

Butlletí de Prevenició d'Errors de Medicació

de Catalunya

Vol. 19, núm. 4 · octubre - desembre 2021



Butlletí de
Prevenició d'Errors
de Medicació
de Catalunya

- Insulines i hipoglicèmies. Factors contribuents, recomanacions per evitar errors de medicació i maneig de les hipoglicèmies

Insulines i hipoglicèmies. Factors contribuents, recomanacions per evitar errors de medicació i maneig de les hipoglicèmies ■

Laia Robert i Sabaté. Farmacèutica d'atenció primària. Xarxa Sanitària i Social de Santa Tecla. Tarragona.

Núria Gotanegra Guzmán. Farmacèutica d'atenció primària. Responsable de Farmàcia Clínica Primària-Extrahospitalària. Xarxa Sanitària i Social de Santa Tecla. Tarragona.

Olga Gómez Ramon. Infermera consultora experta en diabetis. Xarxa Sanitària i Social de Santa Tecla. Tarragona.

CAS CLÍNIC 1

Pacient diabètica d'entre 70-80 anys, que és ingressada a la unitat de Medicina Interna d'un hospital del nostre entorn i que presenta una glicèmia de 149 mg/dL. La infermera administra 40 unitats d'insulina ràpida (Asparta) i, posteriorment, la pacient avisa que es troba malament. Se li mira la glicèmia i presenta una hipoglicèmia (61 mg/dL). Seguidament, se li administra suc amb sucre i després d'una hora torna a avisar a infermeria per malestar. Es torna a comprovar la glicèmia i la pacient està a 62 mg/dL. Finalment, se li administra suc i glucagó. Davant d'aquesta situació, la infermera revisa la història clínica de la pacient i comprova que no acostuma a tenir hipoglucèmies; és per això que, després de verificar el tractament insulínic, es constata que s'ha produït un error de medicació de gravetat moderada 1, atès que se li ha administrat la insulina ràpida en comptes de la lenta. Finalment, la infermera avisa l'equip mèdic i els endocrins de guàrdia per al control de la pacient i notifica l'error a la plataforma TPSCloud. Per tal d'evitar que es torni a produir aquesta situació els professionals

CAS CLÍNIC 2

Pacient jove d'entre 21 i 30 anys que és ingressat a la unitat de semicrítics amb nutrició enteral. Durant la guàrdia se li atura la nutrició enteral i no se li pauta cap aportació de glucosa. A les 19.00 hores de la tarda se li administren 15 UI d'insulina Lantus® i a les 00.00 hores, 14 UI d'insulina ràpida. La glicèmia en aquest moment era de 228 mg/dL. A les 5.00 hores de la nit presenta una glicèmia de 77 mg/dL i segueix sense cap aportació de glucosa. A les 9.00 hores del dia següent, presenta una hipoglicèmia simptomàtica (glucèmia de 22 mg/dL) amb mareig i sudoració. Es desconeix el desenllaç del pacient. L'error d'administració ha estat classificat com de gravetat moderada 1. El metge responsable del cas planteja una sèrie d'accions de millora per implementar en un màxim de 6 mesos. Les accions consisteixen en:

- *Sessions informatives en tots els torns sobre les medicacions d'alt risc.*
- *Estandardització reglada de comunicació interdisciplinària amb objectius clínics comuns del pacient en tots els torns.*
- *Posar un senyal d'alarma al Centricity com a recordatori de la freqüència de mesura de la glicèmia o afegir-la manualment a tasques d'infermeria.*
- *E estàndard de traspàs d'informació en els canvis de torns.*
- *Elaboració d'una infografia com a recordatori per distribuir-la per les àrees assistencials.*

■ Introducció

Els errors de medicació (EM) amb les insulines s'han associat a efectes adversos greus que resulten en hipoglicèmies o hiperglicèmies. De fet, la insulina és considerada com a medicament de risc per l'*Institute of Safe Medication Practice* (ISMP) i està inclosa en la llista de medicaments d'alt risc per als pacients crònics (llista MARC), en qui s'ha de prioritzar la implantació de pràctiques de prevenció d'EM efectives.¹⁻³ Quan es produeixen EM amb una insulina, aquests errors tenen dues vegades més de probabilitats de produir dany a la persona amb diabetis que quan els errors es produeixen amb altres medicaments.⁴

Els dos casos clínics que s'han presentat a l'inici d'aquest Butlletí són només dos exemples d'EM amb insulines que han desencadenat una hipoglicèmia, dels molts errors que contínuament es registren a la base de dades TPSCCloud amb aquests fàrmacs. De fet, en aquest registre d'EM en els darrers dos anys (període comprès entre el gener de 2020 i l'octubre de 2021) s'han notificat un total de 56 EM amb insulines d'un total de 3.459 EM. Cal tenir en compte,

però, que aquestes dades de notificació poden estar esbiaixades pel risc d'una infranotificació dels EM durant les diferents onades de la pandèmia per la COVID-19.

■ Factors contribuents clau en les hipoglicèmies

Recentment, l'ISMP va analitzar diferents efectes adversos greus o que van comportar una emergència mèdica relacionats amb la glicèmia (hipoglicèmia i hiperglicèmia).⁵ A continuació es detallen alguns dels factors contribuents que principalment van estar implicats en els EM de la revisió:

1. **Omissió o retard** en l'inici dels protocols del maneig de la glucèmia.
2. Problemes relacionats amb l'**administració** de la insulina. Dintre d'aquests factors s'hi inclouen possibles problemes derivats de noms d'insulina semblants o de confusions amb el tipus d'insulina (d'acció lenta i d'acció ràpida) –com succeeix amb l'exemple del cas clínic 1–, problemes amb la dosi o l'administració de fàrmacs equivocats. Cal

recordar que la gran varietat de tipus d'insulines, de diferents marques, amb dispositius d'administració diferents i la disponibilitat de les mescles (taula 1) facilita l'aparició d'EM per confusions entre elles.^{4,5}

3. Problemes relacionats amb la **ingesta** de la persona. S'ha observat que alguns dels errors estan relacionats amb l'administració de la dosi completa d'insulina tot i no tolerar la via oral o no poder fer els àpats de forma regular o en general en situacions on les dosis d'insulina no estaven ajustades a la ingesta real de la persona (taula 1).
4. **Conciliació** de la medicació durant les transicions assistencials.

Taula 1. Taula resum de les insulines comercialitzades al nostre entorn⁷

Insulines		Vials	Plomes	Inici d'acció aproximat	Pic màxim	Durada d'acció aproximada	
Prandrial	Ultraràpides	Fast Aspart	Fiasp®	Fiasp FlexTouch®	5-10 min.	1-2 h	3-5 h
		Aspart	Novorapid®	Novorapid Flexpen®	10-15 min.		
		Glulisina	Apidra®	Apidra Solostar®			
		Lispro	100 UI/mL	Humalog®			
	200 UI/mL			Humalog Junior KwikPen® Humalog KwikPen® 200			
Ràpides		Actrapid® Humulina Regular®	Actrapid innolet®	30 min.	2-4 h	6 h	
Intermèdies	NPH	Insulatard® Humulina NPH®	Insulatard FlexPen® Humulina NPH KwikPen®	1-2 h	4-8 h	12 h	
Basals	Perllongades	100 UI/mL	Lantus®	Lantus Solostar®	1-2 h	sense pic	20-24 h
		100 UI/mL biosimilar		Abasaglar KwikPen®	1-2 h	sense pic	20-24 h
				Semglee®	1-2 h	sense pic	20-24 h
		300 UI/mL		Toujeo Solostar® Toujeo DoubleStar®	3-4 h	sense pic	24-36 h
		Detemir		Levemir Flexpen® Levemir Innolet®	1-2 h	sense pic	12-18 h
	Degludec		Tresiba FlexTouch®100 Tresiba FlexTouch®200	1-2 h	sense pic	24-42 h	
Amb insulina humana	Ràpida + NPH	Mixtard 30® Humulina 30:70®	Mixtard 30 Innolet® Humulina 30:70 KwikPen®	30 min	Doble	12 h	
Mescles	Amb anàlegs d'insulina	Aspart + NPA		NovoMix 30 Flexpen® NovoMix 50 Flexpen® NovoMix 70 Flexpen®	10-15 min.	Doble	12 h
		Lispro + NPL		Humalog Mix 25 KwikPen® Humalog Mix 50 KwikPen®	1-2 h	sense pic	24-42 h

■ Recomanacions pràctiques per evitar els errors de medicació⁵

A continuació es detallen unes recomanacions pràctiques per evitar els EM associats a la glicèmia amb insulines:

1. Dissenyar i implementar protocols de maneig de la glucèmia en l'àmbit hospitalari i també implementar les recomanacions dels medicaments d'alt risc. Són necessaris protocols d'actuació per a totes les persones que tenen diabetis mellitus (DM), persones en atenció crítica sense diabetis que reben insulina i/o qualsevol pacient que experimenti un valor de glucosa per sobre o per sota d'un valor objectiu específic.
2. En l'emmagatzematge de les insulines evitar les barreges de medicaments.
3. Realitzar una correcta conciliació de la medicació en totes les transicions assistencials.
4. Analitzar el risc d'hipoglicèmies per identificar les persones de risc (veure apartat "Prevenció i maneig de les hipoglicèmies").
5. La revisió dels nivells de glucosa en sang són necessaris tant si la persona presenta DM com si està ingressada per un procediment crític. És important que a l'estació clínica hi hagi un espai destinat al registre dels nivells de glucosa i que aquest sigui accessible i consultable per a tots els clínics que estan en contacte amb la persona. Els nivells de glucosa dels pacients ingressats és una variable que cal considerar en els "passis de guàrdia" o en les reunions dels clínics sobre els pacients.
6. Coordinar les ingestes i les mesures de les glucèmies.
7. Valorar la ingesta de nutrients i els canvis en la ingesta abans de l'administració d'insulina.
8. Informar i educar la persona amb diabetis sobre el seu tractament antidiabètic fent especial èmfasi en els canvis que es puguin realitzar.
9. Informar les persones amb diabetis que tenen un risc més elevat de desenvolupar hipoglicèmies.

■ Prevenció i maneig de les hipoglicèmies

La hipoglucèmia en persones amb DM es defineix com un episodi de concentracions de glucosa en plasma anormals que exposen l'individu a possibles danys. L'*American Diabetes Association* (ADA) marca un valor d'alerta quan la glucèmia és <70 mg/dL i considera que una hipoglucèmia és clínicament important quan els valors són inferiors a 54 mg/dL. La hipoglucèmia comporta símptomes autonòmics (també anomenats "adrenèrgics" o "neurogènics") com ara tremolors, palpitations, diaforesis, pal·lidesa, formigueig, ansietat, gana, nàusees, debilitat o son; i símptomes neurològics (o neuroglucopènics) com són els marejos, la debilitat, el deliri, la confusió, la visió borrosa, el mal de cap, la disàrtria, la manca de concentració, les convulsions i el coma.^{6,7}

A la taula 2 s'hi pot consultar la classificació de la gravetat de les hipoglicèmies segons l'ADA i la *Canadian Diabetes Association* (CDA).⁷

Taula 2. Classificació de la gravetat de les hipoglucèmies⁷

ADA*	Glucèmia	Descripció	CDA*
Nivell d'alerta glucèmica (Nivell 1)	< 70 mg/dL (3,9 mmol/L)	Nivell suficientment baix com per tractar amb carbohidrats d'acció ràpida i realitzar un ajustament posològic dels hipoglicèmians	Hipoglicèmia lleu: símptomes autonòmics presents. El pacient es pot autotractar.
			Hipoglicèmia moderada: símptomes autonòmics i neuroglucopènics. El pacient acostuma a poder autotractar-se.
Hipoglicèmia clínicament significativa (Nivell 2)	< 54 mg/dL (3,0 mmol/L)	Nivell suficientment baix com per indicar hipoglicèmia seria i clínicament important com per ser reportada en assajos clínics	Hipoglicèmia aguda: < 50 mg/dL (2,8 mmol/L). Requereix ajuda externa per a la seva recuperació.
Hipoglicèmia aguda (Nivell 3)	No hi ha un punt de tall definit	Hipoglicèmia associada a disfunció cognitiva greu que requereix ajuda externa	

*ADA: American Diabetes Association; CDA: Canadian Diabetes Association.

Els factors de risc d'hipoglucèmia són:⁸⁻⁹

- Fallades autonòmiques associades a la hipoglucèmia on s'hi inclouen els síndromes de consciència alterada de la hipoglucèmia o contraregulacions defectuoses de la glucosa.
- Persones amb deteriorament cognitiu: demència, Alzheimer o persones amb risc de patir una davallada cognitiva.
- Diabetis de llarga durada.
- Edat avançada.
- Horaris dels àpats erràtics, saltar-se àpats i baix contingut en carbohidrats en els àpats.
- Història recent d'hipoglucèmia greu.
- Exercici físic.
- Ingesta d'alcohol.
- Malaltia renal crònica (MRC).
- Malnutrició.
- Persones amb diabetis que viuen soles amb poc suport social.
- Presa de medicació hipoglicèmiant: medicació oral, parenteral (tant insulíniques com no insulíniques) i la polimediació en general.

Prevenció de les hipoglicèmies

La prevenció de la hipoglucèmia en una persona amb diabetis s'ha de fer de forma individualitzada per reduir-ne el risc.⁹ Cal tenir en compte que el tractament intensiu dirigit a mantenir la glucosa normal incrementa, per ell mateix, el risc d'hipoglucèmia i, per tant, és important conèixer la farmacocinètica de cada una de les insulines abans de la presa de decisions terapèutiques. La insulina regular actua ràpidament, però és de vida curta i produeix hipoglucèmia relativament previsible, mentre que les insulines d'acció llarga, com la insulina NPH, tenen característiques cinètiques més variables.^{7, 9-11}

En les persones amb un potencial alt risc de patir hipoglicèmies, cal preguntar per les hipoglicèmies simptomàtiques o asimptomàtiques a cada visita i, en les persones tractades amb insulines l'automesura de la glicèmia capil·lar pot ser una bona eina per planificar dietes i exercici, i disminuir les

hipoglicèmies i ajustar la medicació. Els monitors continus de glucosa també poden ser una eina útil davant d'hipoglicèmies inadvertides o freqüents, encara que no se n'ha demostrat l'eficàcia per a la prevenció de les hipoglicèmies greus.^{7, 9-11}

La prevenció de les hipoglicèmies greus inclou mesures com l'educació al pacient, informar sobre els factors de risc i la modificació de les pautes de tractament. Una hipoglucèmia greu pot causar dany a la persona amb diabetis o a terceres persones, especialment caigudes o accidents de trànsit.^{7, 9-11}

A les persones que realitzen exercici físic se'ls recomana el consum de glucosa abans i durant l'exercici (si és perllongat) i realitzar posteriorment controls. El nivell de seguretat per a les persones que condueixen turismes o motocicletes és de ≥ 90 mg/dL ($\geq 5,0$ mmol/L). En el cas de conduccions continuades, és aconsellable reavaluar cada 4 hores i portar sempre hidrats de carboni d'absorció ràpida.^{7, 9-11}

Maneig de les hipoglicèmies

L'objectiu del tractament d'una hipoglucèmia és incrementar les concentracions plasmàtiques de glucosa fins a la normalitat, proporcionant carbohidrats a través de la dieta o per via parenteral, per tal d'alleugerir-ne ràpidament els símptomes derivats i reduir el risc de seqüeles.^{7, 9}

En casos d'hipoglicèmies greus fora d'un centre sanitari també es pot estimular la producció endògena de glucosa administrant glucagó. Per tal de tractar ràpidament els símptomes d'una hipoglucèmia és important que els pacients tinguin a l'abast hidrats de carboni d'acció ràpida (p. ex., tabletes o solucions de glucosa, caramels o suc de fruita). A més a més, és recomanable que les persones amb DM de tipus 1 tinguin un kit de glucagó que cal revisar periòdicament i canviar un cop caducat.^{9, 12}

El tractament i maneig d'una hipoglucèmia es basa en els passos següents:^{7, 9}

- 1) Reconèixer els símptomes autonòmics i neuroglicopènics.

2) Diferenciar la hipoglicèmia lleu-moderada de la greu:

a) Hipoglicèmia lleu-moderada

- i. Ingesta oral de **15 g d'hidrats de carboni**, preferiblement glucosa o sacarosa en tablettes o solució.
- ii. Reavaluar i tornar a tractar en 15 minuts si la glicèmia basal és < 72 mg/dL (<4,0 mmol/L).
- iii. Proporcionar glucosa oral pura si el pacient està prenent un inhibidor de les α -glucosidases (acarbossa, miglitol).

b) Hipoglicèmia greu en persona conscient

- i. Ingesta oral de **15 g d'hidrats de carboni**, preferiblement glucosa.
- ii. Reavaluar i tornar a tractar amb 15 g en 15 minuts si la glicèmia basal és < 72 mg/dL (< 4,0 mmol/L).

c) Hipoglicèmia greu en persona inconscient

- i. No accés a via endovenosa: 1 mg de **glucagó SC o IM** (també disponible per via nasal). Les persones cuidadores cal que truquin al Servei d'Emergències Mèdiques. És important que familiars i cuidadors coneguin el kit de glucagó.
- ii. Accés endovenós: **10-25 g** (20-50 cc de sèrum glucosat al 50%) **de glucosa endovenosa en 1-3 minuts**.

3) Menjar: un cop revertida la hipoglicèmia, cal menjar dins l'ordre habitual per evitar hipoglicèmies de repetició. Si falta més d'1 hora per al següent àpat, es recomana menjar quelcom que contingui aproximadament 15 g d'hidrats de carboni i també incloure alguna font proteica.

■ Hipoglicèmies i deteriorament cognitiu

Algunes publicacions indiquen que la relació entre les hipoglicèmies recurrents i un deteriorament cognitiu és incerta.^{9,13} En pacients d'edat avançada, les hipoglicèmies greus s'han associat a un increment del risc de demència.^{14,15} A més, els pacients d'edat

avançada amb DM que desenvolupen una demència tenen un risc encara més elevat d'hipoglicèmia.⁹ En aquest sentit, cal desenvolupar estratègies dietètiques i farmacològiques dirigides a prevenir les hipoglicèmies en aquest grup poblacional per així intentar reduir el risc de deteriorament cognitiu. És important, doncs, que el personal sanitari involucrat en les complicacions agudes de la persona d'edat avançada amb DM estigui informat i format. S'aconsella fer una valoració cognitiva i un seguiment estret de les hipoglicèmies sempre que es detecti una afectació de declivi cognitiu.⁷

Pel que fa als adults més joves, els resultats de l'estudi *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT; mitjana d'edat: 27 anys) són tranquil·litzadors. Tot i que la freqüència d'hipoglicèmies greus en el DCCT va ser més de tres vegades superior en el grup de tractament intensiu en comparació amb el grup de tractament convencional, no hi va haver diferències entre els dos grups en múltiples paràmetres psicosocials i neuroconductuals mesurats a 2, 5, 7 i 18 anys; a més, els pacients amb episodis repetits d'hipoglicèmia no van obtenir resultats diferents dels pacients que quasi no presentaven hipoglicèmies.¹⁶⁻¹⁸

■ Conclusions

✚ La insulina és considerada com a medicament de risc i està inclosa en la llista de medicaments d'alt risc per als pacients crònics en qui s'ha de prioritzar la implantació de pràctiques de prevenció d'EM efectives. Els EM amb les insulines s'han associat a efectes adversos greus que resulten en hipoglicèmies o hiperglicèmies.

✚ Alguns dels factors contribuents implicats en els EM de les insulines i relacionats amb la glucèmia són: l'omissió o retard en l'inici dels protocols del maneig de la glucèmia, problemes relacionats amb l'administració de la insulina (p. ex., noms d'insulina semblants o de confusions amb el tipus d'insulina, entre altres), problemes relacionats amb la ingesta i la conciliació de la medicació. En aquest sentit, és important seguir les recomanacions per evitar EM citats anteriorment

i que, principalment, es basen en la implementació de protocol, el magatzem de les insulines, l'anàlisi del risc d'hipoglucèmies i la conciliació.

✚ La hipoglucèmia comporta símptomes autonòmics (tremolors, palpitations, diaforesis, pal·lidesa, etc.); i símptomes neurològics (marejos, debilitat, deliri, confusió, etc.) i els factors de risc per desenvolupar-ne són: fallades autonòmiques, deteriorament cognitiu, diabetis de llarga evolució, edat avançada, àpats erràtics, història recent d'hipoglicèmia greu, exercici físic, alcohol, MRC, malnutrició, poc suport social, medicació hipoglucemiant i polimedicació.

✚ La prevenció de les hipoglicèmies s'ha de fer de forma individualitzada per reduir-ne el risc. És important el monitoratge de la glicèmia capil·lar i la informació i educació del pacient.

✚ L'objectiu del tractament d'una hipoglicèmia és incrementar les concentracions plasmàtiques de glucosa fins a la normalitat, proporcionant carbohidrats a través de la dieta o per via parenteral, per tal d'alleugerir ràpidament els símptomes derivats i reduir el risc de seqüeles.

✚ Amb l'objectiu de la millora contínua i la difusió del coneixement sobre els EM i la seva prevenció, és important que els EM que es produeixen en la pràctica clínica es notifiquin al Sistema de Notificació d'Incidents de Seguretat dels Pacients de Catalunya (SNISP Cat), nova plataforma que substitueix el TPSCloud des de l'any 2022. Tanmateix, cal també notificar al Centre de Farmacovigilància de Catalunya (via [Targeta groga](#)) aquells EM que causin dany al pacient (excepte aquells que es produeixin per ommissió de tractament).

■ Referències bibliogràfiques

¹ Institute for Safe Medication Practices. ISMP's list of high-alert medications. Huntingdon Valley (PA): ISMP; 2007. Disponible a: <<http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>> [Consulta: 27 març 2022]

² Gobierno de España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Proyecto MARC: Elaboración de una lista de medicamentos de alto riesgo para los pacientes crónicos. Informe 2014. Disponible a: <https://seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2014/Proyecto_MARC_2014.pdf> [Consulta: 27 març 2022]

³ Acín MT. Aspectos de la terapia insulínica en diabetes mellitus. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. 2019;27(1).

⁴ Ayestarán A, Carrera MJ. Prevenció d'errors de medicació amb insulines. Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació. 2015;13(2).

⁵ Institute for Safe Medication Practices (b). Adverse Glycemic Events and Critical Emergencies. 2021. Disponible a: <<https://www.ismp.org/resources/adverse-glycemic-events-and-critical-emergencies>> [Consulta: 27 març 2022]

⁶ International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2017;40(1).

⁷ Fundación RedGDPs. Hipoglucemia. Disponible a: <<https://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/22-hipoglucemia-20180917>> [Consulta: 27 març 2022]

⁸ Yale J, Paty B, Senior PA. Hypoglycemia Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Can J Diabetes. 2018;42(S104-S108).

⁹ Cryer P. Hypoglycemia in adults with diabetes mellitus. UpToDate. Accés: 12 d'abril de 2022. Disponible a: <<https://www.uptodate.com>> [Consulta: 12 abril 2022]

¹⁰ Reyes-García R, Mezquita-Raya P, Moreno-Pérez O, Muñoz-Torres M, Merino-Torres JF, Márquez Pardo R, et al. Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (SEEN). Executive summary: Position document: Evaluation and management of hypoglycemia in the patient with diabetes mellitus 2020. Diabetes Mellitus Working Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2021;68(4):270-276.

¹¹ Hipoglucemias : detectar, prevenir, registrar e intervenir. Manuel Antonio Ruiz Quintero. Diabetes Practica. 2017;08(01).

¹² Carlson JN, Schunder-Tatzber S, Neilson CJ, Hood N. Dietary sugars versus glucose tablets for first-aid treatment of

symptomatic hypoglycaemia in awake patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J.* 2017;34(2).

¹³ Li W, Huang E, Gao S. Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(1).

¹⁴ Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med.* 2013;173(14).

¹⁵ Chaytor NS, Barbosa-Leiker C, Ryan CM, et al. Clinically significant cognitive impairment in older adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2019;33(1).

¹⁶ Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson AM, Musen G, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med.* 2007; 356(18).

¹⁷ Effects of intensive diabetes therapy on neuropsychological function in adults in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Intern Med.* 1996;124(4).

¹⁸ Goto A, Arah OA, Goto M, et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ.* 2013;347:f4533.

©2011. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Azucena Carranzo Tomàs

Comitè editorial: Mercè Armelles, Guillermo Bagaria, Eva Borrás, Ferran Bossacoma, Jordina Capella, Glòria Cereza, Anna Jambriña, Marta Leston, Manel Rabanal i Laia Robert.

Conflicte d'interessos. Els membres del comitè editorial declaren que no hi ha cap conflicte d'interès relacionat amb els continguts d'aquesta publicació.

Subscripcions. Podeu formalitzar la vostra subscripció al butlletí per mitjà de l'adreça de correu electrònic errorsmedicacio@gencat.cat, indicant-hi el vostre nom, cognoms i l'adreça de correu electrònic on el voleu rebre.

ISSN: 2013-3065

<http://medicaments.gencat.cat>