

Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010 : a german longitudinal population-based study

Cita bibliográfica

Holstein A, Patzer OM, Machalke K, Holstein JD, Stumvoll M, Kovacs P
Diabetes Care. 2012;35:972-975.

Autor del comentario

Nuria Fuertes Zamorano

Service d'Endocrinologie et Maladies de la Reproduction. Centre
Hospitalo-Universitaire de Bicêtre, Assistance Publique des Hôpitaux de
Paris. Francia.

Email: fuerteszamorano@gmail.com

Objetivo del estudio

En el artículo presentado, Holstein et al. comparan la incidencia de hipoglucemia severa y las características clínicas de los casos en una población alemana entre los periodos 1997-2000 y 2007-2010.

Introducción

El principal factor limitante en la obtención del control glucémico en los pacientes diabéticos es la hipoglucemia, causa importante de morbilidad y en ocasiones de eventos fatales. En los pacientes con diabetes de

larga evolución y complicaciones establecidas, la hipoglucemia severa puede incrementar el riesgo de mortalidad cardiovascular y total.

Diseño del estudio y métodos

Los autores han comparado los resultados de 2 estudios descriptivos poblacionales, longitudinales prospectivos, realizados en un intervalo de 10 años. La población de referencia es una región de 200 000 habitantes de Westphalia oriental, demográficamente estable entre ambos periodos, con un mismo y único hospital terciario de referencia. La identificación de los casos se realizó mediante la determinación de la glucemia en todo paciente que precisó asistencia médica urgente, en el lugar de la primera asistencia (exitus y resucitaciones excluidas) o a su llegada al servicio de urgencias. Los casos de hipoglucemia severa se definieron como un evento sintomático con requerimiento de glucosa intravenosa confirmado por una glucemia inferior a 50 mg/dl.

Resultados

El porcentaje de pacientes incluidos en ambos periodos es similar (85% y 86.3% de los pacientes asistidos). La frecuencia de hipoglucemia severa es de 0.68% (264 de 38 572 pacientes incluidos) en el primer periodo, frente a 0.83% (495 de 59 990) en el segundo periodo. Un 5 y un 7% de los casos en el primero y segundo periodo respectivamente son pacientes no diabéticos, en los que la hipoglucemia se ha relacionado con enfermedad maligna avanzada, insuficiencia hepática o

intoxicación alcohólica. La incidencia estimada de hipoglucemia severa por 100 000 habitantes-año ha aumentado de 33 a 62 en 10 años. En el análisis por subgrupos, la incidencia de hipoglucemia severa en pacientes con diabetes tipo 1 (DT1) se ha incrementado de 11.5 a 23.4 por 100 000 habitantes-año, y en pacientes con diabetes tipo 2 (DT2) de 18.5 a 32.6. En ambos periodos la mayoría de los casos son pacientes con DT2 (56% y 53% DT2 frente a 35% y 38% DT1). Únicamente en dos casos, en el segundo periodo, la hipoglucemia se ha relacionado directamente con un exitus, lo que supone una incidencia de mortalidad por hipoglucemia de 0.25 por 100 000 habitantes-año. Al estudiar las características clínicas de los casos, en primer lugar, tanto en los pacientes con DT1 como en aquellos con DT2 se observa un incremento de la frecuencia de comorbilidades (no especificadas) y del número de fármacos habituales. En concreto, la prevalencia de insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <60 ml/min) en los casos con DT2 ha aumentado de 54% a 76%, y el número de fármacos no hipoglucemiantes prescritos por paciente de 3.3 a 7.7. En segundo lugar, la HbA1c media ajustada al rango de referencia <5.0% ha disminuido de una manera estadísticamente significativa entre ambos periodos: de 6.9% a 5.8% en los pacientes con DT1 y de 6.2% a 5.1% en los pacientes con DT2. En tercer lugar, el porcentaje de pacientes con un régimen de insulinoterapia intensivo es superior en el periodo 2007-2010 respecto al periodo previo (93% frente a 73% en DT1 y 22% frente a 0% en DT2). Por último, la incidencia de hipoglucemia severa en pacientes

con DT2 tratados con hipoglucemiantes orales (con y sin insulina) ha aumentado de 8.8 a 10.3 por 100 000 habitantes-año. Los casos atribuidos a la glimepirida son 4 veces más frecuentes que los atribuidos a la glibenclamida, en relación con una prescripción poblacional del primer fármaco 3 veces superior.

Discusión de los autores

Los autores recomiendan prudencia en la interpretación de los resultados. Este incremento de incidencia de hipoglucemia severa es una constatación epidemiológica que acontece en un contexto de cambios poblacionales y de nuevas medidas de política sanitaria y recomendaciones clínicas a nivel nacional. De hecho, el incremento de los casos de hipoglucemia es concomitante a un incremento del número total de urgencias médicas. Tres circunstancias podrían explicar la mayor incidencia de hipoglucemia severa: En primer lugar, el aumento de la prevalencia de diabetes tipo 2 en un 37% en el país entre 2000 y 2007. En segundo lugar, la disminución del valor medio de la HbA1c de los casos, hecho que los autores correlacionan con la implantación en 2003 de dos medidas de ámbito nacional: la recomendación de la sociedad alemana de diabetes de obtener una HbA1c <6.5% en DT2 y tan baja como sea posible en ausencia de hipoglucemias severas en DT1, y la creación de un programa nacional para optimizar el control de los pacientes diabéticos promocionando su derivación a la asistencia

especializada. Según los autores, ambas medidas habrían abocado a una intensificación terapéutica en una población de diabéticos caracterizada por una comorbilidad creciente. Enlazamos así con el tercer factor, que es precisamente el perfil clínico de los diabéticos tipo 2 que han presentado una hipoglucemia severa. Los autores subrayan la vulnerabilidad de estos pacientes (edad avanzada, diabetes de larga evolución, mayor comorbilidad y polimedicación), en los que una HbA1c media de 6.6% probablemente refleje hipoglucemias frecuentes no percibidas, y se adhieren a las recomendaciones de la guías NICE¹ de establecer unos objetivos glucémicos individualizados y más conservadores en este grupo de pacientes.

Comentarios propios

La principal aportación de este estudio es la objetivación de un incremento de la incidencia de hipoglucemia severa en el ámbito de la vida real en una población no seleccionada. La incidencia estimada en un estudio poblacional tiene mayor validez externa que la calculada en ensayos clínicos, donde los pacientes con mayor riesgo de hipoglucemia son excluidos y las condiciones se alejan de la práctica clínica diaria. En contraposición, gran parte de las hipoglucemias severas se resuelven en el entorno familiar sin precisar asistencia médica, y un 15% de los pacientes atendidos

no se incluyó en el estudio, lo que seguramente infraestime la incidencia real. Es importante señalar que las incidencias se han calculado en la población general de referencia y no en las subpoblaciones de pacientes diabéticos, por lo que no reflejan el riesgo de hipoglucemia de la población diabética. Un estudio poblacional previo constató una incidencia de 11.5 episodios por 100 pacientes-año, similar en los pacientes con DT1 y DT2 tratados con insulina², y superior en este segundo grupo a la calculada anteriormente en el UKPDS³, en el contexto de un ensayo clínico y un tratamiento con insulina de menor duración.

Las dos principales limitaciones de este estudio son inherentes a su diseño, ya que al registrar únicamente los casos incidentes, no aporta información sobre la prevalencia de diabetes en la población de referencia y las características clínicas de los pacientes diabéticos que no presentaron hipoglucemia. Lo primero condiciona la interpretación del incremento de la incidencia que, como señalan los autores, podría estar explicado por un aumento en la prevalencia de diabetes. Lo segundo impide analizar las variables clínicas de los casos como posibles factores de riesgo de hipoglucemia severa. En otro estudio poblacional, mencionado anteriormente, se identificó como tales la edad, el tiempo de evolución de la diabetes y el estatus socio-económico².

Un aspecto a destacar es la baja incidencia de mortalidad registrada en relación con hipoglucemia severa, quizás en parte sesgada por la exclusión de los exitus y resucitaciones en el lugar de la emergencia. Ensayos clínicos recientes como ACCORD⁴, ADVANCE⁵ y VADT⁶ han evidenciado que la intensificación del control glucémico incrementa el riesgo de hipoglucemia severa, y ésta se asocia con un mayor riesgo de mortalidad^{4,5} y eventos adversos. La finalización prematura del estudio ACCORD en 2008 incitó a señalar la hipoglucemia severa como responsable directa del incremento de mortalidad⁷ en el grupo de tratamiento intensivo, si bien esta hipótesis no fue confirmada en el análisis post hoc⁸. Quizás la elevada prevalencia de comorbilidades, polimedicación y diabetes de larga evolución constatada entre los casos de hipoglucemia del estudio de Holstein et al., esté en relación con las conclusiones desprendidas del estudio ADVANCE, que señala la hipoglucemia severa como un marcador de vulnerabilidad, y no como un factor causal de los eventos adversos⁹. Mientras debatimos sobre el carácter causal de esta relación, las recomendaciones actuales individualizan los objetivos glucémicos y abogan por un control menos estricto en este grupo de pacientes, con mayor tendencia a hipoglucemias severas y un mayor riesgo de sus consecuencias.

Conclusiones

La incidencia poblacional de hipoglucemia severa en esta población de Alemania se ha doblado en los 10 últimos años, en parte probablemente por un incremento de la prevalencia de diabetes. Entre las causas que podrían explicar una mayor frecuencia de hipoglucemias severas en los pacientes diabéticos, cabe señalar la tendencia de los últimos años hacia un abordaje terapéutico más intensivo. Debemos individualizar los objetivos glucémicos y ser conservadores con aquellos pacientes de mayor edad, una diabetes de larga evolución y enfermedad cardiovascular establecida en los que, probablemente, un control glucémico estricto aporte más riesgo que beneficio.

Lista de acrónimos: DT1: diabetes tipo 1; DT2: diabetes tipo 2; NICE: National Institute for Health And Clinical Excellence; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study; 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

¹ National Institute for Health And Clinical Excellence. Primary care quality and outcomes framework indicator advisory committee recommendations: indicator area: diabetes mellitus[article online],2010.<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13081/50074/50074.pdf>.

² Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diab Care*. 2003;26:1176-80.

³ The United Kingdom Prospective Diabetes Study Research Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*.1998;352:837-53.

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ Duckworth W, Abairra 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;360:129-39.[Erratum, 361:1028].

⁷ Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EAM 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. *Diab Care*. 2009;32:187-92

⁸ Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byrington RP, Cutler JA et al. The association between symptomatic, severe hypoglycemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2009;339:b4909.

⁹ Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L et al. The ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010; 363:1410-8.