Hipoglucemia y mortalidad en diabetes

Javier Sangros González
Médico de familia. Centro de Salud Torrero La Paz. Zaragoza

En el reciente congreso de la European Association for the Study of Diabetes, celebrado en Berlín, se organizó una mesa redonda en la Virchow Hallw dedicada a hipoglucemia y mortalidad en diabetes.

DEAD IN BED SYNDROME (S. R. KELLER, UK)

El síndrome de muerte en la cama hace referencia a muertes ocasionales que se dan en pacientes diabéticos de tipo 1 a los que se encuentra fallecidos en la cama sin signos de cetoacidosis previa ni de crisis comicial hipoglucémica.

Tattersall y Gill[1] estudiaron 50 muertes en pacientes menores de 50 años con diabetes tipo 1 ocurridas en el Reino Unido en el año 1989, consideradas como muertes súbitas, inesperadas. Veintidós personas de ese grupo se habían ido a la cama en buen estado de salud, aparentemente, y habían sido encontradas muertas por la mañana. Las circunstancias de la muerte sugerían que la hipoglucemia era responsable de la muerte.

Un reciente trabajo realizado en Nueva Gales del Sur, Australia[2], sobre las causas de muerte en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1, entre 1994 y 2006, encontró que las muertes inesperadas en este grupo fueron 15 (el 22 % del total, frente al 5 % de los no diabéticos [P < 0,001]). De los 15 muertos, 10 fueron encontrados en una cama ordenada y no se halló causa de muerte en la autopsia. Se catalogaron como síndrome de muerte en la cama. La edad media fue 30,2 años y la razón varón/mujer: 4:1.

La causa de este tipo de muertes ha sido explicada por las hipoglucemias y las alteraciones cardíacas que producen. Sabemos que la hipoglucemia alarga el intervalo QT[3]. Las arritmias asociadas con hipoglucemia en estudios clínicos son: bradicardia, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasistolia auricular y ventricular, y taquicardia ventricular.

Gill et al.[4] estudiaron a 25 pacientes diabéticos de tipo 1 con monitorización de glucemia y electrocardiograma (ECG). Informaron de 13 episodios de hipoglucemia graves. El intervalo QT fue más largo en las hipoglucemias (P: 0,034). Se objetivaron arritmias en 8 de los 13 casos (62 %): bradicardia sinusal (< 40 latidos por minuto, 3 episodios), extrasístoles ventriculares (3 episodios), extrasístoles auriculares (1 episodio) y anormalidad en la onda P (1 episodio).

Conclusiones

El síndrome de muerte en la cama (*dead in bed syndrome*):

- Es clínicamente relevante y parece estar asociado con las hipoglucemias nocturnas. Los pacientes diabéticos jóvenes pueden morir durante el sueño (el 6 % de todas las muertes en menores de 40 años).
- Contribuye a incrementar el riesgo de muerte súbita en diez veces en los diabéticos de tipo 1 en la juventud. El síndrome de muerte en la cama ocurre más frecuentemente en hombres[5].
- La repolarización cardíaca anormal y las respuestas vagales anormales que causan bradicardia y asistolia serían los mecanismos mediante los cuales la hipoglucemia originaría el *dead in bed syndrome*.

Bibliografía

1. Tattersall RB, Gill GV. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. Diabetic Medicine 1991;8:49-58.
2. Tu E, Twigg SM, Duflou J, Semsarian C. Causes of death in young Australians with type 1 diabetes: a review of coronial postmortem examinations. Med J Aust 2008;188(12):699-702.
3. Marques JLB, George E, Peacey SR, Harris ND, Macdonald IA, Cochrane T, et al. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. Diabet Med 1997;14:648-54.

4. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes—the 'dead in bed' syndrome revisited. Diabetologia 2009;52:42-5.
5. Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, LaPorte RE, Orchard TJ. Characterizing sudden death and dead-in-bed syndrome in Type 1 diabetes: analysis from two childhood-onset Type 1 diabetes registries. Diabetic Medicine 2011;28:293-300.

MECANISMOS POTENCIALES DE MORTALIDAD (B. M. FRIERR, UK)

La hipoglucemia puede causar la muerte por diferentes mecanismos fisiopatológicos:

1. Afectando al cerebro: coma prolongado, ataques convulsivos, muerte cerebral y accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico.
2. Actuando sobre el corazón: isquemia cardíaca, infarto de miocardio, arritmias y fallo cardíaco.
3. Desencadenando accidentes: caídas, heridas, ahogamiento, traumatismos.

Hipoglucemia y cerebro

El hecho de que una hipoglucemia grave cause daño cerebral permanente y muerte es raro. La neuroglucopenia grave y prolongada se asocia a sobredosis de insulina y a ingesta de alcohol excesiva. Afecta a adultos de más de 50 años con comorbilidad.

Mecanismos potenciales para un desenlace fatal de la hipoglucemia:

a. Coma: la duración (> 6 horas) y profundidad de la hipoglucemia (< 1,5 mmol/l) son determinantes para el daño neuronal y la muerte.
b. Convulsiones: la muerte súbita es relativamente común en pacientes con epilepsia (17 % inexplicadas *post mortem*).

Convulsiones y ritmo cardíaco

En más del 40 % de los ataques epilépticos se registran arritmias: taquicardia paroxística supraventricular (TPSV), extrasístoles ventriculares y supraventriculares y bradicardias profundas[1].

Cambios en el ECG que acompañan a las hipoglucemias: anormalidades en la conducción aurículo-ventricular y en la repolarización ventricular, amplificación de la onda R, aplanamiento de la onda T, descenso del segmento ST, prolongación del espacio QT y riesgo de arritmia cardíaca[2].

La hipoglucemia se asocia con isquemia cardíaca[3]: un estudio de 21 pacientes con enfermedad coronaria y diabetes tipo 2 detectó 54 episodios de hipoglucemia, en 10 ocasiones se asoció a dolor torácico y en cuatro a cambios en el ECG, frente a 59 episodios de hiperglucemia con un solo caso de dolor torácico sin cambios en el ECG.

La mortalidad se asocia también a neuropatía autonómica: 1) deterioro de la actividad parasimpática, 2) repolarización cardíaca anormal, 3) intervalo QT prolongado, y 4) incremento de la susceptibilidad para las arritmias cardíacas. La neuropatía cardíaca autonómica se asocia a un incremento de la mortalidad por todas las causas de entre 1,55 y 2,14 y a un aumento de la mortalidad cardiovascular de entre 1,94 y 2,95 veces[4].

Los antecedentes de hipoglucemia reducen la sensibilidad de los receptores vagales cardíacos y la respuesta simpática a la hipotensión inducida por drogas[5].

Resumen

La hipoglucemia puede causar la muerte por afectación neurológica, como consecuencia de los accidentes originados por la misma hipoglucemia y por afectación cardiovascular. La neuropatía y la disfunción autonómica pueden contribuir a los eventos fatales.

Bibliografía

1. Blumhardt LD, Smith PEM, Owen L. Electrocardiographic accompaniments of temporal lobe epileptic seizure. Lancet 1986;1(8489):1051-6.
2. Laitinen T, Lyyra-Laitinen T, Huopio H, Vauhkonen I, Halonen T, et al. Electrocardiographic alterations during hyperinsulinemic hypoglycemia in healthy subjects. Ann Noninvasive Electrocardiol 2008;13:97-105.
3. Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgo J, Fonseca V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. Diabetes Care 2003;26:1485-9.
4. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al.; the ACCORD Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Diabetes Care 2010;33:1578-84.
5. Adler G, Bony I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. Diabetes 2009;58:360-6.

¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS? (S. ZOUNGAS, AUSTRALIA)

La hipoglucemia se ha implicado en el exceso de mortalidad y en la falta de beneficios cardiovasculares de los recientes ensayos clínicos.

Tasas de hipoglucemia

En los estudios ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) y VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)[1-3], la tasa de hipoglucemias encontradas al comparar los grupos de tratamiento estándar frente al de tratamiento intensivo y la tasa de muerte por cualquier causa fueron las que se muestran en la tabla 1.

Los resultados de estos estudios sugerirían que la hipoglucemia está fuertemente asociada con el incremento de riesgo de padecer eventos clínicos. Es posible que la hipoglucemia grave contribuya a la aparición de este tipo de eventos, pero los análisis de estos estudios de seguimiento indican que la hipoglucemia solo es un marcador de vulnerabilidad frente a estos episodios[4,5].

Tabla 1. Tasas de hipoglucemias severas y muerte de los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT

	Hipos graves Estándar	Hipos graves Intensivo	Muerte Estándar	Muerte Intensivo
ACCORD	3,5 %	10,5 %	4 %	5 %
ADVANCE	1,5 %	2,7 %	9,6 %	8,9 %
VADT	9,9 %	19,2 %	10,9 %	11,4 %

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation; VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial.

Factores de riesgo para padecer una hipoglucemia grave

1. Edad avanzada. 2. Duración de la diabetes. 3. Nivel de creatinina. 4. Bajo índice de masa corporal bajo. 5. Disminución de la función cognitiva. 6. Antecedentes de tabaquismo. 7. Antecedentes de enfermedad microvascular importante: macroalbuminuria, retinopatía proliferativa, fotocoagulación retiniana, edema de macula o ceguera. 8. Pertenecer a un grupo de control glucémico intensivo.

Antecedentes y síntomas

Los antecedentes inmediatos más frecuentes para una hipoglucemia grave fueron: a) variación en la ingesta de alimentos (retrasar u olvidar la ingesta, disminuir la ingesta de hidratos de carbono): 48 % de los casos. b) Ejercicio inesperado o más vigoroso: 15 %. c) Uso incorrecto de insulina: 9 % (sin embargo, el mayor riesgo es el uso de insulina).

El riesgo de hipoglucemia grave se incrementa cuando los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) disminuyen en los pacientes con diabetes. Constituye la mayor dificultad para el tratamiento intensivo de la diabetes (estudio DCCT, Diabetes Control and Complications Trial).

Sin embargo, en el ACCORD[6], los pacientes que tenían mayor riesgo de hipoglucemia fueron aquellos con peor control glucémico: HbA_{1C} más elevada de forma basal y aquellos en los que la HbA_{1c} no bajó en los cuatro primeros meses del estudio.

En el ADVANCE, la hipoglucemia grave estuvo asociada con resultados clínicos adversos (eventos cardiovasculares mayores, eventos microvasculares mayores) y muerte. No hubo aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en los que informaron de hipoglucemias leves.

¿La hipoglucemia grave mejora la predicción de eventos cardiovasculares mayores?

La capacidad de discriminación para el riesgo de eventos cardiovasculares en el estudio ADVANCE en base a modelos con o sin hipoglucemia grave como predictor no muestran significación estadística: sin hipoglucemia: 0,690 (0,673-0,708), con hipoglucemia: 0,694 (0,676-0,712).

Para finalizar, la Dra. Zoungas citó diferentes estudios con resultados diversos:

1. A favor del aumento de la mortalidad por hipoglucemias, destacan el estudio NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation), 2009[7], el de Svenson, 2005[8] y el de Pinto, 2005[9].
2. En contra de esa relación (hipoglucemias-mortalidad), destacan los estudios DCCT, Steno 2 y el EURODIAB Prospective Complications Study, 2005[10].

Bibliografía

1. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-59.
2. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.
3. Sklyler J, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes Care 2009;32(1):187-92.
4. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52(11):2288-98.
5. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010;363:14108.
6. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ 2010;340:b4909.
7. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009;360:1346-49.
8. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. Eur Heart J 2005;26(13):1255-61.
9. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, Murphy SA, Barron HV, Giugliano RP, et al. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with st-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2005;46(1):178-80.
10. Gruden G, Barutta F, Chaturvedi N, Schalkwijk C, Stehouwer CD, Witte DR, et al. Severe hypoglycemia and cardiovascular disease incidence in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. Diabetes Care 2012;35:1598-604.