



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

HIPOGLUCEMIA ASOCIADA A ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y
MORTALIDAD EN DIABETES MELLITUS TIPO 2

MOROCHO CUENCA ROSA DOLORES
MÉDICA

MACHALA
2020



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

HIPOGLUCEMIA ASOCIADA A ENFERMEDAD
CARDIOVASCULAR Y MORTALIDAD EN DIABETES MELLITUS
TIPO 2

MOROCHO CUENCA ROSA DOLORES
MÉDICA

MACHALA
2020



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

HIPOGLUCEMIA ASOCIADA A ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y
MORTALIDAD EN DIABETES MELLITUS TIPO 2

MOROCHO CUENCA ROSA DOLORES
MÉDICA

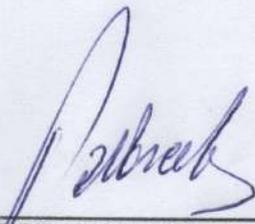
LOPEZ BRAVO MARCELO ISAIAS

MACHALA, 19 DE FEBRERO DE 2020

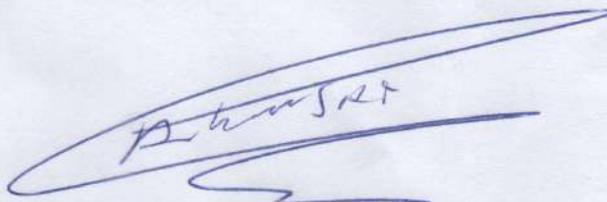
MACHALA
19 de febrero de 2020

Nota de aceptación:

Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado **HIPOGLUCEMIA ASOCIADA A ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y MORTALIDAD EN DIABETES MELLITUS TIPO 2**, hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.



LOPEZ BRAVO MARCELO ISAIAS
0701078677
TUTOR - ESPECIALISTA 1



CHILQUINGA VILLACIS SIXTO ISAAC
0910156033
ESPECIALISTA 2



SERPA ANDRADE CARINA ALEXANDRA
0302005913
ESPECIALISTA 3

Fecha de impresión: domingo 16 de febrero de 2020 - 19:47

HIPOGLUCEMIA ASOCIADA A ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y MORTALIDAD EN DIABETES MELLITUS TIPO 2

por Rosa Dolores Morocho Cuenca

Fecha de entrega: 04-feb-2020 08:24a.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1251325921

Nombre del archivo: DAD_CARDIOVASCULAR_Y_MORTALIDAD_EN_DIABETES_MELLITUS_TIPO_2.docx
(25.5K)

Total de palabras: 3422

Total de caracteres: 18937

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, MOROCHO CUENCA ROSA DOLORES, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado HIPOGLUCEMIA ASOCIADA A ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y MORTALIDAD EN DIABETES MELLITUS TIPO 2, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

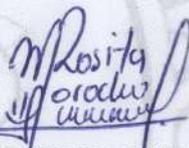
La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 19 de febrero de 2020



MOROCHO CUENCA ROSA DOLORES
0706683265

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a personas muy importantes que han estado conmigo durante el transcurso de todos los años de mi vida universitaria; a mis padres quienes han sido el mayor apoyo tanto en la parte económica, moral y sentimental de forma incondicional; a mis hermanos y familiares que en cada momento de alegría y dificultad estuvieron presentes y supieron darme la fortaleza para continuar día a día en esta larga y maravillosa etapa para convertirme en Médico.

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer infinitamente a Dios por haberme brindado la sabiduría para poder iniciar y finalizar exitosamente mi carrera universitaria.

A mi tutor del trabajo práctico previo a la obtención del título de educación superior, Dr. Marcelo López Bravo por guiarme con su conocimiento y hacer posible la realización de este proyecto.

A la prestigiosa Carrera de Ciencias Médicas por haberme abierto las puertas para empezar esta maravillosa etapa de estudios.

A las personas que formaron parte de ese grupo selecto de maestros que me brindaron los conocimientos necesarios en las aulas durante mis años de estudio para formarme como profesional.

A mis compañeros que llegaron a convertirse en amigos y colegas, con quienes compartí muchas anécdotas e hicieron menos difícil mis días de estudio.

Finalmente pero no menos importante a mis padres Manuel Morocho A. y Nancy Cuenca, a mis hermanos Carmita, Jorge, Wilmer, Jessica y familiares en general que con su apoyo incondicional me alentaron cada día para que con perseverancia y esfuerzo culmine mis estudios.

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por niveles aumentados de glucosa en la sangre, es considerada una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial que provoca complicaciones agudas y crónicas; entre las cuales se destaca a la hipoglucemia por cualquier causa, especialmente la hipoglucemia severa (que requiere asistencia médica), a consecuencia de exceso en la medicación antidiabética o por ayuno prolongado; estudios previos demuestran que la hipoglucemia se asocia a incremento de eventos fisiopatológicos cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca por daño miocárdico subclínico, arritmias cardíacas por liberación de catecolaminas así como también promueve la aterosclerosis por disfunción endotelial debido al aumento de proteína C reactiva y la activación plaquetaria (respuesta inflamatoria).

OBJETIVO: Analizar el impacto de la hipoglucemia asociada a enfermedad cardiovascular y mortalidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mediante la revisión bibliográfica de artículos científicos.

METODOLOGÍA: se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos científicos a través de las bases de datos como pubmed central, cochrane y google scholar de los últimos 5 años.

CONCLUSIÓN: la hipoglucemia tanto en el tratamiento estándar con hemoglobina glicosilada de 7% como en el tratamiento intensivo con hemoglobina glicosilada de 6.5%, se asocia a eventos cardiovasculares como: infarto de miocardio no mortal, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular; además se obtuvieron tasas elevadas de enfermedad cerebrovascular isquémica y hemorrágica; el tratamiento intensivo demostró que provoca mayores tasas de hipoglucemia en los pacientes y con relación a la mortalidad se demostró que los dos grupos de estudio tienen tasas de mortalidad similares.

PALABRAS CLAVE: hipoglucemia, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad cardiovascular (ECV), mortalidad, hemoglobina glicosilada (HbA1c).

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is characterized by increased blood glucose levels, it is considered one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide that causes acute and chronic complications; among which hypoglycemia is highlighted for any cause, especially severe hypoglycemia (which requires medical assistance), as a result of excessive antidiabetic medication or prolonged fasting; previous studies show that hypoglycemia is associated with an increase in cardiovascular pathophysiological events such as heart failure due to subclinical myocardial damage, cardiac arrhythmias due to catecholamine release, as well as promoting endothelial dysfunction atherosclerosis due to increased C-reactive protein and platelet activation. (inflammatory response).

OBJECTIVE: To analyze the impact of hypoglycemia associated with cardiovascular disease and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus through the literature review of scientific articles.

METHODOLOGY: an exhaustive search of scientific articles was carried out through databases such as central pubmed, cochrane and google scholar for the last 5 years.

CONCLUSION: hypoglycemia both in standard treatment with 7% glycosylated hemoglobin and in intensive treatment with 6.5% glycosylated hemoglobin, is associated with cardiovascular events such as: non-fatal myocardial infarction, heart failure, atrial fibrillation; in addition, high rates of ischemic and hemorrhagic cerebrovascular disease were obtained; intensive treatment showed that it causes higher rates of hypoglycemia in patients and in relation to mortality it was shown that the two study groups have similar mortality rates.

KEY WORDS: hypoglycemia, type 2 diabetes mellitus (DM2), cardiovascular disease (CVD), mortality, glycosylated hemoglobin (HbA1c).

ÍNDICE GENERAL

1. DEDICATORIA	1
2. AGRADECIMIENTO	2
3. RESUMEN	3
4. ABSTRACT	4
5. ÍNDICE GENERAL	5
6. INTRODUCCIÓN	6
7. DESARROLLO	8
7.1. Antecedentes	8
7.2. Epidemiología	8
7.3. Tabla 1: Criterios diagnósticos de la diabetes según la ADA	8
7.4. Tabla 2: Clasificación de la hipoglucemia	9
7.5. Discusión	10
8. CONCLUSIONES	17
9. BIBLIOGRAFÍA	18

INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia como complicación aguda de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) puede ser fatal, ocurre como resultado de la administración inadecuada o errática de medicamentos antidiabéticos como sulfonilureas o insulina¹ o como complicación de ayunos prolongados²; la DM2 se caracteriza por hiperglucemia (aumento del nivel de glucosa en sangre) persistente con alteración del metabolismo de los lípidos, proteínas e hidratos de carbono que se manifiesta cuando el cuerpo deja producir suficiente insulina o de utilizarla con eficacia³; por ello una terapia individualizada ayudaría a alcanzar los objetivos glucémicos adecuados para evitar esta complicación⁴.

La hipoglucemia es cuando los niveles de glucosa en la sangre están por debajo de 70 g/dl, esto puede provocar un cuadro clínico con signos y síntomas leves hasta alteración del estado de conciencia, cuando el paciente requiere asistencia de otra persona para administrar carbohidratos, glucagón o tomar otras medidas correctivas se denomina hipoglucemia severa⁵.

Muchos estudios sugieren que se asocia a enfermedad cardiovascular y a un aumento de la morbimortalidad estos pacientes⁶, donde más del 70% mueren por causas cardiovasculares; por ello la hipoglucemia podría considerarse como un marcador de vulnerabilidad o podría desempeñar un papel causal en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular⁷.

La DM2 como enfermedad desencadenante de esta complicación, es una de la patologías más prevalentes a nivel mundial que afecta a aproximadamente 10% de la población general y en el 2013 afectó a más de 415 millones de adultos, para el 2014 se registraron 422 millones y se estima que esta cifra aumente a 592 millones para 2035⁶. En Ecuador el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) en el año 2017 reportó que la diabetes fue la segunda causa de muerte en ambo sexos después de las enfermedades isquémicas del corazón; la segunda causa en mujeres y la tercera causa en hombres con 2,606 y 2,289 defunciones respectivamente⁸.

Bajo este contexto el presente trabajo tiene como objetivo analizar el impacto de la hipoglucemia asociada a enfermedad cardiovascular y mortalidad en pacientes con

diabetes mellitus tipo 2 mediante la revisión bibliográfica de artículos científicos a través de las bases de datos como pubmed central cochrane, google scholar.

DESARROLLO

Antecedentes: Según la guía de práctica clínica de Ecuador la diabetes mellitus tipo 2 es un trastorno metabólico de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas caracterizados por hiperglucemia crónica, resulta de la coexistencia de defectos multiorgánicos que incluyen insulinoresistencia en el músculo y tejido adiposo, sumado a un progresivo deterioro de la función y la masa de células beta pancreáticas³.

Epidemiología: Es uno de los trastornos de salud pública más graves, tuvo una prevalencia mundial del 10% en la población general y afectó a más de 415 millones de adultos en 2013, y se prevé que este número aumente a 592 millones para 2035⁶; en Ecuador se registró 554.500 habitantes con diabetes mellitus⁹; según el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) para el año 2017 se reportó que la diabetes fue la segunda causa de muerte en ambos sexos después de las enfermedades isquémicas del corazón; la segunda causa en mujeres y la tercera causa en hombres con 2,606 y 2,289 defunciones respectivamente

La DM2 es la forma más prevalente de diabetes con un 90% a 95% de los casos, resulta de la asociación de: insulinoresistencia y secreción deficiente de insulina¹⁰. Según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) 2019, tenemos los siguientes criterios para el diagnóstico:

Tabla 1: Criterios diagnósticos de la diabetes según la ADA

Criterios diagnósticos
1. Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL (no ingesta calórica en las últimas 8 horas) ¹ .
2. Glucosa plasmática a las 2 horas de ≥ 200 mg/dL durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (carga de 75 gramos de glucosa disuelta en agua) ¹ .
3. Hemoglobina glicosilada (A1C) $\geq 6.5\%$ ¹ .
4. Paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica con una glucosa al azar ≥ 200 mg/dL ¹

Fuente: Standards of Medical Care in Diabetes, 2019

Entre las complicaciones que provoca esta enfermedad están las complicaciones agudas: hipoglucemia, cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar hiperglucémico, y las complicaciones crónicas: microangiopáticas (retinopatía, nefropatía, y neuropatía periférica) y macroangiopáticas (coronariopatía y vasculopatía periférica)¹⁰.

La progresión de las complicaciones macrovasculares parece estar influenciada por el tratamiento intensivo¹¹, que consiste en lograr objetivos de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en 6,5% en base a la terapia antidiabética en la DM2, esto a su vez se asocia con una mayor incidencia de hipoglucemia al tratar de cumplir dicho objetivo.

Cada vez hay más pruebas de que los pacientes con DM2 pueden ser particularmente vulnerables a los eventos adversos asociados con la hipoglucemia; esta se da cuando los niveles de glucosa en la sangre están por debajo de 70 g/dl (**tabla 2**), y la hipoglucemia severa es un evento que requiere la asistencia de otra persona para administrar carbohidratos, glucagón o tomar otras medidas correctivas, generalmente ocurre en la DM2 avanzada⁵. Diversos estudios indican que la hipoglucemia se asocia a mayor tasa de eventos cardiovasculares y de mortalidad en los pacientes que no logran los objetivos glucémicos adecuados a pesar de la disponibilidad de medicamentos y regímenes antidiabéticos estandarizados, por ello la terapia debe ser individualizada y con estrategias integrales de manejo de la enfermedad para retrasar la progresión de la DM2 y alcanzar los objetivos glucémicos⁴.

Tabla 2: Clasificación de la hipoglucemia

<i>Crterios</i>	<i>Descripción del nivel glucémico</i>
Nivel 1	Glucosa, 70 mg/dL (3.9 mmol/L) y glucosa 54 mg/dL (3.0 mmol/L) ¹
Nivel 2	Glucosa, 54 mg /dL (3.0 mmol /L) ¹
Nivel 3	Un evento severo caracterizado por un estado mental y / o físico alterado que requiere asistencia ¹

Fuente: Standards of Medical Care in Diabetes, 2019

Discusión

En relación a lo antes mencionado, la hipoglucemia expone al individuo a un daño potencial, aunque no se puede asignar un valor umbral único para la concentración de glucosa en plasma que defina la hipoglucemia en la diabetes porque los umbrales glucémicos para síntomas de hipoglucemia cambian a concentraciones de glucosa en plasma más bajas después de una hipoglucemia reciente y a concentraciones de glucosa en plasma más altas pacientes con diabetes mal controlada e hipoglucemia infrecuente⁵.

Yang, Park y Zhou en el año 2016 realizaron una revisión de la fisiopatología de la hipoglucemia sobre en el sistema cardiovascular y describen que aumenta la frecuencia cardíaca, la presión arterial periférica, la contractilidad miocárdica y disminuye la presión arterial central; también tiene efectos nocivos sobre la electrofisiología cardíaca revelada como aplanamiento o inversión de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del ST¹²; convirtiéndose la hipoglucemia en el otro lado inevitable de la moneda de la terapia para reducir la glucosa, principalmente en pacientes tratados con insulina¹³. Se sugiere que también modula los niveles de citocinas, moléculas de coagulación y factores de fibrinólisis, promoviendo el desarrollo de lesiones ateroscleróticas tempranas, además puede influir en la morfología y la función de la arteria¹².

Mientras que un estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido (UKPDS) en 2008, realizó un seguimiento de 10 años del control intensivo de glucosa en la diabetes tipo 2; donde de 5102 pacientes con diabetes tipo 2 recientemente diagnosticada, 4209 fueron asignados aleatoriamente para recibir terapia convencional (restricción dietética) o terapia intensiva (sulfonilurea o insulina o, en pacientes con sobrepeso, metformina) para el control de la glucosa; donde se observó una reducción continua en el riesgo microvascular (24%, P= 0.001), infarto de miocardio (15 %, P=0.01) y la muerte por cualquier causa (13%, P= 0.007) durante los 10 años de seguimiento posterior al ensayo y un beneficio continuo después de la terapia con metformina fue evidente entre los pacientes con sobrepeso; para el infarto de miocardio (33%, P= 0.005) y muerte por cualquier causa (27%, P= 0.002)¹⁴.

Cabe destacar, diversos ensayos controlados aleatorios como el denominado: acción para controlar el riesgo cardiovascular en Diabetes (ACCORD) en 2008 que fue el primer ensayo de diabetes a gran escala donde se evaluó 10,000 personas en América del Norte y Canadá por ocho años, el 50% con una HbA1c meta de 6% en el tratamiento intensivo vs. 7,5% en el tratamiento estándar; donde se obtuvo que el manejo intensivo de la glucosa en sangre se asoció con un significativo aumento en el riesgo de mortalidad cardiovascular específica, un factor que condujo a la terminación temprana del ensayo; entonces se sugirió así a la hipoglucemia como un posible mecanismo para el aumento del número de eventos cardiovasculares fatales en el brazo de tratamiento intensivo, aunque esta asociación no se demostró claramente; además se describió un riesgo significativamente mayor de un evento fatal después de un evento hipoglucémico severo, tanto en los brazos de tratamiento estándar como intensivo^{15,16}.

También el estudio Acción en la diabetes y la enfermedad vascular: evaluación controlada de PreterAx y DiamicroN (ADVANCE) en el mismo año evaluó 11,1400 pacientes en Australia por un periodo de seis años donde se comparó una meta de HbA1c de 6.5% en el tratamiento intensivo vs de 7% en el tratamiento estándar y como resultado se obtuvo que la hipoglucemia severa fue más frecuente en el grupo de control intensivo que en el grupo de control estándar en comparación al grupo estándar (P <0,001); además se asoció con riesgos significativamente mayores para eventos macrovasculares mayores, muerte cardiovascular y muerte por todas las causas; así como también de eventos microvasculares mayores (IC 95%, 0.77 a 0.97; P = 0.01), principalmente debido a una reducción en la incidencia de nefropatía (4.1% vs. 5.2%; IC del 95%, P = 0,006), sin efecto significativo sobre la retinopatía (P = 0,50). La hipoglucemia severa, fue más común en el grupo de control intensivo 2.7%, vs. 1.5% en el grupo de control estándar; razón de riesgo (IC 95%, 1.42 a 2.40; P <0.001)¹⁷.

Un año más tarde en 2009, *The New England journal of medicine* publica el estudio: control de glucosa y complicaciones vasculares en veteranos con diabetes tipo 2 (VADT), que evaluó 2,000 veteranos en los Estados Unidos por 5,6 años con HbA1c de menos del 6.0% en tratamiento estándar vs 8.0-9.0% en tratamiento intensivo, como resultado se obtuvo que los eventos hipoglucemia, fueron 17.6% en el grupo de terapia estándar y 24.1% en el grupo de terapia intensiva pero no hubo diferencias significativas

entre los grupos en eventos cardiovasculares (un compuesto de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, muerte cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva y amputación), mortalidad cardiovascular o mortalidad por todas las causas¹⁸.

En el año 2015 el ensayo controlado aleatorio: nueva insulina glargina 300 U/ml en comparación con glargina 100 U/ml en personas sin insulina con diabetes tipo 2 (EDITION) demostró que Gla-300 es tan efectivo como Gla-100 en la reducción de HbA1c en personas sin insulina con diabetes tipo 2, con menor riesgo de hipoglucemia¹⁹; del mismo modo estos hallazgos fueron corroborados en 2018 por Ritzel, Harris, Baron y cols. en el estudio: un ensayo controlado aleatorio que compara la eficacia y la seguridad de la insulina glargina 300 unidades / ml versus 100 unidades / ml en personas mayores con diabetes tipo 2 (SENIOR) donde se demostró que Gla-300 en personas mayores (≥ 65 años de edad) con diabetes tipo 2, con reducciones comparables en HbA1c y un riesgo similarmente bajo o menor de hipoglucemia sintomática documentada versus Gla-100, en consecuencia se observó un beneficio significativo en la reducción de la hipoglucemia en participantes de ≥ 75 años²⁰.

Por otra parte el resultado del ensayo aleatorizado, doble ciego: efecto de la sitagliptina sobre los resultados cardiovasculares en la diabetes tipo 2 (TECOS) publicado en la revista *The New England Journal of Medicine* en el año 2015, que evalúa los resultados cardiovasculares con sitagliptina por un periodo de 3 años, no mostró un resultado significativo entre el grupo placebo vs. grupo sitagliptina, los resultados fueron una pequeña diferencia para la hemoglobina glicosilada, además la sitagliptina no fue inferior al placebo para el resultado cardiovascular (IC 95%; $P < 0,001$) y las tasas de hospitalización por insuficiencia cardíaca no difirieron entre los dos grupos¹¹.

Posterior a ello se realizó un nuevo seguimiento a largo plazo a los pacientes del estudio ACCORD, en el año 2017 donde todos los participantes sobrevivientes fueron invitados a participar en el estudio de observación de seguimiento, donde el control intensivo previo tuvo un efecto neutral sobre la mortalidad general y los eventos cardiovasculares no fatales; el mayor riesgo de muerte relacionada con enfermedad cardiovascular persistió pero fue menor, y el único beneficio claro fue en los resultados retinianos, con una reducción del 58% sobre la progresión de retinopatía diabética con

control intensivo²¹. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en el resultado con las complicaciones como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte pero si hubo un mayor riesgo de eventos adversos graves en el grupo de tratamiento intensivo; con relación al accidente cerebrovascular hubo una tasa más baja en el grupo de control intensivo. Finalmente sugieren que la reducción intensiva temprana de la glucosa, a un objetivo de la HbA1c de 7.0% en personas con diabetes, combinado con un tratamiento agresivo de otros factores de riesgo, resulte en una reducción a largo plazo del riesgo cardiovascular²¹.

En 2018 la revista *Diabetologia* publica un ensayo que compara la seguridad cardiovascular de la insulina degludec frente a la insulina glargina en pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo de eventos cardiovasculares (DEVOTE 3), donde se realiza un seguimiento alrededor de 5.7 años a pacientes cuya edad fue de $58,6 \pm 11,5$ años; donde se demostró una importante relación entre la hipoglucemia severa y los principales resultados cardiovasculares; DEVOTE 3 demuestra que la hipoglucemia severa es simplemente un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular en lugar de una causa directa de enfermedad cardiovascular^{15,22}; el resultado del estudio fue de los 2,287,430, 19,660 (1.2%) experimentaron hipoglucemia severa y evidentemente tuvieron una proporción más alta de hipertensión, comorbilidades más importantes en comparación con los que no tuvieron eventos de hipoglucemia. Además 46,283 participantes (3.0%) experimentaron un evento de infarto de miocardio; 60,176 (3.8%) tuvieron eventos de accidente cerebrovascular, 54,330 (3.5%) tuvieron eventos de insuficiencia cardíaca y un total de 153.036 participantes (9,8%) fallecieron durante el período de seguimiento, lo que representa una tasa de incidencia de mortalidad de 17,27 por 1000 pacientes por año (IC 95%, $P < 0.001$)¹⁵.

Bajo esta perspectiva la insulina degludec es una insulina basal que se administra una vez al día con una duración de acción ultra larga, aprobada para su uso en adultos, adolescentes y niños con diabetes tipo 1 o tipo 2. Un beneficio clínico importante de la insulina degludec es que reduce significativamente el riesgo de hipoglucemia en comparación con la insulina glargina; no obstante la insulina degludec no era inferior a la insulina glargina en términos de eventos cardiovasculares¹⁵.

Como complemento a lo indicado anteriormente en el mismo año, en la revista *Acta Diabetologica*, Xiao-Wen Zhang y colbs. publican un metanálisis de ensayos controlados aleatorios donde comparan la seguridad y eficacia de insulina degludec con insulina glargina en diabetes tipo 2 y tipo 1 cuyos resultados también indican que la insulina degludec se asoció con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de todas las hipoglucemias (IC.: 95%, P = 0.001), hipoglucemia nocturna confirmada (IC 95%; P <0.001); de este modo degludec redujo la incidencia de hipoglucemia severa en DM2 (P= 0,005) pero no pacientes con DM1; además las tasas de eventos adversos, incluida la mortalidad total y los eventos cardiovasculares, no fueron significativamente diferentes entre dos estrategias de tratamiento²³.

Además Corley y colbs. en un ensayo en 2018 analizaron la relación entre el ayuno intermitente y el riesgo de hipoglucemia en los pacientes con diabetes mellitus donde demostraron que el riesgo de tener un evento hipoglucémico fue dos veces mayor durante el ayuno (IC 95%; P=0,013), además se obtuvo otros resultados como la pérdida de peso, reducción de HbA1c y una pequeña mejora en la calidad de vida².

Para comparar la mortalidad y enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, se realizó un estudio longitudinal retrospectivo en el año 2019 en Corea del Sur sobre el riesgo de mortalidad temprana y enfermedad cardiovascular en la diabetes tipo 1 en comparación con la diabetes tipo 2, en 20.423.051 pacientes según datos obtenidos del servicio nacional de seguros de salud desde el 2009 al 2016, donde se encontró que las personas con diabetes tipo 1 tienen un riesgo tres o cuatro veces mayor de muerte prematura y enfermedad cardiovascular en comparación con las personas con DM2; por consiguiente los resultados fueron que el infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular hospitalizada y muerte por cualquier causa dentro del seguimiento medio de 4,6 años fueron más altas en el grupo de diabetes tipo 1 que en el grupo de DM2, para infarto de miocardio 1.679 (IC 95%); para insuficiencia cardíaca: 2.105; para fibrilación auricular: 1.608 y para muerte 1.884²⁴.

En el 2019 Danping Dai y colbs. realizaron un estudio con el propósito de evaluar la eficacia y el riesgo de hipoglucemia de sitagliptina versus el de los agonistas del receptor GLP-1 en el tratamiento de pacientes obesos/con sobrepeso con DM2,

obteniéndose como resultado que no hubo diferencias significativas en la reducción del riesgo de hipoglucemia entre los dos medicamentos; además la sitagliptina fue menos efectiva para reducir la HbA1c, glucemia posprandial y el peso corporal²⁵. Para Valencia y colaboradores la metformina sigue siendo una terapia de primera línea, además la evidencia respalda el uso de agentes orales como el inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) entre pacientes con diabetes tipo 2 con comorbilidades como enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca²⁶.

Mientras que al comparar los inhibidores del cotransportador-2 de sodio-glucosa (SGLT2), dapagliflozina, empagliflozina y canagliflozina y otros medicamentos para reducir la glucosa, Cai-Yan Zou y colaboradores en 2019, en ensayo concluyen que el uso de inhibidores de SGLT2 se asoció con un menor riesgo de mortalidad cardiovascular (IC 95%- $p < 0,0001$) y reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) (IC 95%, $P < 0,0001$), infarto de miocardio (95 %, $P = 0,001$), mortalidad cardiovascular (IC 95%, $P < 0,0001$) y mortalidad por todas las causas (IC 95%, $P < 0,0001$). Sin embargo, el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico no se redujo después del tratamiento con inhibidores de SGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2 (IC del 95%, $p = 0,42$)⁶.

Finalmente Concetta y colaboradores (colbs.) en 2019 realizan un estudio para saber si existe un daño endotelial en pacientes con eventos hipoglucémicos, donde se demostró que el control glucémico óptimo, incluso si se asocia con una mayor tasa de eventos hipoglucémicos, no afecta la progresión de la aterosclerosis preclínica¹³; mientras que para Jae-Seung Yun y colbs. en el mismo año indican que la hipoglucemia puede conducir a un aumento de la disfunción endotelial y un estado proinflamatorio, contribuyendo a la aterosclerosis; además que puede haber otro posible vínculo entre hipoglucemia e insuficiencia cardíaca por daño miocárdico subclínico por que el miocardio puede verse directamente afectado por los bajos niveles de glucosa²².

Por consiguiente, se sugiere que los pacientes con riesgo de hipoglucemia (es decir, aquellos tratados con sulfonilurea, glinida o insulina) deben estar atentos a la posibilidad de desarrollar hipoglucemia; además se recomienda la monitorización continua de glucosa para mantener concentración subcutánea de 70 mg/dL⁵ y que el

mantenimiento del nivel de glucosa en plasma en pacientes con DM2 no sea estrictamente necesario, especialmente en individuos con comorbilidades⁴.

CONCLUSIONES

De la revisión bibliográfica hipoglucemia asociada a enfermedad cardiovascular y mortalidad en diabetes mellitus tipo 2 se concluye que:

- Los estudios revelaron un riesgo de tres veces mayor de episodios de hipoglucemia al intentar mantener los objetivos glucémicos, tales episodios de hipoglucemia están asociados con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad.
- El tratamiento intensivo para mantener la hemoglobina glicosilada en un rango del 6.5% independientemente del medicamento antidiabético provoca mayores tasas de hipoglucemia en los pacientes.
- La hipoglucemia tanto en el tratamiento estándar con hemoglobina glicosilada de 7% como en el tratamiento intensivo con hemoglobina glicosilada de 6.5% se asocia a eventos cardiovasculares.
- La mayoría de los estudios no demostraron una disminución de la mortalidad tanto el tratamiento intensivo como el tratamiento estándar.
- Los eventos cardiovasculares asociados fueron: infarto de miocardio no mortal, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular; además se obtuvieron tasas elevadas de enfermedad cerebrovascular isquémica y hemorrágica.
- Los antidiabéticos que muestran menores tasas de hipoglucemia son los inhibidores del cotransportador 2 de glucosa y sodio (SGLT2) y metformina vs. las sulfonilureas e insulina.
- Insulina degludec reduce significativamente el riesgo de hipoglucemia en comparación con la insulina glargina; no obstante la insulina degludec no es inferior a la insulina glargina en términos de eventos cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *The journal of clinical and applied research and education*. 2019; 42: 10-11. Disponible en: <https://care.diabetesjournals.org/>
2. Corley BT, Carroll RW, Hall RM, Weatherall M, Parry-Strong A, Krebs JD. Intermittent fasting in Type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. *Diabet Med*. 2018; 35 (5):588–94. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/dme.13595>
3. Ministerio de Salud Pública. Diabetes mellitus tipo 2: Guía de Práctica Clínica (GPC). 2017; 1–87. Disponible en: www.salud.gob.ec
4. Samya V, Shriram V, Jasmine A, Akila G V., Anitha Rani M, Durai V, et al. Prevalence of hypoglycemia among patients with type 2 diabetes mellitus in a rural health center in South India. *J Prim Care Community Health*. 2019; 10. Disponible en: [doi: 10.1177/2150132719880638](https://doi.org/10.1177/2150132719880638).
5. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American diabetes association and the endocrine society. *Diabetes Care*. 2013; 36 (5):1384–95. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc12-2480>
6. Zou CY, Liu XK, Sang YQ, Wang B, Liang J. Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98: 49. Disponible en: [doi: 10.1097/MD.00000000000018245](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018245)
7. Lee AK, Warren B, Lee CJ, McEvoy JW, Matsushita K, Huang ES, et al. The association of severe hypoglycemia with incident cardiovascular events and mortality in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018; 41(1):104–111. Disponible en: [doi: 10.2337/dc17-1669](https://doi.org/10.2337/dc17-1669)
8. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Registro estadístico de nacidos vivos y defunciones 2017. *Inst Nac Estadística y Censos [Internet]*. 2018; 1–69. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/>
9. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. *Rev*

- la Asoc Latinoam Diabetes*. 2013; 17–128. Disponible en: http://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
10. Farreras P, Rozman C. Medicina interna. *Elsevier España*. 2012. 17; 1767–1783
 11. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–42. Disponible en: [doi: 10.1056/NEJMoa1501352](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352)
 12. Yang SW, Park KH, Zhou YJ. The impact of hypoglycemia on the cardiovascular system: physiology and pathophysiology. *Angiology*. 2016; 67 (9):802–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0003319715623400>
 13. Irace C, Cutruzzola A, Carbotti DF, Mastroianni S, Cavallo M, Gnasso A. Hypoglycemia does not affect the progression of preclinical atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2019; 14 (3):1–11. Disponible en: [doi:10.1371/journal.pone.0212871](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212871)
 14. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360 (4):416–8. Disponible en: [doi: 10.1056/NEJMoa0806470](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470)
 15. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, et al. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia*. 2018; 61 (1): 58–65. Disponible en: [doi 10.1007/s00125-017-4422-0](https://doi.org/10.1007/s00125-017-4422-0)
 16. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358(24):2545–59. Disponible en: [doi: 10.1056/NEJMoa0802743](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743)
 17. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2008; 12; 358(24):2560–72. Disponible en: [DOI: 10.1056/NEJMoa0802987](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987)
 18. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360 (2):129–39. Disponible en: [doi: 10.1056/NEJMoa0808431](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431)
 19. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemien M, Sestakauskas K, Goyeau H, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve

- people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: A randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes, Obes Metab.* 2015; 17 (4):386–94. Disponible en: [doi: 10.1111/dom.12438](https://doi.org/10.1111/dom.12438)
20. Ritzel R, Harris SB, Baron H, Florez H, Roussel R, Espinasse M, et al. A randomized controlled trial comparing efficacy and safety of insulin glargine 300 units/mL versus 100 Units/mL in older people with type 2 diabetes: Results from the SENIOR study. *Diabetes Care.* 2018; 41 (8):1672–80. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc18-0168>
 21. ACCORD Study Group. ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes. *Diabetes Prim Care.* 2017; 19 (3):106–107.
 22. Yun JS, Park YM, Han K, Cha SA, Ahn YB, Ko SH. Severe hypoglycemia and the risk of cardiovascular disease and mortality in type 2 diabetes: A nationwide population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18 (1): 1–12. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0909-y>
 23. Zhang XW, Zhang XL, Xu B, Kang LN. Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol.* 2018; 55 (5):429–41. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1107-1>
 24. Lee Y Bin, Han K, Kim B, Lee SE, Jun JE, Ahn J, et al. Risk of early mortality and cardiovascular disease in type 1 diabetes: A comparison with type 2 diabetes, a nationwide study. *Cardiovasc Diabetol.* 2019; 18 (1):1–17. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0953-7>
 25. Dai D, Mao Y, Jin H, Zhang W. Efficacy and hypoglycemic risk of sitagliptin in obese/overweight patients with type 2 diabetes compared with GLP-1 receptor agonists: A meta-analysis. *Med (United States).* 2019; 98 (36). Disponible en: [doi: 10.1097/MD.00000000000017081](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017081)
 26. Valencia WM, Florez HJ, Palacio AM. Suitable Use of Injectable Agents to Overcome Hypoglycemia Risk, Barriers, and Clinical Inertia in Community-Dwelling Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs and Aging.* 2019;(0123456789). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00706-4>