



Hipoglucemia en pacientes diabéticos en tratamiento con glibenclamida

Hypoglycemia in diabetic patients treated with glibenclamide

Hipoglicemia em pacientes diabéticos tratados com glibenclamida

Jorge Morales ^I

marcemor0331@yahoo.es

<https://orcid.org/0000-0002-2723-9850>

José Andrés Rodríguez Meza ^{II}

josé97rodríguez@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3192-5084>

Correspondencia: marcemor0331@yahoo.es

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 23 de abril de 2022 * **Aceptado:** 12 de mayo de 2022 * **Publicado:** 17 de junio de 2022

- I. Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.
- II. Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.

Resumen

La glibenclamida consiste en un potente hipoglicemiante que permite mantener los niveles séricos de glucosa por debajo de los puntos de corte para el paciente diabético, cuyo empleo puede significar un riesgo mayor de hipoglicemia como complicación aguda en relación con otros hipoglicemiantes orales. La presente revisión narrativa presento como objeto la recopilación de información actualizada acerca del mecanismo de la hipoglicemia durante el tratamiento con glibenclamida, los factores de riesgo del paciente diabético y la frecuencia con la que puede sufrir hipoglicemia. La glibenclamida inhibe los canales de potasio dependientes de ATP en las células beta del páncreas, estimulando la secreción de insulina a este nivel. Su función es independiente de los niveles séricos de glucosa, y se ve potenciada en casos como pacientes con diabetes de varios años de evolución, pacientes longevos o insuficientes renales. Dosis elevadas o el empleo de otros medicamentos que potencien su acción también representan factores de riesgo. La frecuencia de la hipoglicemia en el paciente que utiliza glibenclamida a pesar de ser subestimada, se considera que puede presentarse en 1 de cada 5 pacientes. Las características de la glibenclamida hacen que este fármaco tenga a la hipoglicemia como su principal efecto adverso, afectando directamente al estilo de vida del paciente diabético, que se ha declinado por suspender el tratamiento o solicitar un cambio en su medicación.

Palabras Clave: Glibenclamida; hipoglucemia; humano.

Abstract

Glibenclamide is a powerful hypoglycemic agent that allows to maintain serum glucose levels below the cut-off points for diabetic patients, whose use may mean a higher risk of hypoglycemia as an acute complication in relation to other oral hypoglycemic agents. The purpose of this narrative review is to collect up-to-date information about the mechanism of hypoglycemia during treatment with glibenclamide, the risk factors of diabetic patients and the frequency with which hypoglycemia may occur. Glibenclamide inhibits ATP-dependent potassium channels in the beta cells of the pancreas, stimulating insulin secretion at this level. Its function is independent of serum glucose levels and is enhanced in cases such as patients with diabetes of several years of evolution, elderly, or renal insufficiency. High doses or the use of other medications that enhance their action also represent risk factors. The frequency of hypoglycemia in patients using glibenclamide, despite being underestimated, is considered to occur in 1 in 5 patients. The characteristics of glibenclamide

produce that this drug has hypoglycemia as its main adverse effect, affecting the lifestyle of diabetic patients, who have declined to suspend treatment or request a change in their medication.

Keywords: Glibenclamide; hypoglycemia; human.

Resumo

A glibenclamida é um potente hipoglicemiante que permite manter os níveis séricos de glicose abaixo dos pontos de corte para pacientes diabéticos, cujo uso pode significar maior risco de hipoglicemia como complicação aguda em relação a outros hipoglicemiantes orais. O objetivo desta revisão narrativa é coletar informações atualizadas sobre o mecanismo de hipoglicemia durante o tratamento com glibenclamida, os fatores de risco de pacientes diabéticos e a frequência com que a hipoglicemia pode ocorrer. A glibenclamida inibe os canais de potássio dependentes de ATP nas células beta do pâncreas, estimulando a secreção de insulina nesse nível. Sua função é independente dos níveis séricos de glicose e é potencializada em casos como pacientes com diabetes de vários anos de evolução, idosos ou insuficiência renal. Doses altas ou uso de outros medicamentos que potencializam sua ação também representam fatores de risco. A frequência de hipoglicemia em pacientes em uso de glibenclamida, apesar de subestimada, é considerada como ocorrendo em 1 em cada 5 pacientes. As características da glibenclamida fazem com que esse fármaco tenha como principal efeito adverso a hipoglicemia, afetando o estilo de vida dos pacientes diabéticos, que se recusam a suspender o tratamento ou solicitar uma mudança na medicação.

Palavras-chave: Glibenclamida; hipoglicemia; humano.

Introducción

El principal objetivo del tratamiento de la CHL reducir las complicaciones tanto agudas como crónicas. Para esto, un gran porcentaje de pacientes con diabetes, al fracasar los cambios en el estilo de vida, requieren de terapia farmacológica, sea esta oral o subcutánea (Andersen & Christensen, 2016).

Dentro de los hipoglicemiantes orales, la metformina es el más usado, al ser el fármaco de primera elección para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, después de que las modificaciones del estilo de vida hayan fracasado (Tan et al., 2021).

Si con este fármaco no se logra llegar a los objetivos de control de la enfermedad, se puede añadir al manejo otro hipoglicemiante oral, como las sulfonilureas, las cuales pueden ser empleadas también en casos de pacientes que no pueden recibir metformina (Mohan et al., 2019).

El personal médico con el fin de llevar un estricto control de los niveles séricos de glucosa suele recetar sulfonilureas. Este método puede conllevar a un mayor riesgo de presentar de hipoglicemia (Nistor et al., 2019).

La American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes anunciaron su apoyo a las nuevas definiciones de hipoglucemia creadas por el International Hypoglycaemia Study Group. Se define a la hipoglucemia como un valor de glucosa sérico menor a 70 mg/dL en pacientes diabéticos, mientras que un valor de glucosa menor 54 mg/dL es lo suficientemente bajo como para indicar una hipoglucemia grave y clínicamente importante (Johnson-Rabbett & Seaquist, 2019).

La hipoglicemia en el paciente diabético suele ser producida por la terapia hipoglicemiante empleada. El uso de insulina o sulfonilureas y su dosis inicial suelen ser los principales factores causales, siendo la severidad mayor en pacientes tratados con sulfonilureas que por insulina (Leonard et al., 2016)(Y. Ikeda et al., 2018).

La hipoglucemia causada por fármacos antidiabéticos puede provocar coma o convulsiones, y se asocia con complicaciones latentes, como lesión isquémica miocárdica, demencia y aumento de la mortalidad (Andersen & Christensen, 2016)(Gonzalez et al., 2018).

La hipoglucemia es un estado en el cual los niveles de glucosa en sangre se encuentran por debajo del rango normal, ocasionando daños graves a nivel del organismo. En el cerebro ocurre una reducción del ATP funcional, así como daño oxidativo y edema celular, llevando a un daño irreversible, razón por la cual el sistema nervioso autónomo actúa en su defensa, activando hormonas contrarreguladoras (Sarkar, B. K. , Akter, R. , Das, J. , Das, A. , Modak, P. , Halder, S., Sarkar, A. P. and Kundu, 2019).

La hipoglucemia fue documentada por la tríada de Whipple, que incluye una concentración baja de glucosa en plasma, síntomas y signos de hipoglucemia, y la resolución de estos después de la elevación de la concentración de glucosa en el organismo (Samya et al., 2019).

El sistema simpático adrenérgico es el responsable de que aparezcan síntomas cuando el nivel plasmático de glucosa se encuentra en valores menores a 68 mg/dl; y síntomas neuroglucopénicos

si los niveles séricos alcanzan 18 mg/dl, donde se puede presentar el coma (Caballero-Corchuelo et al., 2019) (Gonzalez et al., 2018).

Los síntomas comunes de hipoglucemia se dividen en autónomos y neuroglucopénicos. Los síntomas autónomos incluyen taquicardia, temblores, hambre y sudoración; mientras los neuroglucopénicos incluyen comportamiento extraño, dificultad para hablar, confusión, somnolencia e incoordinación (Caballero-Corchuelo et al., 2019).

Los síntomas comunes no específicos incluyen náuseas y dolor de cabeza. Cuando los niveles séricos de glucosa se encuentran notablemente disminuidos puede incrementarse la gravedad de los síntomas y presentarse el coma (Y. Ikeda et al., 2018)(Klonoff et al., 2017).

Las sulfonilureas, experimentan efectos que alteran la mente por su "euforia hipoglucémica", los cuales son causados por la inducción deliberada de hipoglucemia o referidos como "hipoglucemia facticia" (Wazaify et al., 2019).

La hipoglicemia no solo puede presentar complicaciones agudas, sino también posteriores a estos episodios. Algunos estudios a largo plazo anunciaron que la hipoglucemia reiterada podría aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares (Tourkmani et al., 2018).

Así también en resultados de exámenes histopatológicos post-mortem han revelado que la hipoglucemia puede conducir a un deterioro de la corteza cerebral, el hipocampo, el tálamo y el hipotálamo, los cuales parecen ser las regiones más vulnerables (Nistor et al., 2019).

La hipoglicemia puede afectar directamente a la calidad de vida del paciente, debido a síntomas como ansiedad, depresión y cambios del humor; además del miedo a presentar episodios parecidos a los posteriores (Samya et al., 2019).

En la actualidad, se ha demostrado que los pacientes que utilizan sulfonilureas presentan una menor adherencia al tratamiento, teniendo como uno de los factores principales casos previos de hipoglucemia (Tan et al., 2021).

Métodos y metodología

La presente revisión bibliográfica tiene el objeto de recopilar información de la hipoglucemia como efecto adverso del tratamiento en pacientes diabéticos con glibenclamida, realizando un resumen de la literatura relacionada con el tema.

La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos: PubMed, Elsevier, Wiley Online Library, SCIELO. Los términos de búsqueda incluyeron “glibenclamide OR glyburide” AND “hypoglycemia OR hypoglycaemia” AND “human”; con sus respectivos equivalentes en español. La búsqueda se limitó artículos académicos de texto completo, redactados en inglés o español publicados desde 2015 hasta diciembre de 2021.

La selección de los artículos se realizó en base a tres amplios puntos de interés sobre el tema: mecanismo de acción de la glibenclamida; factores de riesgo para desarrollar hipoglicemia por el uso de glibenclamida; frecuencia de la hipoglicemia como reacción adversa de la glibenclamida, los cuales son descritos en el desarrollo del artículo.

De este modo, se excluyeron artículos que no aporten con los objetivos mencionados y aquellos no correspondan al lapso establecido para la búsqueda. Aplicando los mencionados criterios de selección se encontraron 46 artículos científicos que aportaron para la redacción del presente trabajo investigativo.

Resultados y discusión

Las sulfonilureas son una de las familias de hipoglucemiantes más frecuentemente empleados, al ser fáciles de administrar, de bajo costo y, a través de su mecanismo de secreción de insulina, uno de los más potentes (Clemens et al., 2015).

Las sulfonilureas actúan bloqueando el canal de potasio dependiente de ATP a las células β pancreáticas, que participan en la liberación de insulina a este nivel. Además, disminuye la producción de mediadores proinflamatorios (TNF- α , IL-1 β y especies reactivas de oxígeno) y suprime la acumulación de células inflamatorias (Zhang et al., 2017) (Sepúlveda et al., 2017) (J. Zhou et al., 2019).

Esta familia de fármacos aumenta la sensibilidad de insulina en los tejidos periféricos junto con la capacidad de aumentar por tiempo prolongado los niveles de insulina en suero al inhibir la degradación de la insulina en las células endoteliales vasculares del hígado aumentando así el nivel de esta hormona (Ostovan et al., 2017) (Elbahwy et al., 2017).

Las sulfonilureas reducen las concentraciones de glucosa en sangre alrededor de un 20%, y la hemoglobina glicosilada HbA1c entre un 1 y un 2%, ejerciendo efectos sobre la esta hemoglobina similares a los de la metformina (Sola et al., 2015).

Es importante subrayar que la liberación de insulina inducida por las sulfonilureas depende de la cantidad de insulina presente en el páncreas y es independiente de los niveles de glucosa en sangre, lo que aumenta el riesgo de hipoglucemia (Sola et al., 2015).

La dosis común de glibenclamida es inicialmente de 2.5 a 5 mg diarios como una formulación convencional, o mayor a 6 mg como glibenclamida micronizada. La dosis de mantenimiento habitual puede llegar hasta los 20 mg diarios, administrados como una dosis única o en dosis divididas (Zhai et al., 2016).

La glibenclamida se considera un agente de acción intermedia presentando una farmacodinamia de 12 a 24 horas con metabolitos activos, de los cuales aproximadamente el 50% son eliminados por el hígado (Llinás et al., 2017) (Pardeep et al., 2019).

La glibenclamida se lo ha clasificado como un medicamento de clase II de acuerdo con el Sistema de Clasificación de Biofarmacéutica, siendo un fármaco lipofílico con poca afinidad por los medios acuosos, pero fácil de absorber para la mucosa intestinal (Tourkmani et al., 2018).

La glibenclamida se excreta tanto por vía renal y biliar, teniendo una vida media de eliminación de aproximadamente 4 horas, es decir una vida media relativamente corta, razón por la cual para mantener los niveles séricos de glucosa se emplea una dosis alta (Sepúlveda et al., 2017)(Kalra et al., 2019).

La glibenclamida es una de las sulfonilureas más prescritas, una revisión sistemática realizada por la American Diabetes Association respalda la evidencia de que la glibenclamida tiene riesgo significativamente mayor de episodios de hipoglucemia que otras secretagogos (Zou et al., 2020) (Furman, 2017).

Debido a la alta afinidad de la glibenclamida por el receptor de sulfonilureas, su larga duración de acción y sus metabolitos hipoglucemiantes, se comprende que el riesgo de hipoglucemia con glibenclamida sea mayor que con otras sulfonilureas (Clemens et al., 2015).

Durante la hipoglucemia, la glibenclamida aumenta los niveles de insulina, dando como resultado una disminución del glucagón, una las respuestas contrarreguladoras de la producción endógena de glucosa (Joy et al., 2015).

Diversos estudios han evaluado el riesgo de episodios hipoglucémicos durante el tratamiento de la diabetes, y han informado un mayor número de eventos hipoglucémicos con sulfonilureas, así como un mayor riesgo de hospitalización (Schloot et al., 2015).

El uso de sulfonilureas en general produce más casos de hipoglicemia de lo que se reconoce. Puede ocurrir repentinamente y con gravedad variable dependiendo de la dosis empleada. Esta reacción ocurre en aproximadamente el 20% de los pacientes dentro de los 6 primeros meses de tratamiento. Se estima que puede llegar a una prevalencia anual de episodios graves de hasta el 7% (Goldstein et al., 2016).

En cuanto a casos severos, según un metaanálisis reciente de 25 ensayos clínicos aleatorizados, el 0,8 % de los pacientes que recibieron cualquier tratamiento con sulfonilureas experimentaron al menos 1 episodio de hipoglucemia grave durante el tratamiento (Schloot et al., 2015).

En el caso de la glibenclamida, en un estudio realizado en el Reino Unido se ha determinado que al menos el 30% de los pacientes tratados con glibenclamida experimentaron síntomas sugestivos de hipoglicemia (Confederat et al., 2020).

La tasa de incidencia de hipoglucemia grave en pacientes en tratamiento con glibenclamida puede llegar a ser de 1.36 a 1.51 veces mayor en comparación a otras sulfonilureas como la glicazida (M. Zhou et al., 2017).

La frecuencia de la hipoglicemia como reacción adversa del uso de glibenclamida ha aumentado la probabilidad de que el tratamiento en el paciente fracase. Se ha indicado que el principal efecto adverso que produjo que los pacientes interrumpieran la medicación en caso del uso de glibenclamida consistió en episodios de hipoglicemia (Nachum et al., 2017).

La incidencia de la hipoglucemia en pacientes diabéticos depende de diversos factores, siendo mayor en casos más avanzados y con deficiencia mayor de la producción de insulina (Confederat et al., 2020).

Estos medicamentos deben usarse con mucho cuidado en adultos mayores para evitar la hipoglucemia, porque esta población comúnmente presenta comorbilidades médicas, toma múltiples medicamentos y presenta alteraciones en el metabolismo de los fármacos, que los hace más propensos a sufrir hipoglucemia (Clemens et al., 2015).

Las sulfonilureas deben usarse con precaución en pacientes desnutridos o que abusan del alcohol, en pacientes con función renal o cardíaca alterada o enfermedad gastrointestinal y durante la hospitalización (Hussain et al., 2016).

Además, se puede presentar en casos como retraso o falta en la alimentación; ejercicio físico excesivo; consumo de alcohol; y en insuficientes renales (T. Ikeda et al., 2018)(Freeland, 2017).

La hipoglucemia puede ocurrir fácilmente debido al metabolismo reducido de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica, por lo cual está contraindicada con una tasa de filtrado glomerular menor a 60 ml/ min/1.73 m² de superficie corporal (Aghaali & Saghafi, 2018)(Casanova et al., 2017).

La mantención de un estricto control glicémico está asociada con un aumento de incidencia de hipoglicemia. Estudios aplicados en diabéticos demuestran una asociación entre la dosis de sulfonilurea y la hipoglucemia. Por tanto, la glibenclamida puede causar hipoglucemia, generalmente debido a una dosis alta o excesiva (Matsuoka et al., 2020).

Las sulfonilureas en comparación con los inhibidores de DPP-4, en combinación con metformina, se asocian con un aumento del riesgo de hipoglucemia grave, evento cerebro vascular mortal y no mortal, y mortalidad por cualquier causa, respectivamente (Eriksson et al., 2016).

Algunos medicamentos o compuestos en uso simultáneo con la glibenclamida pueden producir un riesgo de aumentar la concentración de este fármaco en sangre, como en el caso de atorvastatina, la claritromicina, sulfamidas, salicilatos y warfarina (Sola et al., 2015).

Las interacciones farmacológicas con las sulfonilureas pueden potenciar el riesgo de hipoglucemia mediante la inhibición de las enzimas hepáticas del citocromo P450 responsables de su metabolismo (Ostovan et al., 2017).

Un factor importante asociado con la hipoglucemia severa es el antecedente de demencia, dado el complejo manejo del paciente diabético, así como la necesidad de que los pacientes cumplan con el régimen de medicación establecido (Gonzalez et al., 2018).

Factores de vulnerabilidad social, se comportan como factores de riesgo independientes para la hipoglucemia, incluso después de ajustar los factores demográficos y clínicos (Waitman et al., 2017).

Asimismo, factores que influyen en una mayor severidad de la hipoglucemia se consideran la edad avanzada, cronicidad de la diabetes, niveles bajos de HbA1c, tratamiento con sulfonilureas combinado con insulina y deterioro de la función renal (Schloot et al., 2015).

También el coma hipoglucémico y la hipoglucemia prolongada en los pacientes pueden ser por la edad avanzada y la larga duración de la diabetes (Rashid et al., 2019).

Es por estas razones que a pesar de sus cualidades potente efecto disminuyendo los niveles séricos de glucosa y su bajo precio, en los últimos años se ha visto un mayor empleo de otros hipoglucemiantes orales para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 (Tan et al., 2021).

Referencias

1. Aghaali, M., & Saghafi, H. (2018). Comparing the incidence of hypoglycemia episodes in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease treated with insulin or glibenclamide. *Clinical Diabetology*, 7(3), 129–135. <https://doi.org/10.5603/DK.2018.0012>
2. Andersen, S. E., & Christensen, M. (2016). Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1291–1302. <https://doi.org/10.1111/bcp.13059>
3. Caballero-Corchuelo, J., Guerrero-Pérez, F., García-Sancho de la Jordana, P., & Pérez-Maraver, M. (2019). Analysis of the characteristics of patients with diabetes mellitus who attend a tertiary hospital emergency department for a hypoglycemic event. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)*, 66(1), 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2018.06.007>
4. Casanova, L., Montero, M., Yarza, J., Legarreta, J., & Flores, M. (2017). Hipoglucemia grave en pacientes con diabetes mellitus 2 y azoados normales. *Medicina Interna de Mexico*, 33(6), 739–745. <https://doi.org/10.24245/mim.v33i6.1422>
5. Clemens, K. K., McArthur, E., Dixon, S. N., Fleet, J. L., Hramiak, I., & Garg, A. X. (2015). The Hypoglycemic Risk of Glyburide (Glibenclamide) Compared with Modified-Release Gliclazide. *Canadian Journal of Diabetes*, 39(4), 308–316. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2015.01.001>
6. Confederat, L., Sandra, C., Hancianu, M., & Profire, L. (2020). Hypoglycemia induced by antidiabetic sulfonylureas. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, 119(2).
7. Elbahwy, I. A., Ibrahim, H. M., Ismael, H. R., & Kasem, A. A. (2017). Enhancing bioavailability and controlling the release of glibenclamide from optimized solid lipid nanoparticles. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 38, 78–89. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.02.001>
8. Eriksson, J. W., Bodegard, J., Nathanson, D., Thuresson, M., Nyström, T., & Norhammar, A. (2016). Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause

- mortality. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 117, 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.055>
9. Freeland, B. (2017). Hypoglycemia in Diabetes Mellitus. *Home healthcare now*, 35(8), 414–419.
 10. Furman, B. (2017). Glibenclamide. En *Reference Module in Biomedical Sciences* (Número January, pp. 1–4). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.97414-2>
 11. Goldstein, D., Chodick, G., Shalev, V., Thorsted, B. L., Elliott, L., & Karasik, A. (2016). Use of Healthcare Services Following Severe Hypoglycemia in Patients with Diabetes: Analysis of Real-World Data. *Diabetes Therapy*, 7(2), 295–308. <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0169-8>
 12. Gonzalez, C., Monti, C., Pinzon, A., Monsanto, H., & Ejzykowicz, F. (2018). Prevalence of hypoglycemia among a sample of sulfonylurea-treated patients with Type 2 diabetes mellitus in Argentina: The real-life effectiveness and care patterns of diabetes management (RECAP-DM) study. *Endocrinologia, Diabetes y Nutricion*, 65(10), 592–602. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.05.014>
 13. Hussain, A., Ali, I., Khan, A. U., & Khan, T. M. (2016). Glibenclamide-induced profound hypoglycaemic crisis: a case report. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 7(2), 84–87. <https://doi.org/10.1177/2042018816632440>
 14. Ikeda, T., Tani, N., Oritani, S., Shida, A., Aoki, Y., Morioka, F., & Ishikawa, T. (2018). Toxicological and Biochemical Analyses of an Autopsy Case Involving Oral Overdose of Multiple Antidiabetic and Antihypertensive Drugs. *Case Reports in Medicine*, 2018.
 15. Ikeda, Y., Kubo, T., Oda, E., Abe, M., & Tokita, S. (2018). Incidence rate and patient characteristics of severe hypoglycemia in treated type 2 diabetes mellitus patients in Japan: Retrospective Diagnosis Procedure Combination database analysis. *Journal of Diabetes Investigation*, 9(4), 925–936. <https://doi.org/10.1111/jdi.12778>
 16. Johnson-Rabbett, B., & Seaquist, E. R. (2019). Hypoglycemia in diabetes: The dark side of diabetes treatment. A patient-centered review. *Journal of Diabetes*, 11(9), 711–718. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12933>
 17. Joy, N. G., Tate, D. B., & Davis, S. N. (2015). Counterregulatory Responses to Hypoglycemia Differ between Glimperide and Glyburide in Non Diabetic Individuals

- Nino. *Metabolism*, 64(6), 729–737.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.02.006>. Counterregulatory
18. Kalra, S., Baruah, A. K. D. M. P., Arundhati, A. G. U., Parag, D., & Rakesh, S. (2019). Glucocrinology of Modern Sulfonylureas : Clinical Evidence and Practice-Based Opinion from an International Expert Group. *Diabetes Therapy*, 10(5), 1577–1593.
<https://doi.org/10.1007/s13300-019-0651-1>
 19. Klonoff, D. C., Alexander Fleming, G., Muchmore, D. B., & Frier, B. M. (2017). Hypoglycemia evaluation and reporting in diabetes: Importance for the development of new therapies. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 33(5).
<https://doi.org/10.1002/dmrr.2883>
 20. Leonard, C., Bilker, W., Brensinger, C., Han, X., Flory, J., Flockhart, D., Gagne, J., Cardillo, S., & Hennessy, S. (2016). Severe hypoglycemia in users of sulfonylurea. *Clin Pharmacol Ther*, 99(5), 538–547. <https://doi.org/10.1002/cpt.297>. SEVERE
 21. Llinás, R., Alvis, L., & Mendoza, L. (2017). Evaluación de la prescripción de glibenclamida en diabéticos tipo 2. *Rev Univ Ind Santander Salud*, 49(1).
 22. Matsuoka, A., Hirota, Y., Takeda, A., Kishi, M., Hashimoto, N., Ohara, T., Higo, S., Yamada, H., Nakamura, T., Hamaguchi, T., Takeuchi, T., Nakagawa, Y., Okada, Y., Sakaguchi, K., & Ogawa, W. (2020). Relationship between glycated hemoglobin level and duration of hypoglycemia in type 2 diabetes patients treated with sulfonylureas: A multicenter cross-sectional study. *Journal of Diabetes Investigation*, 11(2), 417–425.
<https://doi.org/10.1111/jdi.13132>
 23. Mohan, V., Cooper, M. E., Matthews, D. R., & Khunti, K. (2019). The Standard of Care in Type 2 Diabetes: Re-evaluating the Treatment Paradigm. *Diabetes Therapy*, 10(s1), 1–13.
<https://doi.org/10.1007/s13300-019-0573-y>
 24. Nachum, Z., Zafran, N., Salim, R., Hissin, N., Hasanein, J., Gam, Y., & Letova, Z. (2017). Glyburide Versus Metformin and Their Combination for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus : A Randomized Controlled Study. *Diabetes Care*, 1–6.
<https://doi.org/10.2337/dc16-2307>
 25. Nistor, M., Schmidt, M., Graul, I., Rakers, F., & Schiffner, R. (2019). A systematic review of neuroprotective strategies in the management of hypoglycemia. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3). <https://doi.org/10.3390/ijms20030550>

26. Ostovan, A., Ghaedi, M., Arabi, M., & Asfaram, A. (2017). Hollow porous molecularly imprinted polymer for highly selective clean-up followed by influential preconcentration of ultra-trace glibenclamide from bio-fluid. *Journal of Chromatography A*, 1520, 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.09.026>
27. Pardeep, K., Munish, K., Jyoti, P., & Prasad, D. N. (2019). Oral hypoglycemic drugs : An overview. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics Open*, 9(3), 770–777.
28. Rashid, F., Abdelgadir, E., & Line, B. (2019). Diabetes & Metabolic Syndrome : Clinical Research & Reviews A systematic review on ef fi cacy and safety of the current hypoglycemic agents in patients with diabetes during Ramadan fasting. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(2), 1413–1429. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.02.005>
29. Samya, V., Shriram, V., Jasmine, A., Akila, G. V., Anitha Rani, M., Durai, V., Gayathri, T., & Mahadevan, S. (2019). Prevalence of Hypoglycemia Among Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in a Rural Health Center in South India. *Journal of Primary Care and Community Health*, 10. <https://doi.org/10.1177/2150132719880638>
30. Sarkar, B. K. , Akter, R. , Das, J. , Das, A. , Modak, P. , Halder, S., Sarkar, A. P. and Kundu, S. K. . (2019). Diabetes mellitus: A comprehensive review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 8(3), 2362–2371. <http://services.igi-global.com/resolvedoi/resolve.aspx?doi=10.4018/IJHISI.2016100104>
31. Schloot, N., Haupt, A., Schütt, M., Badenhoop, K., Laimer, M., Nicolay, C., Reaney, M., Fink, K., & Holl, R. (2015). Risk of severe hypoglycemia in sulfonylurea-treated patients from diabetes centers in Germany/Austria: How big is the problem? Which patients are at risk? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 32, 316–324. <https://doi.org/10.1002/dmrr>
32. Sepúlveda, C., Palomo, I., & Fuentes, E. (2017). Antiplatelet activity of drugs used in hypertension, dyslipidemia and diabetes: Additional benefit in cardiovascular diseases prevention. *Vascular Pharmacology*, 91, 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.03.004>
33. Sola, D., Rossi, L., Schianca, G. P. C., Maffioli, P., Bigliocca, M., Mella, R., Corliandò, F., Paolo Fra, G., Bartoli, E., & Derosa, G. (2015). Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Archives of Medical Science*, 11(4), 840–848. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.53304>

34. Tan, X., Yang, L., Khunti, K., Zhang, R., Zhang, Y., Rajpathak, S., & Yu, M. (2021). Factors associated with switching from sulphonylureas to dipeptidyl peptidase 4 inhibitors among patients with type 2 diabetes in the United States. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 23(10), 2251–2260. <https://doi.org/10.1111/dom.14466>
35. Tourkmani, A. M., Alharbi, T. J., Rsheed, A. M. B., AlRasheed, A. N., AlBattal, S. M., Abdelhay, O., Hassali, M. A., Alrasheedy, A. A., Al Harbi, N. G., & Alqahtani, A. (2018). Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus patients: A review article. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 12(5), 791–794. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.04.004>
36. Waitman, J., Caeiro, G., Romero, S., Ré, D., Daghero, A., Gonzalez, C., & Umpierrez, G. (2017). Endocrinología , Diabetes y Nutrición Social vulnerability and hypoglycemia among patients with diabetes. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 64(2), 92–99.
37. Wazaify, M., Abushams, L., & Claire, M. (2019). Abuse of sulfonylureas : Is factitious hypoglycemia a cause for concern? *International Journal of Clinical Pharmacy*, 0123456789, 18–20. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0767-9>
38. Zhai, S., Georgy, A., Liang, Z., & Zhi, J. (2016). Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interaction Study of Piragliatin, a Glucokinase Activator, and Glyburide, a Sulfonylurea, in Type 2 Diabetic Patients. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 5(6), 552–556. <https://doi.org/10.1002/cpdd.276>
39. Zhang, G., Lin, X., Zhang, S., Xiu, H., Pan, C., & Cui, W. (2017). Review Article A Protective Role of Glibenclamide in Inflammation- Associated Injury. *Mediators of Inflammation*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/3578702>
40. Zhou, J., Kang, X., Luo, Y., Yuan, Y., Wu, Y., Wang, M., & Liu, D. (2019). Glibenclamide- Induced Autophagy Inhibits Its Insulin Secretion-Improving Function in β Cells. *International Journal of Endocrinology*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/1265175>
41. Zhou, M., Wang, S. V, Leonard, C. E., Gagne, J. J., Fuller, C., Hampp, C., Archdeacon, P., Toh, S., Iyer, A., Siu, T., Cavagnaro, E., Panozzo, C. A., Axtman, S., Ryan, M., Chrischilles, E. A., & Hennessy, S. (2017). Sentinel Modular Program for Propensity-Score Matched Cohort Analyses: Application to Glyburide, Glipizide, and Serious Hypoglycemia. *Epidemiology*, 28(6), 838–846. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000709>. Sentinel

42. Zou, Y., Zhou, C., Xu, H., Yu, J., Ye, P., Zhang, H., Chen, S., Zhao, J., Le, S., Cui, J., Jiang, L., Wu, J., & Xia, J. (2020). Glibenclamide ameliorates transplant-induced arteriosclerosis and inhibits macrophage migration and MCP-1 expression. *Life Sciences*, 241, 117141. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117141>

© 2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).