

Hipoglucemias

Introducción

La hipoglucemia constituye siempre una situación de emergencia debido a que sus síntomas son una señal de la incapacidad del sistema nervioso central (SNC) para satisfacer sus necesidades energéticas. El deterioro del estado mental resultante, la desorientación con respecto del tiempo, lugar y persona puede derivar en situaciones de riesgo de accidentes y lesiones traumáticas. Si no se trata, la hipoglucemia puede resultar en daños neurológicos permanentes y muerte. Para hacer el diagnóstico de hipoglucemia, es necesaria la documentación de glucosa plasmática por debajo del rango normal. Sin embargo, siempre deben ser excluidas las condiciones que se presentan con síntomas similares pero sin disminución de los niveles de glucemia. No obstante, este criterio bioquímico no es suficiente, porque los valores de glucosa en plasma por debajo del rango normal no siempre permiten distinguir entre formas de hipoglucemia normales y patológicas, pueden reflejar un error de laboratorio o una hipoglucemia artefactada por glucólisis durante la toma de la muestra (por ejemplo, en casos de poliglobulía o leucocitosis). La definición propuesta de Whipple en 1938 sigue siendo la más útil y define la hipoglucemia patológica como una tríada de: disminución de los niveles de glucosa en plasma, síntomas clínicos de hipoglucemia, y resolución de los síntomas con la corrección de azúcar en la sangre. Los síntomas causados por una repentina caída de los niveles de glucosa en sangre están asociados con un aumento de la descarga autonómica del sistema nervioso (síntomas adrenérgicos y colinérgicos), e incluyen ansiedad, temblores, palpitaciones, sudoración, náuseas, y/o hambre. La hipoglucemia está también comúnmente asociada con los síntomas de alto riesgo para el SNC y la función cerebral a causa de la privación de glucosa (síntomas neuroglucopénicos). Estos síntomas incluyen debilidad, fatiga, confusión, convulsiones, déficits neurológicos focales y coma.

Factores Predisponentes

A pesar de que existen muchas condiciones que pueden predisponer a la hipoglucemia, con mayor frecuencia es observada en los diabéticos. Debido a la alta prevalencia de la diabetes en la población, la hipoglucemia es la emergencia ambulatoria endocrinológica más frecuentemente encontrada en la atención hospitalaria. En el Estudio de Control de la Diabetes y sus Complicaciones (Diabetes Control and Complications Trial - DCCT), se estima que entre el 10% y el 30% de los pacientes diabéticos Tipo 1 han experimentado alguna vez episodios de hipoglucemia que han requerido asistencia para el tratamiento. Los antecedentes de episodios anteriores de hipoglucemia, los niveles bajos de hemoglobina glucosilada, y una terapia preventiva enérgica con reconocimiento de los signos y síntomas por parte de los pacientes, fueron predictores de acontecimientos de hipoglucemia en esta población. En los primeros 10 años de un amplio estudio prospectivo realizado en el Reino Unido (el estudio UKPDS), los episodios de hipoglucemia que requirieron intervención tuvieron una incidencia de 1,2% para pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina. Estudios más recientes sugieren una incidencia mayor de hipoglucemia severa en la diabetes tipo 2 que en la diabetes tipo 1. La población con riesgo de padecer episodios de hipoglucemia son los pacientes de edad avanzada, los que padecen una patología crítica, las personas con ascendencia afro-americana, y el uso de cinco o más medicamentos, todos ellos indicadores independientes hipoglucemia.

La hipoglucemia es menos común en la población no diabética, y su etiología y los factores de riesgo difieren. En el paciente hospitalizado no diabético, el riesgo de desarrollar hipoglucemia se asocia con desnutrición, neoplasia, enfermedad renal, insuficiencia cardíaca congestiva, y sepsis. En el paciente ambulatorio, los factores predis-

ponentes pueden no ser fácilmente reconocidos. En esta población, la enfermera debe ser consciente de los factores de riesgo, como la polifarmacia, la edad avanzada, la ingestión de alimentos específicos (por ejemplo, ingestión de fruta verde, el consumo de alcohol), de un trastorno psiquiátrico sin diagnosticar subyacente, o cirugías gástrico-intestinales previas.

Principios Generales

El rol de la contrarregulación en el metabolismo de la glucosa

La glucosa es un sustrato indispensable para el metabolismo cerebral. El cerebro depende de un continuo abastecimiento externo de glucosa para satisfacer sus necesidades energéticas, ya que carece de capacidad para almacenar una cantidad significativa o para producirla. El organismo cuenta con mecanismos contrarreguladores de la oferta y la demanda de insulina y glucosa para mantener estables los niveles sistémicos de glucemia, a fin de garantizar su suministro continuo al cerebro. Esta respuesta contrarreguladora incluye tanto el comportamiento fisiológico como la acción de mediadores específicos. Estos últimos incluyen la acción de hormonas, del sistema nervioso autónomo, y de la glucosa misma. El SNC desempeña un papel importante en la transformación y la coordinación de la respuesta ante una caída aguda de los niveles de glucosa en sangre. Los mecanismos hormonales que orquestan la respuesta hipoglucemiantre han sido bien caracterizados e implican una disminución en la secreción de insulina (disminución de la absorción de glucosa insulino-dependiente por los tejidos y el aumento de glucogenolisis), seguido por un aumento concomitante del glucagón sistémico (aumento de glucogenolisis), de la epinefrina (aumento de glucogenolisis), aumento de la gluconeogénesis, disminución de la absorción de glucosa de insulino-dependiente por los tejidos, y la disminución de la secreción de insulina), de la hormona de crecimiento, y del cortisol. En el concierto, estos mecanismos limitan el uso de glucosa por los tejidos periféricos y aumentan la producción endógena de glucosa con la consiguiente recuperación de la normoglucemia. Las drogas (por ejemplo, insulina administrada por vía subcutánea y los beta-bloqueantes) o algunas enfermedades (por ejemplo, diabetes, insuficiencia renal o el fallo hepático) pueden superar o modular el comportamiento fisiológico de los mediadores de la respuesta contrarreguladora y perjudicar la recuperación de la hipoglucemia.

Mecanismo Fisiopatológico de la Hipoglucemia

Conceptualmente, la hipoglucemia es consecuencia de un desequilibrio absoluto o relativo entre la tasa de glucosa y su aparición y desaparición de la circulación. El exceso de utilización de glucosa por los tejidos periféricos favorece su desaparición en la sangre circulante y normalmente es el resultado de una concentración de insulina circulante inadecuado para el nivel de glucemia. Sin embargo, en raros casos, puede estar causada por anticuerpos o factores de crecimiento de insulina (IGF) incompletamente procesados que han actuado sobre los receptores de insulina. La hipoglucemia por aumento del metabolismo de la glucosa por los tejidos ha sido observado en situaciones de ejercicio intenso, pérdida de peso, sepsis, o embarazo, ya que son situaciones que también favorecen la desaparición de la glucosa circulante y puede dar lugar a hipoglucemia si no se repone glucosa tan pronto como se la utiliza (por ejemplo, si está comprometida la producción de glucosa endógena). La tasa de glucosa en apariencia está determinada por la ingesta oral de sustrato y, en el estado de ayuno, por la tasa de producción de glucosa endógena (por ejemplo, glucogenolisis y gluconeogénesis). En el ayuno, las enfermedades asociadas principalmente con compromiso de la producción endógena de glucosa como en la desnutrición, la insuficiencia hepática, la insuficiencia renal, las deficiencias endocrinas, y los defectos enzimáticos en la vía glucometabólica (por ejemplo, deficiencia congénita de la glucosa-6-fosfatasa o consumo de etanol o de ciertas frutas verdes).

Clasificación de las Hipoglucemias y sus Implicancias Clínicas

Los síndromes hipoglucémicos pueden dividirse en dos clases: el que se presenta ante el ayuno (también denominado postabsortivo) y la hipoglucemia reactiva (también denominada hipoglucemia postprandial). La hipoglucemia postabsortiva ocurre horas después de una comida, y la hipoglucemia reactiva se produce en relación a la ingestión de una comida o una carga de glucosa. La hipoglucemia en el ayuno es una importante manifestación de un problema de salud que requiere de diagnóstico e intervención terapéutica.

El tema de la hipoglucemia reactiva es más controvertido. En la práctica, se cree que muchos pacientes tienen hipoglucemia reactiva, pero no muchos tienen una baja de glucosa plasmática en el momento de los síntomas. Además, la caída en los niveles de glucosa postprandial por sí sola no es suficiente para definir una hipoglucemia reactiva patológica. De hecho, se estima que entre el 10% y el 30% de individuos normales en la prueba de tolerancia oral a la glucosa tienen niveles de glucosa en plasma menores de 50 mg / dL al final de la prueba sin desarrollar síntomas. Por regla general, cualquier paciente que ha tenido un efecto adverso grave (por ejemplo, pérdida de la conciencia, lesión traumática o accidente) se atribuye a hipoglucemia postprandial que requiere ser estudiada en profundidad. Una de las causas menos controvertidas de hipoglucemia reactiva es la denominada hipoglucemia alimentaria y se observa más comúnmente en pacientes postgastrectomizados. En la fisiopatología de esta enfermedad se presume la participación de una interrupción controlada del vaciado gástrico, lo que se traduce en una disminución del tiempo de tránsito de los alimentos desde el estómago al intestino delgado, provocando una rápida elevación en la glucosa plasmática, lo que provoca una rápida y exagerada respuesta insulínica. Esta respuesta anormal de la insulina puede causar una caída precipitada de la glucemia con los consiguientes síntomas adrenérgicos y neuroglucopénicos.

La hipoglucemia alimenticia es más frecuentemente observada 2 horas después de una comida y se ha descrito como un componente del síndrome de dumping (rebote). Existe un debate en curso sobre la base causal de la hipoglucemia reactiva después de las cirugías para tratamiento de la obesidad mórbida.

Causas Específicas de Hipoglucemia en Adultos

▪ *Hipoglucemia inducida por medicamentos*

Las drogas representan la causa más frecuente de hipoglucemia en los adultos. La mayoría de los fármacos comúnmente implicados son la insulina, sulfonilureas, y el etanol.

1. *Insulina*

La hipoglucemia inducida por insulina es la más frecuente de las hipoglucemias en adultos diabéticos insulinodependientes que han errado dosis, aumentaron la demanda metabólica (por ejemplo, haciendo más ejercicio del acostumbrado, tomando sol un día de mucho calor, tienen algún problema de salud agudo, etc) o no realizaron ajustes dietarios acordes a la dosis de insulina recibida. Los factores a considerar en la evaluación de hipoglucemia en un paciente con diabetes incluyen errores en el tipo, dosis, modo de aplicación o el calendario de inyección de insulina; otros datos para tener en cuenta son los cambios en la nutrición que afectan a la acción periférica de la insulina (por ejemplo, pérdida de peso, ejercicio) o el aclaramiento (por ejemplo, insuficiencia renal); contrarregulación y alteraciones como consecuencia de enfermedad subyacente o drogas (por ejemplo, beta-bloqueantes).

2. *Sulfonilureas*

Al igual que con la insulina, la hipoglucemia asociada a la administración de sulfonilurea puede ocurrir por sobredosis y por ingestión accidental. Los factores de riesgo asociados con sobredosis de sulfonilurea incluyen: edad avanzada, interacción medicamentosa, y por disminución del clearance renal (por ejemplo, clorpropamida) o hepático (por ejemplo, tolbutamida, glipizide, glubúrido). La sobredosis accidental también puede ocurrir por ingesta accidental.

3. *Etanol*

El etanol inhibe la gluconeogénesis. Este fenómeno se ha atribuido al consumo de un cofactor de limitación necesario para la gluconeogénesis como resultado del metabolismo de etanol. La hipoglucemia inducida por el consumo de etanol se produce cuando las reservas de glucógeno se han agotado (12-72 horas), cuando los niveles de glucosa circulante reflejan la síntesis de un sustrato alterativo. Los niveles de alcoholemia en plasma pueden encontrarse normales o ya no ser detectable en el momento de hipoglucemia. Debe descartarse hipoglucemia cuando exista deterioro cognitivo o sensorial antes de atribuirse estos síntomas a la ingesta de etanol.

4. *Otras drogas*

Muchas otras drogas se han informado como responsables de causar hipoglucemia. Las dosis altas de salicilatos, los betabloqueantes, y las sulfas están comúnmente implicados. La pentamidina a las dosis utilizadas para tratar neumonía a *Pneumocystis carinii* también pueden causar hipoglucemia. La quinina y antiarrítmicos (por ejemplo, quinidina, disopiramide) se han asociado también con hipoglucemia. Las quinolonas (por ejemplo, levofloxacina) han recibido reciente atención por su propensión a causar disglicemias. El aumento de la secreción de insulina se postula como el mecanismo subyacente detrás de la pentamidina, los derivados de la quinina (incluyendo las quinolonas), y drogas antiarrítmicas.

■ *Fallas orgánicas*

1. *Enfermedad Hepática*

El hígado, a través de la gluconeogénesis y glucogenolisis, proporciona la mayor parte de los suministros de glucosa a la circulación en el estado de ayuno. El hígado normal tiene una gran reserva funcional, y se estima que tan sólo el 20% de función residual sería suficiente para prevenir la hipoglucemia. Esta gran reserva explica el hecho de que la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática es raro que desarrollen hipoglucemia. Las enfermedades hepáticas más comúnmente asociadas con la hipoglucemia incluyen el carcinoma hepatocelular y la hepatitis fulminante causada por agentes hepatotóxicos o virus. Los defectos genéticos en las vías glucometabólicas también pueden dar lugar a hipoglucemia como consecuencia de la incapacidad hepática para la glucogenolisis y la gluconeogénesis, y la mayoría de estas entidades se diagnostican en la infancia. Por último, la disfunción hepática puede contribuir a la hipoglucemia por metabolismo inadecuado de algunas drogas (por ejemplo, tolbutamida, glubúrido, glipizide).

2. *Enfermedad renal*

El riñón es el segundo órgano gluconeogénico después del hígado. Los factores asociados con la enfermedad renal que predisponen a la hipoglucemia incluyen privación calórica por anorexia, vómitos, o restricción de proteínas; depleción del sustrato gluconeogénico secundario al tratamiento de hemodiálisis, el uso de soluciones de diálisis sin glucosa, y la disminución del aclaramiento renal de drogas o excreción de sus metabolitos (por ejemplo, insulina, clorpropamida, metabolito de glubúrido).

3. *Endocrinopatías*

Las deficiencias en el cortisol y la hormona del crecimiento se han vinculado causalmente a las hipoglucemias. A pesar de que estas hormonas no juegan un papel importante en la recuperación de la hipoglucemia aguda, desempeñan un papel importante en el soporte a largo plazo del mecanismo de contrarregulación, contribuyendo a la gluconeogénesis. Las enfermedades hipofisarias resultan en deficiencias combinadas de corticotrofina y hormona del crecimiento que predisponen particularmente al desarrollo de hipoglucemia.

- **Otras entidades**

1. *Causas neoplásicas: tumores de células no Isletos, insulinomas, hiperplasia de los Isletos.*
2. *Causas autoinmunes: anticuerpos de los receptores antiinsulina, anticuerpos antiinsulina.*

Aproximación Diagnóstica a la Hipoglucemia en Ayunas

El primer paso en el diagnóstico es establecer la presencia de hipoglucemia en ayunas.

El ayuno controlado se utiliza para este fin. Esta prueba se lleva a cabo en el ámbito hospitalario para mitigar el riesgo desarrollo de hipoglucemia. Con el paciente en ayunas se realiza un seguimiento de 48 a 72 de análisis bioquímicos, pruebas y tratamiento sintomático de la hipoglucemia. Una revisión retrospectiva de insulinomas extirpados quirúrgicamente puso de manifiesto que la hipoglucemia se desarrolla dentro de las primeras 48 horas del ayuno en el 95% de los casos.

Establecer la causa

Una vez que se ha diagnosticado la hipoglucemia en ayunas, el siguiente paso es identificar la causa. Los marcos de la historia clínica (por ejemplo, insuficiencia hepática, sepsis, enfermedad autoinmune, neoplasia, últimos problemas de salud), también debe tratar de identificarse una posible etiología de drogas (incluido el consumo de etanol). La historia también puede proporcionar importantes pistas que sugieran el error como causa de la hipoglucemia (por ejemplo, la aparición de hipoglucemia después de un reciente cambio de dosis).

Deben realizarse pruebas bioquímicas para evaluar el potencial de enfermedades que afecten el hígado, el riñón, las suprarrenales, y disfunción de la pituitaria anterior. Los niveles de hormona de crecimiento y de cortisol en rango normal en el momento de la hipoglucemia no son infrecuentes, sobre todo si el problema ha sido de larga data. Entre las pruebas de sangre y orina, debe buscarse la presencia de hipoglucemiantes para descartar la utilización encubierta. En caso positivo, el screening debe repetirse para descartar la presencia de las sustancias que interfieran. La presencia de anticuerpos de insulina usualmente sugiere que el paciente ha recibido una inyección de insulina, pero pueden representarse autoanticuerpos contra la insulina en casos excepcionales. Las insulinas altamente purificadas utilizadas para el tratamiento de la diabetes son menos inmunogénicas que en el pasado. De este modo, la ausencia de anticuerpos de insulina no es un dato fiable para excluir inyección encubierta de insulina.

Principios del Tratamiento

La prioridad en el tratamiento de la hipoglucemia es administrar una cantidad de glucosa suficiente para mantener el nivel plasmático por encima de a 50 mg / dL; esto puede lograrse mediante la sustitución oral de hidratos de carbono a través de comidas frecuentes y colaciones. Sin embargo, en algunos pacientes es necesaria la reposición por vía intravenosa. La segunda prioridad es hacer frente a la causa. Los ejem-

los de intervenciones incluyen la eliminación o adaptación de las drogas que está recibiendo el paciente, la terapia hormonal de reemplazo adecuado para los diabéticos, y en el caso de insulinoma, la resección del tumor suele ser curativa. Para los insulinomas malignos no resecables, diazóxido puede ofrecer algún beneficio. La hipoglucemia resultante por la falta de células islotes usualmente se trata de intervenciones encaminadas a reducir la carga tumoral. Si no se puede lograr este objetivo, la administración de glucosa es la única terapia. El síndrome de autoanticuerpos contra el receptor de insulina puede dar lugar a hipoglucemia grave, que se asocia con una elevada mortalidad si no se trata. Este trastorno se suele autolimitar en algunos meses en la mayoría de los casos. La terapia consiste en altas dosis de glucocorticoides (prednisona 60 mg/d), que actúa previniendo la hipoglucemia mediante la inhibición de los anticuerpos antirreceptores produciendo un efecto insulinomimético pero que no retarda su desaparición del plasma.

Conclusión

Bajo condiciones fisiológicas, la glucosa juega un papel fundamental en el suministro energía al SNC. Una precipitada caída en la disponibilidad de este sustrato produce resultados dramáticos en los síntomas que representan una emergencia médica y requiere terapia inmediata con miras a restablecer la glucosa plasmática a niveles normales. Un enfoque sistémico para el diagnóstico diferencial es útil en la identificación la causa de la hipoglucemia. Una vez establecido, debe diseñarse una intervención que tenga en cuenta que problema subyacente. En la mayoría de los casos, este enfoque sistémico para el diagnóstico y la terapia es recompensada con un buen resultado para el paciente.

Lic Mariana Torre

Especialista en Cuidados Críticos

Unidad de Cuidados Críticos, Hospital Municipal “Dr Emilio Ferreyra”, Necochea

Docente de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva