

# HIPOGLUCEMIA: FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES

## Hypoglycemia: Cardiovascular risk factor in patients with Diabetes

Marcelo A Storino F<sup>1</sup>, Jairo Rojano R<sup>2</sup>, José G Delgado B<sup>3</sup>,  
Elbalejandra Baquero C<sup>4</sup>, Freddy Contreras<sup>5</sup>

### Resumen

*Al revisar el control de un paciente con diabetes mellitus (DM) en la consulta de rutina, generalmente poco se interroga sobre eventos de hipoglucemia, ya que este factor poca relevancia tenía hace unos cuatro o cinco años atrás. Sin embargo, desde los hallazgos en los estudios ACCORD, VADT y ADVANCE, y la evidencia reciente, donde se demuestra el peso que tiene la hipoglucemia en la aparición de eventos cardiovasculares, se han realizado mayor cantidad de estudios clínicos, comparando estas dos importantes variables y su estrecha relación, como lo son la hipoglucemia y el riesgo cardiovascular. El objetivo planteado por los autores, es revisar los nuevos aspectos fisiopatológicos involucrados en el riesgo cardiovascular de los pacientes en condición de diabetes, que presentan un evento de hipoglucemia, y concientizar a los profesionales de la salud sobre la importancia de esta al momento de tomar decisiones terapéuticas en DM.*

**Palabras clave:** Diabetes, Hipoglucemia, Riesgo Cardiovascular, Oxidación y Endotelio.

### Abstract

*In reviewing the control of a patient with diabetes mellitus (DM) in your query routine, usually little wonders about events of hypoglycemia, as this little relevance factor was about four or five years ago, but since the findings in the ACCORD studies, VADT and ADVANCE, and recent evidence where the weight that hypoglycemia in the onset of cardiovascular events is shown, there have been as many clinical studies comparing these two important variables and*

*their close relationship, such as Hypoglycemia and Cardiovascular Risk.*

*This is the purpose of this article, you can review the new pathophysiological knowledge are involved in cardiovascular risk in diabetic patients with at least one hypoglycemic event, and sensitize the medical community about the importance of this in different DM treatment decisions.*

**Key Words:** Diabetes, Hypoglycemia, Cardiovascular Risk, Oxidation and Endothelium.

### INTRODUCCIÓN

La aparición de hipoglucemia es uno de los principales factores limitantes para la obtención de un adecuado control metabólico en la diabetes mellitus (DM), fundamental para la prevención del desarrollo de complicaciones. Definida en función de cifras de glicemia < 70mg/dl, asociada o no a síntomas característicos y que ceden con la administración de glucosa, está relacionada con un exceso de morbimortalidad, incrementa el coste atribuido al cuidado de la DM y conlleva una pérdida de productividad de los sujetos afectados.

En la publicación de Hanefeld M, et al<sup>1</sup> titulada "Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes – a systematic review", se realiza una excelente descripción de los factores de riesgo más importantes en la disfunción cardiovascular, como lo son: tendencia trombótica, repolarización cardíaca anormal, inflamación y aterosclerosis; y el efecto hipoglucémico asociado que contribuye al factor de riesgo. Destacan los autores el

Recibido: 25/03/2015 Aceptado: 29/06/2015

**Declaración de conflicto de interés de los autores:** Elbalejandra Baquero<sup>4</sup> es Asesora científica de la línea cardiometabólica de AstraZeneca Venezuela. Freddy Contreras<sup>5</sup> es Editor de la Revista Digital de postgrado.

1. Médico Internista Universitario (UCV), Médico Internista consultante en la Clínica Fénix Salud-Caracas. Adjunto asociado al Servicio de Medicina Interna del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño – IVSS. Miembro de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. E-mail: storino1974@gmail.com

2. Médico Internista-Reumatólogo, Coordinador Docente del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño – IVSS.

3. Bioestadístico Centro Médico Docente La Trinidad, Director de Investigación Clínica Centro de Investigación estadística – Caracas, Venezuela. Miembro de la Sociedad Venezolana de Cardiología.

4. Licenciada en Biología, Universidad Simón Bolívar. Profesional asociada a la investigación del laboratorio de patología celular y molecular del IVIC.

5. Médico Internista. Miembro de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Prof. Asociado Fisiopatología.FM-UCV

aumento de la agregación plaquetaria y monocitos que se desarrolla tras un evento de hipoglucemia, incrementando las interleukinas 6 y 8 (IL- 6 e IL-8) y la tendencia trombótica e inflamatoria observada en pacientes con DM<sup>1</sup>. (Tabla 1)

El estudio ADVANCE<sup>2</sup>, y los hallazgos reportados por Zoungas S, et al<sup>3</sup> evidencian experimentalmente los efectos precitados, además, se aprecia que para todos los eventos macrovasculares mayores, muerte por cualquier causa y enfermedad cardiovascular (ECV) siempre se presentaron en un porcentaje estadísticamente significativo en el grupo de pacientes con eventos hipoglucémicos severos.

Sin embargo, no fue sino hasta hace unos años que se pudo ahondar en los conocimientos fisiopatológicos que explican el efecto cardiovascular y trombótico producidos durante la hipoglucemia; Wright RJ, et al<sup>4</sup> determinaron el porcentaje de plaquetas activadas después de realizar un evento de hipoglucemia experimental, evidenciando que este efecto se incrementaba sustancialmente durante un evento de hipoglucemia.

Lo relevante de este estudio es que posterior a recobrar de forma experimental el evento de hipoglucemia y avanzar a un estado de normo glucemia, el efecto de activación plaquetaria perduraba más allá de las 24 horas(4), lo que hipotéticamente explica como en un paciente con DM que está en un estado pro-inflamatorio, un solo evento de hipoglucemia fomenta una mayor activación plaquetaria, fenómeno que podría coadyuvar al efecto trombótico y a

una mayor aparición de eventos cardiovasculares durante la hipoglucemia.

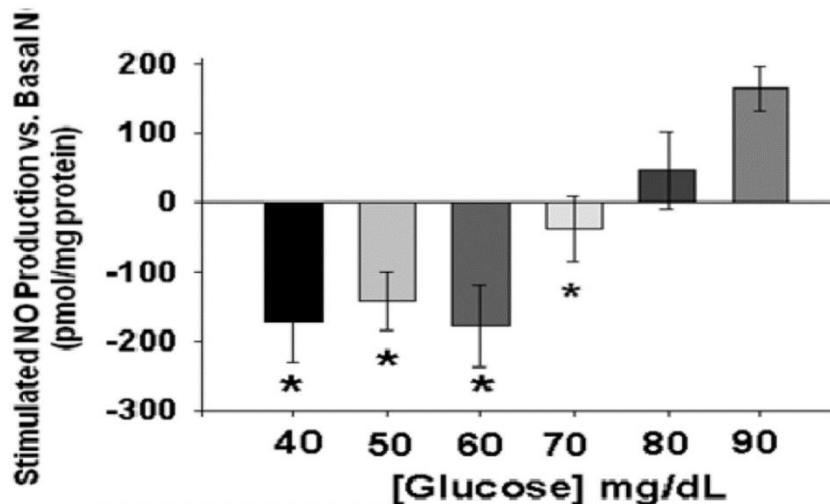
Asimismo, cabe mencionar el efecto beneficioso que tiene el óxido nítrico (ON) en la función endotelial como vasodilatador; efecto que se modifica durante el estado de hipoglucemia, como bien se detalla en el trabajo de Wang J, et al,(5) los cuales midieron la producción de ON ante diferentes niveles de glicemia, desde 90 mg/dl hasta 40 mg/dl, observando que niveles por debajo de los 70 mg/dl (hipoglucemia) inducía disminución en la producción de ON en valores de menos 200 (pmol/mgprotein). Esto datos apoyan la teoría de la meta inflamación en el paciente con diabetes que se expone a un evento de hipoglucemia, en primer lugar por la activación plaquetaria(4) y en segundo lugar por la disminución de los niveles de ON<sup>5</sup> lo que favorecía la aparición de eventos trombóticos en estos pacientes (Fig. 1). La disfunción metabólica está asociada con un cuadro de inflamación diseminada en hipotálamo, tejido adiposo y plasma sanguíneo. Este estado inflamatorio sistémico ha recibido el nombre de metainflamación debido a su estrecha relación con las enfermedades metabólicas. Además, no existe evidencia de daño histológico en los tejidos mencionados, por lo que la metainflamación es considerada un cuadro inflamatorio sistémico de grado bajo.

Tabla 1. Efectos Inflamatorios de la Hipoglucemia y Disfunción cardiovascular

| Factor de Riesgo                | Efecto hipoglucémico asociado que contribuye al factor de riesgo  |
|---------------------------------|---|
| Tendencia Trombótica            | <ul style="list-style-type: none"> <li>▲ Agregación plaqueta-monocito</li> <li>▲ Niveles solubles de P-selectina</li> <li>▲ Inhibidor-1 del activador de plasminógeno</li> <li>▼ Tiempo parcial de tromboplastina</li> <li>▲ Fibrinógeno y factor VIII</li> </ul> |
| Repolarización cardiaca anormal | <ul style="list-style-type: none"> <li>▲ Catecolaminas (hipokalemia)</li> </ul>   |
| Inflamación                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>▲ Intervalo QT</li> <li>▲ Expresión monocitos CD-40</li> <li>▲ IL-6, IL-8, TNF-α y IL-1β</li> </ul>  |
| Aterosclerosis                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▲ Disfunción endotelial</li> <li>▲ Estrés oxidativo</li> <li>▲ Aldosterona</li> <li>▲ ICAM, VCAM y E-selectina</li> </ul>  |

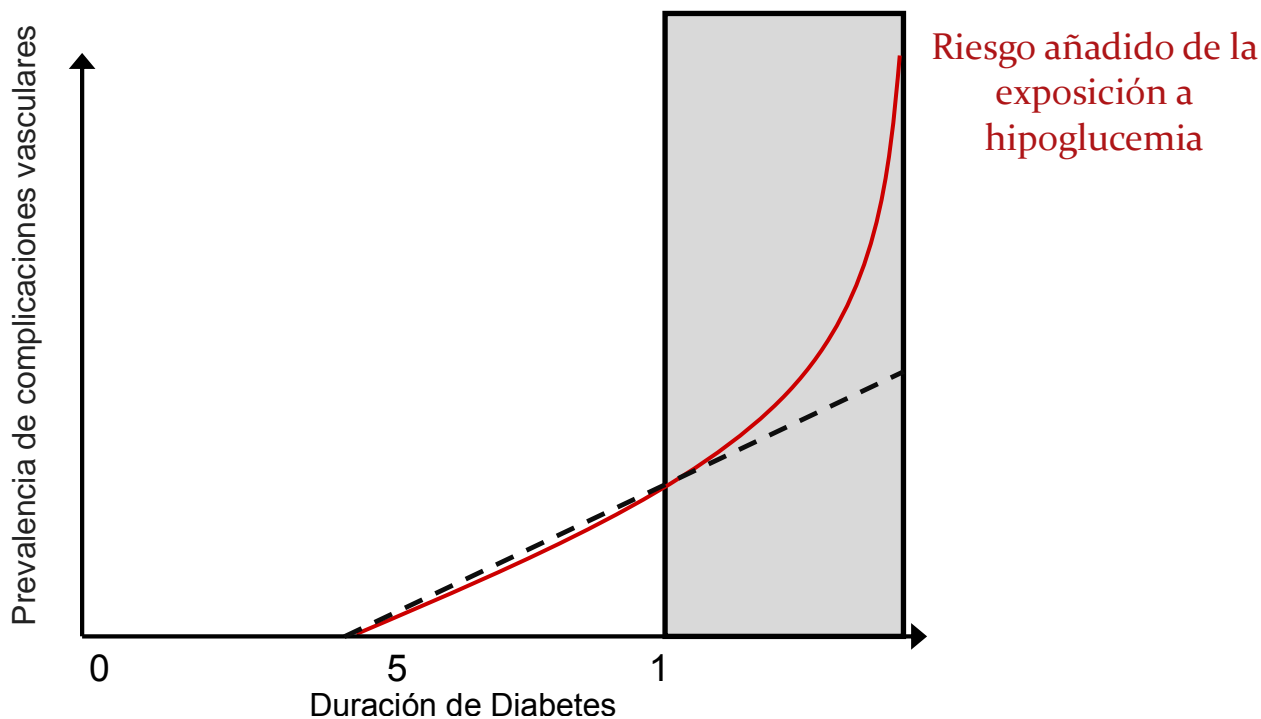
Fuente: Modificado de Hanefeld M, et al. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes – a systematic review. <sup>1</sup>

Figura 1: Producción de óxido nítrico (ON) ante niveles de glicemia



Fuente: Modificado de Wang J, et al.; Acute Exposure to Low Glucose Rapidly Induces Endothelial Dysfunction and Mitochondrial Oxidative Stress: Role for AMP Kinase<sup>5</sup>.

Figura 2: Los riesgos de la hipoglucemia en la vasculatura



Fuente: Modificado de Snell-Bergeon JK, et. Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular Disease

Adicionalmente, cabe mencionar el trabajo de Lung TW, et al<sup>6</sup> quienes analizan el número de eventos de hipoglucemia y la supervivencia después de un evento cardiovascular, con resultados que demuestran que a mayor cantidad de eventos de hipoglucemia menor es la supervivencia

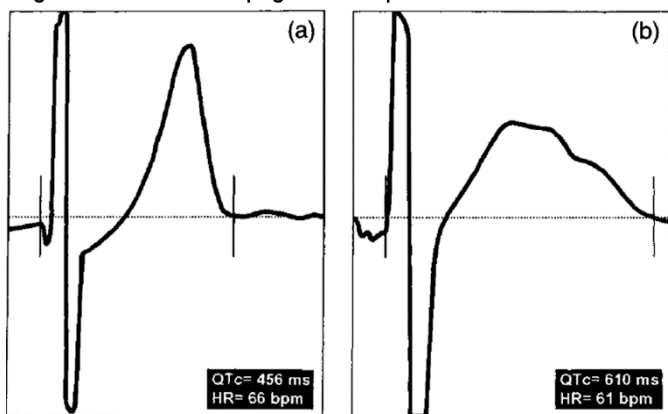
medida en el tiempo; datos que apoyan el trabajo de Hsu PF<sup>7</sup> donde no solo se relacionan estrechamente la supervivencia con el número de eventos de hipoglucemia, sino que también se analizan las tasas de hospitalización de los pacientes expuestos a este fenómeno, y los mayores costos

de salud y su impacto sobre fármacoconomía en el grupo de pacientes que presentan eventos de hipoglucemia.

Por otra parte, Snell-Bergeon JK, et al<sup>8</sup>, evidencian el riesgo añadido de la exposición a hipoglucemia sobre la prevalencia de complicaciones vasculares, datos que concuerdan con los resultados obtenidos en los estudios ACCORD<sup>9</sup>, VADT<sup>10</sup> y ADVANCE<sup>2</sup>. (Figura 2).

En este sentido, cabe destacar el impacto de la hipoglucemia sobre el sistema de conducción cardíaco, y las evidencias sobre la prolongación del intervalo QT, (intervalo QT es la medida del tiempo entre el comienzo de la onda Q y el final de la onda T) como bien se detalla en el trabajo de Chow E<sup>11</sup>, investigadores que señalan el riesgo de arritmias durante los episodios de hipoglucemia; en su estudio grafican la prolongación del intervalo QT corregido medido en milisegundos (ms) con los niveles de glucosa plasmática según la hora del día, concluyendo que en el periodo de las 3 a 5 AM, debido a la acción de las hormonas contrarreguladoras (glucagón) y al aumento de catecolaminas se registraba la mayor prolongación del intervalo QT<sup>11</sup>, dando lugar este evento, en teoría a la mayor aparición de arritmias y posible causa de muerte súbita o síndrome "Dead in Bed" en concordancia con lo planteado por Hanefeld M<sup>1</sup>, autores que miden de forma experimental el efecto de la hipoglucemia sobre el intervalo QT. Estos hallazgos son muy importantes, pues el médico clínico debe investigar los cambios electrocardiográficos y las arritmias en pacientes diabéticos, atribuibles en la mayoría de los casos al descontrol en los valores de glucemia; sin embargo, esta evidencia y el conocimientos fisiopatológicos demuestran que no se debe subestimar, y menos desconocer el efecto que pueda tener la hipoglucemia, aunque sea solo un evento, en las lesiones cardiovasculares de los pacientes. (Figura 3)

Figura 3: Efecto de la Hipoglucemia experimental sobre el intervalo QT



Fuente: Modificado de Hanefeld M, et al; Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes – a systematic review<sup>1</sup>.  
Figura a: normoglicemia, Figura b: hipoglucemia

Se puede resaltar que los principales elementos que se deben tener en consideración a la hora de evaluar un paciente diabético que haya presentado un episodio o más de hipoglucemia deberían ser:

- El paciente con diabetes no solo es hiperglucemia, sino que se debe sospechar e interrogar sobre eventos de hipoglucemia, con una anamnesis correcta y enseñar al mismo paciente a identificar estos eventos.
- La presencia de un evento de hipoglucemia expone al paciente a un estado pro-inflamatorio (moléculas de adhesión, respuesta inmune, etc.), el cual puede perdurar más allá de 24 horas, lo que agregaría riesgo relativo de ECV.
- La escogencia de una droga en el tratamiento farmacológico de la diabetes se debe hacer, no solo por su eficacia, sino también por su seguridad (cardiovascular, hipoglucemia, renal, etc.), usando siempre los diferentes consensos nacionales e internacionales que ayuden al médico a escoger el mejor hipoglucemiante de forma clara y considerando estos aspectos de seguridad.

#### Tratamiento y seguridad en Diabetes: ¿Cómo aplicar las guías?

Las recomendaciones en las guías para el diagnóstico, control y tratamiento de la DMT2, se construyen basadas en diferentes niveles de evidencia científica<sup>12</sup>. Para la elaboración de algoritmos de tratamiento, son considerados los perfiles de los diferentes medicamentos antidiabéticos en relación a características de tolerabilidad y de seguridad tales como eventos renales, gastrointestinales, cardiovasculares e hipoglucémicos<sup>13</sup>. Sobre este último, la evidencia científica, acumulada en años recientes, señala a la hipoglucemia como un elemento crítico de seguridad a considerar para la elección de los medicamentos antidiabéticos<sup>14,15</sup>. Principalmente, porque en pacientes con DMT2, el riesgo de hipoglucemia en un alto porcentaje depende de los medicamentos utilizados<sup>16</sup>, así como también por sus implicaciones como factor limitante principal para alcanzar los objetivos del tratamiento<sup>17</sup>.

Actualmente, el agente terapéutico iniciador de terapia con el cual las diferentes guías de tratamiento están de acuerdo, es la metformina, siempre que no exista contraindicación. Esta molécula, no está asociada con un incremento del riesgo de hipoglucemias y, es considerada neutral con respecto al peso<sup>18</sup>. El Consenso sobre Hipoglucemia y Diabetes de la Asociación América de Diabetes y la Sociedad de Endocrinología (ADA y SE-2013)<sup>15</sup>, sugiere a la metformina asociada junto con cambios en estilos de vida como la primera opción para

monoterapia, por no producir hipoglucemias en el paciente recién diagnosticado, similar recomendación se encuentra en el consenso para el tratamiento de la diabetes publicado en conjunto por la ADA y la Sociedad Europea de Diabetes EASD<sup>16</sup>, este documento en particular, introdujo un nuevo enfoque para el manejo individualizado del paciente.

El mismo, considera el riesgo potencial asociado con hipoglucemias y otros eventos adversos entre los elementos claves utilizados para la toma de decisiones respecto a cuáles son los fármacos más apropiados para alcanzar los objetivos glucémicos. Al respecto, se recomienda para pacientes en riesgo de hipoglucemias la elección de medicamentos que no precipiten estos eventos y establecer objetivos glucémicos conservadores e individualizados. Se conoce que para alcanzar un control glucémico adecuado, a medida que la enfermedad avanza, se hace necesario agregar múltiples drogas que incrementan el riesgo de hipoglucemia<sup>16</sup>.

Además, las comorbilidades que limitan la expectativa de vida en el paciente hacen necesario que los objetivos del tratamiento sean menos agresivos. En este sentido, y en concordancia con los resultados del estudio ACCORD<sup>9</sup>, un control no intensivo de la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) se hace adecuado para los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, comorbilidades extensivas o expectativas de vida limitadas.

Este modelo terapéutico centrado en el paciente, de igual manera, se refleja en el algoritmo para tratamiento de la DMT2 publicado por la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE-2013)<sup>18</sup>, en donde uno de los principios contemplados establece que el objetivo de HbA1c debe ser individualizado, en el cual han de considerarse numerosos factores, como: edad, comorbilidades, duración de la diabetes, riesgo de hipoglucemias, motivación del paciente, entre otros. Asimismo, debe tomarse en cuenta el perfil del medicamento per se. En este sentido, tanto las sulfonilureas como las insulinas son presentados como medicamentos a ser utilizados con precaución, ya que poseen alto riesgo de eventos hipoglucémicos y de aumento de peso, factores a ser considerados en el tratamiento<sup>13</sup>.

En el caso de las sulfonilureas, es determinante la propensión de estas drogas en ocasionar eventos hipoglucémicos. Es así como, entre las precauciones señaladas en la Guía para el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la DM tipo 2, publicada por la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD, 2013)<sup>12</sup>, aparece la no recomendación de uso de sulfonilureas en monoterapia o la precaución sobre el uso de meglitinidas en pacientes

renales. Estas últimas, a pesar de tener una acción más corta que las primeras, poseen un efecto y riesgo hipoglucemiante similar<sup>12</sup>. Por otra parte, en el metanálisis publicado por Bennet, et al<sup>14</sup> se determinó que el riesgo de hipoglucemias aumenta en pacientes que reciben terapia combinada en lugar de monoterapia, en este sentido, con base en evidencia aceptable para la recomendación. La Guía ALAD (2013)<sup>12</sup> posiciona al grupo de drogas inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo 4 (IDPP4) como primera opción para una combinación dual en conjunto con la metformina, cuando no se logra un control glucémico efectivo con una monoterapia.

En el caso de las insulinas, se debe considerar que dependiendo del tipo de insulina utilizada existen diferentes niveles de riesgo para eventos hipoglucémicos<sup>17</sup>. Las guías citadas<sup>15-18</sup> coinciden en señalar el inicio de terapia antidiabética con insulinas, preferiblemente con regímenes que incluyan insulina basal, particularmente cuando el paciente ingresa a tratamiento con un marcado descontrol glucémico. La insulina como agente de tercera línea es más efectiva que la mayoría de los agentes orales, en especial cuando HbA1c es mayor a 9%, también, frente a pacientes clínicamente inestables, a saber: pérdida de peso severa, síntomas de descompensación persistente y/o cetonuria en cualquier etapa de la enfermedad<sup>12</sup>. Con respecto a las combinaciones con insulinas, existen evidencias<sup>14,15</sup> que han demostrado un menor riesgo de eventos hipoglucémicos cuando se combinan análogos basales con metformina en lugar de insulina premezclada como lispro 75/25 o aspart 70/30.

Entre las recomendaciones, ADA-2014<sup>16</sup>, para pacientes en tratamiento con múltiples dosis de insulina está la realización del auto monitoreo de glucosa capilar por su valor para prevenir y detectar descompensaciones agudas, así como para el ajuste de los medicamentos. Ciertamente, el monitoreo de la glucosa es esencial en pacientes que estén en riesgo de este tipo de eventos, los que utilicen insulinas, sulfonilureas o glinidas deben revisar sus valores de glucosa en sangre siempre que desarrollen síntomas de hipoglucemias para confirmar el evento. En este sentido es prioridad la educación terapéutica al paciente y su entorno entre otros.<sup>15-18</sup>

En este orden de ideas, el Consenso sobre Hipoglucemia y Diabetes (ADA/ES, 2013)<sup>15</sup>, establece exclusivamente estrategias para la prevención de eventos hipoglucémicos, así como recomendaciones clínicas para aquellos pacientes en riesgo. En general, entre los elementos a ser considerados en la terapéutica de este grupo de pacientes, se encuentra la intervención dietética, esto es adaptar el

plan de alimentación a la medicación que estén recibiendo, en especial en el caso de las insulinas. Esto, alineado con promover el monitoreo continuo de la glucemia<sup>17</sup>. Asimismo, es adecuado adoptar un manejo apropiado del régimen de ejercicios, ya que la utilización de glucosa durante el mismo, aumenta el riesgo de eventos hipoglucémicos.

El efecto de la hipoglucemia en los resultados cardiovasculares puede estar influido por la edad del paciente, el entorno clínico, las terapias de disminución de glucosa que se utilizan, y el nivel de glucosa que se logra. Ensayos clínicos controlados aleatorios<sup>2,9,19,20,21</sup> han evaluado el efecto de una variedad de enfoques para disminuir la glucosa y los eventos cardiovasculares en pacientes ambulatorios con diabetes. Estos ensayos en líneas generales se pueden clasificar en los ensayos en los que la asignación era de dos niveles específicos diferentes de control de la glucemia (intensivo frente estándar) y los ensayos en los que la asignación era de dos diferentes estrategias de reducción de glucosa, en el que pueden haber sido alcanzadas diferencias en el control de la glucemia, pero no eran el foco de la intervención. También se han publicado varios otros estudios sobre el efecto de la terapia con insulina en la mortalidad en los pacientes críticamente enfermos hospitalizados con y sin diabetes. Aunque estos ensayos definen eventos hipoglucémicos en una variedad de formas, todos informaron el efecto de la terapia asignada en ambos eventos hipoglucémicos y los resultados cardiovasculares adjudicados. Por tanto, estos ensayos proporcionan una idea de la naturaleza de la relación entre la hipoglucemia y los eventos cardiovasculares.

Al efecto, seis grandes ensayos se han diseñado para evaluar esta situación. Estos incluyen el Control de la Diabetes y sus Complicaciones (DCCT)<sup>19</sup>, se llevó a cabo en personas relativamente jóvenes con diabetes mellitus tipo 1, el Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS)<sup>20</sup>, el estudio de Acción para Controlar el Riesgo Cardiovascular en la Diabetes (ACCORD)<sup>9</sup>, el ensayo Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE)<sup>2</sup>, el estudio Asuntos de los Veteranos de la Diabetes Trial (VADT)<sup>10</sup>, y el ensayo Acción en la Diabetes y la Enfermedad Vascular: Preterax y Diamicon Modificado Liberación Controlada de Evaluación (ADVANCE)<sup>3</sup>, ensayos que se realizaron en sujetos con DMT2.

En el DCCT<sup>19</sup>, 1.441 personas con una duración media de la diabetes mellitus tipo 1 de 5,7 años, y una edad media de 27 años, fueron asignados al azar a un esquema de intensificación de la terapia con insulina dirigidas a obtener una HbA1c <6.05 % o terapia con insulina convencional dirigida a prevenir los síntomas de la hiperglucemia o hipoglucemia<sup>19</sup>. El noventa y nueve por ciento de los

participantes completaron el período de tratamiento activo de la prueba después de un seguimiento medio de 6,5 años, y el 93 % era pasivamente seguidos durante un período adicional de 10,5 años. Al final del período de tratamiento activo, los valores promedio de HbA1c fueron de 7,4 y 9,1 % en los grupos de tratamiento y control, respectivamente<sup>22</sup>. Durante este período, los episodios hipoglucémicos graves que requirieron asistencia fueron aproximadamente el 27 % de los participantes en el grupo intensivo de terapia y el 10 % de los participantes en el grupo convencional anualmente<sup>23</sup>.

Por otra parte, se observó una relación inversa muy fuerte entre la hemoglobina A1c lograda y el riesgo de hipoglucemia severa. A pesar del alto riesgo de hipoglucemia severa, los participantes que se habían asignado para el grupo de terapia insulínica intensiva tenían una reducción no significativa del 41% en los eventos cardiovasculares al final del período de tratamiento activo y un significativo 42% (95 % intervalo de confianza [IC] del 9 % al 63 %) de menor riesgo de enfermedad cardiovascular que los participantes que se había asignado al grupo de tratamiento convencional con insulina, cuando se evaluó después de 17 años de seguimiento. El riesgo de eventos cardiovasculares entre las personas que experimentaron hipoglucemia grave no se informó. Sin embargo, estos datos sugieren que en diabetes mellitus tipo 1, una terapia hipoglucemiante que aumenta dramáticamente el riesgo de hipoglucemia grave no causa daño cardiovascular a largo plazo.

Los 4 ensayos realizados en personas con diabetes mellitus tipo 2 difieren con respecto a los participantes estudiados y el enfoque utilizado. El UKPDS<sup>20</sup> se llevó a cabo en personas con diagnóstico reciente de DMT2 y relativamente con bajo riesgo cardiovascular; sólo el 2% tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular preexistente. Por el contrario, el ACCORD, ADVANCE y VADT se llevaron a cabo en personas con diabetes establecida de 10, 8, y 12 años de duración, respectivamente, y con otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. De hecho, 35 %, 32 %, y el 40 % de los participantes en ACCORD, ADVANCE y VADT tuvieron un evento cardiovascular previo, respectivamente<sup>23</sup>. Estas pruebas difieren en el enfoque de la reducción de la glucosa. En el UKPDS, los 2 niveles diferentes de glucosa en ayunas fueron blanco de la asignación de personas a un plan de control intensivo de la glucosa que se inició con insulina o sulfonilurea frente a un plan de control convencional basado en la dieta, mientras que en el ACCORD, ADVANCE, y ensayos VADT, un amplio menú de drogas que se han añadido o ajustados durante las visitas



regulares. Estas estrategias de intervención alcanzan niveles medios de HbA1c que variaron del 6,4 % al 7,0 % en los grupos de terapia intensiva y del 7,3 % al 8,4 % en los grupos de terapia estándar.

El efecto de las intervenciones estudiadas en estos ensayos sobre el riesgo de hipoglucemia severa durante un período de seguimiento que van desde 3,4 hasta 5,6 años fue objeto de un meta-análisis<sup>23</sup>. En general, las personas que fueron asignados al brazo-terapia intensiva tenían 2,5 veces más probabilidades de experimentar una o más episodios de hipoglucemia graves (IC 95 % 1.9 a 3.2) que los que fueron asignados al brazo de terapia estándar. Destacan pruebas de heterogeneidad estadística al analizar el riesgo de hipoglucemia severa entre los ensayos, con un riesgo 1,9 veces mayor en el grupo intensivo versus el grupo de terapia estándar y unas 3 veces más riesgo de acuerdo a lo reportado en el UKPDS<sup>20</sup>. A pesar de este mayor riesgo de hipoglucemia grave en los grupos de terapia intensiva en los 4 estudios, un meta-análisis del efecto de la intervención sobre los resultados cardiovasculares sugiere que un enfoque intensivo redujo modestamente el riesgo global de la primera aparición de eventos cardiovasculares mayores, que comprende IM no fatal, evento cerebro vascular no fatal o muerte cardiovascular (hazard ratio [HR] 0,91 IC 95 %: 0,84 a 0,99). Este efecto se reflejó en una reducción del riesgo de infarto de miocardio (HR 0,85, IC 95 % 0,76 a 0,94), pero ningún efecto sobre el riesgo de evento cerebro vascular (HR 0,96, IC 95 % 0,83-1,10) o muerte cardiovascular (HR 1,10, IC del 95 % 0,84 a 1,42). Por otra parte, el efecto sobre la mortalidad cardiovascular varió entre los estudios, con la evidencia de heterogeneidad estadística: En comparación con el tratamiento estándar, el tratamiento intensivo aumentó el riesgo de muerte cardiovascular en el ensayo ACCORD y tuvo un efecto neutro o beneficioso en el ADVANCE y el UKPDS.

## CONCLUSIONES

A la luz de los diferentes ensayos clínicos y conocimientos fisiopatológicos recientes, es lógico plantear que la hipoglucemia es un factor de riesgo cardiovascular independiente, en franco incremento, quizás debido a los regímenes terapéuticos intensivos que buscan alcanzar metas muy estrictas con hemoglobina glucosilada muy baja, sin tomar en consideración el riesgo de presentar eventos de hipoglucemia.

La hipoglucemia, sobre todo en pacientes mayores de 60 años de edad, constituye un claro factor de riesgo para incrementar la morbi mortalidad cardiovascular razones

por las cuales es imperativo educar al profesional de la salud y al paciente sobre tan importante tema para minimizar los riesgos inherentes a la misma y así realizar los ajustes de dosis de los medicamentos hipoglicemiantes orales.

## REFERENCIAS

1. Hanefeld M, Duetting E, Bramlage P. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes - a systematic review. *Cardiovascular Diabetology* 2013; 12:135.
2. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358(24):2560-72.
3. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010; 363(15):1410-8.
4. Wright RJ, Newby DE, Stirling D, Ludlam CA, Macdonald IA, Frier BM. Effects of acute insulin-induced hypoglycemia on indices of inflammation: putative mechanism for aggravating vascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33(7):1591-7.
5. Wang J, Alexanian A, Ying R, Kizhakekuttu TJ, Dharmashankar K, Vasquez-Vivar J. Acute exposure to low glucose rapidly induces endothelial dysfunction and mitochondrial oxidative stress: role for AMP kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32(3):712-20.
6. Lung TW, Petrie D, Herman WH, Palmer AJ, Svensson AM, et al. Severe hypoglycemia and mortality after cardiovascular events for type 1 diabetic patients in sweden. *Diabetes Care*. 2014; 37(11):2974-81.
7. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, Yeh JS, Liu WL, Chan WL, et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes Care*. 2013; 36(4):894-900.
8. Snell-Bergeon JK, Wadwa RP. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes Technol Ther*. 2012; 14 Suppl 1:S51-8.
9. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12; 358(24):2545-59.
10. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360(2):129-39.
11. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes*. 2014; 63(5):1738-47.
12. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. Revista de la ALAD. 2013.
13. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358(24):2545-59.

14. Bennet WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Annals of Internal Medicine*. 2011; 154 (9): 602-25.
15. American Diabetes Association: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. 2013;36(5):1384-95. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> for details. DOI: 10.2337/dc12 2480.
16. Gonzales RI, Rubio LB, Menéndez SA, Martín RS. Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus. *Diabetes Práctica* 2014; 05 (Supl 2):1-24.
17. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35:1364-79.
18. American Association of Clinical Endocrinologists(AACE), comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement. *Rev. Endo Practice*. 2013;19 (Suppl 2) 327-336. DOI:10.4158/EP13176.
19. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329(14):977-86.
20. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(913):837-53.
21. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005; 353(25):2643-53.
22. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1997; 46(2):271-86.
23. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travers F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52(11):2288-98

#### Lista de Acrónimos

ADA: Asociación Americana de Diabetes

ES: Sociedad Endocrina

CEV: cambios en el estilo de vida

EASD: Sociedad Europea para el estudio de la Diabetes

AACE: Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos

ALAD: Asociación Latinoamericana de Diabetes