultos: neuropatías periféricas En niños: ↓ CI verbal, resolución de problemas, eficacia psicomotriz. Mayor efecto de deterioro cognitivo en HD y HS	No especificado
Blasetti <i>et al.</i> (2011)	En HS: ↓ memoria, atención, aprendizaje, velocidad motora, actividad psicomotriz, desempeño académico, fluidez verbal, respuesta espacial diferida, cálculo	WISC, Das-Naglieri Cognitive Assessment System (DNCAS)
Frier (2014)	HS a corto plazo: ↓ atención, deterioro cognitivo, estado de ánimo HS a largo plazo: deterioro cognitivo, aceleración de la demencia	No especificado
Rodrigues Vilela <i>et al.</i> (2014)	↓ : deterioro general en memoria, aprendizaje, inteligencia, razonamiento, atención, toma de decisiones, percepción visual. Riesgo de deterioro cognitivo mayor en niños.	No especificado
Semenkovich <i>et al.</i> (2015)	↓ : CI verbal = : CI espacial, nivel académico, cálculo	WJ-III tarea de reconocimiento letra-palabra y tarea de relaciones espaciales Test de cálculo y deletreo
Hansen <i>et al.</i> (2017)	En HD ↓ memoria verbal = : memoria visuo-espacial, memoria de trabajo, habilidades de planificación y codificación, separación de patrones	Test de memoria verbal, test de memoria objeto-localización, test de dígitos inversos, test de la torre, test de codificación y de separación de patrones (Batería Neuropsicológica Memoro)
Gejl <i>et al.</i> (2018)	↓ : memoria de trabajo, tiempo de reacción	WAIS (subtest sustitución de símbolos), PASAT

↓ : presenta deterioro, = : no hay deterioro, HS : hipoglucemias severas, HL : hipoglucemias leves, HD: hipoglucemias desapercebidas

Conclusiones

El objetivo del presente trabajo ha sido obtener evidencia empírica actualizada sobre los efectos cognitivos derivados de las hipoglucemias en personas con diabetes, a fin de poder tratar adecuadamente dichos efectos y/o prevenirlos.

A pesar de la importancia del tópico estudiado y el amplio período de tiempo analizado (casi 30 años), la investigación sobre el mismo resulta claramente insuficiente (solo 29 artículos), siendo mucho más escasa en el ámbito infanto-juvenil (7 artículos), que paradójicamente parece ser el más afectado por las hipoglucemias, lo que muestra la necesidad de investigación del tema.

La mayoría de los estudios presenta un tamaño muestral muy bajo, existiendo además grandes diferencias entre el tamaño de los grupos de estudio (personas con diabetes vs sanas), resultando especialmente bajo el tamaño de los estudios experimentales. Además, se observa una gran heterogeneidad con respecto al tipo de estudio realizado. Por otro lado, solo se han realizado 4 estudios

longitudinales, tres de ellos en niños y uno en adultos. Además, en dos de ellos el tiempo de estudio es muy corto (18 meses y dos noches consecutivas). Tales resultados no permiten sacar conclusiones generalizables y resultan claramente insuficientes para conocer a largo plazo los efectos de las hipoglucemias en las funciones cognitivas, apoyando la conclusión anterior: necesidad de investigación.

Los trabajos encontrados estudian fundamentalmente diabetes tipo 1. Solo hemos encontrado 3 estudios que analizan diabetes tipo 2 junto a diabetes tipo 1. Es necesaria una mayor investigación en pacientes con diabetes tipo 2 en este tópico.

Aunque casi el 13% de la población en España sufre de diabetes (Federación Española de Diabetes, 2007), no se encuentra ningún estudio realizado en España. Y, teniendo en cuenta que la diabetes afecta por igual a hombres y mujeres, pero tiene peores consecuencias en la mujer (Federación Española de Diabetes, 2007), la participación de las mujeres en estos estudios es menor. Tan solo en 3 estudios el porcentaje de participantes de género femenino fue mayor o igual al 50%.

Existe una gran diversidad en las variables cognitivas estudiadas, así como en los instrumentos utilizados para medirlas, aunque los más utilizados son 3 (WAIS, TMT y PASAT), lo que dificulta también la realización de conclusiones.

En cuanto al tipo de hipoglucemias, las más estudiadas son las leves seguidas de las severas, resultando insuficiente el estudio de hipoglucemias desapercibidas que conllevan un riesgo vital importante, lo que constituye una razón más para que se estudie este tópico. A pesar de la repercusión que tienen las hipoglucemias severas, tan solo un estudio las analiza exclusivamente, frente a 7 en los que se estudian únicamente hipoglucemias leves.

Los principales efectos cognitivos de las hipoglucemias se producen en la atención, la memoria y el CI, donde se observa un notable deterioro. En casi un tercio de los estudios se encuentra deterioro cognitivo general debido a las hipoglucemias, ya sean leves o severas, aunque en 3 de ellos se indica que éste no sería permanente. El mayor deterioro se encontró en los pacientes con diabetes que padecen hipoglucemias desapercibidas. Asimismo, cuanto más temprana es la edad de aparición de la hipoglucemia, mayor es el deterioro cognitivo que se produce en el paciente con diabetes.

Por último, no se encuentra ninguna revisión sistemática acerca del tema. De las revisiones encontradas, todas eran teóricas, las más recientes del año 2014. Tan solo encontramos un meta-análisis, datado del año 2011.

Todo lo expuesto muestra que es necesaria una mayor investigación sobre el tópico, así como la dificultad de sacar conclusiones generalizables dado el escaso tamaño muestral encontrado en la mayoría de los estudios y la heterogeneidad de estos.

Referencias

- American Diabetes Association (2018). Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care* 41, supplement 1.
- Åsvold, B., Sand, T., Hestad, K. y Bjørngaas, M. (2010). Cognitive Function in Type 1 Diabetic Adults With Early Exposure to Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care*, 33(9), 1945-1947. doi: /10.2337/dc10-0621
- Bjørngaas, M., Gimse, R., Vik, T., y Sand, T. (1997). Cognitive function in Type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Acta Paediatrica*, 86(2), 148-153. doi: /10.1111/j.1651-2227.1997.tb08856.x
- Blasetti, A., Chiuri, R., Tocco, A., Di Giulio, C., Mattei, P., Ballone, E., Chiarelli, F. y Verrotti, A. (2011). The Effect of Recurrent Severe Hypoglycemia on Cognitive Performance in Children With Type 1 Diabetes. *Journal Of Child Neurology*, 26(11), 1383-1391. doi: /10.1177/0883073811406730
- Brismar, T., Maurex, L., Cooray, G., Juntti-Berggren, L., Lindström, P., y Ekberg, K. (2007). Predictors of cognitive impairment in type 1 diabetes. *Psychoneuroendocrinology*, 32(8-10), 1041-1051. doi: /10.1016/j.psyneuen.2007.08.002
- Bruce, D., Davis, W., Casey, G., Clarnette, R., Brown, S., y Jacobs, I. (2009). Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*, 52(9), 1808-1815. doi: /10.1007/s00125-009-1437-1
- Ewing, F., Deary, I., McCrimmon, R., Strachan, M., y Frier, B. (1998). Effect of acute hypoglycemia on visual information processing in adults with type 1 diabetes mellitus. *Physiology y Behavior*, 64(5), 653-660. doi: /10.1016/s0031-9384(98)00120-6
- Deary, I., Sommerfield, A., McAulay, V., y Frier, B. (2003). Moderate hypoglycaemia obliterates working memory in humans with and without insulin treated diabetes. *Journal Of Neurology, Neurosurgery y Psychiatry*, 74(2), 278-279. doi: /10.1136/jnnp.74.2.278-a

- Fanelli, C., Pampanelli, S., Porcellati, F., Bartocci, L., Scionti, L., Rossetti, P., y Bolli, G. (2003). Rate of fall of blood glucose and physiological responses of counterregulatory hormones, clinical symptoms and cognitive function to hypoglycaemia in Type I diabetes mellitus in the postprandial state. *Diabetologia*, 46(1), 53-64. doi: /10.1007/s00125-002-0948-9
- Federación Española de Diabetes (2017). Infografía Diabetes 2017. España, Federación Española de Diabetes.
- Frier, B. (2007) Does recurrent exposure to severe hypoglycaemia affect cognitive function? *Pol Arch Med Wewn*, 117(8), 341-342.
- Frier, B. (2010). Cognitive functioning in type 1 diabetes: the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) revisited. *Diabetologia*, 54(2), 233-236. doi: /10.1007/s00125-010-1983-6
- Frier, B. (2014). Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nature Reviews. Endocrinology*, 10, 711-722.
- Gejl, M., Gjedde, A., Brock, B., Moller, A., van Duinkerken, E., Haahr, H., Hansen, C., Chu, P., Stender-Petersen, K. y Rungby, J. (2018). Effects of hypoglycaemia on working memory and regional cerebral blood flow in type 1 diabetes: a randomised, crossover trial. *Diabetologia* 61, 551–561. doi: /10.1007/s00125-017-4502-1
- Gold, A., MacLeod, K., Deary, I., y Frier, B. (1995). Hypoglycemia-induced cognitive dysfunction in diabetes mellitus: Effect of hypoglycemia unawareness. *Physiology y Behavior*, 58(3), 501-511. doi: /10.1016/0031-9384(95)00085-w
- Hannonen, R., Tupola, S., Ahonen, T., y Riikonen, R. (2003). Neurocognitive functioning in children with type-1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Developmental Medicine y Child Neurology*, 45(04), 262-268.
- Hansen, T., Haferstrom, E., Brunner, J., Lehn, H., Håberg, A. (2015) Initial validation of a web-based self-administered neuropsychological test battery for older adults and seniors. *J Clin Exp Neuropsychol*, 37, 581–594.
- Hansen, T., Olsen, S., Haferstrom, E., Sand, T., Frier, B., Håberg, A., y Bjørgaas, M. (2017). Cognitive deficits associated with impaired awareness of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 60(6), 971-979. doi: /10.1007/s00125-017-4233-3
- International Hypoglycaemia Study Group (2017). 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*, 40, 155–157. doi: /10.2337/dc16-2215
- Kodl, C. y Seaquist, E. (2008). Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, 29(4), 494–511.
- Langan, S., Deary, I., Hepburn, D. y Frier, B. (1991). Cumulative cognitive impairment following recurrent severe hypoglycaemia in adult patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetologia*, 34(5), 337.
- Matyka, K., Wigg, L., Pramming, S., Stores, G., y Dunger, D. (1999). Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycaemia in prepubertal children with conventional insulin treatment for diabetes. *Archives Of Disease In Childhood*, 81(2), 138-142. doi: /10.1136/adc.81.2.138
- McAulay, V., Deary, I., Sommerfield, A., y Frier, B. (2006). Attentional functioning is impaired during acute hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, 23(1), 26-31. doi: /10.1111/j.1464-5491.2005.01795.x
- Mcaulay, V., Deary, I., Sommerfield, A., Matthews, G., y Frier, B. (2006). Effects of Acute Hypoglycemia on Motivation and Cognitive Interference in People with Type 1 Diabetes. *Journal Of Clinical Psychopharmacology*, 26(2), 143-151. doi: /10.1097/01.jcp.0000203202.41947.6d
- McNay, E. y Cotero V. (2010). Mini-review: impact of recurrent hypoglycemia on cognitive and brain function. *Physiol Behav.*, 100(3), 234-238. doi: /10.1016/j.physbeh.2010.01.004
- Northam, E., Rankins, D., Lin, A., Wellard, M., Pell, G., Finch, S., Werther, G. y Cameron, F. (2009). Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care*, 32(3), 445-450.
- Organización Mundial de la Salud (2014). Documentos básicos. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.
- Organización Mundial de la Salud (2017). Informe mundial sobre la diabetes. Ginebra, Organización Mundial de la Salud.
- Rodrigues Vilela Vilela, V., de Castro Ruiz Marques, A., Rodrigues Vilela Schamber, C. y Barbosa Bazotte, R. (2014) Hypoglycemia Induced by Insulin as a Triggering Factor of Cognitive Deficit in Diabetic Children. *The Scientific World Journal*, 2014. doi: /10.1155/2014/616534

- Ryan, C., Williams, T., Finegold, D. y Orchard, T. (1993). Cognitive dysfunction in adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus of long duration: effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications. *Diabetologia*, 36 (4), 329.
- Seaquist, E. R., Anderson, J., Childs, B., Cryer, P., Dagogo-Jack, S., Fish, L., Heller, S., Rodriguez, H., Rosenzweig, J y Vigersky, R. (2013). Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care*, 36, 1384–1395.
- Semenkovich, K., Patel, P., Pollock, A., Beach, K., Nelson, S., y Masterson, J., Hershey, T. y Arbeláez, A. (2015). Academic abilities and glycaemic control in children and young people with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 33(5), 668-673. doi: /10.1111/dme.12854
- Strachan, M., Ewing, F., Frier, B., McCrimmon, R., y Deary, I. (2003). Effects of acute hypoglycaemia on auditory information processing in adults with Type I diabetes. *Diabetologia*, 46(1), 97-105. doi: /10.1007/s00125-002-0950-2
- Urrútia, G., y Bonfill, X. (2013). The PRISMA statement: a step in the improvement of the publications of the Revista Española de Salud Pública. *Revista Española de Salud Pública*, 87(2), 99-102. doi: 10.4321/S1135-57272013000200001
- Warren, R., y Frier, B. (2005). Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, 7(5), 493-503. doi: /10.1111/j.1463-1326.2004.00421.x
- Warren, R., Zammitt, N., Deary, I., y Frier, B. (2006). The effects of acute hypoglycaemia on memory acquisition and recall and prospective memory in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 50(1), 178-185. doi: /10.1007/s00125-006-0535-6
- Weinger, K., y Jacobson, A. (1999). Cognitive Impairment in Patients with Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus. *CNS Drugs*, 9(3), 233-252. doi: /10.2165/00023210-199809030-00006