

Caracterización de eventos de hipoglicemia en pacientes diabéticos y no diabéticos atendidos en un servicio de urgencia

CECILIA VARGAS R.^{1,2}, FERNANDO SAN CRISTÓBAL^{3,a},
PAULA JARA^{3,a}, SEBASTIÁN LÓPEZ^{3,a}, JUAN TRUJILLO^{3,a}

Hypoglycemia in an emergency room. Review of 251 cases

Background: Hypoglycemia is the main limitation for the achievement of glycemie goals in the treatment of diabetes. **Aim:** To assess the incidence of hypoglycemia in an emergency department. To characterize and identify which patients are at higher risk of having it. **Material and Methods:** We reviewed the electronic records of patients discharged from an adult emergency room with the diagnosis of hypoglycemia between May 2011 and December 2014. Age, sex, diagnosis of diabetes (DM), antidiabetic therapy, glycosylated hemoglobin, creatinine, destination at time of discharge, blood glucose, impairment of conscience, treatment of the event and predictions were recorded. **Results:** Of 175,244 attentions analyzed, 251 in patients aged 69 ± 17 years (54% women) consulted for hypoglycemia (0.14%). Eighty one percent had a type 2 diabetes, 6% a type 1 diabetes and 12% were non-diabetic. Mean blood glucose was 44.1 mg/dl. In diabetic patients, mean glycosylated hemoglobin was 6.5%. Ninety seven percent had impairment of conscience and 77% were admitted to the hospital. Among patients without diabetes, the main comorbidity was the history of a gastric bypass surgery. In type 2 diabetes, glibenclamide used alone or with other medications was involved in 59% of the events, 87% of patients were older than 65 years with a mean glycosylated hemoglobin of 6.3% and 32% had renal failure. **Conclusions:** The incidence of hypoglycemia was low. There were a significant number of events in older patients with type 2 diabetes mellitus and renal failure, who were treated with glibenclamide. Most of these patients had a glycosylated hemoglobin below accepted recommendations.

(Rev Med Chile 2017; 145: 1387-1393)

Key words: Diabetes Mellitus; Emergency Service, Hospital; Glyburide; Hypoglycemia; Hypoglycemia Agents.

La literatura médica respalda la importancia de un estricto control glicémico en el paciente con diabetes mellitus (DM) para evitar o disminuir las complicaciones asociadas a la enfermedad. Sin embargo, la mantención de este estricto control glicémico está asociado con un aumento de incidencia de hipoglicemia (HG)^{1,2}, lo

que representa la limitante principal en el manejo de la DM³.

La HG es un problema frecuente entre usuarios de insulina y antidiabéticos orales que incrementan la concentración de insulina^{4,5}. En menor número, puede ocurrir en pacientes sin DM debido a enfermedades endocrinas, renales, hepáticas,

¹Servicio de Endocrinología y Diabetes. Clínica Dávila. Santiago, Chile.

²Sección de Endocrinología y Diabetes. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Alumno de Medicina de la Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

Los autores no declaran conflicto de intereses.

El trabajo no recibió financiamiento.

Recibido el 20 de abril de 2017, aceptado el 28 noviembre de 2017.

Correspondencia a:

Cecilia Vargas

Macul Alto 6324 casa 19

La Florida.

dra.ceciliavargas@gmail.com

posterior a ingesta de alcohol y ciertos fármacos^{5,6}, siendo reportada también post cirugía bariátrica⁷.

La HG severa se define como aquel episodio de HG que requiere la intervención de un tercero para su recuperación. La incidencia de HG que requiere asistencia en servicios de emergencia es variable en diversos estudios, pero es mayor en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) que en diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (2,4 y 0,4 episodios/100 pacientes/año respectivamente)⁸.

El objetivo de este estudio es conocer la incidencia de HG severa como motivo de consulta de un servicio de urgencia y caracterizar a los pacientes para identificar al grupo en mayor riesgo de desarrollarla.

Material y Método

Estudio observacional, retrospectivo. Previa aprobación por el comité de ética local, se realiza una revisión sistemática de las fichas clínicas electrónicas de todos los pacientes que egresaron del servicio de urgencia de adultos con el diagnóstico de HG entre mayo de 2011 y diciembre de 2014 inclusive. Nuestro centro es una institución privada de salud, ubicada en la comuna de Recoleta, Región Metropolitana de Santiago, Chile, que atiende a pacientes del sistema privado de salud (Isapre) y del sistema de salud público (Fonasa). El Servicio de Urgencia de Adultos atiende toda la urgencia médico-quirúrgica en mayores de 15 años, excluyendo a aquellas relacionadas con el embarazo y con patología traumatológica, que tienen unidades de atención diferenciadas.

De las fichas electrónicas se obtuvo información de: edad, sexo, tipo de DM, comorbilidades, terapia antidiabética utilizada, hemoglobina glicosilada (HbA1c), glicemia capilar al ingreso, creatinina, velocidad de filtración glomerular (VFG) (según fórmula MDRD-4), definiendo enfermedad renal moderada a severa a aquella con VFG < 60 ml/min. Se consignó además la presencia o no de compromiso de conciencia, tratamiento administrado por la HG, destino al alta (hospitalización o domicilio) y previsión de salud.

Definimos como HG a la presencia de glucosa en sangre menor a 70 mg/dl. HG severa es la que necesita ayuda de un tercero para su recuperación. Compromiso de conciencia es cualquier episodio mencionado como tal o la presencia de confusión,

sopor o coma.

Las variables continuas son informadas como promedios con su desviación estándar. Las variables discretas son informadas en número y porcentaje. Las diferencias entre las características basales entre pacientes son analizadas con la prueba t test, estimando como significativa una $p < 0,05$.

Resultados

Entre mayo de 2011 y diciembre de 2014 se efectuaron 175.244 atenciones en el Servicio de Urgencia de Adultos de Clínica Dávila. Hubo 251 consultas por HG, en 236 pacientes (0,14%). Doce pacientes consultaron por más de un evento de HG en el período estudiado.

La mayoría de los pacientes fueron mujeres (54%) y la edad promedio fue de $68,8 \pm 17,3$ años (19 a 97 años). El 81% (205) de los eventos ocurrieron en pacientes con DM2, 12% (31) en pacientes sin DM y 6% (15) en DM1. La glicemia capilar era de $44,1 \pm 13,4$ mg/dl y la HbA1c, $6,48 \pm 1,4\%$. La creatinina promedio era de $1,41 \pm 1,63$ mg/dl y la velocidad de filtración glomerular (VFG, MDRD-4) $77,3 \pm 44,9$ ml/min. El 61% usaba algún tipo de antidiabético oral (ADO), como mono droga o combinada con insulina u otro ADO. El 28% usaba insulina como monoterapia. Respecto a la previsión de salud, 62% eran beneficiarios de Fonasa. En el período de estudio, de los consultantes totales en el servicio de urgencia, 32% tenía previsión Fonasa ($p < 0,0001$).

En 97% (242) de los casos se consignó que el compromiso de conciencia estaba presente al momento de ingresar al servicio de urgencia. Todos los eventos de HG fueron tratados con la administración intravenosa (iv) de glucosa al 30% (no está especificada cantidad empleada). Se indicó hospitalización en 77,3% de los casos, pero sólo 62,5% de los eventos fue finalmente hospitalizado.

Diez pacientes presentaron 2 eventos cada uno, un paciente tuvo 3 y otro 4 eventos. No hubo diferencias significativas entre este grupo de pacientes y aquellos que solo consultaron una vez, en ninguna de las variables analizadas.

En la Tabla 1 se muestran las características de los eventos de HG en pacientes con DM1, DM2 y sin DM. Los DM1 eran menores que los DM2 ($31,3 \pm 11$ vs $73,8 \pm 10,6$ años, $p = 0,0001$). Entre los diabéticos, los DM2 tenían menor HbA1c

Tabla 1. Hipoglicemias en pacientes DM1, DM2 y sin DM. Características demográficas, metabólicas, tratamiento de la DM y de la hipoglicemia, destino post recuperación y previsión de salud

Variable		DM1 (n = 15)	DM2 (n = 205)	No DM (n = 31)	DM1 vs DM2 p	DM1 vs No DM p	DM2 vs No DM p
Edad	(años)	31,2 ± 11,7	73,8 ± 10,6	55,0 ± 23,3	0,0001	0,0010	0,0001
Sexo femenino	n (%)	9 (60,0)	101 (49,3)	22 (70,9)	NS	NS	0,0491
Glicemia	(mg/dl)	44,9 ± 18,0	45,4 ± 16,5	48,3 ± 25,1	NS	NS	NS
HbA1c	(%)	8,28 ± 3,16	6,36 ± 0,98	5,55 ± 0,32	0,0001	0,0001	0,0001
Creatinina	(mg/dl)	1,96 ± 2,79	1,48 ± 1,74	1,10 ± 0,89	NS	NS	NS
MDRD-4	(ml/min)	107,7 ± 73,1	72,8 ± 37,9	105,8 ± 73,9	0,006	NS	0,0001
MDRD-4 < 60 (ml/min)	n (%)	2 (13,3)	65 (31,7)	7 (22,6)	NS	NS	NS
Fármacos antidiabéticos							
- Insulina	n (%)	14 (93,3)	57 (27,8)	1 (3,2)	0,0001	0,0001	0,0015
- Insulina + ADO	n (%)	1 (6,7)	22 (10,7)	0 (0,0)	NS	NS	NS
- ADO	n (%)	0 (0,0)	42 (20,5)	6 (19,3)	NS	NS	NS
- 2 ADO o más	n (%)	0 (0,0)	81 (39,5)	0 (0,0)	0,001	NS	0,0001
- Desconocido	n (%)	0 (0,0)	3 (1,5)	0 (0,0)	NS	NS	NS
Tratamiento iv de HG	n (%)	8 (53,3)	145 (70,7)	16 (51,6)	NS	NS	0,039
Destino post recuperación de HG							
- Hospitalización	n (%)	9 (60,0)	163 (79,5)	21 (67,7)	NS	0,0015	NS
- Traslado a otro centro	n (%)	1 (6,7)	21 (12,9)	1 (4,8)	NS	NS	NS
- Cuidados Intensivos	n (%)	0 (0,0)	2 (1,2)	1 (4,8)	NS	NS	NS
- Cuidados Intermedio	n (%)	1 (6,7)	87 (53,4)	10 (47,6)	0,005	NS	NS
- U. Médico Quirúrgica	n (%)	6 (40,0)	18 (11,0)	8 (38,0)	0,003	NS	0,01
- Rechaza hospitalización	n (%)	1 (6,7)	35 (21,5)	1 (4,8)	NS	NS	NS
- Alta a su domicilio	n (%)	6 (40,0)	42 (20,5)	10 (32,3)	NS	NS	NS
Previsión de salud							
- Fonasa	n (%)	7 (46,7)	133 (64,9)	15 (48,4)	NS	NS	NS
- Isapre	n (%)	8 (53,3)	69 (33,6)	8 (25,8)	NS	NS	NS
- Otro	n (%)	0 (0,0)	3 (1,5)	8 (25,8)	NS	0,039	0,0001

(6,36 ± 0,98% vs 8,28 ± 3,16%, p = 0,0001) y menor VFG (72,8 ± 44,6 vs 107,7 ± 73,1 ml/min, p = 0,006). Hubo diferencias esperadas en el uso de fármacos entre los grupos. No hubo diferencias significativas en la indicación de hospitalización tras la recuperación del evento HG, pero los DM2 se hospitalizaban más en una unidad de pacientes críticos (unidad de tratamiento intermedio) y los DM1 ingresaban más en unidades de cuidados básicos (unidad médico-quirúrgico).

En la Tabla 2 podemos ver las características de los eventos de HG en DM2 según grupo etario. Los mayores de 65 años representaron el 78,5% (161 pacientes) del total de DM2, los mayores de

75 años al 45,3% (93 pacientes) y los mayores de 85 años al 7,8% (16 pacientes). Los pacientes mayores de 65 años fueron mayoritariamente hospitalizados en unidades críticas y no hubo diferencias en la terapia antidiabética entre los grupos.

En los pacientes con DM2 se observó una elevada concentración en torno a la cifra de HbA1c de 6,5 mg/dl. El 82,9% (170 pacientes) tenía HbA1c ≤ 6,5 mg/dl. El 70% de los pacientes con edad ≤ 65 años y el 85,6 % de los mayores de 65 años tenía HbA1c ≤ 6,5 mg/dl, p = 0,059. El 88,9% de los mayores de 75 años y 88,2% de los mayores de 85 años tenía HbA1c ≤ 6,5 mg/dl, sin diferencia significativa.

Tabla 2. Eventos de hipoglicemia en DM2 según grupo etario y variables evaluadas

Variable		< 65 años (n = 25) (1)	65 a 85 (n = 163) (2)	> 85 años (n = 17) (3)	1 vs 2 p	1 vs 3 p	2 vs 3 p
Sexo femenino	n (%)	10 (40,0)	80 (49,1)	11 (64,7)	NS	NS	NS
Glicemia	(mg/dl)	46,3 ± 12,0	44,2 ± 12,8	39,5 ± 6,7	NS	0,04	NS
HbA1c	(%)	6,67 ± 1,34	6,33 ± 0,93	6,21 ± 0,94	NS	NS	NS
MDRD-4	(ml/min)	105,0 ± 55,5	69,4 ± 34,9	66,0 ± 21,3	0,0001	0,009	NS
MDRD-4 < 60 ml/min	n (%)	3 (12,0)	56 (34,3)	6 (35,3)	0,035	NS	NS
Fármacos antidiabéticos							
- Insulina	n (%)	10 (40,0)	41 (25,1)	6 (35,3)	NS	NS	NS
- Insulina + ADO	n (%)	2 (8,0)	20 (12,3)	0 (0,0)	NS	NS	NS
- ADO	n (%)	5 (20,0)	34 (20,8)	3 (17,6)	NS	NS	NS
- 2 ADO o más	n (%)	8 (32,0)	66 (40,5)	7 (41,2)	NS	NS	NS
- Desconocido	n (%)	0 (0,0)	2 (1,2)	1 (5,9)	NS	NS	NS
Tratamiento iv de HG	n (%)	17 (68,0)	115 (70,6)	13 (76,5)	NS	NS	NS
Destino post recuperación hipoglicemia							
- Traslado a otro centro	n (%)	3 (12,0)	17 (10,4)	1 (5,9)	NS	NS	NS
- Unidad de paciente crítico	n (%)	5 (20,0)	74 (45,4)	10 (58,8)	0,017	0,02	NS
- Unidad médica quirúrgica	n (%)	2 (8,0)	15 (9,2)	2 (11,8)	NS	NS	NS
- Rechaza hospitalización	n (%)	3 (12,0)	31 (19,0)	1 (5,9)	NS	NS	NS
- Alta a domicilio	n (%)	12 (48,0)	26 (16,0)	3 (17,6)	0,0007	NS	NS
Previsión							
- Fonasa	n (%)	13 (52,0)	107 (65,6)	13 (76,5)	NS	NS	NS

En relación a la función renal en los DM2, el promedio de la VFG fue de $72,8 \pm 37,9$ ml/min. Casi un tercio de los pacientes tenían menos de 60 ml/min. El 12% de los pacientes menores de 65 años y 34% de los mayores de 65 años tenía una VFG menor a 60 ml/min.

Respecto a la terapia antidiabética, 60% de los pacientes con DM2 (123 pacientes) usaba fármacos ADO exclusivamente (en monoterapia o en asociación con otros ADO), 28% (57 pacientes) usaba insulina exclusivamente y 10,7% (22 pacientes) usaba una asociación de insulina y ADO.

Las sulfonilureas (SU), en monoterapia o asociadas con otro ADO o insulina, estuvieron presentes en 60,9% de los casos, siendo la glibenclamida la más usada (97,6%). La metformina como monoterapia o en asociación con sulfonilureas estaba presente en 40,9% de los casos. En DM2 hubo 6 casos de HG relacionados con el uso exclusivo de metformina, 4 de los cuales no presentaron compromiso de conciencia y 1 ocurrió en un paciente con VFG de 36 ml/min. La

insulina basal o basal bolos como terapia exclusiva estaba presente en 27,8% de los eventos de HG y combinada con 1 o 2 ADO en 10,7%. No hubo diferencias significativas en el uso de fármacos en diversos grupos etarios. Tampoco hubo diferencias significativas entre HbA1c, glicemia de ingreso y los distintos esquemas de tratamiento. Al analizar función renal y tipos de fármacos utilizados, no encontramos diferencias significativas. El 49% de los pacientes con enfermedad renal moderada a grave estaba siendo tratado con glibenclamida.

En DM2, la glibenclamida sola o en asociación con insulina u otro ADO estuvo presente en 66% de las hospitalizaciones, mientras que la insulina sola o combinada fue reportada en 26%. Las hipoglicemias relacionadas con SU sola o combinada con insulina u otro ADO causaron más hospitalizaciones que las asociadas con cualquier otro esquema antidiabético en el que la SU no estuvo presente (90,2% vs 61,4%, $p = 0,001$).

El 12% de las HG severas fueron presentadas por pacientes no diabéticos. Tenían edades inter-

Tabla 3. Comorbilidades presentes en pacientes no diabéticos con HG

	n = 31	%
Bypass gástrico	5	16,1
Enfermedad renal crónica	5	16,1
Resistencia insulínica	5	16,1
Alcoholismo	3	9,7
Neoplasias	3	9,7
Disminución de ingesta	3	9,7
Hipotiroidismo	2	6,5
Embarazo	2	6,5
Insulinoma	1	3,2
Demencia	1	3,2
Daño hepático crónico	1	3,2
Uso de levofloxacino	1	3,2

medias entre los DM1 y DM2, y 71% eran mujeres. Los niveles de glicemia capilar al ingreso no diferían significativamente respecto de los pacientes con DM ni tampoco se hospitalizaron más que estos. Los pacientes sin DM tenían mejor función renal que los DM. El 77% no usaba fármacos potencialmente hipoglicemiantes. Hubo un caso de uso de insulina con fines suicidas y 6 usuarios de ADO (5 usaban metformina por resistencia a la insulina o hiperinsulinismo y 1 paciente usaba clorpropamida por diabetes insípida). En la Tabla 3 se consignan las principales comorbilidades que pudieran tener relación con el evento de HG.

Discusión

La incidencia de HG fue menor a la reportada en otros estudios⁸⁻¹⁰. Lo anterior pudiera ser explicado por una falta probable de registros (dada la naturaleza del estudio) y el hecho de que los pacientes con previsión Fonasa cuenten con centros de la red pública cercanos al nuestro para su atención de emergencia. Sin embargo, cabe destacar que mientras un tercio de todos los pacientes atendidos en el servicio de urgencia pertenecían a Fonasa, este porcentaje fue el doble en las consultas por HG.

En nuestro estudio, el principal grupo de

diabéticos que consultaron por HG severa eran DM2 (responsables de 81% de consultas). Estos pacientes pertenecían a un grupo más añoso, con nivel promedio de HbA1c de 6,4 mg/dl y glicemia capilar al momento de la primera atención de 45,5 mg/dl. El 59,5% usaba algún tipo de ADO, 28% insulina y 11% insulina asociada a ADO. Esto difiere de otras series, en que el mayor porcentaje de pacientes DM2 que consultan por HG son usuarios de insulina⁴. Una explicación de esta diferencia pudiera ser que los pacientes con insulino terapia reciben más instrucción en cómo tratar las HG ambulatoriamente. Por otro lado, cabe destacar que en Chile y gran parte del mundo, aproximadamente un tercio de los pacientes DM2 es tratado con SU^{11,12}. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en países desarrollados, en Chile casi la totalidad de este tipo de fármacos es glibenclamida, que tiene un riesgo de hipoglicemia de hasta 83% más que las otras SU¹²⁻¹⁵.

Otro aspecto interesante fue encontrar a la metformina como fármaco único asociado a HG, destacando que la mayoría de los casos sin compromiso de conciencia se encontraba en este grupo y que algunos de los eventos podrían atribuirse a otros factores causales.

En nuestra serie se observa que los pacientes mayores de 65 años presentaban mayoritariamente una HbA1c inferior a 7% y que aun era más baja en sujetos con mayor edad. Desconocemos la prevalencia de anemia ferropénica que pudiera estar alterando los resultados de la HbA1c, pero se sabe que afecta principalmente a niños y a mujeres en edad fértil¹⁶, población minoritaria en nuestro estudio. Respecto a la diálisis, presente en 7 casos y que pudiera alterar la confiabilidad en la HbA1c, hay estudios que demuestran que la HbA1c sigue siendo una medida de control adecuada¹⁵. Existe evidencia que demuestra que niveles tan estrictos de control metabólico están relacionados con HG y no son aconsejables en pacientes con alto riesgo de presentarlas como los adultos mayores^{18,19}. Casi 80% de todos los ingresos por HG severa fueron en pacientes mayores de 65 años. En estos pacientes hubo un elevado empleo de glibenclamida como monoterapia o asociada, a pesar de la evidencia que desaconseja su uso en este grupo etario. Otro aspecto destacable es que los pacientes mayores de 65 años tienen peor función renal, lo que se asocia a mayor riesgo para HG. No se aprecia una reducción en el uso de fármacos antidiabéticos

asociados a mayor riesgo de HG en pacientes mayores con disfunción renal. La gran mayoría de estos pacientes requirió hospitalización y asistencia en unidades críticas, lo que ha demostrado un significativo impacto financiero en los sistemas de salud^{9,10,20}. En nuestro estudio hubo un importante número de pacientes pertenecientes a Fonasa, lo que puede significar un elevado costo en nuestra salud pública.

Respecto a los casos de hipoglicemia en pacientes sin DM hay un mayor número que lo descrito en otros estudios (6 y 3% respectivamente)^{21,22}, destacando el antecedente de *bypass* gástrico y estados patológicos que pudieran estar relacionados con baja ingesta o desnutrición.

Limitaciones

Es un estudio en un único centro. Al ser un estudio retrospectivo, y de revisión de fichas electrónicas, no se conoce la causa subyacente de la hipoglicemia. Tampoco se conoce la información de eventos de hipoglicemia (sintomáticos o no) previos a la consulta en el servicio de urgencia. Respecto al tratamiento, solo se consigna el uso de ampollas de solución glucosada a 30%, pero no la cantidad empleada. No se precisó el grado de compromiso de conciencia presente al ingreso. No se investigó la hospitalización asociada al evento de HG.

Fortalezas

Este estudio da información de la frecuencia de hipoglicemia grave que ingresa a un servicio de urgencia de una institución privada de salud. Sin embargo, la principal composición de pacientes consultantes son beneficiarios del sistema público de salud de Chile (Fonasa), por lo que no habría un sesgo de la previsión de salud. Aporta, además, información acerca del control metabólico de los pacientes ingresados por HG, destacando que la mayoría tenía un control más estricto de lo que recomiendan las guías y consensos²³.

Conclusiones

Las consultas por HG severa en un servicio de urgencia son mayoritariamente de pacientes con DM2, adultos mayores, con un control metabólico por debajo de las recomendaciones y con función renal reducida. Son usuarios de sulfonilureas solas

o asociadas, las que no son recomendadas en esta población por su alto riesgo de hipoglicemias. La mayoría de estas consultas termina en una hospitalización en una unidad de paciente crítico, lo que implica un significativo costo para el sistema de salud. Estos hallazgos obligan al clínico a ajustar el tratamiento y las metas terapéuticas en los grupos de pacientes con riesgo de hipoglicemias, especialmente en las personas de la tercera edad, que es un grupo creciente en nuestra población. Se debe enfatizar en el logro de metas glicémicas ajustadas al paciente y terapias antidiabéticas eficientes y seguras, lo que nos obliga a mantener una atención personalizada en todos los pacientes, apoyándonos en las guías clínicas y en la evidencia científica. Otro aspecto destacable es que, dentro del escaso número de pacientes no diabéticos que presentaron una hipoglicemia, surge la cirugía bariátrica como comorbilidad potencialmente causal, además de aquellas condiciones o enfermedades asociadas a la desnutrición. Este hallazgo obliga a poner atención en esta problemática dado el aumento de este tipo de intervenciones quirúrgicas.

Referencias

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *NEJM* 1993; 329: 977-86.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
3. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1902-12.
4. Leese G, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, et al. DARTS/MEMO Collaboration. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care* 2003; 26: 1176-80.
5. Cryer P, Axelrod L, Grossman A, Heller S, Montori V, Seaquist E, et al. Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (3): 709-28.

6. Murad M, Coto-Yglesias F, Wang A, Sheidaee N, Mullan R, Elamin M, et al. Clinical review: drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (3): 741-5.
7. Service FJ, Thompson G, Service F, Andrews J, Collazo-Clavell M, Lloyd R. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005; 353 (3): 249-54.
8. Krnacova V, Kubena A, Macek K, Bezdek M, Smahelova A, Vlcek J. Severe hypoglycaemia requiring the assistance of emergency medical services-frequency, causes and symptoms. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012; 156 (3): 271-7.
9. Barranco R, Gómez-Peralta F, Abreu C, Delgado M, Palomares R, Romero F, et al. Incidence and care-related costs of severe hypoglycaemia requiring emergency treatment in Andalusia (Spain): the PAUEPAD Project. *Diabetic Medicine* 2015; 32: 1520-26.
10. Parsaik A, Carter R, Pattan V, Myers L, Hamit K, Smith S, et al. Population-based study of severe hypoglycemia requiring emergency medical service assistance reveals unique findings. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 1: 65-72.
11. Chile. Ministerio de Salud. Evaluación de las características y cambios en el tratamiento de la diabetes en la población general chilena. ENS 2003 y ENS 2009-10. Santiago: MINSAL, disponible en: <http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/Informecoberturaefectivadiabetes.pdf> [consultado el 23 de diciembre de 2016].
12. Castro R, Estrada L, Goetz L. Evaluación de la prescripción de glibenclamida en diabéticos tipo 2. *Rev SALUD UIS [Internet]* 2017; 49 (491): 9-15. Available from: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v49n1-2017001>.
13. Gangji A, Cukierman T, Gerstein H, Goldsmith C, Clase C. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007; 30 (2): 389-94.
14. Simpson S, Lee J, Choi S, Abdelmoneim A, Feathetstone T. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology* 2015; 3 (1): 43-51.
15. Palmer S, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson D, Tonell M, Craig J, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316 (3): 313-24.
16. World Health Organization, Center for Disease Control and Prevention Atlanta. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005, WHO Global Database on Anaemia. Geneva, World Health Organization, 2008.
17. López G, Sanzana MG, Durruty P, Sanhueza M, Flores F, Alvo M, et al. Glycosylated hemoglobin and fructosamine as markers of metabolic control among diabetic patients on hemodialysis. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 2013; 6 (2): 50-4.
18. Kirkman M, Briscoe V, Clark N, Florez H, Haas L, Halter J, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012; 35: 2650-64.
19. Pogach L, Tseng C, Maney M, Aron D. A Proposal for an out-of-range glycemic population health safety measure for older adults with diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40: 518-25.
20. Veronese G, Marchesini G, Forlari G, Saragoni S, Degli Esposti L, Centis E, et al. Costs associated with emergency care and hospitalization for severe hypoglycemia. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2016; 26 (4): 345-51.
21. Holstein A, Plaschke A, Vogel M, Egberts E. Prehospital management of diabetic emergencies-a population-based intervention study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 610-5.
22. Socransky S, Pirralo R, Rubin J. Out-of-hospital treatment of hypoglycemia: refusal of transport and patient outcome. *Acad Emerg Med* 1998; 5: 1080-5.
23. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl. 1): S48-S56.