PREVALENCIA DE LA HIPOGLUCEMIA EN POBLACIÓN CON DM2 Y TERAPIA CON INSULINA. REVISIÓN SISTEMÁTICA

INVESTIGADORES

Diana Marcela Vargas Gamboa

Arley Pino Muñoz

Johana Sefair Jimenez

ASESOR Y TUTOR METODOLÓGICO

Anacaona Martínez Del Valle MD MsC MBA

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

UNIVERSIDAD CES

Facultad de Medicina

Especialización en Epidemiología

Bogotá D.C, noviembre 2021

PREVALENCIA DE LA HIPOGLUCEMIA EN POBLACIÓN CON DM2 Y TERAPIA CON INSULINA. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Trabajo de grado para optar por el título de

ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA presentador por:

Diana Marcela Vargas Gamboa

dianamarc.vargas@urosario.edu.co

Arley Pino Muñoz

apinom@unal.edu.co

Johana Sefair Jimenez

johana.sefair@urosario.edu.co

Asesor:

Anacaona Martínez Del Valle MD MsC MBA

anmartinez@ces.edu.co

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

UNIVERSIDAD CES

Facultad de Medicina

Especialización en Epidemiología

Bogotá D.C, noviembre 2021

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético de este, en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

TABLA DE CONTENIDO

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA 8
1.1 Planteamiento del problema 8
1.2 Justificación del problema 10
1.3 Pregunta de investigación 11
2. ANTECEDENTES 12
2.1 Epidemiología de la diabetes 12
2.1.1 Prevalencia e incidencia 12
2.1.2 Clasificación de la Diabetes Mellitus 13
2.2 Insulinas 15
2.2.1 Insulinas basales 17
2.2.2 Insulinas de acción corta o rápida 17
2.2.3 Insulinas premezcladas 18
2.3 Antecedentes de la revisión 20
3. OBJETIVOS 22
3.1 Objetivo General 22
3.2 Objetivos Específicos 22
4. METODOLOGÍA 23
4.1 Protocolo y registro 23
4.2 Población 23
4.2.1 Población de estudio 23
4.3 Criterios de inclusión 24
4.4 Criterios de exclusión 24
4.5 Contexto 24
4.5 Estrategia de la búsqueda 24
4.6 Evaluación de la calidad metodológica 25
4.8 Extracción de datos 25
4.9 Presentación de los datos 25
5. CONSIDERACIONES ÉTICAS 26
6. RESULTADOS 27
7. DISCUSIÓN 39

8. CONCLUSIONES 43

ANEXOS 44

Anexo 1. Cambio de definiciones en el tiempo de la hipoglucemia según la American Diabetes Association. 44

Anexo 2. Ecuaciones de búsqueda utilizadas en las bases de datos. 47

Anexo 3. Modelo de variables de interés de los artículos seleccionados 51

Anexo 4. Artículos excluidos 53

Bibliografía 57

Tabla de ilustraciones

Ilustración 1 Prevalencia de diabetes en adultos (20-79 años) en regiones de la FID, prevalencia comparativa de diabetes ajustado por edad. Tomado de International Diabetes Federation. 2021(14) 12

Ilustración 2 . Población con DM en Colombia entre el 1° de julio de 2019 y 30 de junio de 2020. Gráfico de elaboración propia con Información tomada de (16) 13

Ilustración 3 Clasificación de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Gráfico de elaboración propia con información tomada de (16) 14

Ilustración 4 Descubrimiento de la insulina. Elaboración propia con información tomada de (23) (24) 16

Ilustración 5 Estructura de la insulina. Tomado sin modificaciones de (26). 16

Ilustración 6 Fisiología de la insulina. Tomado sin modificaciones de (25) 17

Ilustración 7 Consecuencias fisiopatológicas cardiovasculares de la hipoglucemia. Tomado sin modificaciones de (30). CRP:C-reactive protein. VEGF: Vascular endotelial growth factor. IL-6: interleukin 6 18

Ilustración 8. Diagrama de flujo de selección de artículos 27

Ilustración 9 Ubicación geográfica de los artículos incluidos 28

Índice de tablas

Tabla 1. Características de las publicaciones incluidas 29

Tabla 2. Características clínicas y de tratamiento farmacológico de las poblaciones incluidas en los artículos. 34

Tabla 3. Resultado en prevalencia de hipoglucemias y definiciones utilizadas 35

Tabla 4. Resultados de la lista de chequeo STROBE para el total de los artículos incluidos. 36

Tabla 5. Resultados evaluación de la calidad metodológica 38

RESUMEN

Introducción: la diabetes es una patología que año tras año aumenta de manera importante, genera un gasto relevante para los diferentes sistemas de salud a nivel regional y global. Dentro de las líneas de tratamiento se encuentra la insulina, actualmente incluida dentro del plan de beneficios en salud para Colombia, sin embargo, su uso y adherencia se puede ver afectado por eventos adversos como lo son los episodios de hipoglucemia.

Objetivo: Investigar la prevalencia de eventos hipoglucémicos en población Latinoamérica con DM2 y el uso de insulina, analizando factores de riesgo y las definiciones de hipoglucemia utilizadas dentro de cada uno de los artículos.

Métodos: se realizó una revisión sistemática de la literatura de estudios observacionales retrospectivos que evaluara las tasas de cualquier tipo de hipoglucemia en población con DM2 y el uso de insulina.

Resultados: Cinco estudios con población proveniente de Argentina, Brasil, Colombia, Paraguay y México coincidieron con los criterios de inclusión y se incluyeron en la revisión sistemática. Dentro de los análisis del tratamiento insulínico se encuentra uso de insulinas humanas y análogos, de acción prolongada y de acción rápida. Los resultados entre las prevalencias oscilaron entre 3,1% y 43,6% siendo menor este porcentaje en el ámbito hospitalario respecto a los artículos que analizaron el contexto ambulatorio.

Conclusiones: A pesar de la heterogeneidad de los resultados ente las tasas de hipoglucemia en población con DM2 y el uso de insulina, se destaca las diferencias entre la atención ambulatorio y hospitalaria. Dentro de los factores de riesgo reportados en la literatura para estos eventos, consideramos la vulnerabilidad social como un factor relevante para tener en cuenta en futuras investigaciones.

Palabras clave: Prevalencia; Diabetes Mellitus tipo 2; Terapia con Insulina; Revisión sistemática

ABSTRACT

Introduction: diabetes is a pathology that year after year increases significantly, generating a relevant expense for the different health systems at regional and global levels. Among the lines of treatment is insulin, currently included in the health benefits plan for Colombia, however, its use and adherence can be affected by adverse events such as episodes of hypoglycemia.

Objective: To investigate the prevalence of hypoglycemic events in the Latin American population with DM2 and the use of insulin, analyzing risk factors and the definitions of hypoglycemia used within each of the articles.

Methods: A systematic review of the literature of retrospective observational studies were carried out that evaluated the rates of any type of hypoglycemia in the population with DM2 and the use of insulin.

Results: Five studies with populations from Argentina, Brazil, Colombia, Paraguay, and México met the inclusion criteria and were included in the systematic review. The analysis of insulin treatment included the use of human insulins and analogs, long-acting and rapid-acting insulins. The results of the prevalences ranged from 3.1% to 43.6%, this percentage is lower in the hospital setting compared to the articles that analyzed the outpatient setting.

Conclusions: Despite the heterogeneity of the results between the rates of hypoglycemia in the population with DM2 and the use of insulin, the differences between outpatient and hospital care stand out. Among the risk factors reported in the literature for these events, we consider social vulnerability a relevant factor in future research.
.

Keywords: Prevalence; Hypoglycemia; Type 2 Diabetes Mellitus; Insulin therapy; Systematic review.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

Según la proyección de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) para el año 2030, se estima que habrá 578 millones de adultos con diabetes y 700 millones para el año 2045(1). Adicionalmente, la diabetes tipo 2 se considera un problema de salud pública global. La prevalencia a nivel mundial ha incrementado de 4,7% en 1980 a 8,5% para 2014(2). En Colombia se sabe que entre el 7 y 9% de la población adulta tiene diabetes tipo 2, es decir en el país hay aproximadamente 2 millones de personas con diabetes, de las cuales casi la mitad desconoce su condición(3).

La diabetes tipo 2 impone una carga global económica considerable para los sistemas de salud (4), esta condición se relaciona con niveles altos de glucosa en sangre, resistencia a la insulina o un déficit de la producción de esta hormona. Es la más frecuente en población adulta y representa del 85% al 90% de los casos (5).

Usualmente es inducida por fármacos antidiabéticos tanto orales como inyectables, entre ellos, la insulina (6). A pesar del impacto en la seguridad del paciente es un evento que se puede prevenir, El temor a experimentar este tipo de eventos puede llegar a comprometer el autocontrol de la diabetes y alterar actividades cotidianas como el conducir, el rendimiento laboral y actividades de ocio (7).

Para el sistema de salud colombiano, las hipoglucemias representan un valor considerable, una hipoglucemia severa está alrededor de 2.2 veces el valor de la UPC (Unidad de pago por capitación), a diferencia de un evento hipoglucémico moderado cuesta 0.5 del valor de una UPC. En el ámbito hospitalario una hospitalización tiene un costo aproximado de una UPC. La atención por los servicios de urgencias ronda el 20% de una UPC. Para los dos tipos de hipoglucemia y sus complicaciones, se calcula un costo anual de USD 562.474 para cerca de 1000 pacientes (8).

Lamentablemente este problema no se puede evidenciar en las fases experimentales de los estudios clínicos aleatorizados. Un estudio no intervencionista que evaluó la incidencia de la hipoglucemia en 451 pacientes colombianos diabéticos tipo 2 tratados con insulina concluyó que se informan tasas más altas de hipoglucemia tras un entrenamiento sobre identificación de síntomas de hipoglucemia a los pacientes incluidos comparándolo con la información previa antes de ser educados. Para la hipoglucemia grave (9,5 *Vs.* 3,5; p = 0,040) y para cualquier tipo de hipoglucemia (28,1 *Vs.* 24,6; p = 0,127) (9).

En revisiones preliminares no se encuentran publicaciones que aborden la prevalencia de eventos hipoglucémicos de pacientes diabéticos en Latinoamérica, las condiciones propias de sistemas de salud fuera del contexto latinoamericano pueden no ser extrapolables. Es por eso relevante llevar a cabo este tipo de

investigación que busque reunir la evidencia disponible relacionada a esta complicación, mostrando su importancia a todo el personal de salud y finalmente buscar una atención adecuada de pacientes que conviven con esta condición de diabetes tipo 2, tal como lo describen las guías internacionales (10).

1.2 Justificación del problema

La hipoglucemia es uno de los efectos adversos que se presentan con mayor frecuencia asociado al uso de insulina. Actualmente se dispone de múltiples terapias antidiabéticas que presentan un menor riesgo de eventos de hipoglucemia, sin embargo, por la historia natural de la enfermedad y el objetivo de prevenir complicaciones micro y macrovasculares el uso de insulina en muchos casos es inevitable (9).

Realizar una revisión sistemática a nivel Latinoamérica permitiría delimitar la magnitud de este problema reuniendo toda la evidencia disponible que ha sido publicada en los últimos años y teniendo en cuenta la prevalencia de la hipoglucemia en esta región. Entendiendo la gran variedad de países que la conforman se destacan diferencias entre las definiciones de estos eventos, factores de riesgo propios de la población y disponibilidad de insulinas para su tratamiento.

Dentro de la búsqueda realizada preliminarmente no se encuentra que exista una revisión sistemática que responda a nuestra pregunta de investigación o inclusive evidencie el problema del subreporte. El nivel de evidencia de una revisión sistemática podría apoyar a diferentes actores del sistema de salud en la toma de decisiones y unificar conceptos asociados a la clasificación, identificación y factores de riesgo propios de la población latinoamericana. Muchas veces estos mensajes no llegan a los actores encargados de la atención primaria del paciente diabético, o inclusive a los investigadores que abordan esta problemática. El fin último de esta investigación busca socializar con ellos los resultados encontrados para lograr una mejor atención y énfasis en la educación del paciente.

1.3 Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con terapia insulínica en Latinoamérica?

Condición	**Indicador epidemiológico**	**Población**	**Contexto/Ubicación**
Hipoglucemia	Prevalencia	Mayores de 18 años con diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2 con tratamiento de insulina.	Latinoamérica

2. ANTECEDENTES

2.1 Epidemiología de la diabetes

2.1.1 Prevalencia e incidencia

Actualmente y según la Organización Mundial de la Salud hay 422 millones de personas con diabetes, todos los países tienen una proyección de aumento en sus prevalencias, sin embargo, los de menores ingresos puede ser mayor este aumento, debido a las inequidades y falta de acceso a los servicios en salud, lo que dificulta una detección a tiempo, educación en síntomas relacionados a la enfermedad entendiendo que hay una proporción importante de pacientes sin diagnosticar (11).

A nivel latinoamericano 12 de los 21 países que integran la región tienen una prevalencia mayor al promedio global (8.3%) y como se puede ver en la gráfica, la prevalencia para el año 2019 según el IDF fue de 8,5% con una proyección para los años 2030 y 2045 de 9,5% y 9,9% respectivamente. (12)

A nivel global Brasil y México se encuentran dentro de los 10 países (clasificación 5 y 6 respectivamente) con el mayor número de personas con diabetes (13).

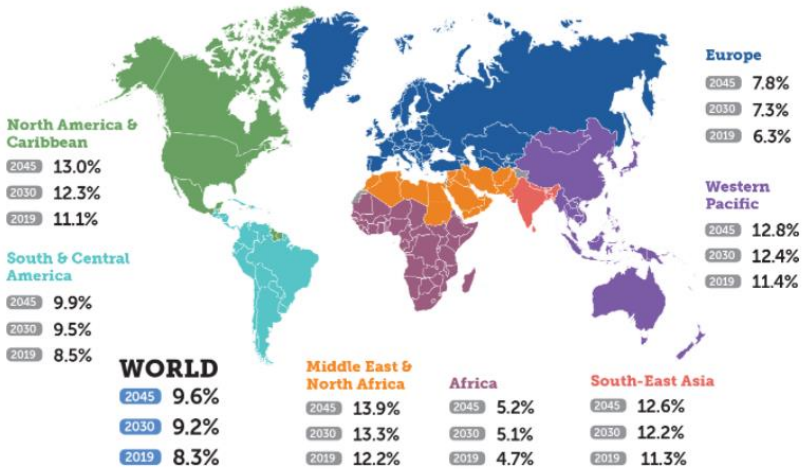


Ilustración 1 Prevalencia de diabetes en adultos (20-79 años) en regiones de la FID, prevalencia comparativa de diabetes ajustado por edad. Tomado de International Diabetes Federation. 2021(14)

Para Colombia la situación es poco alentadora. A pesar de contar con un sistema de salud que ha trabajado por la cobertura y equidad en sus regímenes contributivo y subsidiado, logrando tener uno de los gastos de bolsillo más bajos de la región (15), lo cual refleja la alta carga financiera para el sistema, aun así las cifras

presentadas por cuenta de alto costo en su más reciente informe no reflejan el mejor panorama (16).

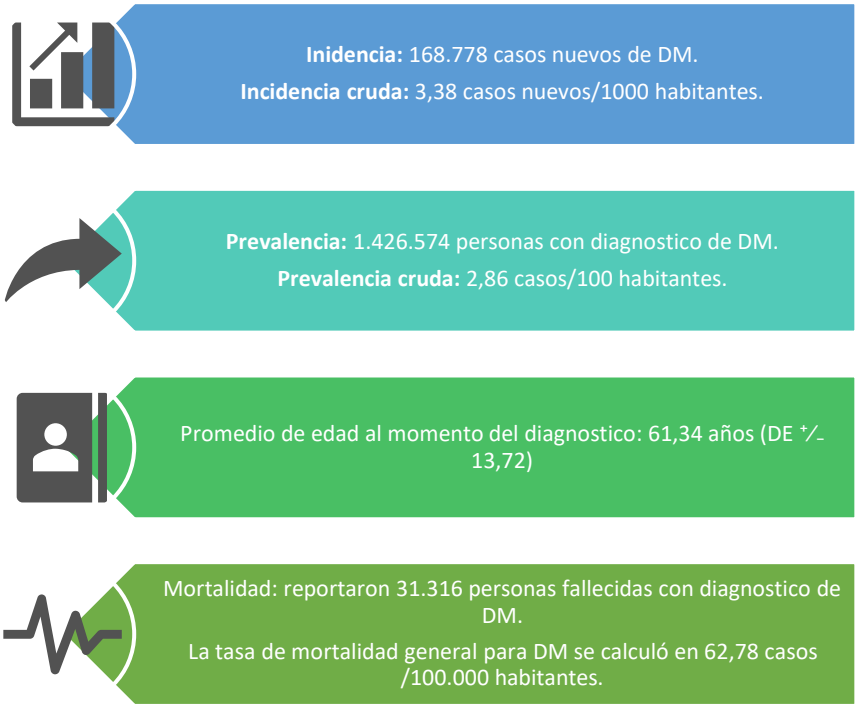


Ilustración 2 . Población con DM en Colombia entre el 1° de julio de 2019 y 30 de junio de 2020. Gráfico de elaboración propia con Información tomada de (16)

DM: Diabetes mellitus, DE: Desviación estándar.

2.1.2 Clasificación de la Diabetes Mellitus

Como se mencionó inicialmente la diabetes es una enfermedad crónica desencadenada por niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia) generados por la ineficiencia de la insulina endógena o porque no hay ningún tipo de producción de esta hormona producida en el páncreas, que es fundamental para la producción de energía y es indispensable para el metabolismo de las proteínas y grasas (12).

Según la *American Diabetes Association*, la diabetes puede ser clasificada en las siguientes cuatro categorías:

a. Diabetes Tipo 1

Se presenta debido a la destrucción inmunológica de las células β del páncreas, responsables de la producción de insulina, por lo que requiere administración exógena diaria de esta hormona. A pesar de que se puede presentar a cualquier edad, es mucho más frecuente en niños y adolescentes. (17), las causas aún no

son claras por lo que no se puede prevenir. Dentro de los síntomas que pueden aparecer de forma repentina están: poliuria, incremento de la sed (polidipsia), hambre constante (polifagia), pérdida inexplicable de peso, trastornos de la visión y cansancio (18).

b. Diabetes Tipo 2

Teniendo en cuenta la fisiopatología de la DM2, el aumento de la prevalencia a nivel mundial y el impacto en la carga económica para los diferentes sistemas de salud es importante tener en cuenta los riesgos a nivel de complicaciones a mediano y largo plazo que ésta genera ya que es el tipo de diabetes más frecuente en la población.

La fase inicial de la DM2 suele ser asintomática, lo que hace que su diagnóstico se dé años después y es una de las causas por las cuales se generan desarrollos prematuros de las formas más severas de la DM2. Existe evidencia que demuestra que el abordaje temprano retrasa de manera importante complicaciones relacionadas con el mal control de la enfermedad (19). Es considerada una patología crónica y a la vez un factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y accidente vascular cerebral (20).

En la siguiente ilustración se presentan las principales complicaciones generadas por la DM2 que impactan negativamente la calidad de vida de los pacientes y la esperanza de vida.

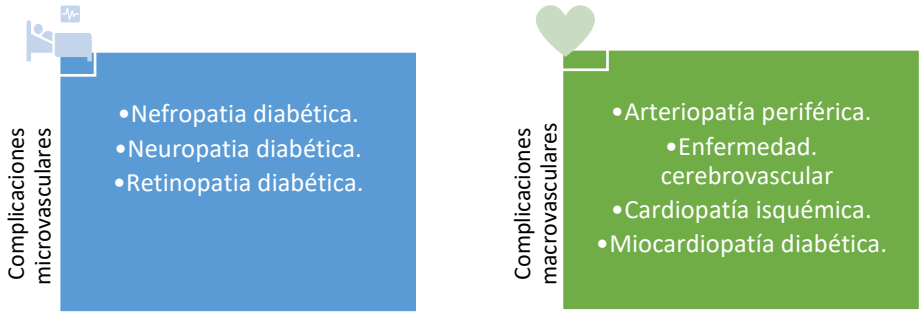


Ilustración 3 Clasificación de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. Gráfico de elaboración propia con información tomada de (16)

La diabetes tipo 2 tiene un alto componente prevenible, claramente factores como sobrepeso, sedentarismo, una dieta sana puede contribuir a disminuir los casos incidentes en todas las regiones.

c. Otros tipos de diabetes por otras causas

Dentro de esta clasificación se encuentran síndromes de diabetes monogénicos (diabetes neonatal y diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes), algunas enfermedades del páncreas como fibrosis quística y pancreatitis, también enfermedades inducidas por fármacos como glucocorticoides.

d. Diabetes gestacional

Este tipo de diabetes es diagnosticado durante el segundo o tercer trimestre del embarazo que no se presentaba antes de la gestación (17).

2.2 Insulinas

Durante este año se conmemora los 100 años de la invención de la insulina, este hecho sin duda transformó el manejo de la diabetes mellitus tipo 2.

Antes de contar con una forma sintética de insulina, los tratamientos para controlar la diabetes consistían en tratamientos con opio o intervenciones dietéticas, basados en la suplencia con raciones extra y así compensar el deterioro a nivel endocrinológico y metabólico. Uno de los médicos que implementaba esta estrategia era el médico de origen francés Pierre Adolphe Piorry (1794-1879) (21). Algunos colegas notaron que el ayuno mejoraba los síntomas clínicos de la diabetes, en el siguiente esquema de manera resumida se mencionan datos relevantes que llevaron a la invención de la insulina (22).

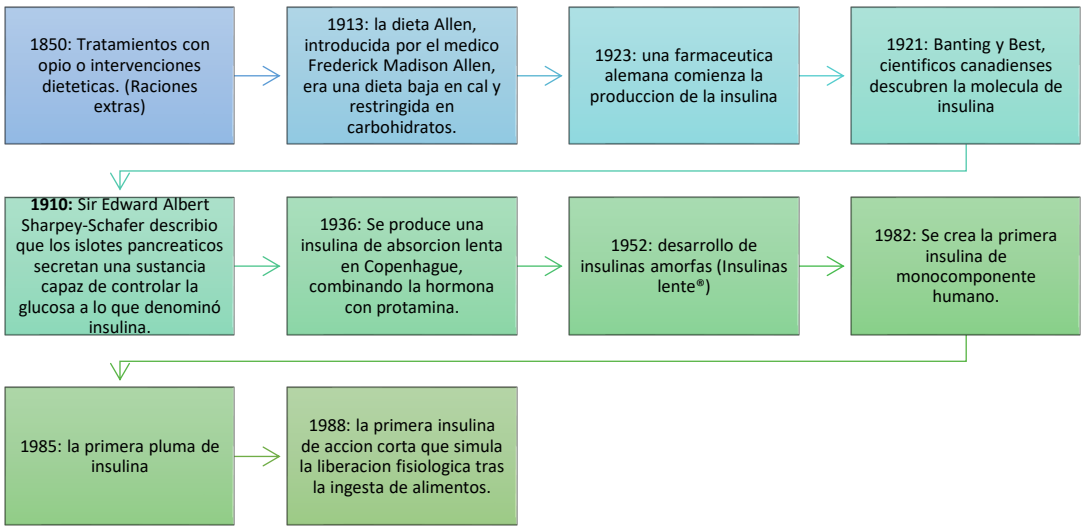


Ilustración 4 Descubrimiento de la insulina. Elaboración propia con información tomada de (23) (24)

La insulina como se ve en la gráfica es un polipéptido conformado por dos cadenas de 30 y 21 aminoácidos unidas por puentes disulfuro. En las células β de los islotes de Langerhans del páncreas se sintetiza la insulina a partir de un precursor denominado proinsulina (25).

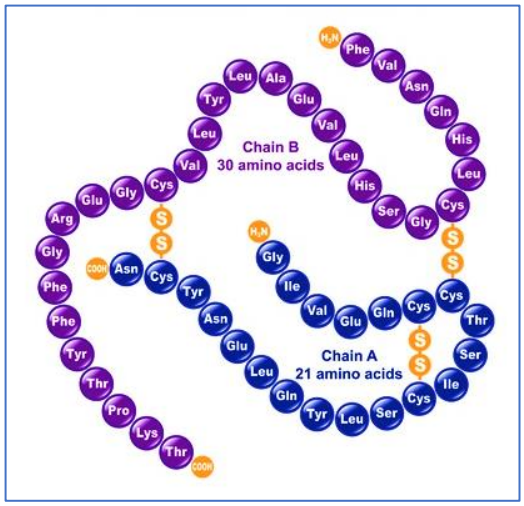


Ilustración 5 Estructura de la insulina. Tomado sin modificaciones de (26).

La secreción endógena de insulina tiene dos componentes, uno basal y otro que se desencadena tras la hiperglucemia generada por la ingesta oral de alimentos.

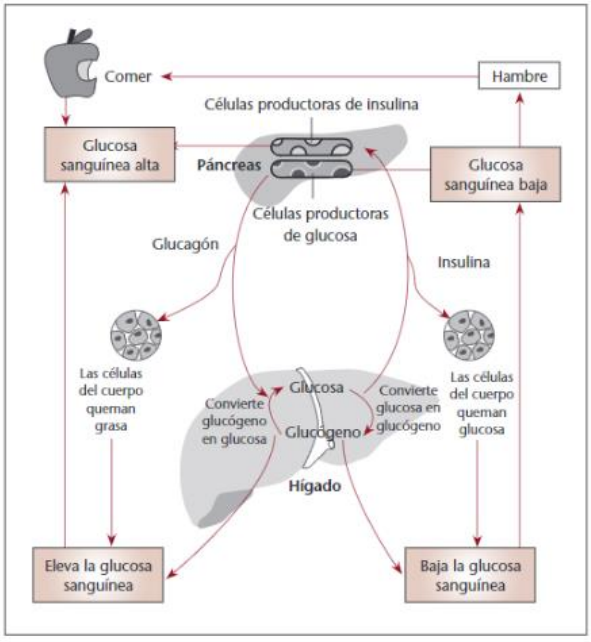


Ilustración 6 Fisiología de la insulina. Tomado sin modificaciones de (25)

La evolución de las insulinas no se ha detenido, actualmente se cuenta con una variedad importante de estos análogos de insulina de acción lenta y ultralenta, para efecto posprandial, insulinas de acción corta o rápida, incluso combinaciones en un mismo dispositivo de insulina basal con agonistas del GLP-1. A continuación se menciona los tipos de insulinas actuales.

2.2.1 Insulinas basales

- Insulina NPH: Presenta un pico de acción máxima entre las 4 y 6 horas. Su acción puede lograr las 12 horas. Administración 1 o 2 veces al día.
- Insulina Detemir: es un análogo de insulina que puede disminuir los valores de glicemia hasta por 24 horas. Se puede utilizar 1 o 2 veces al día, depende de las unidades que se administren de manera diaria.
- Insulina Glargina U100: es un análogo de insulina con un inicio de acción más lento y un perfil más estable que insulina NPH, con una duración entre 18 y 24 horas. Se debe administrar una vez al día a la misma hora.
- Insulina Degludec: análogo de insulina denominado de segunda generación, cuenta con una acción de hasta 42 horas lo cual impacta de manera importante los episodios de hipoglucemia al ser más predecible y no presentar picos como sus antecesores.
- Insulina Glargina U300: es una formulación concentrada, lo cual brinda un perfil más estable y prolongado que insulina glargina U100 (27).

Las insulinas basales no tienen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a eficacia en reducción de HbA_{1c}, en los últimos años la innovación en la generación de nuevas y mejores insulinas está orientado en tener terapias con mayor seguridad y lograr la reducción de los eventos hipoglucémicos que garanticen una mejor adherencia y por ende lograr los objetivos glucémicos.

2.2.2 Insulinas de acción corta o rápida

las insulinas de acción rápida simulan la fase aguda de secreción pancreática. Tienen un pico máximo de 30 a 90 minutos con un inicio de acción a los 15 minutos tras inyección subcutánea y una vida media de 4 a 6 horas. Actualmente se dispone de tres insulinas en el mercado:

- Insulina Lispro: introducida en el mercado en 1996, comercialmente se conoce como Humalog®. Estructuralmente tiene una inversión en las

posiciones 28 -29 (prolina y lisina respectivamente) de la cadena B de la insulina.

- Insulina Asparta: en la cadena B tiene un reemplazo en la posición 28 de la prolina por acido aspártico. Se comercializa bajo el nombre de NovoRapid® y FIASP® formulada con nicotinamida (Vitamina B3) y L-arginina lo que resulta en una absorción inicial y, por tanto, un inicio de acción en 5 minutos (28).
- Insulina Glulisina: es sintetizada por el reemplazo de la posición 3 de la asparagina por lisina y la lisina de la posición 29 por acido glutámico de la cadena B de la insulina. En el mercado se encuentra como Apidra® (29).

2.2.3 Insulinas premezcladas

Las insulinas en forma de premezcla contienen una insulina basal o de acción intermedia con un análogo de acción corta. El objetivo es simular un esquema intensivo de insulina con dos a tres inyecciones diarias según criterio médico. Este tipo de mezclas no están disponibles en todos los países y se comercializan como Humalog Mix® 25 y Mix 50, NovoMix® 30/70, 50/50 o 70/30 (29).

HIPOGLUCEMIA GENERADA POR EL TRATAMIENTO CON INSULINAS

De manera fisiológica, la respuesta que se genera en el momento de un evento hipoglucémico se da mediante el aumento de la respuesta inflamatoria, disfunción endotelial, anomalías en la coagulación aumentando factores de coagulación y activación plaquetaria. A nivel cardiaco arritmias y cambios hemodinámicos.

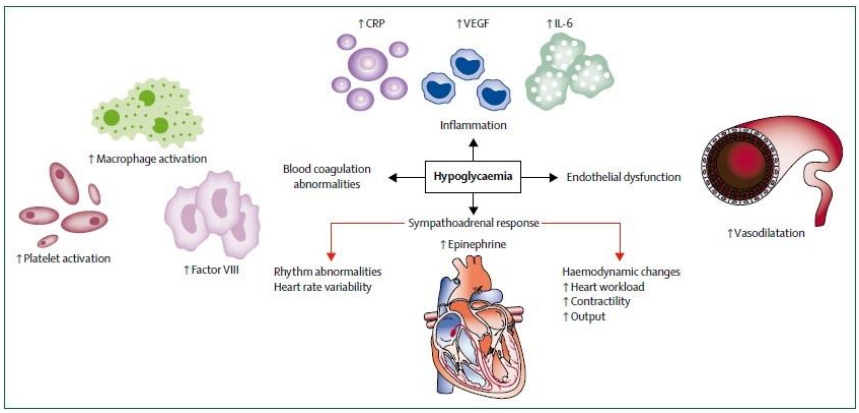


Ilustración 7 Consecuencias fisiopatológicas cardiovasculares de la hipoglucemia. Tomado sin modificaciones de (30). CRP:C-reactive protein. VEGF: Vascular endotelial growth factor. IL-6: interleukin 6

A pesar de tener una gama amplia de alternativas terapéuticas para el manejo de la diabetes tipo 2 y teniendo en cuenta que un control glucémico adecuado minimiza los riesgos de complicaciones micro y macrovasculares, en gran parte del mundo sigue siendo un reto lograr las metas glicémicas siendo una de las barreras la intensificación del tratamiento aún más cuando se llega a terapias inyectables con insulina.

La eficacia de la insulina en reducción de HbA_{1c} es bien conocida, así como los posibles eventos adversos, uno de ellos, la hipoglucemia siendo uno de los principales temores para el inicio y adherencia del tratamiento en la diabetes mellitus tipo 2. Las tasas reportadas en los diferentes estudios clínicos y de mundo real varían, una de las causas son los cambios en las definiciones puntualmente en la hipoglucemia leve (31).

Actualmente la American Diabetes Association (ADA) clasifica la hipoglucemia en tres niveles teniendo en cuenta los valores de glucosa y si el evento requiere ayuda de un tercero o el paciente lo resuelve de manera autónoma (32). Sin embargo, los niveles plasmáticos de glucosa y los síntomas neuroglucopénicos pueden variar entre los individuos. Desde 1938 se cuenta con la triada de Whipple que apoya el diagnóstico de la hipoglucemia que consiste en la sumatoria de 3 características: síntomas característicos de hipoglucemia, niveles bajos en sangre de glucosa y la recuperación o alivio inmediato de los síntomas con la ingesta de carbohidratos, lo que refleja ser un buen indicador para su correcto diagnóstico (33).

En el anexo 1, se describe las definiciones generadas por la Asociación Americana de Diabetes, (ADA por sus siglas en inglés).

Dentro de los síntomas de la hipoglucemia se pueden encontrar:

- Temblores
- Irritabilidad
- Confusión
- Taquicardia
- Hambre
- Visión borrosa
- Pesadillas
- Sudoración
- Ansiedad
- Mareos

Las causas que pueden desencadenar eventos hipoglucémicos son: (34)

- Exceso de dosis de insulina por tratamiento inapropiado o por error en la administración.
- Alteraciones en la absorción de la insulina
- Disminución en la ingesta de hidratos de carbono
- Aumento de actividad física
- Consumo de alcohol

- Insuficiencia hepática y/o renal
- Interacciones medicamentosas

Dentro de las complicaciones que genera la hipoglucemia específicamente la hipoglucemia severa, el estudio ADVANCE concluye su asociación con un mayor riesgo de eventos micro y macrovasculares y mortalidad por causas cardiovasculares y no cardiovasculares. Los mecanismos por los cuales se generan estos desenlaces se deben a la activación simpaticoadrenal, repolarización cardiaca anormal, aumento de la trombogénesis, inflamación y vasoconstricción (35).

Se encuentra que existe controversia frente a estos resultados argumentando factores de confusión en los resultados. Esta conclusión surgió por el mayor cociente de riesgo de eventos no cardiovasculares en participantes que experimentaron hipoglucemia grave en comparación con aquellos que no tuvieron hipoglucemia (36).

El estudio ACCORD que se plantea como objetivo evaluar la asociación entre hipoglucemia y mortalidad en más de 10.000 participantes también demostró un mayor riesgo de muerte entre los participantes que experimentaron al menos un episodio de hipoglucemia grave y sintomática (37).

2.3 Antecedentes de la revisión

Como se ha mencionado dentro del arsenal farmacológico para el tratamiento de la diabetes se encuentran las insulinas, la hipoglucemia es uno de los eventos adversos que genera preocupación ya que puede alterar actividades cotidianas y generar alteraciones u omisiones en la aplicación de unidades diarias. Se encuentran algunas revisiones con el objetivo de plantear estrategias a todo nivel, entendiendo que son eventos que se pueden prevenir de manera importante y la responsabilidad de las entidades prestadoras de salud en el caso de Colombia se nota y queda al descubierto falencias desde la educación en la detección mediante síntomas al paciente que inicia el tratamiento con insulina, sensibilización frente a la importancia del automonitoreo de glicemia en sangre, entendiendo que no se relaciona con los valores de HbA_{1C}, seguimiento a la correcta aplicación para evitar errores de aplicación y/o lipodistrofia. Aspectos que para el personal de la salud pueden ser claros y obvios, pero por la heterogeneidad de la población en ambos regímenes de aseguramiento en cuanto a educación, es clave soportar a los pacientes que requieren de manera exógena esta hormona fundamental.

Silbert et at., Plantean en su revisión que en muchos casos los médicos desconocen los eventos hipoglucémicos de los pacientes; en parte por que el paciente no los manifiesta, pero tampoco hay una búsqueda activa mediante preguntas directas sobre síntomas asociados a la hipoglucemia. De esta manera es imposible generar medidas que logren reducir eventos futuros, por esta razón hace un llamado al personal sanitario para fortalecer las conversaciones con el paciente y analizar los eventos que precipitaron su aparición. Así, promover estrategias centradas en el paciente, mejorando la calidad de vida y minimizando las complicaciones a corto y largo plazo. (38)

Alwafi et al., realizo una revisión sistemática con posterior metaanálisis con el objetivo de investigar la incidencia y prevalencia de la hipoglucemia en DM1 y DM2. Concluye que estas medidas epidemiológicas son altas, dado que la hipoglucemia es un evento común pero que difiere dependiendo del tipo de diabetes donde la DM1 tiene un mayor riesgo en comparación que los pacientes con DM2. Frente a la prevalencia encuentra diferencias entre los estudios auto informados y los datos extraídos de bases de registros médicos donde pudo verse afectada por la revisión individual y la capacidad del paciente para percibir los eventos hipoglucémicos. El llamado a la acción se orienta a fomentar más investigación para detectar factores de riesgo no solo con insulinas sino con ISGLT-2 y ar-GLP-1, así como desde el personal médico prestar mayor atención a los pacientes con estos eventos con mayor monitorización resaltando la educación sobre la enfermedad y los eventos asociados (39).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Analizar la información disponible a través de una revisión sistemática de la literatura identificando las prevalencias de hipoglucemia en países latinoamericanos en pacientes diabéticos tipo 2 con el uso de insulina en los últimos 10 años (2011-2021).

3.2 Objetivos Específicos

1. Comparar las tasas de eventos hipoglucémicos entre los países latinoamericanos reportados en la evidencia recolectada.
2. Identificar las diferencias en las definiciones planteadas para hipoglucemia en cada uno de los estudios analizados.
3. Identificar dentro de la evidencia recolectada factores de riesgo que afecten la prevalencia de eventos hipoglucémicos.

4. METODOLOGÍA

Dentro de las revisiones sistemáticas, las revisiones de prevalencia son importantes para la descripción de distribuciones geográficas de una variable de interés. Reunir y analizar esta información permite tener una perspectiva desde el ámbito cotidiano y no controlado de los efectos adversos de la insulina.

El diseño del estudio se basó en este tipo de revisión para evaluar la evidencia disponible relacionada con el tema, mediante la búsqueda exhaustiva de artículos científicos tomados de diversas bases de datos de la Biblioteca Médica de la Universidad del Rosario: PubMed, Scielo, Scopus, LILACS, MEDLINE y Google Scholar, que sigan los criterios previamente definidos, publicados en un periodo de 10 años comprendido entre 2011 y 2021 empleando el diagrama de flujo de PRISMA para definir los artículos de análisis.

4.1 Protocolo y Registro

Teniendo en cuenta los lineamientos del JBI, se verificó si existía alguna investigación similar en curso. Al no encontrar ninguna, se procede al registro de la investigación en open Science Framework (OSF) el 11 de junio de 2021 con el código https://osf.io/nmyh5.

4.2 Población

Se incluyeron estudios publicados entre 2011 a 2021 con la siguiente población de interés:

4.2.1 Población de estudio

Estudios que incluyeran pacientes latinoamericanos adultos mayores de 18 años, con diagnóstico de diabetes tipo 2, con o sin complicaciones diabéticas asociadas y con uso previo de cualquier insulina larga acción o corta acción para su control glucémico. No se excluyeron pacientes dentro de estos criterios.

4.2.2 Tipo de artículos

Para realizar esta revisión, se consultaron artículos estudios observaciones de tipo transversales, cohortes longitudinales publicados durante el periodo comprendido entre 2011 a 2021, en idiomas inglés, español y/o portugués relacionado a población con DM2 en Latinoamérica que notifiquen cualquier tipo de hipoglucemia con el uso de insulina. Encontrados en estas bases de datos PubMed, Scielo, Scopus, LILACS, MEDLINE y Google Scholar.

4.3 Criterios de inclusión

Teniendo en cuenta el objetivo de esta revisión, se incluyeron estudios observacionales publicados en inglés, español y portugués. Realizados durante el periodo de tiempo definido entre 2011-2021, que incluyan población adulta latinoamericana con diagnóstico de diabetes tipo 2 tratados con insulina y donde se evalúa la tasa de prevalencia de hipoglucemia.

4.4 Criterios de exclusión

Ninguno

4.5 Contexto

Latinoamérica (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Paraguay, Panamá, Perú, Puerto Rico, República Dominicana, Uruguay y Venezuela), en ambiente hospitalario y/o ambulatorio.

4.5 Estrategia de la búsqueda

Dentro de las bases de datos seleccionadas se utilizó los algoritmos de búsqueda construidos a partir de las siguientes palabras clave y combinaciones de estos. Ver anexo 2.

4.6 Evaluación de la calidad metodológica

Para cada uno de los estudios incluidos se utilizó la herramienta de comprobación de estudios observacionales STROBE, la cual está conformada por 22 ítems donde se evalúa título y resumen, introducción, metodología, resultados, discusión y financiación.

La aplicación de la herramienta se realizó de manera independiente y en conjunto se resolvieron los desacuerdos presentados por los investigadores.

4.8 Extracción de Datos

La búsqueda de los artículos de interés y que cumplieron los criterios de inclusión descritas anteriormente y las publicaciones elegidas por cada uno de los revisores se consignaron en una tabla con los siguientes ítems. Se hizo énfasis en las definiciones de eventos hipoglucémicos utilizadas por los autores de los estudios, el país de la población incluida y los factores de riesgo que pudieran contribuir a variaciones en los desenlaces evaluados. Ver anexo 3.

4.9 Presentación de los datos

Los datos se presentan en tablas de manera agrupada por las características de los artículos incluidos, contexto de la población incluida, variables clínicas definidas como relevantes por los autores de esta revisión y finalmente los resultados encontrados en la prevalencia de episodios hipoglucémicos con el uso de insulina y las respectivas definiciones utilizadas para cada investigación.

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con la resolución No. 8430 de 1993 del ministerio de salud, por medio de la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, el presente estudio se clasificó como una investigación de bajo riesgo. Se trata de una investigación basada en la revisión de artículos científicos con un objetivo académico sin ningún tipo de intervención en seres vivos.

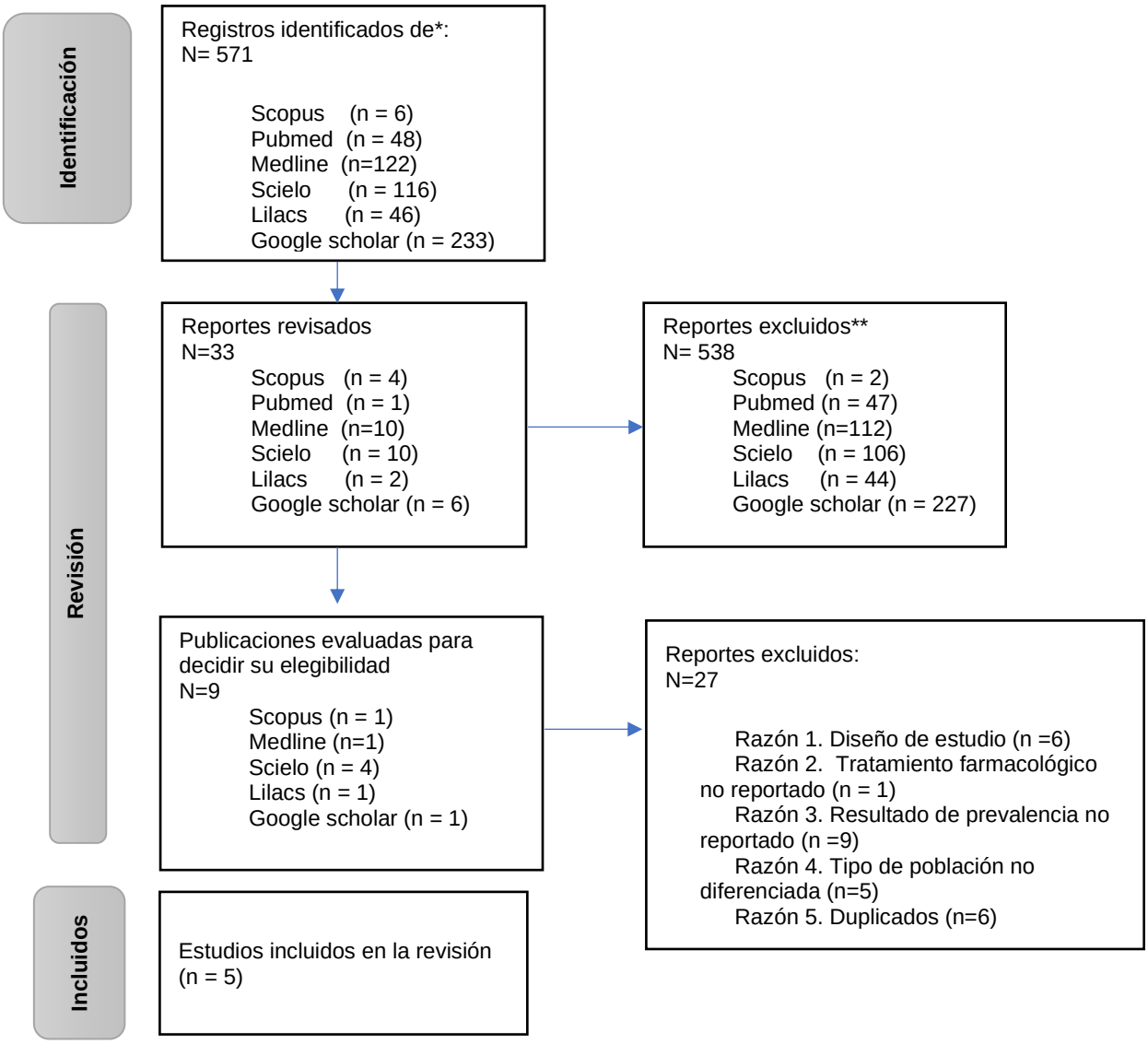
Los autores Diana Vargas y Arley Pino declaran que actualmente tienen un contrato laboral con Novo Nordisk S.A.S, empresa farmacéutica que desarrolla tratamientos dentro del segmento de insulinas lo cual no interfiere dentro de la investigación y por la cual no se recibirá ningún incentivo económico.
Johana Sefair no manifiesta ningún tipo de conflicto de interés.

6. RESULTADOS

La estrategia de búsqueda arrojó 571 registros. Tras realizar el primer tamizaje, se excluyen 538 dejando un total de 33 artículos para evaluar su elegibilidad. De estos, 27 fueron excluidos por las siguientes razones: duplicados, diseño metodológico, resultados en incidencia y no prevalencia de eventos hipoglucémicos, población no diferenciada entre DM1 y DM2. Ver anexo 4.

De esta forma se obtuvo un total de 5 artículos para la realización de esta revisión como se evidencia en la ilustración 8.

Ilustración 8. Diagrama de flujo de selección de artículos



Tomado de PRISMA® *(39)*

En relación con la población Latinoamérica incluida en los artículos elegidos (N=5), se evidencia la siguiente distribución geográfica para la publicación de los artículos: Argentina (n=1), Brasil (n=1) Colombia (n=1), Paraguay (n=1) y México (n=1). Como se puede ver en la siguiente imagen.

Ilustración 9 Ubicación geográfica de los artículos incluidos

Tabla 1. Características de las publicaciones incluidas

Autor / Año	País de la población	Tamaño de la muestra	Diseño de estudio	Contexto de la población incluida
Caeiro et al. (2020)	Argentina	600	Estudio multicéntrico, analítico, observacional, transversal	Pacientes ambulatorios incluidos de hospitales públicos y privados. Cada uno de los participantes fue clasificado en una de las 4 categorías (alta, media, baja y marginal) basado en ocupación, nivel educativo, acceso a servicios de salud
Franco et al. (2019)	Brasil	156	Estudio de corte transversal, internacional que incluyó población de 7 países	No presentan datos que caractericen el entorno o ámbito la población.
Chaves et al. (2019)	Colombia	172	Cohorte retrospectiva	Pacientes DM2 que acuden a los servicios de urgencias de dos centros hospitalarios de tercer nivel de Bogotá. Se documentaron 1.598 pacientes de los cuales incluyeron solo a los que presentaron hipoglucemia al ingreso.
Barrios et al. (2017)	Paraguay	150	Estudio observacional analítico	Pacientes con DM2 hospitalizados en un centro de Paraguay.
Santillán et al. (2017)	México	13229	estudio retrospectivo, transversal, observacional y analítico.	Pacientes con DM2 mayores de 60 años registrado en el expediente electrónico del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos con HbA1c ≤ 7%. De acuerdo con el valor de A1c se clasificaron en tratamiento intensivo o sobretratamiento.

De acuerdo con la Tabla 1 se presenta un resumen de los artículos incluidos.

1. **Franco et al.** Persistencia de insulina basal en participantes brasileños con DM2

Estudio transversal internacional que incluyó siete países con 942 encuestados dentro de los cuales 156 participantes eran de origen brasilero. Donde el objetivo es evaluar la no adherencia o no persistencia del uso de insulina y el análisis de los datos se realiza colectivamente y por separado mediante tres categorías que los autores clasifican como: continuadores, interrumpidos y descontinuadores.

Las razones auto informadas más comunes para continuar con la terapia con insulina basal fueron un mejor control de la glucemia, la sensación física, la creencia de que la insulina es mejor para reducir el riesgo de complicaciones y un mejor bienestar emocional Las razones más comunes que contribuyeron a la interrupción fueron el aumento de peso y la hipoglucemia, seguidas del dolor por las inyecciones. Durante la interrupción de la insulina basal, el 49,0 % de los participantes informaron niveles de glucosa en sangre más altos que antes, a pesar de los cambios en el estilo de vida, como el ejercicio y la dieta, y el uso de antidiabéticos orales e inyectables no insulínicos. Después de suspender la insulina basal, el 25,5 % de los participantes informaron niveles de glucosa en sangre más altos que antes de suspenderla a pesar de los cambios en el estilo de vida y el uso de medicamentos antihiperglucemiantes orales y otros inyectables sin insulina

El aumento de peso (45,5 %) y la hipoglucemia (43,6 %) fueron los más frecuentes, seguidos de reacciones en el lugar de la inyección (33,3 %) y niveles altos de glucosa en sangre no controlados (23,1 %). Los que continuaron y los que suspendieron fueron menos propensos a informar niveles altos de glucosa en sangre no controlados que los que interrumpieron ($p<0,05$).(40)

2. ***Caeiro et al.*** Type 2 diabetes. Prevalence of hypoglycemia in public versus private health care system

Estudio transversal multicéntrico llevado a cabo en un hospital público e instituciones asistenciales privadas en la provincia de Cordoba, Argentina. Se incluyeron pacientes ambulatorios con diagnóstico de DM2 a partir del 2 de enero de 2017 hasta el 2 de enero de 2018.

En el análisis ajustado se observó que los pacientes del sector público presentaban mayor riesgo de hipoglucemia en comparación con el privado (OR 4.0, 95 % IC 2,7-6,0) y aquellos pacientes que no tenían educación diabetológica presentaron mayor riesgo de hipoglucemia (OR 2,3 95% IC 1,3-3,8). Se consideraron las siguientes variables: edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, tratamiento , duración de la insulinoterapia, peso, talla, índice de masa corporal, complicaciones microvasculares crónicas , complicaciones macrovasculares , hemoglobina glicosilada, HbA1c, , creatinina sérica, aclaramiento de creatinina calculado

mediante la ecuación del estudio Modification of Diet in Renal Disease , prevalencia de hipoglucemias y sus causas, educación diabetológica previa, nivel de estudios alcanzado, ocupación, cobertura médica y NSE.
Según los autores, no existen estudios que comparen la prevalencia de hipoglucemia en los sectores de atención médica privada y pública, sin embargo, en un estudio que evaluó retrospectivamente las consultas médicas en los servicios de urgencias por complicaciones hipo e hiperglucémicas durante 12 años, se observó que los pacientes con seguro público de salud presentó dos veces más tasas de consulta en comparación con los pacientes con seguro privado de salud y los pacientes que pagaron de su propio bolsillo.(41)

3. ***Barrios et al***. Asociación entre hipoglucemia y morbi-mortalidad en pacientes hospitalizados con diabetes tipo 2

Estudio observacional analítico que incluyó pacientes adultos con diagnóstico de DM2 que se internaron en el Hospital de clínicas desde agosto de 2013 hasta agosto de 2014. Se recolectaron diferentes variables clínicas, entre ellas, motivo de ingreso, HbA1c, estancia hospitalaria, mortalidad, tratamiento previo y durante la estancia hospitalaria. Durante el periodo de observación ingresaron 803 pacientes de los cuales 150 eran pacientes con diabetes. De este grupo, 32 presentaron hipoglucemia y así mismo presentaron significativamente más complicaciones intrahospitalarias. En los ingresos a UCI hubo diferencias entre los grupos con y sin hipoglucemia, pero esta no fue estadísticamente significativa (p=0,2 OR=1.94). Frente a la definición de hipoglucemia ellos describen “La hipoglicemia se define por una glucemia capilar menor a 70 mg/dl y la hipoglucemia severa por una glucemia capilar menor a 40 mg/dl”. (42)

4. ***Santillán et al.*** Control glucémico intensivo y sobretratamiento en pacientes mayores de 60 años con diabetes mellitus

Estudio retrospectivo, transversal y analítico, realizado de 2013 a 2015 en pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de DM2. Los registros fueron obtenidos del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos. Uno de los criterios de inclusión era que los pacientes tuvieran registro de HbA1c ≤ 7% y se dividieron en: control glucémico intensivo (HbA1c 6.6 a 7%) y sobretratamiento (HbA1c ≤ 6.5%), adicional se clasifico por tipo de terapia antidiabética recibida. Se incluyeron 13.229 pacientes de los que 16% (n=701) estaba en control glucémico intensivo y 6% (n=256) en sobretratamiento. Dentro del tratamiento farmacológico las insulinas utilizadas fueron de acción intermedia (NPH), prolongada (glargina, detemir) y mixta (insulina de acción intermedia + rápida).

En el grupo en control glucémico intensivo en 2013, de 701 pacientes, 5% (n=34) tuvo complicaciones, de las que 79% fueron eventos de hipoglucemia (n=27, 3

probables hipoglucemias sintomáticas, 13 hipoglucemias sintomáticas y 11 hipoglucemias severas) y 21% (n=7) eventos cardiovasculares. En 2014, hubo 3% (19/697 pacientes) de complicaciones: 42% hipoglucemia (n=8: 4 hipoglucemias sintomáticas y 4 hipoglucemias severas) y 58% (n=14) eventos cardiovasculares. En 2015, las complicaciones fueron: 70% hipoglucemias (5 hipoglucemias sintomáticas y 2 severas) y 30% complicaciones cardiovasculares. (43)

5. ***Chávez et al.*** Hipoglucemia en pacientes con diabetes *mellitus* en los servicios de urgencias de dos hospitales de Bogotá, 2015-2017

Estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes diabéticos con hipoglucemia que ingresaron al servicio de urgencias a dos centros hospitalarios de tercer nivel de la ciudad de Bogotá durante enero de 2015 a diciembre de 2017. La recolección de la información se realizó a partir de historias clínicas.

De un total de 121.173 historias clínicas de pacientes a los que se le solicitó glucometría al ingreso en el servicio de urgencias, se excluyeron a quienes tenían historias clínicas repetidas y se aplicaron filtros por los diagnósticos que tenían que ver con alteración de la conciencia, diabetes e hipoglucemia, para un total de 3.964. Al culminar la revisión, se analizaron 1.598 pacientes con DM que requirieron atención por el servicio de urgencias. De estos, 201 presentaron hipoglucemia al ingreso, para una frecuencia de 12,5 %. Esta fue más frecuente en el sexo femenino (54,2 %; n = 109); la mediana de edad fue de 70 años; y la mayoría de los pacientes eran diabéticos tipo 2 (85,5 %). Los síntomas más frecuentes reportados en las historias clínicas al ingreso fueron somnolencia (50,7 %) y diaforesis (22,4 %); y con muy baja frecuencia las palpitaciones y cefalea (0,5 %). Dentro de los tratamientos farmacológicos mas frecuentes se encuentra la insulina basal más insulina rápida, seguida de insulina mas biguanidas. El periodo de seguimiento de los pacientes se dio hasta el egreso del servicio. La mortalidad del total de la población fue del 7,5 % y con una mediana de hospitalización de un día (mínimo 0 y máximo 27). (44)

Dentro de los diseños metodológicos encontrados tras esta revisión, se evidencia que; la mayoría son de corte transversal retrospectivos, las poblaciones incluidas varían entre 150 a 13.229 sujetos, dos de las publicaciones analizan la población hospitalizada y tres en contexto ambulatorio. El detalle de cada uno de los artículos incluidos se encuentra en la tabla 1.

En relación con las variables clínicas se encuentra que los rangos de edad promedio están entre 34 años a 73.8 años. De estos, tres artículos tienen un tiempo de diagnóstico o de evolución de la enfermedad de DM2 <10 años, uno es >10 años y el último de los estudios no lo reporta. Dos de los autores describen comorbilidades y complicaciones asociadas a la diabetes y tres autores no mencionan este tipo de

variables dentro de su respectiva publicación. Dentro del manejo farmacológico tres publicaciones describían el tipo de insulina utilizada por el paciente (basal, rápida, análoga, humana, etc.) y el restante no especificaba este criterio. Con respecto a los medicamentos concomitantes al uso de insulina solo un autor no menciona este ítem y el resto se encontraba con diferentes antidiabéticos orales. Finalmente, frente a los factores de riesgo un autor no hizo énfasis en alguno en particular, los restantes abordan condiciones sociales, régimen de insulinización, edad, función renal, etc. Ver tabla 2

Tabla 2. Características clínicas y de tratamiento farmacológico de las poblaciones incluidas en los artículos.

Autor / año	Edad promedio de la población con DM2 incluida	Tiempo de evolución o de diagnóstico de la DM2	Comorbilidades	Tipo de insulina	Medicamentos concomitantes	Factores de riesgo reportados para hipoglucemia.
Franco et al. (2019)	34	Una media de 5,8 años desde el diagnóstico de DM2	No reportada	No se especifica	No reportado	No reportado
Caeiro et al. (2020)	56.9	Duración de la diabetes 9.4 ± 7.4 años	No reportada	Insulina humana Insulina análoga	Metformina + Sulfonilurea Metformina + SGLT-2i Metformina+incretinas Incretinas	Factores relacionados con la vulnerabilidad social como el desempleo, el nivel socioeconómico marginal y educación sanitaria deficiente mostraron un aumento en el riesgo de hipoglucemia.
Barrios et al. (2017)	73.8	Tiempo de diagnóstico 8,1 años	Insuficiencia renal (33%), Insuficiencia cardíaca (20%), Cardiopatía isquémica (20,7%), Hipertensión Arterial (80,7%), EPOC (2%,) Dislipidemia (22%), Obesidad (41,17%), ACV secuelar (4%)	Insulina	Antidiabéticos Orales	Edad, función renal
Santillán et al. (2017)	70	No reportado	No reportada	Insulina NPH, Glargina o Detemir, insulina mixta	Metformina, clorpropamida, glicazida, glibenclamida, vildagliptina, sitagliptina, pioglitazona, glimepirida	Edad, regímenes intensivos de insulina.
Chaves et al. (2019)	70	Tiempo de evolución DM2 12 años	Nefropatía diabética ECV Pie diabético HTA Retinopatía Enfermedad CV	Insulina larga acción, NPH, Glargina, Detemir, Degludec, Insulina corta acción: Cristalina, Lispro, Glulisina, Asparta	ADO: Biguanidas Sulfonilureas GLP-1 DPP-IV	Edad, enfermedad renal estadios 2,3,4,5

En nuestra variable de interés para esta revisión encontramos que dos de los artículos presentan prevalencias para episodios de hipoglucemia por uso de insulina >40%. Dos por encima del 10% y la última con un 3.1%

Es importante para este análisis las definiciones de hipoglucemia utilizadas para determinar estos eventos por cada uno de los autores, sin embargo, uno de ellos no tiene un criterio identificable dentro de esta evaluación. El resto de los autores se basan en las definiciones propuestas por la American Diabetes Association (ADA) como se evidencia en la tabla 3.

Tabla 3. Resultado en prevalencia de hipoglucemias y definiciones utilizadas

Autor / Año	Prevalencia de hipoglucemia por uso de insulinas	Definición utilizada por los investigadores
Franco et al. (2019)	43,6 %	No la definen
Caeiro et al. (2020)	41%	Hipoglucemia grave o severa: evento que requirió la asistencia de una tercera persona. Hipoglucemia sintomática documentada: evento con síntomas típicos. Hipoglucemia asintomática: no aparecieron síntomas, pero la glucemia era ≤ 70 mg/dl.
Barrios et al. (2017)	11.33%	La hipoglucemia se define como cualquier nivel de BG <70 mg/dl
Santillán et al. (2017)	3.1%	Probables hipoglucemias sintomáticas, hipoglucemias sintomáticas e hipoglucemias severas. No definen exactamente los valores para cada tipo de hipoglucemia.
Chaves et al. (2019)	12.57%	Hipoglucemia: Definida como una glucosa capilar o sanguínea menor de 70 mg/dl (3,9 mmol/L)

En relación con la calidad de los artículos al aplicar la herramienta STROBE se encontró que en general cumplen con los siguientes criterios por encima del 80%: título y resumen, contexto, objetivos, diseño del estudio, participantes, resultados claves, interpretación y financiación. Respecto a los criterios que evaluaron con baja calidad se evidencia que el manejo de los sesgos y otros análisis no fueron considerados dentro del análisis con repercusiones en su calidad global. Ver tabla 4.

Dentro del análisis individual de cada estudio, Caeiro presentó una mejor calidad y Barrios et al fue el de menor calidad, en general ningún estudio evaluó dentro de su diseño la realización de otros análisis que enriquecieran la interpretación de los resultados. Ver tabla 5.

Tabla 4. Resultados de la lista de chequeo STROBE para el total de los artículos incluidos.

Sección del artículo		Criterio	% cumplimiento del total de los artículos
Titulo y Resumen		(a) Indica, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual.	100%
		(b) Proporciona en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado	
Introducción	**Contexto**	Explica las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica	100%
	Objetivo	Indica los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada	100%
Métodos	**Diseño del Estudio**	Presenta al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio	80%
	Contexto	Describe el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos	100%
	Participantes	Estudios transversales: proporciona los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes	80%
	Variables	Define claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporciona los criterios diagnósticos	60%
	Fuente de Datos	Para cada variable de interés, proporciona las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifica la comparabilidad de los procesos de medida	60%
	Sesgos	Especifica todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo	20%
	Variables cuantitativas	Explica cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explica qué grupos se definieron y por qué	60%

Sección del artículo		Criterio	% cumplimiento del total de los artículos
	Métodos estadísticos	(a) Especifica todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión	64%
Resultados	**Participantes**	(b) Especifica todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones	60%
	Datos descriptivos	(a) Describe las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión	60%
	Datos de las variables de resultado	Estudios transversales: describe el número de eventos resultado, o bien proporciona medidas resumen	100%
	Resultados principales	(a) Proporciona estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifica los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos	40%
Otros análisis	**Otros análisis**	(b) Si categoriza variables continuas, describe los límites de los intervalos	20%
	Otros análisis	Describe otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)	0%
Discusión	**Resultados clave**	Resume los resultados principales de los objetivos del estudio	100%
	limitaciones	Discute las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razona tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo	40%
	Interpretación	Proporciona una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes	80%
	Generalidad	Discute la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)	60%
Otra	**Financiación**	Especifica la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo	80%

Tabla 5. Resultados evaluación de la calidad metodológica

Criterio	Franco et al	Chaves et al	Caeiro et al	Barrios et al	Santillán et al
(a) Indica, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual.					
(b) Proporciona en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado					
Explica las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica					
Indica los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada					
Presenta al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio					
Describe el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos					
Estudios transversales: proporciona los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes					
Define claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporciona los criterios diagnósticos					
Para cada variable de interés, proporciona las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifica la comparabilidad de los procesos de medida					
Especifica todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo					
Explica cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explica qué grupos se definieron y por qué					
(a) Especifica todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión					
(b) Especifica todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones					
(a) Describe las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión					
Estudios transversales: describe el número de eventos resultado, o bien proporciona medidas resumen					
(a) Proporciona estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifica los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos					
(b) Si categoriza variables continuas, describe los límites de los intervalos					
Describe otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)					
Resume los resultados principales de los objetivos del estudio					
Discute las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razona tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo					
Proporciona una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes					
Discute la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)					
Especifica la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo					

7. DISCUSIÓN

Esta revisión se enfocó en las publicaciones que definían y reportaban hipoglucemia en la población de pacientes Latinoamericanos mayores de 18 años con DM2 con o sin complicaciones diabéticas asociadas, y que tuviesen uso previo de insulina de larga acción o corta acción para su control glucémico; esto con el objetivo de identificar y comparar las prevalencias de hipoglucemia y posibles factores de riesgo.

En relación con los valores de hipoglucemia se encuentran variaciones importantes entre los países descritos, tal como se puede observar en la tabla 3. Latinoamérica es una región que demuestra tasas más altas de hipoglucemia de cualquier tipo con el uso de insulina, incluyendo hipoglucemia general, severa y que llevaron a hospitalización respecto a otros continentes como Europa y Asia, esto se da por la ausencia de una adecuada educación y de herramientas de autodetección de síntomas y de automonitoreo. (45)

Es importante destacar que las tasas de hipoglucemia en estudios de mundo real en Latinoamérica suelen ser más altas que en los estudios clínicos (46), esto puede estar relacionado a condiciones fisiológicas o étnicas de las poblaciones (45), de tal manera, esta metodología da un valor importante para la identificación real y oportuna de estos eventos que pueden comprometer el control de la diabetes más allá del contexto de un estudio clínico controlado. La actitud de un paciente que presenta un episodio hipoglucémico hacia su tratamiento farmacológico cambia, en Brasil por ejemplo, se asocia a interrupciones dentro del régimen insulínico o incremento en la ingesta calórica, actitudes que pueden comprometer los resultados esperados con su tratamiento, al ser la hipoglucemia un evento prevenible, se destaca la necesidad de generación de herramientas oportunas por parte del médico tratante y de apoyo como enfermería y psicología ya que en Latinoamérica no existe conciencia de reporte (47).

Al hacer un comparativo entre el entorno de las investigaciones, en el ámbito hospitalario se presentan prevalencias más bajas (Barrios et al 11.33% y Chaves et al 12.57%) respecto a la población ambulatoria esto se da por el control estricto desde enfermería y las metas de glucosa en sangre difieren del manejo ambulatorio, con lo que minimiza de manera importante el riesgo para estos eventos. Dentro de las características de estos dos estudios en el contexto hospitalario, las variables como la edad se encuentra alrededor de los 70 años y las comorbilidades y complicaciones son similares, encontrando HTA, enfermedad renal y antecedentes cardiovasculares. Los tiempos de evolución de la diabetes o de diagnóstico difieren en +/- 4 años. En la literatura se reportan

parte de estas variables como factores de riesgo para presentar eventos hipoglucémicos (48).

Los resultados de eventos hipoglucémicos en la población diabética hospitalizada latinoamericana de los autores Chaves et al., y Barrios et al., son similares a datos internacionales donde la prevalencia oscila entre el 10%-30% (49). Es importante destacar que ninguno de estos dos artículos menciona los regímenes de alimentación durante la estancia hospitalaria lo cual puede afectar de manera importante la aparición de eventos hipoglucémicos (50). En el contexto ambulatorio, dentro de la búsqueda de la literatura no se encontraron estudios adicionales que permitieran comparar los resultados obtenidos por Caeiro et al., Franco et al., Santillán et al. Destacando aun así el gran vacío del conocimiento que se encuentra sobre este tema.

Entre los factores de riesgo reportados en la literatura para eventos hipoglucémicos se encuentran: eventos previos de hipoglucemia severa, tratamiento previo con insulina >5 años o insuficiencia renal moderada y una edad avanzada (51–53). Dentro de los artículos incluidos Franco et al., no define ninguno de estos posibles criterios, lo que puede estar limitado por su fuente de información. Los resultados intermedios de Barrios *et al.,* y Chaves *et al*., incluyeron pacientes con insuficiencia renal y edad avanzada.

La edad es una variable que también se presenta como factor de riesgo para los eventos hipoglucémicos, dentro de los argumentos en la literatura se encuentran la alteración o disfunción de la respuesta contrarreguladora generado por el uso de fármacos como los beta-bloqueadores o en ciertas condiciones asociadas al envejecimiento que inhiben la respuesta frente a una hipoglucemia (54). Sorpresivamente Franco et al., y Caeiro et al., los cuales contienen los promedios de edad más bajos oscilando entre los 34 y 57 años presentaron las tasas de eventos más altos de hipoglucemia, sin embargo, este resultado se discutirá más adelante cuando se aborde la calidad de este diseño. En el escenario hospitalario presentados por Chaves et al., y Barrios et al., donde la población era adulta mayor (>60 años) y los resultados presentados en tasas de hipoglucemia son similares. Aparentemente esta variable no presenta un efecto predecible en los resultados encontrados en la población latinoamericana por la disparidad en los resultados (40,41).

Lamentablemente cuando intentamos hacer el análisis de las diferentes variables no hay un marco de referencia global similar que permita comparar los resultados y magnitud del efecto de estos, se hace una sugerencia para investigaciones futuras en donde se enfatice en estas variables que pueden resultar confusoras y que no permiten una comparabilidad de los resultados. El único factor de riesgo que pudiera discutirse es la vulnerabilidad social que aborda Caeiro et al., curiosamente esta variable es de las que menos se evalúa en la literatura, para este autor hay una clara diferencia que es estadísticamente significativa ($p<0.001$) entre la atención del sistema de salud público y privado.

Dentro de las características de las poblaciones se encuentra diferencias importantes como el nivel educativo, ya que la población atendida en el sector público en su mayoría solo cuenta con educación primaria o nula, a diferencia de los atendidos en el sector privado que en su mayoría cursaron estudios de secundaria o superiores (41).

Dentro de las recomendaciones dadas por guías internacionales como la Asociación latinoamericana de diabetes (ALAD) recomiendan automonitoreo de glucosa para identificar y tratar estos eventos, educación en signos y síntomas, manejo de las hipoglucemias, especial precaución en el uso concomitante de sulfonilureas como la glibenclamida con insulina por el aumento de riesgo de hipoglucemia. Considerar la insulinización basal con análogos de insulina frente a insulinas NPH por el menor riesgo de hipoglucemia (55).

Dentro del análisis de las definiciones utilizadas se evidencia que la mayoría de los autores siguen las recomendaciones de las definiciones planteadas por ADA (Valores de glucosa <70 mg/dL) (32). El único autor que no define este parámetro es Franco, et al, lo que puede haber influido de manera importante en los resultados presentados en eventos hipoglucémicos, por esta razón es importante que los autores utilicen referencias internacionales o que describan de manera clara su uso dentro de la metodología o en otras secciones relevantes del artículo.

De manera general dentro de los aspectos de la calidad metodológica, se sugiere que dentro de las variables a incluir o evaluar se haga un mejor detalle para identificar factores que realmente tengan una asociación sin caer en estimaciones erróneas.

Dentro de los resultados encontrados, una de las tasas más altas de hipoglucemia fué del 43.6% reportada por Caeiro et al (41)., destacando que dentro de los 600 pacientes incluidos por historias clínicas el 66% correspondían a usuarios del sistema de salud público los cuales según el autor también presentaban características de vulnerabilidad como desempleo, falta de educación en diabetes y adicional uso de insulinas humanas que están asociadas con un mayor riesgo de hipoglucemia.

En la mayoría de los artículos que componen esta revisión no se presentan resultados ajustados por variables que pudieran ser confusoras. Adicional, no se identifican un manejo de sesgos claro en la mayoría de los artículos, lo cual puede subestimar o sobreestimar el desenlace de estudio, para este caso la hipoglucemia.

Franco et al, lleva cabo un estudio con varias falencias metodológicas desde nuestro punto de vista, donde no hubo una caracterización de la población o el contexto ni la definición para la evaluación de la prevalencia de hipoglucemia, por lo que su resultado puede estar dado por sesgos de interpretación y concluir de manera apresurada resultados sobre esta condición. También identificamos

un sesgo muestral lo cual explicaría en parte su resultado superior en la prevalencia de hipoglucemia respecto a los demás autores.

Al eliminar los artículos de menor calidad Santillán et al., y Barrios et al., es de destacar las falencias que se encuentran en este tipo de investigaciones como lo son, estrategias para el control de sesgos, resultados y limitaciones.

Según una revisión realizada por Awalfi et al., Dentro de los resultados para hipoglucemia encuentra que la hipoglucemia predomina en población con DM1 respecto a los pacientes con DM2 con terapia insulínica y hace referencia a la calidad metodológica de los estudios incluidos en su revisión afirmando que si bien cierto ha mejorado desde años atrás sigue siendo deficiente (39).

Con base en los resultados de Edridge et al., concluye que en la población con DM2 en promedio experimenta un episodio de hipoglucemia grave, siendo más frecuente entre los pacientes usuarios de insulina y enfatizando en la necesidad de educación que impacten en la reducción de estos episodios (56).

8. CONCLUSIONES

En conclusión, esta revisión destaca las tasas más altas de hipoglucemia relacionadas por el tratamiento con insulina en población con DM2 a nivel ambulatorio entre 5 países latinoamericanos. Un punto importante que refleja las diferencias entre los artículos y las tasas de hipoglucemia reportadas puede estar dado en gran medida a la calidad de la evidencia por vacíos en la información presentada, sin embargo, la hipoglucemia sigue siendo un evento frecuente y que se minimiza en gran medida con programas educativos que aborden detección, causas y manejo.

Es importante para investigaciones futuras plantear de manera clara y justificada que factores clínicos, farmacológicos o sociales pueden afectar de manera importante la aparición de estos eventos hipoglucémicos, ya que en la mayoría de los artículos no son planteados de manera explícita.

Dentro de las definiciones en la mayoría de los estudios se manejan conceptos unificados, sin embargo, para investigaciones futuras consideramos que debe adaptarse a las definiciones planteadas por sociedades científicas avaladas y que aporten información a la prevalencia para cada tipo de hipoglucemia.

ANEXOS

Anexo 1. Cambio de definiciones en el tiempo de la hipoglucemia según la American Diabetes Association.

2005 (31)	**Hipoglucemia confirmada:** Un evento durante el cual los síntomas típicos de hipoglucemia se acompañan de una concentración de glucosa plasmática medida **Hipoglucemia asintomática**: eventos que no se acompañan de síntomas típicos de hipoglucemia pero con concentraciones en sangre. **Hipoglucemia probable:** síntomas tipicos de hipoglucemia en ausencia de mediciones de sangre. **Hipoglucemia relativa:** síntomas tipicos de hipoglucemia con valores en sangre **Hipoglucemia severa:** hipoglucemia que requiere la ayuda de otra persona para la administracion activa de carbohidratos, glucagon u otra accion de reanimacion. Estos episodios pueden estar asociados con neuroglucopenia para inducir convulsiones o coma. Es posible que las mediciones de glucosa plasmatica no esten disponibles durante un evento de este tipo, pero la recuperación neurológica atribuible a la restauración de la glucosa plasmática a la normalidad se considera evidencia suficiente de que el evento fue inducido por una concentración baja de glucosa plasmática.	≤70mg/dL (3,9mmol/L) ≤70mg/dL (3,9mmol/L) >70mg/dL (3,9mmol/L)

2013 (57)	**Hipoglucemia severa.** La hipoglucemia severa es un evento que requiere la ayuda de otra persona para administrar activamente carbohidratos, glucagón o tomar otras acciones correctivas. Es posible que las concentraciones de glucosa plasmática no estén disponibles durante un evento, pero la recuperación neurológica después del retorno de la glucosa plasmática a la normalidad se considera evidencia suficiente de que el evento fue inducido por una concentración baja de glucosa plasmática.	≤70mg/dL (3,9mmol/L)
	Hipoglucemia sintomática documentada. La hipoglucemia sintomática documentada es un evento durante el cual los síntomas típicos de hipoglucemia se acompañan de una concentración de glucosa plasmática medida.	≤70mg/dL (3,9mmol/L)
	Hipoglucemia asintomática. La hipoglucemia asintomática es un evento que no se acompaña de síntomas típicos de hipoglucemia, pero con una concentración de glucosa plasmática medida	≤70mg/dL (3,9mmol/L)
	Probable hipoglucemia sintomática. La hipoglucemia sintomática probable es un evento durante el cual los síntomas típicos de la hipoglucemia no se acompañan de una determinación de glucosa en plasma, pero que presumiblemente fue causado por una concentración de glucosa en plasma	
	Pseudo-hipoglucemia. La pseudo-hipoglucemia es un evento durante el cual la persona con diabetes informa cualquiera de los síntomas típicos de hipoglucemia con una concentración de glucosa plasmática medida> 70 mg / dL (> 3,9 mmol / L) pero acercándose a ese nivel.	>70mg/dL (3,9mmol/L)

2017 (58)	**Nivel 1**: Un valor de alerta de glucosa de 3,9 mmol / L (70 mg / dL) o menos. Esto no necesita informarse de forma rutinaria en los estudios clínicos, aunque esto dependería del propósito del estudio. **Nivel 2**: Un nivel de glucosa de <3,0 mmol / L (<54 mg/dL) es lo suficientemente bajo como para indicar una hipoglucemia grave y clínicamente importante **Nivel 3**: La hipoglucemia severa, según la definición de la ADA (6, 7), denota un deterioro cognitivo severo que requiere asistencia externa para la recuperación.	
2019 (59)	**Nivel 1:** un valor de glucosa ≤70mg/dL (3,9mmol/L) pero >54mg/dL (3,0mmol/L) **Nivel 2:** Glucosa <54mg/dL (3,0mmol/L) **Nivel 3**: evento severo caracterizado por alteracion mental y/o estado fisico que requiere asistencia.	

Anexo 2. Ecuaciones de búsqueda utilizadas en las bases de datos.

Base de datos	Ecuación
Pubmed	"prevalence"[MeSH Terms] AND "hypoglycemia"[MeSH Terms] AND ("insulin"[MeSH Terms] OR "insulin antagonists/adverse effects"[MeSH Terms] OR "insulin detemir"[MeSH Terms] OR "insulin glargine"[MeSH Terms] OR "insulin aspart"[MeSH Terms] OR "insulin lispro"[MeSH Terms] OR "insulin, isophane"[MeSH Terms] OR "insulin, lente"[MeSH Terms] OR "insulin, regular, human"[MeSH Terms] OR "insulin, short acting"[MeSH Terms] OR "insulin, ultralente"[MeSH Terms]) AND "diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]
Scopus	Your query : (TITLE-ABS-KEY(prevalence and Hypoglycemia) AND (EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"United States") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"United Kingdom") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Germany") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Italy") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Canada") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"India") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"France") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Australia") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Spain") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Netherlands") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Denmark") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"China") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Japan") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Switzerland") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Israel") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Sweden") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Austria") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Saudi Arabia") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Poland") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Turkey") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Pakistan") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Belgium") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Taiwan") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Iran") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"South Africa") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Ireland") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Greece") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Malaysia") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Finland") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Nigeria") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Russian Federation") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"South Korea") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Thailand") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Norway") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Singapore") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Egypt") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Hong Kong") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Portugal") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Indonesia") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"New Zealand") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Czech Republic") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Qatar") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"United Arab Emirates") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Bangladesh") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Hungary") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Romania")

Base de datos	Ecuación
	OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Croatia") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Kenya") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Uganda") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Ethiopia") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Philippines") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Serbia") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Viet Nam") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Jordan") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Oman") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Slovenia") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Morocco") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Nepal") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Kuwait") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Sri Lanka") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Sudan") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Tanzania") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Ukraine") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Cameroon") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Lebanon") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Slovakia") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Tunisia") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Algeria") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Burkina Faso") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Cote d'Ivoire") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Iraq") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Laos") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Maldives") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Mozambique") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Myanmar") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Bahrain") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Bulgaria") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Cambodia") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Malawi") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Senegal") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Afghanistan") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Bosnia and Herzegovina") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Jamaica") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Kazakhstan") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Latvia") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Libyan Arab Jamahiriya") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Malta") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Rwanda") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Trinidad and Tobago") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Zambia") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Zimbabwe") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Albania") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Armenia") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Barbados") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Belarus") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Benin") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Brunei Darussalam") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Congo") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Cyprus") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Ecuador") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Estonia") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Fiji") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"French Guiana") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Gabon") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Gambia") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Georgia") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Grenada") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Guinea") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Haiti") OR

Base de datos	Ecuación
	EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Iceland") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Lithuania") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Luxembourg") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Macao") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Madagascar") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Mauritius") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Netherlands Antilles") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"North Macedonia") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Papua New Guinea") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Saint Vincent and the Grenadines") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Sierra Leone") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Togo") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Tonga") OR EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Undefined")) AND (EXCLUDE (AFFILCOUNTRY,"Ghana")) AND (EXCLUDE (PUBYEAR,2010) OR EXCLUDE (PUBYEAR,2009) OR EXCLUDE (PUBYEAR,2008) OR EXCLUDE (PUBYEAR,2007) OR EXCLUDE (PUBYEAR,2006) OR EXCLUDE (PUBYEAR,2005) OR EXCLUDE (PUBYEAR,2004) OR EXCLUDE (PUBYEAR,2003) OR EXCLUDE (PUBYEAR,2002) OR EXCLUDE (PUBYEAR,2001) OR EXCLUDE (PUBYEAR,2000) OR EXCLUDE (PUBYEAR,1999) OR EXCLUDE (PUBYEAR,1998) OR EXCLUDE (PUBYEAR,1997)))
Scielo	((Insulin) OR (Detemir) OR (glargine) OR (aspart) OR (human insulin) OR (long acting insulin) OR (short acting insulin) OR (Degludec) OR (isophana) OR (glulisine) OR (lispro)) AND ((Hypoglycemia) OR (Hypoglycaemia)) AND (((diabetes) OR (diabetes mellitus)) OR (Type 2 diabetes)) AND ((((latinamerica) OR (colombia) OR (argentina)) OR (brasil)) OR (Bolivia) OR (chile) OR (Costa Rica) OR (Cuba) OR (Equator) OR (El salvador) OR (Guatemala) OR (honduras) OR (mexico) OR (Nicaragua) OR (Paraguay) OR (panama) OR (peru) OR (puerto rico) OR (Republica dominicana) OR (uruguay) OR (venezuela)) AND (Prevalence)
Ovid Medline	1 Prevalence/ 2 Hypoglycemia/ 3 Hypoglycemic Agents/ 4 Diabetes Mellitus, Type 2/ 5 (type adj "2" adj diabet$).ti,ab. 6 (type adj3 (type adj "2" adj diabet$) adj6 diabetes).ti,ab. Insulin/ or Insulin Aspart/ or Insulin Glargine/ or Insulin Lispro/ or Insulin, Long-Acting/ or Insulin Detemir/ or Insulin, Isophane/ or Insulin, Regular, Human/ or Insulin, Short-Acting/ or Isophane Insulin, Human/ or Insulin, Lente/ or Insulin, 7 Ultralente/ (latinamerica or Colombia or Argentina or brasil or Bolivia or chile or Costa Rica or Cuba or Equator or El Salvador or Guatemala or Honduras or Mexico 8 or Nicaragua or Paraguay or Panama or Peru or Puerto Rico or Republica

Base de datos	Ecuación
	Dominicana or Uruguay or Venezuela).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms] 9 ((((1 and 2) or 3) and 4) or 5 or 6) and 7 and 8
LILACS	(hypoglycemia) OR (hypoglycaemia) AND (insulin) AND (type 2 diabetes) OR (t2d) AND (mj:("Diabetes Mellitus, Type 2" OR "Hypoglycemic Agents" OR "Hypoglycemia" OR "Insulin" OR "Blood Glucose" OR "Insulin, Long-Acting" OR "Insulin Glargine" OR "Insulin, Isophane" OR "Diabetes Mellitus" OR "Insulin Aspart") AND type_of_study:("prevalence_studies" OR "observational_studies" OR "incidence_studies" OR "risk_factors_studies" OR "prognostic_studies" OR "etiology_studies" OR "sysrev_observational_studies") AND la:("en" OR "es" OR "pt") AND pais_assunto:("america do sul" OR "brasil")) AND (year_cluster:[2011 TO 2021])
Google Scholar	("insulin" OR "human insulin") AND (“Hypoglycaemia” OR “Hypoglycaemia”) AND “prevalence” AND (“latin america” OR “colombia” OR “argentina”“ OR “brasil”“ OR “Bolivia” OR “chile” OR “Costa Rica” OR “Cuba” OR “Equator “ OR “El salvador”) AND (“type 2 diabetes”)

Anexo 3. Modelo de variables de interés de los artículos seleccionados

Variable	Definición
Título	Nombre del articulo relacionado con la pregunta de investigación
Autor/es	Apellido del primer autor del artículo
Año de publicación	Año en el que fue publicado el artículo en la revista.
DOI	Digital Object Identifier
Tipo de Estudio	Diseño metodológico empleado en la investigación
País de publicación	País en el que se publicó el artículo
País de la población incluida	País de la población incluida dentro de la investigación
Contexto de la investigación	El contexto puede incluir, entre otros, la consideración de factores culturales, como la ubicación geográfica y / o intereses sociales, culturales o de género específicos. En algunos casos, el contexto también puede abarcar detalles sobre el entorno específico (como la atención aguda, la atención primaria de salud o la comunidad). Los revisores pueden optar por limitar el contexto de su revisión a un país, sistema de salud o entorno de atención médica en particular, según el tema y los objetivos.
Propósito de la investigación	El propósito fundamental es generar conocimiento nuevo que contribuya a la solución de un problema concreto, debidamente definido en los objetivos y planteamientos de la investigación.
Tamaño de la muestra	Número de individuos que componen la muestra extraída de la población objetivo

Variable	Definición
Edad promedio	Distribución por edades de una población estudiada
Tipo de insulina	Insulina de acción rápida, acción intermedia, acción prolongada
Medicamentos concomitantes	Suministro de varios fármacos de forma simultánea
Tiempo de evolución de la diabetes	Tiempo que pasa desde el diagnóstico de la Diabetes
Comorbilidades	Describe dos o más enfermedades en la misma persona
Factores de riesgo para hipoglucemia	Condición, estilo de vida, o situaciones que aumentan la probabilidad de sufrir hipoglucemia
Resultados en prevalencia	Número total de personas en una población específica que tienen o tuvieron hipoglucemia en un momento específico o durante un periodo determinado
Clasificación utilizada para episodios hipoglucémicos	Hipoglucemia grave o severa Hipoglucemia sintomática documentada Hipoglucemia asintomática Hipoglucemia sintomática probable Hipoglucemia menor Hipoglucemia mayor Hipoglucemia nocturna
Conclusiones	Son generalizaciones derivadas de los resultados obtenidos y representan los aportes e innovaciones de la investigación en hipoglucemia.

Anexo 4. Artículos excluidos

	Titulo	Autor-Año	Razón de la exclusión
1	Rates and predictors of hypoglycemia in 27 585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study.	Khunti et al. (2016)	Solo reportan incidencia. No prevalencia de eventos hipoglucémicos.
2	Hypoglycemia Incidence and Factors Associated in a Cohort of Patients with Type 2 Diabetes Hospitalized in General Ward Treated With Basal Bolus Insulin Regimen Assessed by Continuous Glucose Monitoring.	Gómez et al. (2019)	Reporta incidencia únicamente.
3	Insulin Adherence in Type 2 Diabetes in México: Behaviors and Barriers.	Bermeo-Cabrera et al. (2018)	No reporta prevalencia de eventos hipoglucémicos.
4	Impact of a Basal-Bolus Insulin Regimen on metabolic Control and Risk of Hypoglycemia in Patients With Diabetes Undergoing Peritoneal Dialysis.	Gómez et al. (2017)	Diseño Experimental
5	Hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus on insulin therapy. Results of the global HAT study in Argentina	Costa Gil et al.	Solo reportan incidencia
6	Self-reported hypoglycemia in insulin-treated patients with diabetes: Results from an international survey on 7289 patients from nine countries.	Emral Rifat et al. (2017)	Resultados no clasificados por origen de la población.
7	Clinical Outcomes After 1 Year of Augmented Insulin Pump Therapy in Patients with Diabetes in a Specialized Diabetes Center in Medellin, Colombia.	Ramírez-Rincón et al.	No reporta prevalencia de eventos hipoglucémicos

	Titulo	Autor-Año	Razón de la exclusión
8	Numerical and clinical precision of continuous glucose monitoring in Colombian patients treated with insulin infusion pump with automated suspension in hypoglycemia.	Gómez et al. (2015)	No diferencia resultados entre los pacientes con DM 1 y DM2
9	Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes.	Meneghini et al. (2013)	Diseño Experimental
10	Prevalencia de complicaciones de la diabetes y comorbilidades asociadas en medicina familiar del instituto mexicano del seguro social.	Ovalle et al. (2019)	No hay estratificación por tratamiento antidiabético.
11	The effects of exenatide twice daily compared to insulin lispro added to basal insulin in Latin American patients with type 2 diabetes: A retrospective analysis of the 4B trial	Gorbán de Lapertosa et al. (2016)	Diseño Experimental
12	Glycemic control and diabetes management in hospitalized patients in Brazil.	Moreira Jr et al. (2013)	No estratifican los resultados de eventos hipoglucémicos por tipo de diabetes.
13	Type 2 diabetes: Prevalence of hypoglycemia in public versus private health care system	Caeiro et al.(2020)	Duplicado
14	Basal insulin persistence in Brazilian participants with T2DM	Franco et al.(2019)	Duplicado
15	Prevalencia de complicaciones de la diabetes y comorbilidades asociadas en medicina familiar del	Ovalle et al. (2019)	Duplicado

	Titulo	Autor-Año	Razón de la exclusión
	Instituto Mexicano del Seguro Social		
16	Caracterización de eventos de hipoglicemia en pacientes diabéticos y no diabéticos atendidos en un servicio de urgencia	Vargas R et al. (2017)	No reportan datos de prevalencia de hipoglucemia.
17	Frecuencia de factores asociados a hipoglicemia en el adulto mayor diabético admitido en el servicio de emergencia de un hospital nacional	Almanza et al. (2017)	Estudio descriptivo, no reportan prevalencia de hipoglucemia.
18	Características clínico-epidemiológicas de las complicaciones agudas de la diabetes en el servicio de urgencias del Hospital General de Atizapán	Domínguez et al. (2013)	No se evidencia el tratamiento farmacológico previo.
19	Basal insulin persistence in Brazilian participants with T2DM	Franco et al. (2019)	Duplicado
20	Global proportions and rates of hypoglycemia-related mortality	Zaccardi et al. (2018)	No reporta prevalencia especifica de hipoglucemia por el uso de insulina.
21	Severe Hypoglycemia in an Emergency Department of a General Hospital in Costa Rica	Jiménez et al. (2019)	No hay estratificación por tipo de diabetes en los resultados de hipoglucemia severa.
22	Prevalencia de complicaciones de la diabetes y comorbilidades asociadas en medicina familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social	Ovalle et al. (2019)	Duplicado
23	Fatores relacionados à capacidade funcional e controle glicêmico como preditores da Qualidade de Vida Relacionada à Saúde em indivíduos com diabetes Tipo	Lucena, Sales de Lucena Joana Marcela (2021)	No reportan prevalencia de hipoglucemia.

	Titulo	Autor-Año	Razón de la exclusión
	2 numa cidade do Norte do Brasil		
24	Factores desencadenantes de hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 estudio realizado en el Hospital General Guasmo Sur desde febrero 1 del 2018 hasta febrero 1 del 2020	Salinas Martínez, Angelo Rigoberto (2020)	No reportan prevalencia de hipoglucemia.
25	Encuesta sobre hipoglucemia en pacientes con diabetes tratados con insulina: la población colombiana del *International Operations Hypoglycemia Assessment Tool*	Gómez et al. (2019)	Solo reportan incidencia
26	Hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus 2 y azoados normales	Casanova et al. (2017)	Solo reportan incidencia
27	El estudio A_1chieve: un estudio observacional, de no intervención en pacientes con diabetes tipo 2 que inician o cambian a un tratamiento con análogos de insulina: datos de la población argentina	Dieuzeide et al. (2013)	Solo reportan incidencia

Bibliografía

1. International Diabetes Atlas. IDF Diabetes Atlas [Internet]. Colombia Diabetes report 2000-2045. 2021 [cited 2020 Nov 3]. Available from: https://www.diabetesatlas.org/data/

2. Organizacion Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes [Internet]. Diabetes. Datos y cifras. World Health Organization; 2021 [cited 2021 Jun 3]. Available from: http://www.who.int/diabetes/global-report/es/

3. MINSALUD. Día Mundial de la Diabetes Mellitus 2017 Ficha Te cnica para Referentes Territoriales [Internet]. 2017. Available from: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/dia-mundial-diabetes-2017.pdf

4. Informe Mundial sobre la Diabetes [Internet]. [cited 2021 Jun 3]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf?sequence=1

5. Organización Panamericana de la Salud. Diabetes [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 3]. Available from: https://www.paho.org/es/temas/diabetes

6. Östenson CG, Geelhoed-Duijvestijn P, Lahtela J, Weitgasser R, Jensen MM, Pedersen-Bjergaard U. Self-reported non-severe hypoglycaemic events in Europe. Diabet Med [Internet]. 2014 [cited 2020 Nov 3];31(1):92–101. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dme.12261

7. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. Nat Rev Endocrinol. 2014 Dec;10(12):711–22.

8. Quiñones A, Romero Prada M, Pájaro A. Impacto económico de la hipoglucemia en Colombia. Value in health. 2017;20:1.

9. Gómez AM, Chica LG, Burbano ÁF, Vásqueze EM, Escobar JA, Arias PM, et al. Survey on hypoglycemia among insulin-treated patients with diabetes: The Colombian International Operations Hypoglycemia Assessment Tool population. Biomédica. 2019 Sep;39(3):576–86.

10. Standards of Care (ADA). Diabetes Care [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2021 Jun 4]; Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2020/12/09/44.Supplement_1.DC1

11. World Health Organization. Diabetes. Health topics. 2021.

12. Cho N, Williams R. Atlas de la diabetes de la FID. Nam H. Cho [Internet]. 9th ed. Vol. 2019. Federación Internacional de Diabetes; 180 p. Available from: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf

13. Perfil demográfico y geográfico [Internet]. [cited 2021 Nov 1]. Available from: https://diabetesatlas.org/es/sections/demographic-and-geographic-outline.html

14. ATLAS DE LA DIABETES DE LA FID. 9a Edición [Internet]. [cited 2021 Nov 1]. Available from: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf

15. Pérez-Valbuena GJ, Silva A. Una mirada a los gastos de bolsillo en salud para Colombia. Bogotá, Colombia: Banco de la República; 2015 Apr.

16. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC). Situacion de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en Colombia 2020. [Internet]. Vol. 2020. Bogotá, Colombia: Cuenta de alto costo; 2021 [cited 2021 Nov 1]. 335 p.

17. Association AD. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Nov 1];44(Supplement 1):S15–33. Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1/S15

18. World Health Organization. Diabetes [Internet]. Datos y cifras. [cited 2021 Nov 1]. Available from: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes

19. Bohórquez Moreno CE, Barreto Vasquez M, Muvdi Muvdi YP, Rodríguez Sanjuán A, Badillo Viloria MA, Martínez de la Rosa WÁ, et al. FACTORES MODIFICABLES Y RIESGO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN ADULTOS JÓVENES: UN ESTUDIO TRANSVERSAL. Cienc Enferm [Internet]. 2020 [cited 2021 Nov 1];26. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-95532020000100210&lng=es&nrm=iso&tlng=es

20. Báez Hernández FJ, Flores Merlo M, Bautista Barranco E, Sánchez Hernández L. Factores de Riesgo para la Diabetes Mellitus en el Profesional de Enfermería. Enferm Univ [Internet]. 2011 Jun [cited 2021 Nov 1];8(2):6–11. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1665-70632011000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es

21. Colwell AR. The Banting Memorial Lecture 1968: Fifty Years of Diabetes in Perspective. Diabetes [Internet]. 1968 Oct 1 [cited 2021 Nov 1];17(10):599–610. Available from: https://diabetes.diabetesjournals.org/content/17/10/599

22. Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, Martini M. The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. Front Endocrinol [Internet].

23. Novo Nordisk Colombia. Su academia médica: plataforma para profesionales de la salud [Internet]. [cited 2021 Nov 23]. Available from: https://www.suacademiamedica.com/

24. Vecchio I, Tornali C, Bragazzi NL, Martini M. The Discovery of Insulin: An Important Milestone in the History of Medicine. Front Endocrinol. 2018 Oct 23;9:613.

25. Gomez Ayala A-E. Terapia insulínica. Revisión y actualización. OFFARM. 2008;27(10):8.

26. 123RF. Insulina humana. Estructura química estilizada. 123RF. 2021.

27. Girbés Borrás J, Escalada San Martín J, Mata Cases M, Gomez-Peralta F, Artola Menéndez S, Fernández García D, et al. Consenso sobre tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2. Endocrinol Diabetes Nutr [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2021 Nov 1];65:1–8. Available from: https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-consenso-sobre-tratamiento-con-insulina-S2530016418300302

28. Agencia Española de medicamentos y productores sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de insulina asparta (Fiasp®) en diabetes mellitus. 2018 Mar 21; Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-insulina-asparta-Fiasp-DM.pdf

29. Bejarano-Roncancio JJ, Almarza-Labarca JC, Veloza-Naranjos AL. Análogos de insulina: relevancia clínica y perspectivas futuras. 2012;60(4):9.

30. The International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 May 1;7(5):385–96.

31. Festa A, Heller SR, Seaquist E, Duan R, Hadjiyianni I, Fu H. Association between mild and severe hypoglycemia in people with type 2 diabetes initiating insulin. J Diabetes Complications. 2017 Jun;31(6):1047–52.

32. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes 2022. Diabetes Care. 2021 Dec 16;45(Supplement_1):S83–96.

33. Gutiérrez Medina S, Aragon Valera C, Dominguez Fernandez R, Garcia Sanchez L, Manrique Franco K, Rovira Loscos A. Hipoglucemia facticia. Endocrinol Nutr [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2022 Jan 30];60(3):147–9. Available from: https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-hipoglucemia-facticia-S1575092212000940

34. Mediavilla Bravo JJ. Complicaciones de la diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento [Internet]. 2001. Available from: file:///C:/Users/diani/Downloads/S1138359301739317%20(1).pdf

35. Sophia Zoungas, MD, Ph.D., Anushka Patel, MD, Ph.D., John Chalmers, MD, Ph.D., Bastiaan E. de Galan, MD, Ph.D., Qiang Li, M. Biotat., Laurent Billot, M.Sc., Mark Woodward, Ph.D., Toshiharu Ninomiya, MD, Ph.D., Bruce Neal, MD, Ph.D., Stephen MacMahon, D.Sc., Ph.D., Diederick E. Grobbee, MD, Ph.D., Andre Pascal Kengne, MD, Ph.D., et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. The New England journal of medicine. 2010;363(15):8.

36. Amiel S, Aschner P, Chields B, Cryer P, de Galan BE, Frier BM, et al. Hipoglucemia, enfermedad CV y mortalidad en diabetes. The Lancet Diabetes & endocrinology. 2019;7(5):11.

37. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ [Internet]. 2010 Jan 8 [cited 2021 Nov 1];340:b4909. Available from: http://www.bmj.com/content/340/bmj.b4909

38. Silbert R, Salcido-Montenegro A, Rodriguez-Gutierrez R, Katabi A, McCoy RG. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies. Curr Diab Rep [Internet]. 2018 Jun 21 [cited 2021 Nov 1];18(8):53. Available from: https://doi.org/10.1007/s11892-018-1018-0

39. Alwafi H, Alsharif AA, Wei L, Langan D, Naser AY, Mongkhon P, et al. Incidence and prevalence of hypoglycaemia in type 1 and type 2 diabetes individuals: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 May 29];170:108522. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822720307798

40. Franco DR, Perez-Nieves M, Ivanova JI, Cao D, Vaz MSC. Basal insulin persistence in Brazilian participants with T2DM. Rev Assoc Médica Bras [Internet]. 2019 Nov 7 [cited 2022 Feb 3];65:1254–64. Available from: http://www.scielo.br/j/ramb/a/fk85VCGKL8DRKrDR6PJkHNP/?lang=en

41. Caeiro G, Romero SA, Solis SE, Pozzi JM, Lozano ME, Waitman JN. TYPE 2 DIABETES. PREVALENCE OF HYPOGLYCEMIA IN PUBLIC VERSUS PRIVATE HEALTH CARE SYSTEM. 2020;8.

42. Barrios C, Bueno E, Benítez A, Alsina S. Association between hypoglycemia and morbi-mortality in hospitalized patients with Type 2 Diabetes mellitus. Mem Inst Investig En Cienc Salud [Internet]. 2017 Dec 30 [cited 2022 Mar 4];15(3):13–8. Available from:

http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282017000300013&lng=es&nrm=iso&tlng=es

43. Santillán-Fragoso WJ, Sánchez-Ávila E, Paz-García A, Hernández-López A, Enríquez-Peregrino KG, Lagunas-Alvarado MG, et al. Control glucémico intensivo y sobretratamiento en pacientes mayores de 60 años con diabetes mellitus. Med Interna México [Internet]. 2017 Apr [cited 2022 Feb 12];33(2):185–94. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0186-48662017000200185&lng=es&nrm=iso&tlng=es

44. Chavez W. Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus en los servicios de urgencias de dos hospitales de Bogotá, 2015-2017 [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/download/545/712?inline=1

45. Khunti K, Cigrovski Berković M, Ludvik B, Moberg E, Barner Lekdorf J, Gydesen H, et al. Regional variations in definitions and rates of hypoglycaemia: findings from the global HAT observational study of 27 585 people with Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med [Internet]. 2018 Sep [cited 2022 Mar 7];35(9):1232–41. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6099252/

46. Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Cigrovski Berković M, Enters-Weijnen C, Forsén T, et al. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27 585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. Diabetes Obes Metab [Internet]. 2016 [cited 2022 Mar 7];18(9):907–15. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dom.12689

47. Lamounier RN, Geloneze B, Leite SO, Montenegro R, Zajdenverg L, Fernandes M, et al. Hypoglycemia incidence and awareness among insulin-treated patients with diabetes: the HAT study in Brazil. Diabetol Metab Syndr [Internet]. 2018 Nov 21 [cited 2022 Mar 7];10(1):83. Available from: https://doi.org/10.1186/s13098-018-0379-5

48. Di Lorenzi Bruzzone RM, Bruno L, Pandolfi M, Javiel G, Goñi M, Di LorenziBruzzone RM, et al. Hipoglucemia en pacientes diabéticos. Rev Urug Med Interna [Internet]. 2017 Dec [cited 2021 Aug 7];2(3):51–60. Available from: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2393-67972017000300051&lng=es&nrm=iso&tlng=es

49. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies — ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2016 Apr [cited 2022 Mar 9];12(4):222–32. Available from: http://www.nature.com/articles/nrendo.2016.15

50. Kubacka B. Control de la glucemia en los pacientes hospitalizados: una cuestión de equilibrio. [cited 2022 Mar 7];31(5). Available from: https://www.elsevier.es/es-revista-nursing-20-pdf-S0212538214001575

51. de León Espitia MA. Impacto cardiovascular de la hipoglicemia. Rev Colomb Cardiol [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Mar 9];24(4):376–81. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563317300347

52. Dehesa E, Manzanarez I, Quintero A. Factores de riesgo asociados con episodios de hipoglucemia grave en pacientes diabeticos. 2014;407–18.

53. Davis HA, Spanakis EK, Cryer PE, Davis SN. Hypoglycemia During Therapy of Diabetes [Internet]. Endotext [Internet]. MDText.com, Inc.; 2021 [cited 2022 Mar 9]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK279100/

54. Avila FM, Montaña-Alvarez M. Hipoglucemia en el anciano con diabetes mellitus. RIC. 2010;62:633–374.

55. ALAD. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. 2019;125.

56. Edridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, Rose TC, Gray LJ, Davies MJ, et al. Prevalence and Incidence of Hypoglycaemia in 532,542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Based Studies. PLOS ONE [Internet]. 2015 Jun 10 [cited 2022 Mar 25];10(6):e0126427. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0126427

57. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. Diabetes Care [Internet]. 2013 May 1 [cited 2021 Nov 1];36(5):1384–95. Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/36/5/1384

58. Group IHS. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 Nov 1];40(1):155–7. Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/40/1/155

59. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Jun 12];44(Supplement 1):S73–84. Available from: https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1/S73