



Artículo de revisión

Hipoglucemia por fármacos antidiabéticos

Salvador Escorcia*

Resumen

En vista de que las metas de tratamiento de la diabetes mellitus tanto 1 como 2 son cada vez más estrictas, el evento adverso más frecuente de estas intervenciones es la hipoglucemia. Es por lo anterior que el conocimiento detallado de los mecanismos fisiopatológicos, de la presentación clínica y del tratamiento de la hipoglucemia que ocurre en el contexto del uso de agentes antidiabéticos e hipoglucemiantes es de vital importancia para la práctica clínica cotidiana. En esta revisión se analiza la fisiología glucoreguladora, y en ese marco, la farmacotoxicidad de los distintos compuestos disponibles para el tratamiento de la diabetes.

Palabras clave: Diabetes, hipoglucemia, hipoglucemiantes orales, antidiabéticos.

Introducción

Los fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus, algunos productos herbales y algunas enfermedades pueden causar hipoglucemia. Los fármacos usados en el tratamiento de la diabetes mellitus incluyen a la insulina y a los medicamentos orales. Los agentes orales antidiabéticos se dividen en dos grupos: por un lado, los hipoglucemiantes como las sulfonilureas, y las meglitinidas y por otro, los antihiperglucemiantes como las biguanidas, los inhibidores de la glucosidasa, la exenatida, los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4) y las glitazonas. Estos medicamentos tienen el potencial de causar varios efectos tóxicos específicos además de la hipoglucemia. Existen otros fármacos no usados en el tratamiento de la diabetes que pueden asociarse con hipoglucemia¹ (*Cuadro 1*).

La intoxicación por fármacos hipoglucemiantes puede ser el resultado de administración desapercibida, sobre-

Abstract

In view of the ever more strict therapeutic goals in the management of both, type 1 and type 2 diabetes mellitus, the most common adverse event of these interventions is the development of hypoglycemia. This is why an in-depth knowledge of the pathophysiology, clinical presentation and treatment of the hypoglycemia occurring in this context is of paramount importance for every-day clinical practice. In this review the glucoregulatory physiology is analyzed as it pertains to the pharmacotoxicity of the different compounds available for the treatment of diabetes.

Key words: Diabetes, hypoglycemia, oral hypoglycemic agents, antidiabetics.

tratamiento, envenenamiento auto-infligido o intento homicida. Los errores de prescripción de la dosis y trastornos metabólicos intercurrentes son los principales elementos de la intoxicación no intencional.

Es difícil conocer la incidencia de toxicidad causada por agentes hipoglucemiantes por varias razones. En Latinoamérica no existe un adecuado reporte ni la infraestructura para la confirmación de los casos. En Estados Unidos los reportes de los centros de intoxicación de los hospitales y centros de referencia subestiman el número real de exposiciones y la confirmación de la intoxicación no es realizada en la mayoría de los casos. En el Reporte Anual del 2004 de la Asociación Americana de Centros de Envenenamiento se documentaron 13,682 casos de envenenamiento relacionado a medicación antidiabética, 10,276 por hipoglucemiantes orales y 3,366 por insulina. El número de muertes para todos los grupos de antidiabéticos fue de 39.²

* Endocrinólogo, Clínica Lomas Altas, México, D.F.

Cuadro I. Fármacos no hipoglucemiantes reportados en relación a hipoglucemia.		
Acetaminofen	Haloperidol	Propoxifeno
Acetazolamida	Hidróxido de aluminio	Propranolol
Alcohol	Imipramina	Quinina
Aspirina	Ketoconazol	Ranitidina
Cimetidina	Lidocaína	Selegilina
Clofibrato	Litio	Sulfadiazina
Cloramfenicol	Metoprolol	Sulfametoxazol
Cloroquina	Nadolol	Sulfisoxazol
Clorpromazina	Tetraciclina	Terbutalina
Difenhidramina	Pentamidina	Trimetoprim-sulfametoxazol
Disopiramida	Pindolol	Warfarina
Doxepina		

Fisiología glucorreguladora

La glucosa es mantenida dentro de límites estrechos a pesar de la constante entrada y salida de glucosa de la circulación sanguínea. La glucosa es el principal sustrato energético de los tejidos y el único que utiliza el cerebro. La homeostasis de la glucosa es resultado de la acción coordinada de varios tejidos y hormonas. Los factores determinantes de la concentración de glucosa en la sangre incluyen al volumen de distribución en el espacio extracelular, así como la velocidad de entrada y salida de glucosa en dicho espacio.

Dentro de las células, el flujo de glucosa depende del grado de actividad de las vías metabólicas en las que la glucosa participa como sustrato o como producto. La dirección de cada vía metabólica, en un momento dado, depende del balance neto de la acción de las hormonas reguladoras, diversos sustratos y productos metabólicos, control neural y estado de contracción o relajación muscular.^{3,4}

La glucosa, al ser una molécula hidrofílica, depende de transportadores, denominados GLUT 1 a 5, para salir de la circulación y ser metabolizada en el interior de las células. Estos transportadores son proteínas genéticamente predeterminadas. En la célula beta pancreática, el transportador GLUT-2 es un componente importante del aparato receptor regulador de la secreción de insulina.⁵ La concentración de la glucosa disminuye cuando la velocidad de salida supera la velocidad de entrada. La glucosa es sacada de la circulación, principalmente por el músculo y tejido adiposo, y entra al espacio extracelular mediante la absorción intestinal o mediante producción hepática. Esta captación de glucosa es mediada por aumento en la concentración de insulina. La insulina promueve la translocación del transportador GLUT-4 en la membrana celular, estimulando la captación de glucosa.⁶

Ya que la salida de glucosa del espacio extracelular es continua (el consumo de glucosa en el adulto en estado basal es de aproximadamente 10 g/h), y el contenido de glucosa en este espacio es de entre 15 y 20 g, se requiere de una constante entrada de glucosa para mantener un nivel que permita el adecuado funcionamiento cerebral.

Los cambios adaptativos para la producción de glucosa en estado de ayuno dependen de un aumento en la concentración de glucagón y disminución de la insulina que permiten la utilización de las reservas de glucógeno muscular, hepático y la producción de glucosa a partir de ácidos grasos (gluconeogénesis).^{3,6} Dado que el mantenimiento de los niveles adecuados de glucosa en la sangre es de suma importancia para la función cerebral y por ende para la supervivencia, no sorprende que los mecanismos fisiológicos que corrigen la hipoglucemia sean tan efectivos. De hecho, en la población general, la hipoglucemia es un evento clínicamente infrecuente, excepto en personas que usan fármacos (principalmente para el tratamiento de la diabetes mellitus) o alcohol.⁷

La hipoglucemia es la emergencia endocrinológica más frecuente que en todas las circunstancias debe de ser estudiada para iniciar su tratamiento y evitar complicaciones neurológicas. Los síntomas del sistema nervioso central predominan en la hipoglucemia, debido a que el cerebro depende enteramente de glucosa como fuente de energía.

La hipoglucemia es definida clínicamente como el nivel de glucosa sérica que produce signos o síntomas de deficiencia de glucosa (umbral glucémico). El umbral para síntomas es muy variable. En un estudio, el nivel de glucosa al cual iniciaron los síntomas fue de 68 ± 9 mg/dL en sujetos control y de 76 ± 8 mg/dL en pacientes diabéticos durante la inducción de hipoglucemia.⁸ La hipoglucemia desencadena una serie de mecanismos encaminados a elevar la concentración de glucosa. Estos mecanismos incluyen la liberación de catecolaminas y glucagón que producen la mayoría de los síntomas de hipoglucemia, entre los que están: hambre, temblor, náusea, vómito, palpaciones y diaforesis, denominados en conjunto como síntomas adrenérgicos.⁹ Si continúa la disminución del nivel de glucosa al cerebro, comenzará la aparición de síntomas neuroglucopénicos que incluyen: mareo, alteraciones de la concentración, confusión, cefalea, diplopía, disartria, letargia, déficits neurológicos focales, convulsiones y coma.^{10,11}

Fisiopatología de la hipoglucemia por antidiabéticos

El uso de las sulfonilureas, asociadas a la edad avanzada y el ayuno, son los factores de riesgo principales para el desarrollo de hipoglucemia. La sobredosis intencional de sul-

fonilureas, repaglinida y todas las formas de insulinas pueden producir hipoglucemia mediante la magnificación de su efecto clínico normal.

Insulina

La concentración de la glucosa tiene un papel principal en la regulación de la liberación de insulina. La insulina se une a un receptor específico tipo protein-cinasa en la superficie celular, particularmente en el hígado, músculo y tejido adiposo.

La insulina se sintetiza *in vivo* en las células beta del páncreas como una pro-hormona que al ser fragmentada resulta en el péptido C y la insulina misma. Los sitios principales de degradación de la insulina son el hígado (70%) y los riñones (10-40%). Despues de la administración intravenosa o subcutánea de insulina, la vida media será dependiente de la dosis y del tipo de insulina.

Las concentraciones suprafisiológicas condicionan una mayor duración del efecto hipoglucemiantre, probablemente por saturación de los sistemas hepáticos de depuración.

Por un tiempo, la insulina exógena fue obtenida del páncreas de res o de cerdo. En los 80 se inició la comercialización de insulinas semisintéticas, disminuyendo las complicaciones alérgicas, la distrofia adiposa subdérmitica y la variabilidad en la absorción. Existen variaciones individuales en el pico de acción y la duración de los diferentes tipos de insulinas (Cuadro II).

Sulfonilureas

Las sulfonilureas se unen a los receptores de alta afinidad en las membranas de las células beta pancreática, resultando en cierre los canales de potasio sensibles al trifosfato de adenosina (K ATP). Esto causa la despolarización de la membrana, entrada de calcio a la célula y activación de la maquinaria secretora independiente de la concentración de glucosa.^{12,13}

Receptores de sulfonilureas de alta afinidad también están presentes dentro de las células beta-pancreáticas y se ha postulado que se ubican en los gránulos de la membrana o como parte de las cinasas reguladoras de la exocitosis. La unión a estos receptores promueve la exocitosis por una interacción directa con la maquinaria secretora sin participación de K ATP.

Las sulfonilureas representan más de la mitad de todos los fármacos orales prescritos para diabetes, haciendo de ellos una causa prevalente de hipoglucemia.¹⁴ Las sulfonilureas de primera generación, como la clorpropamida y tolbutamida son usadas cada vez con menos frecuencia, debido a que dependen casi totalmente de la eliminación renal y/o por su vida media elevada. Las sulfonilureas de segunda generación son eliminadas por varias rutas, aunque típicamente tienen vidas medias que se aproximan a las 24 horas o más en caso de sobredosis (Cuadro III).

Los agentes de segunda generación (glibenclamida, gliclizida y glicazida) están asociados con episodios frecuentes de hipoglucemia, cuyo comienzo puede ser temprano o tardío (p.e. 12 a 16 horas después de la sobredosis).¹⁵ Ciertas sulfonilureas están actualmente disponibles en formulaciones de liberación sostenida que resultan en cinéticas de efecto clínico y sobredosis aún más impredecibles. Recientemente se ha sugerido que la acumulación progresiva de glibenclamida puede explicar la estimulación prolongada de la secreción de insulina en algunos pacientes aun después del retiro del fármaco, contribuyendo a la hipoglucemia sostenida por sulfonilureas.¹⁶

Los factores de riesgo relacionados a hipoglucemia por sulfonilureas son principalmente: edad mayor, la reducción de la ingesta, errores de prescripción, insuficiencia renal, sobredosis accidental o autoinfligida e interacción medicamentosa.¹⁷

Los fármacos no hipoglucemiantes relacionados con sulfonilureas en el desarrollo de hipoglucemia con más frecuencia fueron: miconazol, los inhibidores de la enzima

Cuadro II. Formas de insulina disponibles.

Tipo de insulina	Inicio de acción (h)	Pico de acción (h)	Duración (h)
Lispro, Aspart	Inmediata	1	4-5
Regular	0.5-1.0	2-3	3-6
NPH	2-4	4-10	10-16
Detemir	3-4	6-8	5.7-23.2
Lenta	3-4	4-12	12-18
Glargina	3-4	No pico	35
Ultralenta	6-10	8-16	20-30

Cuadro III. Farmacocinética de las sulfonilureas.				
Fármaco	Dosis (mg)	Pico de acción (h)	Duración de acción (h)	Vida media (h)
Tolbutamida	500-3000	3-4	6-10	5-7
Clorpropamida	100-500	2-4	36-48	24-48
Glibenclamida	1.25-20	2-4	12-24	10
Glimepirida	1-8	2-3	16-24	9
Glipizida	2.5-40	1-3	12-14	2-4

convertidora de angiotensina, fibratos, trimetoprim con sulfametoxazol y los antagonistas de los receptores de histamina H₂.¹⁵

Derivados del ácido benzoico (meglitinidas)

La repaglinida y nateglinida son fármacos orales de comienzo rápido y vida media ultracorta, que son estructuralmente diferentes de las sulfonilureas, pero que también se unen a los canales de K ATP. La repaglinida es una relativamente nueva forma de fármaco liberador de insulina derivado del ácido benzoico.

Su mecanismo de acción se cree involucrado en los canales de K ATP sensibles en un sitio distinto al usado por las sulfonilureas. La actividad extrapancreática es también similar, demostrando reducciones en las concentraciones de insulina total, comparado con el uso de sulfonilureas.

La repaglinida es metabolizada en el hígado hacia metabolitos inactivos y eliminada principalmente por la bilis. La experiencia en sobredosis con esos agentes es aún escasa, en parte por su vida media ultracorta.¹⁸

La nateglinida produce un incremento postprandial de insulina y la duración de esta respuesta es más corta que con repaglinida, por lo tanto el riesgo de hipoglucemia postabsorbtiva es menor que con otra sulfonilurea o repaglinida.¹⁹

Biguanidas

Las biguanidas incluyen a la fenformina y metformina, ambas son derivadas de la guanidina, el componente activo de la lila francesa (*Galega officinalis*). La fenformina fue discontinuada de los Estados Unidos en 1977 por la alta incidencia de acidosis láctica fatal y fue reemplazada por la metformina a mediados de los noventa para tratamiento de la diabetes tipo 2.

La metformina disminuye los niveles de glucosa por varios mecanismos, el más importante de los cuales parece relacionarse con la inhibición de la gluconeogénesis y además disminución subsecuente de la salida de glucosa hepá-

tica. Esto también aumenta la captación de glucosa sérica, disminuyendo la oxidación de ácidos grasos e incrementando el uso intestinal de glucosa. En el músculo esquelético y en células adiposas la metformina aumenta la actividad y la translocación de transportadores de glucosa.²⁰ A diferencia de las sulfonilureas, éstas no estimulan la secreción de insulina, por lo que es más apropiado denominarlas agentes sensibilizantes de la insulina o antidiabéticos. En sobredosis no causan hipoglucemias.

La metformina está también asociada con acidosis láctica que es fatal en cerca del 50% de los casos y ocurre en aproximadamente 3/100,000 pacientes-año de tratamiento.²¹ Aunque no completamente claro el mecanismo, parece ser resultado del aumento de la producción del ácido láctico, con una caída resultante en el de pH sérico y colapso cardiovascular. El riesgo de la acidosis láctica con metformina es mayor en presencia de condiciones mórbidas, en particular insuficiencia renal (ya que la eliminación es exclusivamente renal) y ocurre raramente después de sobredosis del fármaco en ausencia de enfermedad.²² Existe asociación de acidosis láctica por metformina y el uso de medios de contraste yodados intravenosos, al parecer por incremento en la probabilidad de desarrollo de insuficiencia renal y cambios vasculares posteriores a la administración del contraste. En la mayoría de las situaciones, el medio de contraste intravenoso puede ser administrado de ser necesario, pero hasta conocer que la función renal sea normal.²³

Tiazolidinedionas

Aunque la troglitazona fue retirada del mercado en el año 2000 debido a reportes de falla hepática y muerte, dos fármacos de esta clase están en uso: rosiglitazona y pioglitazona. Son estructuralmente similares a la troglitazona y tienen la ventaja de disminuir la hiperglucemias sin incrementar la secreción de insulina.

Estos agentes reducen la salida hepática de glucosa e incrementan la captación periférica, mejorando así el efecto

endógeno de la insulina. Ambos fármacos son rápidamente absorbidos, se someten a un extenso metabolismo hepático y son generalmente bien tolerados. Sin embargo, debido a su similitud estructural con la troglitazona, hay cierta preocupación por la toxicidad hepatocelular, aunque pocos casos de lesión hepática reversible han sido reportados. Además, debido a su capacidad de alterar la diferenciación celular, las consecuencias a largo plazo del uso de estos agentes permanecen indefinidas.²⁴

Las tiazolidinedionas disminuyen la resistencia a la insulina por incremento en la sensibilidad hepática, de tejido adiposo y del músculo esquelético a la insulina. La captación de glucosa por el tejido adiposo y el músculo esquelético aumentan, mientras la producción de glucosa hepática se reduce.

Sus efectos adversos incluyen edema periférico, subida de peso y la posible exacerbación de insuficiencia cardiaca congestiva. Permanece controversial su asociación con el riesgo de infarto de miocardio. En sobredosis no causa hipoglucemia.²⁵

Inhibidores de la alfa-glucosidasa

Estos agentes frecuentemente usados en combinación con sulfonilureas, actúan disminuyendo las concentraciones postprandiales de glucosa, mediante la disminución de la absorción gastrointestinal de carbohidratos. Inhiben selectivamente la enzima alfa-glucosidasa del borde en cepillo, previniendo el metabolismo de los polisacáridos en unidades pequeñas de absorción.

Existen tres agentes inhibidores de la alfa-glucosidasa: la acarbosa, que fue la primera en ser comercializada, seguida del miglitol y voglibosa. La acarbosa y el miglitol son oligosacáridos que inhiben las enzimas alfa-glucosidasa en el borde en cepillo del intestino delgado, principalmente glucoamilasa, sucrasa y maltasa. Como resultado, las elevaciones postprandiales de glucosa sanguínea se atenúan después de la ingestión de carbohidratos.

Por sí mismas los inhibidores de la alfa-glucosidasa no causan hipoglucemia. La experiencia con sobredosis de inhibidores de la alfa-glucosidasa permanece limitada. Sin embargo, ya que la flatulencia, la distensión y la absorción deficiente pueden complicar el uso terapéutico de estos medicamentos, deben esperarse en sobredosis por estos fármacos. Adicionalmente la toxicidad hepática reversible ha sido reportada en pacientes tomando acarbosa.²⁶

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4

La sitagliptina y la vidagliptina son inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (DPP4) que incrementan la liberación de

insulina y disminuyen la liberación de glucagón al evitar la degradación del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y el péptido insulíntrópico dependiente de glucosa (GIP) también denominadas incretinas por su relación a la liberación de insulina estimulada por la glucosa de los alimentos. Hasta el momento no se han reportado eventos de hipoglucemia por sobredosis. La frecuencia de hipoglucemia a dosis terapéuticas es similar a la del placebo.²⁷

Manifestaciones clínicas

Los hallazgos clásicos de hipoglucemia son: temblor, diaforesis y taquicardia. Las alteraciones del ritmo cardíaco más comunes incluyen: taquicardia sinusal, fibrilación auricular y complejos ventriculares prematuros que resultan del aumento de las catecolaminas, la hipoglucemia misma, anomalías transitorias de los electrolitos y enfermedad cardíaca subyacente. Otras manifestaciones cardiovasculares incluyen angina, isquemia o infarto y que podrían ser la única manifestación de la hipoglucemia.

Cualquier anormalidad neuropsiquiátrica, ya sea persistente o permanente, focal o generalizada, debe ser considerada efecto de la hipoglucemia. Algunas de las manifestaciones incluyen al delirium, comportamiento alterado, confuso o maníaco, convulsiones múltiples o aisladas con o sin estado postictal.

Algunas veces ocurren como déficits neurológicos que simulan accidentes vasculares cerebrales con o sin presencia de coma; ocurren en aproximadamente 2.4% de los casos de hipoglucemia grave.

El lapso mayor de hipoglucemia fue de 21 horas después de la ingestión de glibenclamida y ocho horas después de la ingestión de clorpropamida. En estudios de los centros de envenenamientos de exposición a sulfonilureas, el comienzo de hipoglucemia fue de 0.5 a 21 horas después de la ingestión. Ingestiones de una sola tableta de sulfonilureas en niños puede causar hipoglucemia.

La hipotermia puede ocurrir en pacientes hipoglucémicos. Cuando se presenta es usualmente leve, a menos de que estén presentes otras condiciones, tales como la exposición al ambiente, infección, lesiones craneanas o hipotiroidismo.

La repaglinida, nateglinida, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, acarbosa y sitagliptina son fármacos para los cuales los datos de sobredosis son limitados.

Diagnóstico

Las concentraciones de glucosa en suero son precisas, pero el tratamiento no debe basarse exclusivamente en las cifras. Las pruebas con tira reactiva a la glucosa pue-

den ser realizadas a la cabecera del enfermo, con una sensibilidad para detección de hipoglucemia excelente. De modo especial, los pacientes con diabetes pobremente controlada pueden presentar síntomas de hipoglucemia a concentraciones de glucosa relativamente elevadas. La concentración de glucosa en tira reactiva puede ser controversial pero puede decirse en base a datos disponibles que un valor < 90 mg/dL es apropiado en pacientes sintomáticos.⁸

Las pruebas de funcionamiento renal deben realizarse para excluir la presencia de insuficiencia renal como causa de hipoglucemia, las pruebas de funcionamiento hepático pueden ser clave para determinar la existencia de enfermedad hepática, aunque esto puede ser evidente en la exploración física. Numerosas condiciones médicas y fármacos pueden estar involucrados en casos de hipoglucemia, y las pruebas de diagnóstico deben ser valoradas de modo individual, dependiendo de la sospecha clínica.

Evaluación de la sobredosis de insulina maliciosa, oculta y no intencional

La insulina es el fármaco más comúnmente asociado con hipoglucemia severa en pacientes evaluados en las salas de emergencias. El estudio del grupo de investigación para el control de diabetes y sus complicaciones (DCCT por sus siglas en inglés) demostró que aunque el control glucémico intensivo retrasa el comienzo y progresión de las complicaciones crónicas en pacientes con diabetes tipo uno, hubo al menos 61.2 episodios de hipoglucemia que requirieron de tratamiento por cada 100 pacientes-año.²⁸ Por lo anterior, el tratamiento intensivo dirigido a mantener la glucosa normal incrementa el riesgo de hipoglucemia.

La farmacocinética de cada una de las formas de insulina es elemental en la toma de decisiones terapéuticas. La insulina regular actúa rápidamente, pero es de vida corta y produce hipoglucemias relativamente predecibles, mientras que las insulinas de acción larga como la NPH (Neutral Protamina Hagedorn), tiene características cinéticas menos predecibles. Después de una sobredosis subcutánea grande, la insulina regular muestra cinéticas impredecibles, características de formas de insulina de acción larga.

Cuando la glucosa plasmática es menor de 45 mg/dL, la secreción de insulina debe estar casi completamente suprimida, por lo que las concentraciones plasmáticas de insulina deben ser mínimas o ausentes. La insulina es normalmente retirada de la circulación durante su paso por el hígado y el riñón. Ya que no sucede lo mismo con el péptido C (fragmento resultante de la conversión de proinsulina a insulina), éste puede ser utilizado como marcador endógeno de secreción de insulina en sospecha de sobre-

dosis intencional de insulina. Las insulinas humanas exógenas comercialmente disponibles no contienen fragmentos de péptido C.

Bajo este razonamiento, la medición simultánea de péptido C e insulina puede utilizarse para diferenciar entre fuentes endógenas (insulinoma o uso de medicamentos que aumenten la secreción de insulina como las sulfonilureas) y fuentes exógenas (administración de insulina). La falta de inhibición en la secreción de insulina y péptido C durante eventos de hipoglucemia (glucosa de entre 45 y 60 mg/dL) indica una secreción inapropiada de insulina endógena. Niveles de insulina ≥ 3.9 IU/mL y de péptido C ≥ 1.4 ng/mL con glucosa ≤ 49 mg/dL son consistentes con hipoglucemia provocada por sulfonilureas.²⁹

Tratamiento

La piedra angular del tratamiento de la mayoría de los pacientes es mantener la normoglucemia. En relación a descontaminación, una dosis de carbón activado puede ser potencialmente útil si el paciente se presenta hasta una hora después de la ingesta.

La alcalinización urinaria a un pH de siete a ocho puede reducir la vida media de la cloropropamida de 49 horas a aproximadamente 13 horas. La alcalinización urinaria no es de utilidad en otros fármacos.³⁰

Los pacientes sintomáticos con hipoglucemia requieren tratamiento inmediato con 25 gramos de dextrosa, utilizando dextrosa 5 o 10%, administrándose en venas periféricas. Si un acceso central está disponible, se puede administrar dextrosa al 20 o 50% en adultos, o 25% en niños.

La duración de hiperglucemia o euglucemia después de una infusión intravenosa de dextrosa es de alrededor de 30 minutos. La glucosa intravenosa frecuentemente induce una hipoglucemia de rebote, una a dos horas después de su administración, probablemente por la liberación de insulina pancreática al romperse el fenómeno de glucotoxicidad (esto ocurre en algunos pacientes diabéticos y no diabéticos). De este modo, es imperativo que después de una infusión inicial de dextrosa se valore continuamente al paciente para prevenir la hipoglucemia recurrente. Ocasionalmente se requieren grandes dosis para alcanzar la respuesta inicial.

Una vez que el paciente ha mejorado, se debe administrar dextrosa al 10% (1 a 2 mL/kg/hora) en un intento de mantener la glucosa normal. Lo anterior, más el inicio de dieta son generalmente el tratamiento definitivo para pacientes con sobredosis de insulina. La falla para mantener la glucosa normal con infusiones a dosis altas requiere de bolos repetidos a concentraciones más elevadas de dextrosa.

La sobrecarga de volumen, la hipokalemia y la hiponatremia dilucional son las potenciales complicaciones de los volúmenes de agua de las infusiones de dextrosa. Alimentar al paciente con al menos 300 g de carbohidratos, permite la parcial restauración de las reservas de glucógeno hepático y ayuda a mantener la glucosa. Los azúcares simples en refrescos, chocolates y jugos son probablemente menos útiles que los carbohidratos complejos o de otros alimentos en estos contextos.

Dosis intravenosa de 100 miligramos de tiamina debe administrarse en pacientes en los que la hipoglucemia se asocie a desnutrición y alcoholismo.

El glucagón no debe ser utilizado, excepto en situaciones en las que no pueda darse tratamiento intravenoso, ya que el glucagón requiere tiempo para que surta efecto y no es útil en pacientes sin reservas de glucógeno (p.e. alcohólicos, niños, desnutridos y ancianos). Por otro lado el glucagón estimula la liberación de insulina (mecanismo no aclarado), haciéndolo inapropiado como antídoto de toxicidad por sulfonilureas.

La dosis de 1 mg intramuscular o intravenosa de glucagón puede ser administrada en adultos y en niños de más de 10 kilos de peso. En niños de menos de 10 kilos la dosis se ajusta a 0.1 mg/k hasta la dosis máxima de 1 mg. El glucagón requiere de varios minutos para tomar efecto, y la administración intravenosa de dextrosa no debe esperar al efecto de glucagón. Dado que el vómito es común después de la administración del glucagón, deben tomarse precauciones para proteger la vía aérea. La intubación en sí misma no es requisito a la administración del fármaco.

El diazóxido inhibe directamente la secreción de insulina por apertura de los canales de potasio en células beta del islete. Ya que el diazóxido puede causar hipotensión y retención de sodio, es raramente usado en la actualidad. Este fármaco puede mejorar la hipoglucemia secundaria a intoxicación grave por hipoglucemiantes orales,³¹⁻³³ pero no la causada por sobredosis de insulina.³⁴ La dosis de diazóxido es de 300 mg, administrados vía intravenosa en 30 minutos y puede ser repetida cada 4 horas.

El octreotido, un análogo de la somatostatina, inhibe la liberación de insulina de las células beta pancreáticas. El octreotido revierte la hipoglucemia secundaria a fármacos hipoglucemiantes,³⁵ pero no tiene ningún papel en el tratamiento de la sobredosis de insulina, aunque se usa en pacientes con insulinoma. El uso temprano de octreotido puede limitar la hipoglucemia recurrente y prevenir las complicaciones de la administración excesiva de dextrosa. La dosis de octreotido es de 50 µg subcutáneos cada seis horas.

Los pacientes con sobredosis de metformina generalmente requieren sólo descontaminación gastrointestinal y observa-

ción. La probabilidad de sobredosis concomitante por sulfonilureas debe ser valorada. La acidosis láctica asociada a metformina debe ser tratada agresivamente para reducir su potencial mortalidad. La hemodiálisis parece ser el tratamiento más benéfico y debe instituirse tempranamente.

Mantenimiento de la glucosa normal después del control inicial

Una vez que el paciente esté despierto y alerta, el tratamiento subsecuente dependerá del fármaco relacionado y de la función de las células del islete pancreático. Un problema que ocurre con la administración de dextrosa es que algunos individuos pueden liberar insulina mediante estimulación de glucosa (no diabéticos y algunos pacientes con diabetes mellitus tipo dos) aumentando el riesgo de hipoglucemia recurrente. De este modo, el tratamiento con soluciones de dextrosa hipertónica resultará en una dramática, pero transitoria elevación en la concentración de glucosa, con una subsecuente caída de la misma, inclusive a niveles de hipoglucemia.

Después de una sobredosis de insulina, debe iniciarse la alimentación oral y la concentración de glucosa mantenerse en el rango de 100 a 150 mg/dL con dextrosa intravenosa. Puede ser necesario el uso de una infusión concentrada de dextrosa. Líneas venosas centrales deben ser usadas cuando se usen infusiones de dextrosa al 20% o mayores, ya que son muy irritantes. El estado mental debe ser observado regularmente. Es razonable monitorizar cada una a dos horas, después un control inicial y después a intervalos de cada 4 a 6 horas. Las concentraciones de potasio y fosfato también deben de ser monitorizadas, ya que la administración de glucosa conduce a hipocalcemia e hipofosfatemia.

Una vez que el control de la hipoglucemia se ha obtenido, en los casos de sobredosis de sulfonilureas o meglitinidas, el paciente debe ser alimentado.

Ingreso de pacientes al hospital

La admisión es recomendada para pacientes con hipoglucemia relacionada a etanol, desnutrición, falla hepática y falla renal, así como para hipoglucemia de origen desconocido. Pacientes en dosis terapéuticas de medicamentos hipoglucemiantes requieren evaluación intrahospitalaria para valoración de episodios de hipoglucemia recurrentes y/o inexplicables.

Todos los pacientes con hipoglucemia por sulfonilureas o por sobredosis no intencional por insulinas de larga acción deben ser admitidos. Se recomienda hospitalización después de sobredosis no intencionales con insulina de acción ultracorta, corta o intermedia si la hipoglucemia

persiste o recurre cuatro a seis horas en el periodo de observación en el Departamento de Emergencias.

La hipoglucemia puede ocurrir hasta 18 horas después de sobredosis con insulina lenta y puede persistir hasta 6 días después de sobredosis de insulina ultralentas. En un estudio retrospectivo de sobredosis de insulina, siete de 17 casos (41%) desarrollaron hipoglucemia recurrente entre 5 y 39 horas después de la sobredosis, a pesar de alimentación oral e infusiones de glucosa intravenosa que fueron de 5 a 17 g por hora. En una revisión retrospectiva de 40 casos de sobredosis con sulfonilureas, el tiempo de la ingestión hasta el comienzo de la hipoglucemia fue variable.

La admisión también se indica para cualquier paciente independientemente de la glucosa sérica o de los síntomas, si la sobredosis de sulfonilureas o de insulina fue intencional, así como para aquéllos en que la hipoglucemia es tardía, profunda o desproporcionada. Aquellos niños con ingesta no intencional a partir de una tableta de sulfonilureas deben ser admitidos.

En pacientes con acidosis láctica asociada a metformina, es esencial mantener el pH normal y excluir otras causas potenciales de acidosis láctica, tales como isquemia e infección. Pueden usarse soluciones hipertónicas de bicarbonato de sodio con precaución, ya que es común la sobrecarga hídrica sobreagregada a la insuficiencia renal. Puede ser necesario instituir hemodiálisis u otras terapias de reemplazo renal para el control hídrico y electrolítico en pacientes que no toleran las soluciones hipertónicas de bicarbonato de sodio. Aunque una sesión de hemodiálisis remueve escasamente a la metformina, el control ácido base, hídrico y electrolítico puede ser suficiente para mejorar el resultado de estos pacientes.

Bibliografía

1. Reith DM, Dawson AH, Epid D et al. Relative toxicity of beta blockers in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34: 273-278.
2. Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W et al. 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2004; 22: 335-404.
3. DeFronzo RA and Ferrannini E. Regulation of hepatic glucose metabolism in humans. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 415-59.
4. Stumvoll M, Mitrakou A, Nadkarni V et al, Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. *Diabetologia* 1997; 40: 749-757.
5. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action-implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 22: 248-257.
6. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997; 5: 177-269.
7. Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. *Adv Pharmacol* 1998; 42: 620-622.
8. Musen G, Simonson DC, Bolo NR et al. Regional brain activation during hypoglycemia in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1450-1457.
9. Mitrakao A, Veneman T. Hierarchy of glycemic thresholds for counter regulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 1991; 260: E67-E74.
10. Holstein A, Lankes H, Egberts E. Diagnostic pitfalls in sulfonylurea-induced neuroglycopenic syndrome with hemiparesis, dysphasia and somnolence. *Med Klin* 1998; 93: 374-377.
11. Dizon A, Kowalyk S, Hoogwerf B. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *Am J Med* 1999; 106: 307-310.
12. Eliasson L, Renström E, Ammälä C et al. PKC-dependent stimulation of exocytosis by sulfonylureas in pancreatic beta cells. *Science* 1996; 271: 813-815.
13. Ashcroft F. Mechanisms of the glycaemic effects of sulfonylureas. *Horm Metab Res* 1996; 28: 456-463.
14. Inzucchi S. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002; 287: 360-372.
15. Girardin E, Vial T, Pham E et al. Hypoglycemia induced by oral hypoglycemic agents. Records of the French Regional Pharmacovigilance Centers 1985-1990. *Ann Med Interne* 1992; 143: 11-17.
16. Lehtihet M, Welsh N, Berggren P et al. Glibenclamide inhibits islet carnitine palmitoyltransferase 1 activity, leading to PKC-dependent insulin exocytosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E438-E446.
17. Shorr R, Ray W, Daugherty J et al., Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1681-1686.
18. Guay D. Repaglinide, a novel, short-acting hypoglycemic agent for type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1195-1204.
19. Levien T, Baker D, Campbell R et al. Nateglinide therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1426-1434.
20. Bailey C, Turner R. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-579.
21. Crofford OB, Metformin. *N Engl J Med* 1995; 333: 588-589.
22. Lalau J, Race J. Lactic acidosis in metformin therapy: searching for a link with metformin in reports of 'metformin-associated lactic acidosis'. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 195-201.
23. McCartney M, Gilbert F, Murchison L et al. Metformin and contrast media-a dangerous combination? *Clin Radiol* 1999; 54: 29-33.
24. Gale E. Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet* 2001; 357: 1870-1875.
25. Waksman J. Cardiovascular risk of rosiglitazone: another perspective. *J Pharm Pharmacology* 2008; 60: 1-10.
26. Harrigan R, Nathan M, Beattie P. Oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus: pharmacology, toxicity, and treatment. *Ann Emerg Med* 2001; 38: 68-78.

27. Pham D, Nogid A, Plakogiannis R. Sitagliptin: a novel agent for the management of type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 521-531.
28. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
29. DeWitt C, Heard K, Waksman J. Insulin & C-peptide levels in sulfonylurea-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Med Toxicol* 2007; 3: 107-118.
30. Neuvonen J, Karkkainen S. Effects of charcoal, sodium bicarbonate, and ammonium chloride on chlorpropamide kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33: 386-393.
31. McLaughlin S, Crandall C, McKinney P. Octreotide: an antidote for sulfonylurea-induced hypoglycemia. *Ann Emerg Med* 2000; 36: 133-138.
32. Schier G, Hirsch O, Chu J. Octreotide as antidote for sulfonylurea-induced hypoglycemia. *Ann Emerg Med* 2001; 37: 417-418.
33. Lheureux P, Zahir S, Penalosa A et al. Bench-to-bedside review: Antidotal treatment of sulfonylurea-induced hypoglycaemia with octreotide. *Crit Care* 2005; 9: 543-549.
34. Palatnick W, Meatherall R, Tenenbein M. Clinical spectrum of sulfonylurea overdose and experience with diazoxide therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1859-1862.
35. Boyle P, Justice K, Krentz A et al. Octreotide reverses hyperinsulinemia and prevents hypoglycemia induced by sulfonylurea overdoses. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 752-756.

Correspondencia:
Dr. Salvador Escoria
Correo electrónico: salvescorcia@gmail.com