

ARTÍCULOS COMENTADOS

DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality.

Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, et al.
Diabetologia. 2018 Jan;61(1):58-65.
doi: 10.1007/s00125-017-4422-0.

INTRODUCCIÓN: Los pacientes con diabetes presentan un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular y muerte de causa cardiovascular comparado con aquellos sin diabetes. Los eventos hipoglucémicos, particularmente cuando son severos, han sido relacionados a *outcomes* cardiovasculares adversos y mortalidad en pacientes con diabetes aunque es actualmente desconocido si ésta relación es causal, predictiva de mayor vulnerabilidad o ambas. El estudio ACCORD fue el primer ensayo a gran escala que reportó que el control intensivo de glucosa para normalizar niveles de glucosa con HbA1c < 6%, se asoció a un incremento significativo en el riesgo de mortalidad cardiovascular, factor que llevó a la finalización temprana del estudio. Se sugirió que la hipoglucemia podía ser un posible mecanismo del incremento del número de eventos fatales en la rama intensiva de ACCORD, sin embargo esta asociación no fue claramente demostrada. Actualmente falta evidencia concluyente de una relación causal directa entre hipoglucemia, eventos cardiovasculares y mortalidad, pero evidencia experimental en adultos sin diabetes sugiere que la hipoglucemia induce anomalías en la repolarización cardíaca lo que puede contribuir al riesgo de muerte súbita. El ensayo doble ciego que compara la seguridad cardiovascular de insulina degludec vs insulina glargina en pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo de eventos cardiovasculares (DEVOTE), demostró que en un diseño *treat to target*, insulina degludec no fue inferior a insulina glargina en términos de eventos CV y fue superior con respecto a riesgo de hipoglucemia nocturna y severa con un control metabólico equivalente. Debido al tamaño y diseño del ensayo y al número relativamente grande de episodios de hipoglucemia grave, DEVOTE brinda una oportunidad valiosa para explorar las asociaciones de hipoglucemia grave con resultados cardiovasculares y mortalidad.

OBJETIVO: Realizar un análisis secundario del estudio DEVOTE investigando la asociación entre hipoglucemia severa con *outcomes* cardiovasculares y mortalidad.

MÉTODOS: En DEVOTE, pacientes con diabetes tipo 2 fueron randomizados a recibir insulina degludec o insulina glargina U100 (100/ml) una vez al día (entre la cena y la hora de dormir). El *outcome* primario fue la ocurrencia de evento MACE (muerte CV, IAM no fatal, o ACV no fatal). El *outcome* secundario preespecificado fue la hipoglucemia asociada. El resultado primario fue la primera aparición de un evento cardiovascular adverso grave (MACE: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal). La hipoglucemia grave adjudicada fue el resultado secundario preespecificado. En el presente análisis, las asociaciones de hipoglucemia grave con MACE y mortalidad por todas las causas se evaluaron en la población de prueba agrupada utilizando análisis de tiempo hasta el evento, con hipoglucemia grave como una variable dependiente del tiempo y tratamiento aleatorio como un tratamiento factor. Una investigación con términos de interacción indicó que el efecto de la hipoglucemia grave sobre el riesgo de MACE y la mortalidad por todas las causas fue el mismo para ambos brazos de tratamiento, por lo que la asociación temporal para la hipoglucemia severa con MACE posterior y mortalidad por todas las causas se informa para la población agrupada.

RESULTADOS: Hubo una diferencia no significativa en el riesgo de MACE para individuos que tenían vs aquellos que no habían experimentado hipoglucemia severa durante el ensayo (HR 1.38,

IC 95% 0.96, 1.96, $p = 0.080$) y por lo tanto no hubo relación temporal entre hipoglicemia grave y MACE. Hubo un riesgo significativamente mayor de mortalidad por todas las causas para los pacientes que tenían vs aquellos que no habían experimentado hipoglucemia severa durante el ensayo (HR 2.51, IC 95% 1.79, 3.50; $p < 0.001$). Hubo un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas a los 15, 30, 60, 90, 180 y 365 días después de experimentar hipoglucemia grave en comparación con aquellos pacientes que no experimentaron hipoglucemia grave en el mismo intervalo de tiempo. La asociación entre la hipoglucemia severa y la mortalidad por todas las causas se mantuvo después del ajuste para las siguientes características basales: edad, sexo, HbA1c, IMC, duración de la diabetes, régimen de insulina, insuficiencia hepática, status renal y grupo de riesgo cardiovascular.

CONCLUSIONES: La interpretación de los resultados de estos análisis demuestran una asociación entre la hipoglicemia grave y la mortalidad por todas las causas. Además, indican que los pacientes que experimentaron hipoglucemia grave tenían un mayor riesgo de muerte en el corto plazo después del episodio de hipoglicemia. Estos hallazgos indican que la hipoglicemia grave se asocia con una mayor mortalidad posterior; sin embargo, no pueden responder la pregunta de si la hipoglucemia grave sirve como un marcador de riesgo para resultados adversos cardiovasculares o si existe un efecto causal directo.

Comentado por:

Dra. Pamela Matamala Riquelme
Residente Nutrición Clínica y Diabetología Adultos
Pontificia Universidad Católica de Chile.