

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Hospital Universitario**

**“Dr. José Eleuterio González”**



**PREVALENCIA DE LA HIPOGLUCEMIA Y COSTOS RELACIONADOS A SU  
ATENCION EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

**Por**

**DRA. CLAUDIA ANALY VELEZ VIVEROS**

**Como requisito para obtener el grado de  
SUBESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

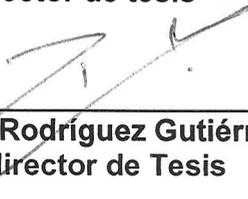
**Febrero, 2018**

**PREVALENCIA DE LA HIPOGLUCEMIA Y COSTOS RELACIONADOS A  
SU ATENCION EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

**Aprobación de la tesis:**



**Dr. Fernando Javier Lavalle González  
Director de tesis**



**Dr. René Rodríguez Gutiérrez  
Co- director de Tesis**



**Dr. René Rodríguez Gutiérrez  
Director de Investigación del Servicio de Endocrinología Clínica**



**Dr. Fernando Javier Lavalle González  
Jefe de Enseñanza del Servicio de Endocrinología Clínica**



**Dr. Med. José Gerardo González González  
Jefe del Servicio de Endocrinología Clínica**



**Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez  
Subdirector de Estudios de Posgrado de la  
Facultad de Medicina / Hospital Universitario UANL**

# CAPÍTULO I

## RESUMEN

### Introducción

La hipoglucemia representa uno de los motivos de ingreso más comunes al departamento de Urgencias a nivel mundial. Es una de las emergencias endocrinológicas más comunes y prevenibles. Se reporta que 90 % de los pacientes con DMT1 y 71% de aquellos con diabetes mellitus tipo 2 sufre algún evento de hipoglucemia a lo largo de su vida, siendo los agentes hipoglucemiantes como insulina y sulfonilureas el principal motivo de esta complicación. La presencia de esta entidad conlleva un efecto negativo en la morbilidad, mortalidad, la calidad de vida y costos relacionados a la atención de estos pacientes.

### Objetivos

El objetivo principal del estudio es describir las características clínicas y sociodemográficas de la población que ingresa con diagnóstico de hipoglucemia a las salas de Urgencias y Medicina Interna.

### Material y métodos

Se realizó un Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, con revisión de expedientes clínicos en el Departamento de Urgencias y Medicina Interna,

Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. La obtención de los datos se realizó a través de una búsqueda en el archivo de todos los ingresos al área de urgencias y a la sala de Medicina Interna que estuvieran identificados con las claves de CIE-10 para diagnóstico de hipoglucemia. Se incluyeron pacientes de ambos géneros, >16 años, con expediente clínico. Se definió hipoglucemia severa como glucosa capilar  $\leq 56$  mg/dl y no severa  $\leq 70$  mg/dl con triada de Whipple. Se analizaron características sociodemográficas, antropométricas, bioquímicas y los costos relacionados a la atención de hipoglucemia en las salas de Urgencias y Medicina Interna.

## Resultados

Se incluyó una totalidad de 288 expedientes, 157 donde el manejo de la hipoglucemia se llevó a cabo en el departamento de urgencias y 131 con su manejo en internamiento en sala de medicina interna. La edad promedio fue de  $61 \pm 7$  años, 58% mujeres y el tiempo de evolución de la diabetes fue de  $14 \pm 9$  años. 83 % ingresaron por hipoglucemia severa y 17 % no severa. Uso de sulfonilureas (SU) representó la principal causa de hipoglucemia (53%), seguido de insulina (19%), insuficiencia suprarrenal (2%), insulinoma (1%), sin especificarse la causa en 25%. El 61% de los pacientes con TFG  $\leq 30$  ml/min se encontraban con SU al momento del ingreso. La población en medicina interna presentaba menor TFG en comparación a la de urgencias ( $73 \pm 55$  vs  $58 \pm 50$  ml/min,  $p = 0.045$ ), sin existir diferencias otros parámetros bioquímicos. Tratamiento en sala de medicina interna se asoció a mayor estancia hospitalaria

( $6\pm 5$  vs.  $2\pm 1$  días,  $p = <0.001$ ) y mayor costo promedio de atención ( $\$5,471^{00}$  vs  $\$12,121^{00}$   $p = <0.01$ ).

### Conclusiones

Los agentes hipoglucemiantes (SU) e insulina siguen siendo las causas más comunes de hospitalización por hipoglucemia. El uso de SU ante la presencia de enfermedad renal terminal es un factor determinante para el ingreso a medicina interna, lo cual incrementa la estancia hospitalaria y costos de atención.

## CAPÍTULO II

### INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia representa uno de los motivos de ingreso más comunes al departamento de Urgencias a nivel mundial. Es una de las emergencias endocrinológicas más comunes y prevenibles. La presencia de esta entidad conlleva un efecto negativo en la morbilidad, mortalidad y la calidad de vida de los pacientes.(1, 2)

A nivel mundial se describe la incidencia de hipoglucemia severa en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) es de 115 a 320 episodios por cada 100 pacientes año; en cuanto a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es de 35 a 70 episodios por cada 100 pacientes año.(3) En nuevos usuarios de insulina y/o antidiabéticos orales se han reportado incidencias de hospitalizaciones por hipoglucemia que varían de 5.2 casos por 1000 pacientes año asociado a insulina y 0.3 casos por 1000 pacientes año asociado a hipoglucemiantes orales.(4)

El panorama que existe en nuestro país en cuanto a incidencia de hipoglucemia, el estudio "Herramientas para la Evaluación de la Hipoglucemia" (HAT), el cual es un estudio internacional en que México participó con mas de mil pacientes, se describe en DMT1 32 % de presentación de hipoglucemia severa

(con un promedio global de 4.9%) y en pacientes con DMT2 14 % de presentación de hipoglucemia severa (con un promedio global de 2.5 %).

A nivel general, el estudio HAT indicó que 90 % de los pacientes con DMT1 sufrió algún evento de hipoglucemia, y 71 % de pacientes con DMT2 presentó esta complicación.(5) Representando altas tasas de incidencia en cuanto a esta complicación.

Los agentes hipoglucemiantes como insulina y sulfonilureas usados en pacientes con Diabetes mellitus sigue siendo la etiología más común de hipoglucemia según lo reportado en la literatura internacional. Considerando que la población de pacientes con diabetes para el año 2025 se estima en 300 millones de nuevos casos, es de esperar que se siga presentando esta entidad como complicación.(1)

En cuanto a los reportes de costos que este diagnóstico representa al sistema de salud, existen algunos estudios, principalmente en EUA, donde se analiza el costo que representa su atención en particular de la hipoglucemia severa y no severa en pacientes tanto con DMT1 y DMT2.

Foos et al,(6) realizó un metaanálisis con revisión de la literatura donde se incluyeron 14 estudios de junio 2007 a junio 2012 detallando costos por internamiento por hipoglucemia de manera individual y global. Se compararon costos dependiendo si la persona que asistía la hipoglucemia severa era personal médico o no médico (auto asistido), así también los costos dependiendo del nivel de atención si consistía en segundo, primer nivel o de manera ambulatoria. Se

concluyó que los costos directo por episodio de hipoglucemia severa es de \$1,161 dólares comparado contra \$66 dólares de costo directo por hipoglucemia que requiere asistencia de un tercero (no personal médico) y comparado con \$11 dólares por episodio de hipoglucemia automanejado respectivamente. Por medio de los resultados del estudio descrito anteriormente se establece que a mayor nivel de atención hospitalaria y mayor necesidad de personal entrenado los costos por episodio de hipoglucemia son mayores.

Los estudios que existen en América Latina son limitados. Solamente se encontró un estudio publicado en la revista ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes) de Ecuador, retrospectivo en el año 2013 con una población total de 44, 869 pacientes con DMT2 usuarios de antidiabéticos orales (ADO) de diferentes provincias de este país. Se evaluó la atención de los pacientes dependiendo el nivel de atención hospitalaria (I, II y III) así como si el evento de hipoglucemia fue manejado de manera ambulatoria o en área de hospitalización. Los resultados del estudios mostraron que 80% de las hipoglucemias graves requirieron hospitalización. La mayoría de los eventos de hipoglucemia (58%) se atendieron en segundo nivel de atención hospitalaria; existió significancia estadística con una  $p= <0.001$  respecto a tipo de nivel de atención de la hipoglucemia, así como por tipo de manejo (ambulatorio contra hospitalización) con una  $p= <0.001$  siendo estadísticamente significativo.(7)

En cuanto al panorama en nuestro país; la existencia de estos estudios en relación de costos relacionados con hipoglucemia son limitados. Barraza-Lloréns et al. en el estudio realizado en 2013 (Carga económica de la

diabetes mellitus en México) señala el importante impacto económico que representa la hipoglucemia como complicación aguda de la DM2. Estima un costo de 73 pesos (en relación al año 2013) por episodio de hipoglucemia no severo, con un total de 68 millones de pesos en costo de la atención médica de las complicaciones de la DM2 en el 2013. Lo que hace recalcar que es una complicación aguda en su mayoría relacionada con tratamiento de la DM2 y que esta representa un costo importante al sistema de salud mexicano.(8)

## Planteamiento del problema

Son pocos los estudios epidemiológicos en México que describan a la población con diagnóstico de hipoglucemia y son nulos los estudios que proporcionen información acerca de los costos que esta entidad genera al sistema de salud.

Se ha sugerido en la literatura internacional que la principal causa de internamiento debido a hipoglucemia es secundaria a diagnóstico de diabetes mellitus asociado con su tratamiento (insulina e hipoglucemiantes orales) y que la presencia de internamiento debido a este diagnóstico representa un gran costo al sistema de salud. Considerando que la población de pacientes con diabetes se duplicará dentro de 30 años y que para el año 2025 se calcula habrá 300 millones de nuevos casos, es de esperar que se siga presentando la hipoglucemia como complicación.(1) Por lo tanto, al conocer las características de la población que ingresa por hipoglucemia a un hospital de tercer nivel en nuestro país se podrá obtener un panorama de este padecimiento y desarrollar estrategias para prevenir la presentación de esta entidad.

## Justificación

Existe muy poca literatura con datos descriptivos (etiología, prevalencia, factores de riesgo) que describan eventos de hipoglucemia en nuestro país, a su vez la información de los costos que representa la presencia de estos episodios en nuestra población mexicana es nula.

El conocer los factores asociados a presentación de hipoglucemia en nuestra población permitirá desarrollar estrategias enfocadas en la prevención de hipoglucemia y como consecuencia, la disminución de los costos relacionados a su atención.

## CAPÍTULO III

### HIPÓTESIS

#### Hipótesis de Trabajo

La principal causa de hipoglucemia es secundaria al uso de hipoglucemiantes orales e insulina en pacientes con diabetes tipo 2.

#### Hipótesis nula

La principal causa de hipoglucemia NO es secundaria al uso de hipoglucemiantes orales e insulina en pacientes con diabetes tipo 2.

## CAPÍTULO IV

### OBJETIVOS

#### Objetivo General

Describir las características clínicas y sociodemográficas de la población que ingresa con diagnóstico de hipoglucemia a las salas de Urgencias y Medicina Interna.

#### Objetivos Específicos

- a) Identificar las principales etiologías de la hipoglucemia.
- b) Conocer la prevalencia de hipoglucemia severa como motivo de hospitalización.
- c) Describir las características de la población de acuerdo al tipo de diabetes tratamiento, parámetros bioquímicos y presencia de complicaciones asociadas a diabetes.
- d) Analizar si existen diferencias clínicas y bioquímicas entre los pacientes ingresados en Urgencias en comparación a aquellos hospitalizados en Medicina Interna.

- e) Estimar los costos relacionados a la atención de los pacientes con diagnóstico de hipoglucemia en las salas de Medicina Interna y Urgencias.

## CAPÍTULO V

### MATERIAL Y MÉTODOS

#### Tipo de estudio

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, con revisión de expedientes clínicos.

#### Lugar del estudio

Departamento de Urgencias y Medicina Interna, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

#### Método de reclutamiento

Recopilación de datos de historia clínica, exploración física y revisión de expediente clínico

## Población

### Criterios de inclusión

- Ambos géneros
- Edad mayor de 16 años
- Diagnóstico hipoglucemia como motivo de ingreso al departamento de Urgencias o Medicina Interna durante el periodo 2012-2015

### Criterios de exclusión

- Edad < 16 años.
- Inadecuadamente clasificados con hipoglucemia por diagnóstico de CIE-10

### Criterios de eliminación

- Ausencia de expediente médico

## Intervención

La obtención de los datos se realizó a través de una búsqueda en el archivo de todos los ingresos al área de urgencias y a la sala de Medicina Interna que estuvieran identificados con las claves de CIE-10:

- ✓ E16.0 (Hipoglucemia inducida por drogas sin coma)
- ✓ E16.1 (otras hipoglucemias)
- ✓ E16.2 (hipoglucemias sin especificar)

Dentro del periodo de años comprendido entre 2012 al 2015.

Se realizó un formato para recolección de datos incluyendo información de variables antropométricas y de exploración física (circunferencia abdominal, índice cintura, cadera, peso, talla, IMC, presión arterial), antecedentes de comorbilidades y de características específicas en relación a la diabetes mellitus tal como: tipo de diabetes (tipo 1 o tipo 2), tiempo de evolución de la misma, tipo de terapia antidiabética utilizada, presencia de complicaciones crónicas (retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética), se registró datos de variables bioquímicas como glucosa de inicio capilar y central a su llegada al hospital, pruebas de función hepática, biometría hemática, creatinina, nitrógeno de la urea, se calculó con las variables mencionadas previamente la tasa de filtración glomerular, y se calculó el Score de comorbilidad de Charlson.

Para completar la evaluación se solicitó al departamento de administración los costos totales representados en pesos según los días de estancia hospitalaria

de los pacientes que ingresaron tanto al departamento de urgencias como al departamento de medicina interna.

Se analizaron diferencias entre los pacientes hospitalizados en Urgencias y Medicina Interna considerando parámetros bioquímicos, estancia hospitalaria, reingreso hospitalario y costos de atención.

Se evaluó una totalidad de 425 expedientes clínicos identificados con las claves de CIE-10 para hipoglucemia. Se excluyeron en total 137 expedientes ya que encontraban mal clasificados por clave de CIE-10 donde su diagnóstico de ingreso no correspondía a trastorno por hipoglucemia. Se incluyó una totalidad de 288 expedientes con 157 donde el manejo de la hipoglucemia se llevó a cabo en el departamento de urgencias y 131 con su manejo en internamiento en sala de medicina interna. (Figura 1)

Con las variables recolectadas de los 288 expedientes clínicos incluidos en la investigación se construyó una base de datos en Excel a la cual se le realizó una auditoria interna (evaluación por tercera persona) con expedientes tomados de manera aleatoria, donde se encontró un porcentaje de error en base de datos de urgencias (35 expedientes evaluados) de 3.6% de error y un porcentaje de error en base de datos de medicina interna (25 expedientes evaluados) un 4% de error; correspondiendo a un porcentaje con adecuada confiabilidad para su uso.

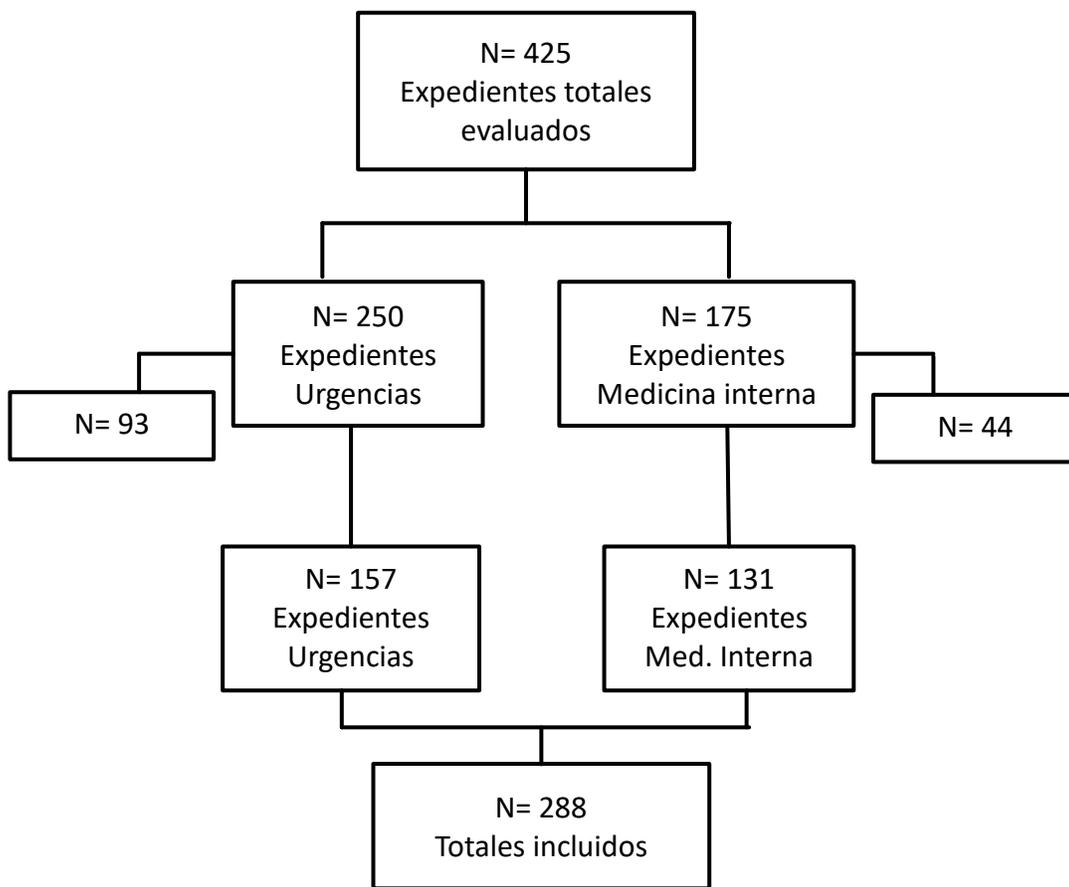


Figura 1. Esquema de la población de estudio

## Definición de las variables de estudio

Variables demográficas: edad y género.

Antecedentes: heredofamiliares de diabetes, tabaquismo, hipertensión, dislipidemia, medicamentos actuales.

Diabetes mellitus tipo 2: Pacientes que al interrogatorio de historia clínica cuenten con diagnóstico de diabetes mellitus ó se encuentren con algún tratamiento para la diabetes (antidiabéticos orales o insulina). Se registró información acerca de años de progresión de Diabetes mellitus, tipo de tratamiento, antecedente de complicaciones crónicas.

Antropométricas: peso, talla, IMC, cintura, cadera, índice cintura-cadera, presión arterial. Se clasificó a los pacientes de acuerdo al grado de obesidad tomando como referencia los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud.

Bioquímicas: glucosa, creatinina, tasa de filtrado glomerular calculada por fórmula MDRD, pruebas de función hepática, albúmina y biometría hemática. Se consideró para la inclusión en el estudio todos aquellos resultados realizados con diferencia menor a 6 meses con respecto al momento de la evaluación.

Complicaciones crónicas: antecedente de retinopatía, neuropatía o nefropatía diabética.

Retinopatía diabética: De acuerdo a lo establecido en el expediente clínico. Se consideró retinopatía como referencia de antecedente ó en aquellos pacientes con

evaluación oftalmológica en los que se documenta retinopatía, antecedente de fotocoagulación, tratamiento con anti-VEGF o ceguera. Se clasificó como presencia o ausencia de retinopatía.

Neuropatía diabética: Presencia de síntomas asociados a neuropatía sensitiva o autonómica. Uso de tratamiento para neuropatía diabética. Se clasificó como presencia o ausencia de neuropatía.

Nefropatía diabética: Se clasificará a los pacientes de acuerdo a la tasa de filtrado glomerular según las guías clínicas de KDIGO 2017.(9) (Tabla 1)

Hipoglucemia: se definió a hipoglucemia severa y no severa según su nivel numérico de glucemia y según el estado de alerta del paciente: Nivel 1 glucosa con valor de 3.0 mmol/L (70 mg/dl) ó menor y estado mental alerta; Nivel 2 glucosa con valor < 3.0 mmol/L (<54 mg/dl) suficientemente bajo para indicar hipoglucemia clínica importante.(10)

Tabla 1. Clasificación en grados de la función renal

<b>Categorías del filtrado glomerular</b>		
Categoría	Filtrado glomerular	Descripción
G1	$\geq 90$ ml/min	Normal o elevado
G2	60-89 ml/min	Ligeramente disminuido
G3a	45-59 ml/min	Ligera a moderadamente disminuido
G3b	30-44 ml/min	Moderadamente a gravemente disminuido
G4	15-29 ml/min	Gravemente disminuido
G5	$< 15$ ml/min	Fallo renal

## Análisis Estadístico

La información completa se almacenó en una hoja de cálculo Excel y se analizaron todos los datos utilizando el paquete estadístico SPSS versión 20. Se realizó estadística descriptiva de las variables cuantitativas con medidas de tendencia central (media, mediana y moda), con medidas de dispersión (desviación estándar, amplitud con percentiles y rango respectivamente) dependiendo de la distribución que se obtenga.

Los datos serán presentados como media  $\pm$  desviación estándar, mediana (rango intercuartil) o porcentaje con IC 95% dependiendo de la distribución de la población.

Para las comparaciones se utilizará T de Student si la población es normal o U de Mann Whitney para variables continuas en población no normal.

Para evaluar diferencias en variables categóricas se utilizará la prueba exacta de Fisher de dos colas cuando se contrasten dos variables binarias y  $\chi^2$  de Pearson cuando se comparen variables con más de dos categorías.

Se consideró como significativo un valor de  $P < 0.05$

## Aspectos Éticos

Este estudio se encuentra dentro de los principios básicos científicos aceptados en las Declaraciones sobre investigación Biomédica en seres humanos, de Helsinki II en 1975 y enmiendas posteriores, que señalan textualmente “El protocolo se remitirá a un comité independiente del investigador y de la entidad patrocinadora, para consideración, comentarios y asesoramiento”, en lo cual se basará la aprobación.

También se realizó de acuerdo con el reglamento de la Ley general de Salud en materia de investigación para la salud. El presente estudio se ajustó a las normas institucionales en materia de investigación científica, y cuenta con la aprobación por el Comité de Ética en Investigación y por el Comité de Investigación, con el código EN17-00004. Los datos personales nunca serán difundidos.

## CAPÍTULO VI

### RESULTADOS

Se incluyeron 288 pacientes, de los cuales 157 provenían de urgencias y 131 de internamiento en sala de medicina interna.

#### Parámetros basales

En la tabla 1 se presentan las características demográficas de la población. La mayoría correspondieron al género femenino representado por un 58%. La edad promedio fue de  $61 \pm 15$  años; en esta población de estudio la mayoría presentaba diabetes mellitus (DM) como comorbilidad con un total de 253 pacientes correspondiendo a un 87.8 %, en segundo lugar, se encontraba la presencia de hipertensión con un total de 194 pacientes (67.4%). La mediana de IMC representaba a una población dentro de peso normal con un valor de 22.3 kg/m<sup>2</sup>.

TABLA 1  
Características Demográficas

<b>N (%)</b>	<b>288</b>
Género, F (%)	167 (58)
Edad , Años*	61 ± 15
Peso, Kg**	69 (60.9-70)
Talla, Mts**	1.62 (1.56-1.70)
IMC, kg/m <sup>2</sup> **	22.3 (25.7-29.3)
Comorbilidades, n (%)	
Diabetes Mellitus	253 (87.8)
Hipertensión arterial	194 (67.4)
Insuficiencia Cardíaca	27 (9.3)
Hepatopatía crónica	9 (3.1)
Cáncer	15 (5.2)
Otra comorbilidad	112 (38.8)

\*Los datos son presentados en media ± DS \*\*Los datos son presentados en mediana (25-75). F: Femenino; IMC: Índice de masa corporal.

En los resultados bioquímicos al ingreso, observados en la tabla 2, la mediana con rangos intercuartiles (25-75) de glucosa capilar al ingreso a urgencias fue de 40 mg/dl; la tasa de filtración glomerular, calculado por fórmula de MDRD, del total de la población consistió en 51 ml/min con rangos intercuartiles de (19-93.6) correspondiendo a una categoría de filtrado glomerular según KDIGO de G3a; la creatinina al ingreso de la N de 288 pacientes fue de 1.3 mg/dl (0.8-3.2) y su Hemoglobina al ingreso de 11.59 gr/dl ( $\pm 2.49$ ) correspondiendo a presencia de anemia.

TABLA 2

Parámetros bioquímicos

<b>N (%)</b>	<b>288</b>
Glucosa de ingreso a urgencias mg/dl**	40 (31-50)
TFG MDRD de ingreso ml/min**	51 (19-93.6)
BUN de ingreso, mg/dl**	22 (13-41.2)
Creatinina de ingreso, mg/dl**	1.3 (0.8-3.2)
Albúmina de ingreso, gr/dl **	3.1 (2.3-3.7)
Hemoglobina de ingreso, gr/dl*	11.59 ( $\pm$ 2.49)
Leucocitos de ingreso, K/uL**	9.9 (7.6-12.9)
Plaquetas de ingreso, K/uL**	251 (196-331)

\*Los datos son presentados en media  $\pm$  DS \*\*Los datos son presentados en mediana (25-75). TFG: Tasa de filtración glomerular; BUN: Nitrógeno de la Urea.

En cuanto al diagnóstico presuntivo de ingreso, en la tabla 3 se observa que un 71.8% de la población se encontraba con algún tratamiento para la DM, siendo el uso de hipoglucemiantes orales la principal causa de hipoglucemia en la población de estudio (53.1%), otras causas presuntivas de hipoglucemia representaron solo el 2.4% de la población correspondiendo a insulinoma y crisis suprarrenal; sin embargo, en un 25.8% no se encontraba especificada la etiología presuntiva de la hipoglucemia en el expediente clínico.

TABLA 3

Etiología presuntiva de ingreso por hipoglucemia

<b>Etiología presuntiva de ingreso</b>	<b>Número de episodios</b>
N (%)	288 (100)
Hipoglucemiantes orales	153 (53.1)
Insulina	54 (18.7)
Insulinoma	2 (0.7)
Crisis Suprarrenal	5 (1.7)
No especificado	74 (25.8)

## Características clínicas de acuerdo a tipo de diabetes mellitus

En la tabla 4 se presentan características de la población según el tipo de diabetes mellitus (DMT1 ó DMT2), ya que esta comorbilidad representa la mayoría de la población estudiada por hipoglucemia (87.4%). Solamente se reportaron 11 pacientes con DMT1 (4.3%) y 242 pacientes con DMT2 (95.7%). Un 56% de los pacientes con DMT2 se encontraban en tratamiento con sulfonilureas (SU) y 26% en tratamiento con insulina. De los pacientes en tratamiento con sulfonilurea un 51% tenían una edad mayor de 65 años. En el paciente con DMT2, un 72% continua su manejo con internamiento en piso de medicina interna, en el cual un gran porcentaje (83%) se encuentra principalmente en tratamiento con SU. En los casos de los pacientes con DMT1 55% continúan su manejo con internamiento en piso de medicina interna.

TABLA 4

Características clínicas de acuerdo a tipo de diabetes mellitus

Característica	DM 1 (n=11)		DM 2 (n=242)				TOTAL
	Insulina	Insulina	Metformina	Sulfonilurea	Otro ADO	Ninguno	
Total de pacientes, N (%)	11 (100)	62 (26)	14 (6)	136 (56)	12 (5)	18 (7)	253
Edad >65 años	1 (9)	18 (29)	8 (57)	70 (51)	9 (75)	9 (50)	115 (45)
Evolución de la DM en años, Media (DS)	18 (±14)	15 (±8)	9 (±9)	13 (±9)	16 (±11)	19 (±13)	14 (±9)
Estancia hospitalaria, Media (DS)	5 (±7)	4 (±4)	6 (±4)	4 (±4)	5 (±5)	5 (±4)	5 (±4)
Internamiento a MI	6 (55)	31 (50)	13 (93)	113 (83)	6 (50)	12 (67)	179 (71)
Egreso de urgencias	5 (45)	31 (50)	1 (7)	23 (17)	6 (50)	6 (33)	74 (29)

DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ADO: antidiabético oral; DM: diabetes mellitus; DS: desviación estándar; MI: medicina interna

## Características de acuerdo a tratamiento, tipo de diabetes y parámetros bioquímicos

En la tabla 5 se presentan las diferencias de las características de la población de acuerdo a tratamiento y parámetros bioquímicos entre los tipos de diabetes. De los pacientes con diabetes tipo 2:

- Un total de 64% tienen TFG <60 ml/min (correspondiendo a categoría de G3 a G5 de KDIGO), de ellos el 54% tienen tratamiento con SU.

Se documentó hipoglucemia severa en 83% de los pacientes, 90% (10/11) de los pacientes con DM1 (en tratamiento con Insulina), 83% (202/242) de los pacientes con DM2 (de los cuales su tratamiento correspondía a un 47% con SU y 21% con insulina).

TABLA 5

Características de acuerdo a tratamiento, tipo de diabetes  
y parámetros bioquímicos

Característica	DM 1 (n=11)		DM 2 (n=242)				TOTAL
	Insulina	Insulina	Metformina	Sulfonilurea	Otro ADO	Ninguno	
Total de pacientes, N (%)	11	62	14	136	12	18	253
Glucosa de ingreso	42 ±12	41± 25	60 ±60	44 ±27	50 ±28	41 ±14	44 ±27
Hipoglucemia severa	10 (91)	51 (82)	12 (86)	113 (83)	9 (75)	17 (94)	212 (83)
Tasa de filtrado glomerular	113.69 (±84.36)	45.64 (±41.01)	52.14 (±47.92)	65.52 (±50.35)	35.23 (±34.03)	39.81. (±32.94)	61.76 (±51.69)
<b>CLASIFICACION POR KDIGO</b>							
G1 y G2	5 (45)	18 (29)	5 (36)	63 (46)	2 (17)	3 (17)	96 (38)
G3 (a y b)	2 (18)	10 (16)	2 (14)	33(24)	3 (25)	7 (39)	57 (23)
G4 y G5	1 (9)	26 (42)	6 (42)	37(27)	6 (50)	7 (39)	83 (33)
Datos ausentes	3 (28)	8 (3)	1 (8) <sub>31</sub>	3 (3)	1 (8)	1 (5)	17 (6)

## Características clínicas de acuerdo a tratamiento, tipo de diabetes y presencia de complicaciones crónicas asociadas a diabetes

En la tabla 6 se describen las características de los pacientes de acuerdo a la presencia de complicaciones micro o macrovasculares crónicas asociadas al tipo de diabetes mellitus. Un 77% de los pacientes reportaban algún tipo de complicación crónica asociada a la diabetes mellitus; un 71% a expensas de repute de presencia de nefropatía diabética, sin embargo, dentro de la presencia de complicaciones, solamente un 4% reportaba retinopatía y un 3% neuropatía diabética.

TABLA 6

Características clínicas de acuerdo a tratamiento y presencia de complicaciones crónicas asociadas a diabetes

Característica	DM 1 (n=11)	DM 2 (n=242)					TOTAL
		Insulina	Insulina	Metformina	Sulfonilurea	Otro ADO	
Tratamiento	Insulina	Insulina	Metformina	Sulfonilurea	Otro ADO	Ninguno	
Total de pacientes, N (%)	11	62	14	136	12	18	253
Complicaciones crónicas asociadas a DM	7 (64)	50 (81)	9 (64)	102(75)	11 (92)	15 (83)	194 (77)
Infarto Agudo de Miocardio	-	4 (6)	-	-	-	1 (6)	5 (2)
Enfermedad Vasular Periférica	-	1 (2)	.	-	-	-	1 (1)
Evento Vasular cerebral	-	5 (8)	-	11 (8)	1 (8)	5 (28)	23 (9)
Pie diabético	1 (9)	11 (18)	2 (14)	14 (10)	-	2 (11)	30 (12)
Retinopatía diabética	1 (9)	4 (6)	-	4 (3)	-	2 (11)	11 (4)
Nefropatía diabética	4 (36)	45 (73)	9 (64)	95 (70)	11 (92)	15 (83)	179 (71)
Neuropatía diabética	3 (27)	1 (2)	-	3 (2)	-	-	7 (3)

## Características clínicas de los pacientes de acuerdo a la sala de internamiento

En la tabla 7 se describe las características clínicas de los pacientes según las diferentes salas de internamiento. Del total de la población de estudio (288 pacientes), se decidió manejo en departamento de urgencias en 82 pacientes (28%) y manejo en sala de medicina interna en 206 pacientes (72%), en su mayoría en ambas poblaciones con género femenino.

Dentro de las características de los pacientes en los que se toma la decisión de internamiento a la sala de Medicina Interna para continuar su manejo de hipoglucemia, se presenta una mayor prevalencia de alguna complicación crónica asociada a diabetes con un valor de  $p= 0.004$  siendo estadísticamente significativo. En cuanto a su tipo de tratamiento, se encuentra que un 43% vs 17% de los pacientes con insulina son tratados en sala de urgencias con un valor de  $p= <0.001$  estadísticamente significativo; a su vez, los que se encuentran en tratamiento con SU se decide su internamiento en 55 vs 28 % con un valor de  $p= <0.001$  estadísticamente significativo. Con lo que se observa que la mayoría de los pacientes tratados con SU se prefiere internamiento vs los pacientes que se encuentra en tratamiento con insulina.

Otra variable relevante para decidir internamiento es la TFG. Una menor tasa de filtrado glomerular (<60 ml/min) representa decisión de internamiento en MI contra su manejo en urgencias (56% contra 40%) con un valor de  $p= 0.01$  estadísticamente significativo.

El internamiento en MI se asoció al triple de estancia hospitalaria (1.7 vs 5.6 días de internamiento) con valor de  $p = <0.01$  estadísticamente significativo.

TABLA 7

Características clínicas de los pacientes de acuerdo a la sala de internamiento

<b>Característica</b>	<b>Sala de Urgencias</b>	<b>Sala de MI</b>	<b>p</b>
N (%)	82	206	
Género Femenino	46 (56)	121 (59)	0.68
Edad >65 años	34 (41)	93 (45)	0.57
<b>Tipo de Diabetes Mellitus</b>			
DM 1	5 (45)	6 (55)	0.2
DM 2	67 (28)	175 (72)	
Tiempo de evolución con DM	15.3 (±9.5)	13.7 (±9.2)	0.32
Alguna complicación de la DM	46 (56)	148 (71)	0.004

Continúa...

<b>Tratamiento utilizado de la DM</b>			
Insulina	35 (43)	35 (17)	<0.001
Metformina	1 (1)	13 (6)	0.07
Sulfonilurea	23 (28)	114 (55)	<0.001
Otro ADO	7 (9)	7 (3)	0.07
Ninguno	16 (20)	37 (18)	0.76
Glucometría al ingreso	44.4 ( $\pm$ 24.1)	43.7 ( $\pm$ 28)	0.83
Días totales de estancia	1.78 ( $\pm$ 0.7)	5.6 ( $\pm$ 4.7)	<0.01
Tasa de filtrado glomerular	72.27 ( $\pm$ 55.1)	58.2 ( $\pm$ 50.1)	0.05

Continúa...

---

TFG <60 ml/min	33 (40)	117 (56)	0.01
----------------	---------	----------	------

---

MI: medicina interna; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DM: diabetes mellitus; DS: desviación estándar, TFG: Tasa de filtrado glomerular.

### Características clínicas de los pacientes con reingreso a los 30 ó 90 días

La tabla 8 representa el reingreso de los pacientes por presencia de hipoglucemia a los 30 ó 90 días de su egreso. El total de reingreso a los 30 días fue de 12 pacientes en total (4%) y de 4 pacientes a los 90 días (1%).

No se encontraron variables estadísticamente significativas en cuanto a las características de los pacientes que reingresaron, sin diferencias en variables tanto clínicas como bioquímicas.

No se reportó mortalidad debido a eventos de hipoglucemia.

TABLA 8

Características clínicas de los pacientes con reingreso a los 30 ó 90 días

<b>Característica</b>	<b>No reingreso</b>	<b>Reingreso 30 días</b>	<b>p</b>	<b>Reingreso 90 días</b>	<b>p</b>
N (%)	272	12		4	
Género Femenino	160	6	0.56	2	0.74
Edad >65 años	122	4	0.44	1	0.43
Tipo de Diabetes Mellitus					
DM 1	11	0	0.47	0	0.76
DM 2	230	11		2	-
Tiempo de evolución con DM	14 (±9)	20 (±13)	0.38	10 (±2)	0.65
Alguna complicación de la DM	184	9	0.69	2	0.43
Tratamiento utilizado de la DM					
Insulina	65	5	0.55	1	0.55
Metformina	14	0	-	0	-
Sulfonilurea	132	4	-	1	-

Continúa...

Otro ADO	13	1	-	0	-
Ninguno	50	2	-	2	-
Etiología de la hipoglucemia					
Hipoglucemiantes orales	148	4	0.56	1	0.33
Insulina	50	4	-	1	-
Insulinoma	2	0	-	0	-
Crisis suprarrenal	4	0	-	1	-
No especificada	69	4	-	1	-
Glucometría al ingreso	45 ( $\pm 28$ )	33 ( $\pm 16$ )	0.35	38 ( $\pm 20$ )	0.63
Días totales de estancia	4 ( $\pm 4$ )	8 ( $\pm 10$ )	<0.01	4 ( $\pm 2$ )	0.9
Tasa de filtrado glomerular	62.78 ( $\pm 52.2$ )	40.4 ( $\pm 37.6$ )	0.61	34.85 ( $\pm 15.9$ )	0.36
Clasificación por KDIGO					
Clase I y II	112	3	0.23	0	0.31
Clase III	58	1	-	1	-

Continua...

---

Clase IV y V	83	6	-	2	-
--------------	----	---	---	---	---

---

DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DM: diabetes mellitus.

## Costos relacionados por área de internamiento

En la tabla 9 y tabla 10 se comparan los costos relacionados según el área de internamiento (urgencias contra sala de medicina interna) para el manejo de la hipoglucemia. Se describen los costos totales en pesos y posteriormente en dólares según el valor promedio histórico del dólar entre los años de 2012 a 2015 de acuerdo al Banco de México.

Se encontró un valor estadísticamente significativo en la diferencia de costos relacionados en los pacientes con manejo en urgencias comparado con los pacientes internados en piso de medicina interna (\$5,471<sup>00</sup> vs \$12,121<sup>00</sup>  $p < 0.01$ ), representando mayor costo al tratar la hipoglucemia en área de internamiento.

TABLA 9

### Costos en pesos relacionados por área de internamiento

Área	Urgencias	Hospitalización	p	Total
Costo, Mediana	5,471	12,121	<0.01	8,887.94
pesos (25-75)	(3948 -7338)	(7369-22536)		(5742-16957)

variables continuas con distribución no normal: U de Manwhitney

TABLA 10

Costos en dólares relacionados por área de internamiento

Área	Urgencias	Hospitalización	p	Total
Costo, Mediana	364.73	808.06	<0.01	552.02
pesos (25-75)	(263-489)	(491-1502)		(382- 1130)

variables continuas con distribución no normal: U de Manwhitney

## CAPÍTULO VII

### DISCUSIÓN

Nuestros resultados reflejan uno de los primeros estudios en México que reporta las características de hipoglucemia como motivo de internamiento y el impacto económico que esta genera en un Hospital de Tercer Nivel.

Similar a lo reportado por diversos autores,(1, 11) nosotros encontramos que la mayoría de la población que ingresa por hipoglucemia tiene diagnóstico de diabetes. En dicho estudio retrospectivo por Kumar y cols. con 772 pacientes ingresados al departamento de urgencias, el 70% contaba con diagnóstico de diabetes.(1) Su y cols., reportó de una población con 228 pacietnes que ingresaron a la sala de urgencias, el 79.8% contaban con historia de diabetes, de los cuales 2.75% se trataba de pacientes con diabetes tipo 1.(11) En población Mexicana, de acuerdo a lo reportado por Dehesa-López y cols., hasta un 95% des los pacientes que ingresan con diagnóstico de diabetes corresponden a diabetes tipo 2.(12)

En nuestra población 51% de nuestros pacientes se encontraban con sulfonilureas y 29% con insulina. Diversos estudios han demostrado que el uso de hipoglucemiantes orales, principalmente sulfonilureas, representa la principal causa de hipoglucemia como motivo de internamiento.(1, 11) Otras causas incluyen uso de insulina, enfermedad renal crónica, sepsis, enfermedad hepática e insuficiencia cardiaca congestiva.(11) Adicionalmente se desconoce el motivo de la hipoglucemia hasta en un cuarto de los pacientes.(1)

En relación a inicio de tratamiento para diabetes, se ha reportado hospitalización por hipoglucemia en salas de urgencias en 8.2% de los pacientes y a medicina interna en 3.1% de los pacientes durante los primeros 6 meses de inicio de tratamiento; además, una gran proporción de dichos pacientes presentan hospitalizaciones recurrentes relacionadas por hipoglucemia.(4)

Dehesa-López y cols., identificó hipoglucemia grave, definida por glucosa central o capilar <70 mg/dL acompañado de datos clínicos y que hayan requerido asistencia de un tercero para recuperar la conciencia, en un 47.9% de los pacientes hospitalizados.(12) Contrario a esto nosotros reportamos una mayor proporción de pacientes con hipoglucemia severa (83%), esto debido al uso de una definición operacional más estricta para hipoglucemia (glucosa central o capilar <56 mg/dL con alteración de la conciencia). Cabe mencionar, que al menos la mitad de los pacientes con DM e hipoglucemia severa se encontraban con sulfonilureas y un 21% con insulina.

En relación a factores de riesgo para hipoglucemia, Dehesa-López y cols., identificaron sexo femenino, mayor edad, número de eventos de hipoglucemia previos, administración de secretagogos de insulina, TFG <60 ml/min (por MDRD) y uso de insulina NPH como los principales factores de riesgo asociados a hipoglucemia severa.(12) Lipska y cols., proponen la edad avanzada >75 años y raza afroamericana como factores de riesgo para hospitalización por hipoglucemia, con incremento de 2 y 4 veces respectivamente.(2) Kim y cols.,(13) después de realizar un análisis ajustado a variables confusoras determinaron que enfermedad renal crónica, demencia uso de insulina y secretagogos de insulina se asocian a una mayor hospitalización relacionada con hipoglucemia. Adicionalmente, la combinación de enfermedad renal crónica y estos fármacos hipoglucemiantes incrementa exponencialmente el riesgo de hipoglucemia.(13) En nuestros resultados identificamos edad >65 años, TFG <60 ml/min, uso de sulfonilureas y neuropatía diabética como probables factores asociados a internamiento por hipoglucemia. Similar a lo propuesto por Kim y cols., en nuestros pacientes detectamos una asociación importante entre la presencia de enfermedad renal crónica y uso de sulfonilureas como motivo de internamiento por hipoglucemia tanto en sala de Urgencias como en Medicina Interna, prolongando estancia hospitalaria.

Similar a los reportado por Fadini y cols.,(14) el uso de antidiabéticos orales se asocia a mayor estancia hospitalaria, siendo lo opuesto cuando la hipoglucemia se presenta por uso de insulina. Moisan y cols., reportan estancia hospitalaria promedio de 7 días cuando se presenta la primera hospitalización por

hipoglucemia asociada a hipoglucemiantes orales.(4) En otros reportes se ha identificado estancias hospitalarias de 5.5-9.5 días dependiendo de los criterios de internamiento.(15-17) En nuestra población detectamos una media de estancia hospitalaria de 1.7 días en sala de Urgencias y 5.6% en sala de Medicina Interna.

La mortalidad asociada a hipoglucemia grave se ha reportado que varía desde 1.7% durante el internamiento, en donde 1.32% de los pacientes fallecen a su llegada al hospital.(11, 12) En otros estudios se ha descrito mortalidad de 5% a 30 días, 5.1% a 90 días y 13.1-23.3% a 1 año, atribuyendo mayor asociación con mortalidad la presencia de múltiples reingresos secundarios a hipoglucemia.(2, 18) De acuerdo al tipo de diabetes, las tasas de mortalidad descritas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 son de 4.45% y 22.1% para diabetes mellitus tipo 2. Respecto a esta última, el tipo de tratamiento (insulina o antidiabéticos orales) no parece tener impacto significativo en variaciones en la mortalidad en dicha población.(18) Uno de los principales mecanismos fisiopatológicos que explican el incremento de mortalidad asociado a hipoglucemia se sustenta en una mayor incidencia de eventos cardiovasculares, principalmente infarto agudo de miocardio.(19)

De acuerdo a nuestros resultados recibir tratamiento en Medicina interna se asocia a casi el doble de costos relacionados a atención (\$5,471.00 pesos mexicanos en Sala de Urgencias vs \$12,121.00 pesos mexicanos en sala de Medicina Interna). Foos et al,(6) realizó un meta-análisis con revisión de la literatura donde se incluyeron 14 estudios de junio 2007 a junio 2012 detallando costos por internamiento por hipoglucemia de manera individual y global. Ellos

concluyeron que los costos directos por episodio de hipoglucemia severa son de \$1,161 dólares comparado contra \$66 dólares de costo directo por hipoglucemia que requiere asistencia de un tercero (no personal médico) y \$11 dólares por episodio de hipoglucemia auto-manejado. De forma individual, cada asistencia al departamento de urgencias tiene costo de \$258.4 dólares comparado con \$46.8 dolares si el tratamiento es ambulatorio proporcionado por algún personal de salud (enfermera) y \$95.8 dólares si es por un médico; en forma global el costo total de la hipoglucemia se ha calculado en 1,486.3 dólares independientemente de la modalidad de tratamiento, representando para los servicios de salud 82.9 dólares por episodio de hipoglucemia severa. Adicional a los costos por hospitalización, la hipoglucemia ejerce un impacto indirecto en costos relacionados a ausencia laboral e incapacidad, estimado en \$375 dólares por semana.(20) En México existen poco estudios que hayan evaluado el impacto económico de la atención por hipoglucemia. Barraza-Lloréns y cols., estima un costo de 73 pesos por episodio de hipoglucemia no severo, con un total de 68 millones de pesos en costo de la atención médica de esta complicación en el año 2013.(8)

Como fortaleza principal del estudio se debe destacar que es uno de los primeros en reportar el impacto que tiene la hipoglucemia en relación a los costos por hospitalización en población Mexicana. Además, se pudo establecer el perfil etiopatogénico de la hipoglucemia en dicha población. Por otro lado, se deberán considerar las limitaciones de nuestro estudio para la adecuada interpretación de los resultados. Dentro de estas destacan que los resultados reflejan a una población que acude a un tercer nivel de atención, debido a esto no se puede

generalizar a toda la población. De acuerdo a diversos autores, el médico de base quien indica el tratamiento farmacológico para diabetes tiene un impacto directo en la proporción de internamientos por hipoglucemia, en donde especialistas (médicos internistas) y subespecialistas (endocrinólogos) tienen menos posibilidades de asociarse a internamientos por hipoglucemia en comparación a médicos generales.(4) La identificación de este factor como riesgo de hospitalización por hipoglucemia no fue determinado dentro de nuestros objetivos del estudio por lo que no se pueden establecer conclusiones al respecto.

## CAPÍTULO VIII

### CONCLUSION

Como conclusiones, el uso de hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes representó la principal causa de hipoglucemia como motivo de internamiento. Además, una gran proporción de la población que ingresa por hipoglucemia se encuentra con uso de SU con una TFG disminuida. Los pacientes que se hospitalizan en Medicina Interna triplican los días de estancia hospitalaria, lo cual incrementa los costos relacionados a su atención.

Debido a nuestros hallazgos proponemos desarrollar estrategias de capacitación al personal de salud involucrado en el tratamiento de pacientes con diabetes para concientizar acerca del uso adecuado de los diversos tratamientos para diabetes, principalmente sulfonilureas e insulina y promover la valoración integral del paciente con diabetes, en la cual se realice una adecuada documentación de las complicaciones crónicas microvasculares y macrovasculares.

## CAPÍTULO IX

### ANEXOS

A) Aprobación por el comité de ética

B) Formatos de recolección de datos

## CAPÍTULO X

### BIBLIOGRAFIA

1. Kumar JG, Abhilash KPP, Saya RP, Tadipaneni N, Bose JM. A retrospective study on epidemiology of hypoglycemia in Emergency Department. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2017;21(1):119-24.
2. Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, Inzucchi SE, Minges K, Karter AJ, et al. National Trends in US Hospital Admissions for Hyperglycemia and Hypoglycemia Among Medicare Beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA internal medicine*. 2014;174(7):1116-24.
3. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50(6):1140-7.
4. Moisan J, Breton M-C, Villeneuve J, Grégoire J-P. Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits and Hypoglycemia-Related Hospitalizations among New Users of Antidiabetes Treatments. *Canadian Journal of Diabetes*.37(3):143-9.
5. 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, Obesity & Metabolism*. 2016;18(9):907-15.

6. Foos V, Varol N, Curtis BH, Boye KS, Grant D, Palmer JL, et al. Economic impact of severe and non-severe hypoglycemia in patients with Type 1 and Type 2 diabetes in the United States. *Journal of Medical Economics*. 2015;18(6):420-32.
7. Barcelo A, Arredondo A, Gordillo–Tobar A, Segovia J, Qiang A. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean in 2015: Evidence for decision and policy makers. *Journal of Global Health*. 2017;7(2):020410.
8. Barraza-Lloréns M, Pico Guzman J, Guajardo Barrón V. Carga Económica de la Diabetes Mellitus en México, 2013-2015.
9. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements*. 7(1):1-59.
10. International Hypoglycaemia Study G. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(1):155-7.
11. Su C-C. Etiologies of acute hypoglycemia in a Taiwanese Hospital Emergency Department. *Journal of Emergency Medicine*. 30(3):259-61.
12. Dehesa-López E, Manzanarez-Moreno I, Quintero-Pérez A. Factores de riesgo asociados con episodios de hipoglucemia grave en pacientes diabéticos. *Medicina Interna de México*. 2014;30(4):407-18.
13. Kim HM, Seong J-M, Kim J. Risk of hospitalization for hypoglycemia among older Korean people with diabetes mellitus: Interactions between treatment modalities and comorbidities. *Medicine*. 2016;95(42):e5016.

14. Fadini GP, Rigato M, Tiengo A, Avogaro A. Characteristics and mortality of type 2 diabetic patients hospitalized for severe iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes Research and Clinical Practice*.84(3):267-72.
15. Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F. Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010;118(4):215-9.
16. Holstein A, Plaschke A, Egberts E-H. Incidence and Costs of Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2109-10.
17. Allicar MP, Mégas F, Houzard S, Baroux A, Le Thai F, Augendre-Ferrante B. [Frequency and costs of hospital stays for hypoglycemia in France in 1995]. *Presse Med*. 2000;29(12):657-61.
18. Elwen FR, Huskinson A, Clapham L, Bottomley MJ, Heller SR, James C, et al. An observational study of patient characteristics and mortality following hypoglycemia in the community. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2015;3(1).
19. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ : British Medical Journal*. 2013;347.
20. Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Jönsson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *The European Journal of Health Economics*. 2005;6(3):197-202.