

Hipoglucemia y muerte encefálica

Alatorre-Fernández Cynthia Pamela,* Castro-Martínez Elvira,** Hernández-Erazo Iván Darío,*
Balderas-Juárez Joana,* Estévez-Sánchez Patricia*

*Servicio de Medicina Interna, División de Medicina Interna. Hospital General "Dr. Manuel Gea González"; Ciudad de México, D.F., México. **Servicio de Neurología, División de Medicina Interna. Hospital General "Dr. Manuel Gea González"; Ciudad de México, D.F., México.

Revista Mexicana de Neurociencia

Marzo-Abril, 2012; 13(2): 104-108

INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia es un efecto potencial e impredecible del tratamiento en los pacientes con diabetes mellitus (DM). A partir de la década de los 50 se reconocieron los efectos de la hipoglucemia a nivel cerebral, sin embargo, ésta comenzó a identificarse con más precisión a principios del siglo pasado tras la introducción de la insulina. La hipoglucemia se presenta con mayor frecuencia en pacientes con DM tipo 1 e insulino terapia, pero también en pacientes

con DM tipo 2, principalmente los tratados con sulfonilureas. Algunas condiciones se han relacionado con hipoglucemia crónica como son la deficiencia de glucagón, alteraciones de la hormona del crecimiento e insulinomas.¹⁻⁷

Un episodio de hipoglucemia puede cursar asintomático o presentarse como ansiedad, palpitaciones, temblor, sudoración, hambre, parestesias y en caso de severidad se presentan datos neurológicos como alteración de la conducta, disfunción cognitiva, convulsiones y coma. Cuando

RESUMEN

Introducción: La hipoglucemia puede ser un evento frecuente en pacientes con diabetes mellitus (DM). Cuando la reducción de la glucemia es severa y prolongada puede causar daño cerebral manifestado por alteración de la memoria, deterioro cognitivo, demencia y muerte encefálica. Los mecanismos involucrados en la muerte neuronal por hipoglucemia son variados y tienen como elemento común el estrés oxidativo. Esto sugiere que el mayor daño neuronal no se da durante el periodo de hipoglucemia, sino posiblemente durante la reposición de glucosa. **Caso clínico:** Se presenta el caso de un paciente diabético con hipoglucemia prolongada asociada a síndrome diarreal e hiporexia, quien evolucionó a coma y muerte. **Conclusiones:** La muerte encefálica secundaria a reducción severa de los niveles de glucosa es rara, pero hay que considerarla en pacientes con factores de riesgo para hipoglucemia prolongada por su asociación con alteración del estado nutricional, insuficiencia cardíaca, renal o hepática, neoplasia, infección o sepsis. El conocimiento de los mecanismos que conducen a muerte neuronal durante la reposición de glucosa obliga a que ésta sea cautelosa después de un episodio de hipoglucemia, lo que potencialmente evitaría complicaciones severas o fatales.

Palabras clave: Daño neuronal, diabetes mellitus, estrés oxidativo, hipoglucemia, muerte encefálica, muerte neuronal.

Hypoglycemia and brain death

ABSTRACT

Introduction: Hypoglycemia is a frequent event in patients with diabetes mellitus (DM). When the reduction is severe and prolonged blood glucose can cause brain damage manifested by memory and/or cognitive impairment, dementia and brain death. The mechanisms involved in hypoglycemic neuronal death are varied and have as a common element the oxidative stress, which suggest that the greatest neuronal damage does not occur during the period of hypoglycemia, but possibly during glucose replacement. **Case report:** We report the case of a diabetic patient with hypoglycemia associated with prolonged diarrhea syndrome and hyporexia, who progressed to coma and death. **Conclusions:** The main limiting factor in the management of type 1 and 2 DM is hypoglycemia. Brain death secondary to severe reduction in blood glucose levels is rare, but it must be considered in patients with risk factors for prolonged hypoglycemia, due to the association with altered nutritional status, heart failure, kidney or liver disease, neoplasia, infection or sepsis. Knowledge of the mechanisms leading to neuronal death during glucose replacement, force us to be cautious after an episode of hypoglycemia, which avoid severe complications and even death.

Key words: Brain death, diabetes mellitus, hypoglycemia, oxidative stress, neuronal damage, neuronal death.

la hipoglucemia es severa y prolongada, ésta puede causar daño cerebral permanente.⁷⁻⁹ La glucosa es el sustrato energético obligado del cerebro, ya que éste no puede sintetizarla. Se ha comprobado que se almacena una cantidad escasa de glucógeno en los astrocitos y se ha propuesto que el uso de lactato y aminoácidos son fuentes alternas de energía.⁶ En la barrera hematoencefálica están los receptores de glucosa GLUT-1 que tienen una expresión aumentada en caso de hipoglucemia.¹⁰ Algunos estudios han encontrado que GLUT-1 tiene una constante de Michaelis-Menten (K_m) baja, es decir, una afinidad alta por la glucosa en presencia de hipoglucemia.⁵ Cuando disminuyen los niveles fisiológicos de glucosa cerebral en caso de isquemia o hipoglucemia se reduce el metabolismo neuronal, comprometiendo la actividad eléctrica y en caso de persistir puede evolucionar a coma hipoglucémico o muerte.^{8,9} La vulnerabilidad de las regiones cerebrales a la hipoglucemia es distinta. Las zonas más sensibles son la corteza, el hipocampo (zonas mediales de la región CA1 y subículo) y el cuerpo estriado dorsolateral.¹¹ Asimismo, se ha demostrado que la hipoglucemia moderada afecta los procesos de memoria y que episodios repetidos de hipoglucemia severa causan déficit cognoscitivo irreversible por daño al hipocampo que se encarga del aprendizaje y la memoria.^{11,12}

En modelos animales la disminución de glucosa a menos de 20 mg/dL induce un estado de coma o periodo isoelectrico que al prolongarse por 15 minutos produce muerte neuronal.¹² Estos hallazgos se han confirmado en humanos concluyendo que el daño neuronal depende del grado y duración de la hipoglucemia. Se han propuesto varios mecanismos involucrados en el daño neuronal por hipoglucemia, como la activación de los receptores de glutamato, producción de radicales libres de oxígeno, liberación del zinc neuronal, activación de la poli (ADP ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) y transición de la permeabilidad mitocondrial que tienen como elemento común el daño oxidativo.¹³ Como es sabido, el glutamato es el neurotransmisor excitador más abundante en el sistema nervioso central. Éste es liberado al espacio sináptico por exocitosis y puede activar dos tipos de receptores postsinápticos: los receptores ionotrópicos que son canales iónicos tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) y no NMDA, así como los receptores metabotrópicos que activan segundos mensajeros. En condiciones normales, el glutamato se captura del espacio sináptico por transportadores específicos localizados en la membrana plasmática de

los astrocitos y en las neuronas. Cuando disminuye la glucosa por debajo de niveles fisiológicos, aumenta la liberación de glutamato al espacio sináptico y disminuye su captación. El aumento de los niveles de glutamato y otros aminoácidos excitadores causa daño por excitotoxicidad al estimular prolongadamente los receptores postsinápticos. Este mecanismo de daño se ha identificado en el evento vascular cerebral, en coma hipoglucémico y en hemorragia cerebral.¹¹ Se ha comprobado que parte de los radicales libres se forman a nivel mitocondrial en periodos de hipoglucemia, pero la mayor cantidad se forma a nivel neuronal por activación de la oxidasa del dinucleótido fosfatado de nicotinamida y adenina (NADPH) -enzima que genera superóxido- similar a la de neutrófilos, que al activarse causa daño de neuronas vecinas.

Por otro lado, el aumento del zinc extracelular liberado por vesículas presinápticas en hipoglucemia, induce la actividad de la NADPH oxidasa neuronal y contribuye así al daño neuronal.¹¹⁻¹³ Nuevos estudios destacan que la cascada de eventos iniciados por hipoglucemia no se detiene con la corrección de glucosa. Sun, *et al.*¹³ en 2007 comprobaron que el aumento en la producción de superóxido por la NADPH no se da durante la hipoglucemia, sino en el periodo de reposición de glucosa, y también, que la activación (PARP-1), enzima responsable de daño al ácido desoxirribonucleico, se encuentra sólo después de la reposición de glucosa.¹³ Estas respuestas son mayores cuanto más se eleve la glucemia después del periodo de hipoglucemia. Por lo tanto, se propone que una elevación gradual de la glucosa durante la primera hora después de la hipoglucemia se asocia a menos estrés oxidativo que con la reposición rápida de glucosa que lleve a niveles de hiperglucemia. La diferencia entre el daño oxidativo por isquemia-reperfusión y el daño oxidativo por hipoglucemia-reposición de glucosa radica en que el primero se debe a reintroducción de oxígeno al tejido dañado y en el segundo, la tensión de oxígeno se mantiene, por lo que el responsable de la producción de radicales libres de oxígeno es la glucosa.^{10,13}

Hasta donde sabemos, existen pocas comunicaciones referentes a muerte encefálica vinculada a hipoglucemia en adultos y la mayoría de ellas está relacionada con las lesiones que aparecen a largo plazo como secuelas. Exponemos el caso de un paciente con hipoglucemia asociada a síndrome diarreico, hiporexia e ingesta de antidiabéticos orales y se muestran hallazgos de neuroimagen durante su evolución hasta la muerte encefálica.

CASO CLÍNICO

El paciente es un hombre de 50 años de edad con antecedente de carga genética para DM, hábitos dietéticos adecuados; sin historia de tabaquismo, etilismo ni toxicomanías. Diagnóstico de DM tipo 2 desde los 33 años en tratamiento irregular con antidiabéticos orales del tipo metformina y clorpropamida. Como complicaciones tuvo pie diabético y retinopatía además de diagnóstico de hipertensión arterial sistémica y dislipidemia dos años anteriores, sin tratamiento. Durante el mes previo al internamiento presentó evacuaciones diarreicas, astenia, adinamia, hiporexia, vómito y alteración del alerta. Los familiares refirieron que continuaba tomando los antidiabéticos orales. Durante ese periodo no acudió al médico ni recibió tratamiento alguno. Se le encontró en su domicilio con una disminución del grado de conciencia de duración indeterminada y se trasladó a nuestro centro hospitalario. Al ingreso se encontró al paciente con tensión arterial 110/70 mmHg, normotérmico; en estupor, con mirada central y pupilas de tamaño medio y respuesta lenta a la luz, no existía ninguna otra focalidad neurológica; la exploración cardiopulmonar y abdominal no demos-

tró alteraciones. La glucemia al ingreso fue de 23 mg/100 mL y se inició un tratamiento con glucosa intravenosa al 50%. Ante la posibilidad de que presentara una patología intracraneal asociada, durante las primeras 24 horas se realizaron estudios de neuroimagen –tomografía axial computarizada (TAC) y resonancia magnética (RM) craneal– que mostraron signos de encefalopatía global de la corteza cerebral, sustancia blanca y ganglios de la base sugestivos de origen metabólico con datos de daño neuronal –hipoxemia– y gran edema cerebral (*Figuras 1-3*). En los resultados de laboratorio no se demostró ninguna otra anomalía metabólica, como hipoxia o acidosis. Durante su evolución ameritó administración de perfusiones elevadas de solución glucosada al 50%, con glucemias de control entre 62 y 82 mg/100 mL. Continuó sin recuperación del alerta, con respiración superficial y por gasometría con hipoxemia e hipercapnia requiriendo apoyo mecánico ventilatorio. Se mantuvo con solución glucosada a la que se añadió manitol al 20% (250 mL cada 8 horas); sin embargo, evolucionó a estado de coma, progresando clínicamente a muerte encefálica (ME) cinco días posteriores. La ME se confirmó por pruebas clínicas y estudios complementarios. El electroencefa-



Figura 1. Tomografía de cráneo que muestra borramiento de los surcos (flecha curva), borramiento de las cisternas silvianas (flecha corta) y disminución de la talla ventricular (flecha larga). Se observa aumento de la densidad cerebral de manera difusa, sugestivo de edema global del parénquima encefálico.

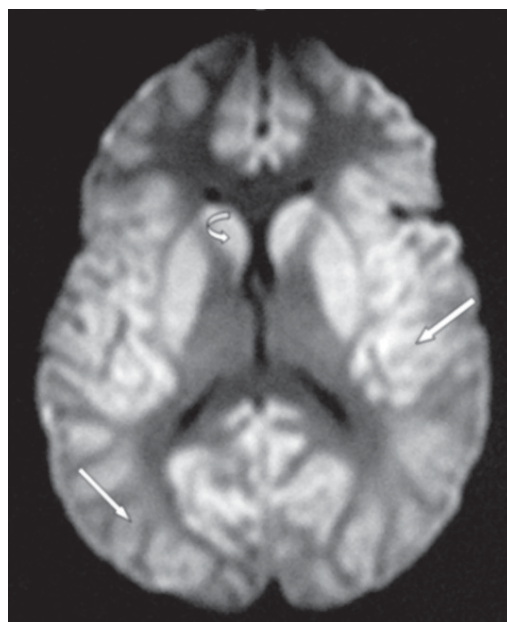


Figura 2. Resonancia magnética de cerebro, secuencia de difusión. Se observa restricción de la difusión, principalmente en la región parietal y occipital bilateral (flechas rectas), así como en los ganglios basales (flecha curva).

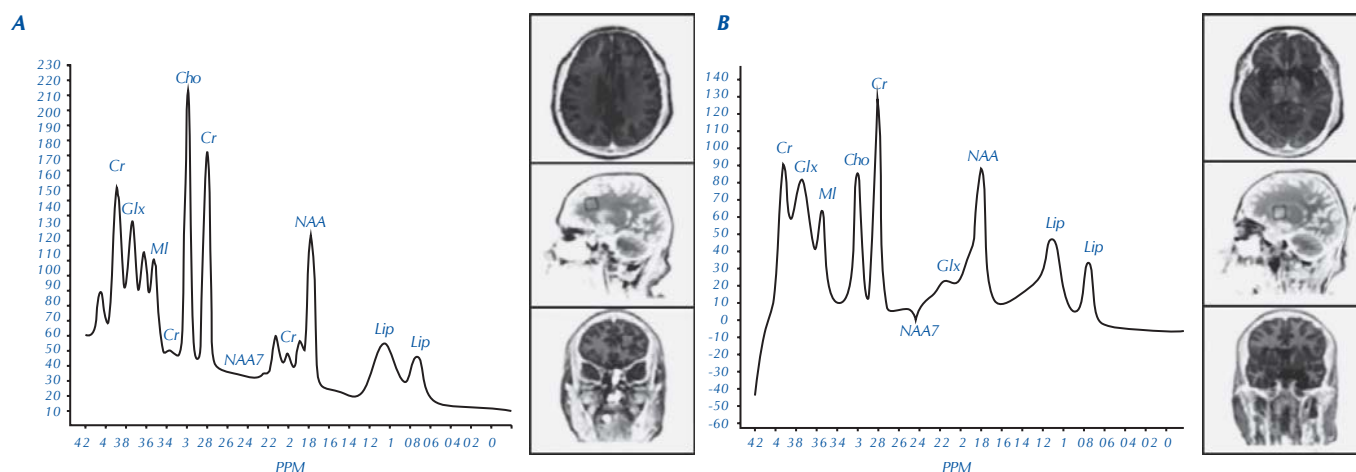


Figura 3. Espectroscopia por resonancia magnética cerebral que muestra importante reducción del n-acetilaspártato (NAA) e incremento de la colina (Cho) en el lóbulo frontal (A) y de la creatina (Cr) en los núcleos de la base (B), lo que traduce daño neuronal con alteraciones metabólicas.

lograma (EEG) inicial y el realizado 5 horas después mostró ausencia de actividad eléctrica cerebral, en tanto que en la tomografía por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés) con ECD-Tecnecio 99m, no se observó concentración del radiofármaco. La muerte somática sobrevino 24 horas después.

DISCUSIÓN

La literatura referente a muerte encefálica asociada a hipoglucemia es escasa, probablemente debido a que la reducción de los niveles de glucosa es de fácil detección y generalmente reversible una vez que se instaura el tratamiento. Sin embargo, la profundidad y duración de la hipoglucemia, así como la velocidad de reposición de la glucosa, pueden condicionar una mala evolución clínica con manifestaciones irreversibles.^{1,4,14,15} Aunque existen informes que muestran que los estudios de neuroimagen en las primeras 24 horas no muestran edema cerebral en la hipoglucemia,¹⁶⁻²⁰ en el caso de nuestro paciente, los estudios de TAC y RM craneal realizados durante el primer día revelaron datos de edema cerebral y restricción de la difusión en los ganglios basales, parietales y occipitales. Los mecanismos fisiopatológicos implicados en edema cerebral e hipoglucemia incluyen tanto la diferente distribución de aminoácidos citotóxicos como la diferente sensibilidad de cada una de las regiones a la ausencia de aporte energético. La aparición del edema cerebral asociado a hipoglucemia puede deberse a una disfunción transitoria de la barrera hematoencefálica.²¹ Chan, *et al.*¹⁸ en 2003 encontraron anomalías en la difusión en el lóbulo temporal

y los ganglios basales en aquellos pacientes que finalmente presentaron secuelas a largo plazo,¹⁸ aunque a la fecha no se ha aclarado la sensibilidad de las diferentes áreas cerebrales a la hipoglucemia; sin embargo, algunos autores han postulado que en los estudios de SPECT la redistribución del flujo cerebral regional es mayor en la corteza frontal y prefrontal, por lo que tendrían un mayor aporte.²⁰ Se ha reportado que la RM craneal precoz puede ayudar a predecir una mala evolución del paciente,²¹ que en nuestro caso fue hacia un estado de coma irreversible y muerte encefálica.

La declaración de ME requiere una serie de pruebas neurológicas, establecer la causa de coma, la comprobación de irreversibilidad, identificación de posibles confusores, interpretación de hallazgos de neuroimagen y realización de pruebas confirmatorias.

CONCLUSIÓN

El principal factor limitante en el manejo de la DM tipo 1 y 2 es la hipoglucemia. En ella hay que considerar múltiples factores de riesgo adicionales en pacientes hospitalizados por la asociación con alteración del estado nutricional, insuficiencia cardíaca, renal o hepática, además de neoplasia, infección o sepsis. El conocimiento de los mecanismos que conducen al daño neuronal atribuido a la hipoglucemia y de manera más precisa, durante la reposición de los niveles de glucemia, nos obliga a la vigilancia de la restitución gradual de dichos niveles para reducir el riesgo de complicaciones serias o incluso fatales.

REFERENCIAS

- Allen K V, Frier B M, Strachan M W. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. *Eur J Pharmacol* 2004; 490: 169-75.
- Banarer S, Cryer P. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Med Clin N Am* 2004; 88: 1107-16.
- Bateman D. Neurological Assessment of Coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: i13-i17.
- Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; 5: 64-74.
- Choi I Y, Lee S P, Kim S G, Gruetter R. In vivo measurements of brain glucose transport using the reversible Michaelis-Menten model and simultaneous measurements of cerebral blood flow changes during hypoglycemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 653-63.
- Choi I Y, Seaquist E, Gruetter R. Effect of hypoglycemia on brain glycogen metabolism in vivo. *J Neurosci Res* 2003; 1: 25-32.
- Cryer P, Davis S N, Shamoon H. Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1902-12.
- Cryer, P. Hypoglycemia, functional brain failure and brain death. *J Clin Invest* 2007; 10: 868-70.
- Rosenthal JM, Amiel SA, Yáguez L, Bullmore E, Hopkins D. The effect of acute hypoglycemia on brain function and activation. *Diabetes* 2001; 50: 1618-26.
- Watkins PJ, Thomas PK. Diabetes Mellitus and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 620-32.
- Haces del Blanco ML, Massieu-Trigo L. Mecanismos de muerte neuronal asociados a hipoglucemia. *Arch Neuroci* 2005; 10: 83-91.
- Mc Nay E, Sherwin R. Effect of Recurrent Hypoglycemia on Spatial Cognition and Cognitive Metabolism in Normal and Diabetic Rats. *Diabetes* 2004; 53: 418-25.
- Suh S, Gum E T, Hamby A, Chan P H, Swanson R. Hypoglycemia neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J Clin Invest* 2007; 117: 910-18.
- Cukierman T, Gerstein H C, Williamson J D. Cognitive decline and dementia in diabetes-systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005; 48: 2460-9.
- Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K. Hypoglycemia episodes and risk of dementia in older patients with Diabetes Mellitus. *Jama* 2009; 301: 1565-72.
- Iwai A, Sakamoto T, Kinoshita Y, Yokota J, Yoshioka T, Sugimoto T. Computed tomographic of the brain in after hypoglycemia coma. *Neuroradiology* 1987; 29: 398-400.
- Finelli PF. Diffusion-weighted MR in a hypoglycemic coma. *Neurology* 2001; 57: 933.
- Chan R, Erbay S, Oljeski S, Thaler D, Bhadelia R. Case report: hypoglycemia and diffusion-weighted imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27: 420-3.
- Baksi R, Morcos MF, Gabryel TF, Dandona P. Is fluid-attenuated inversion recovery MRI more sensitive than conventional MRI for hypoglycemic brain injury? *Neurology* 2000; 55: 1064-5.
- Cubo E, Andrés MT, Rojo A, Guerrero A, Urra DG, Méndez R. Neuroimagen en la hipoglucemia. *Rev Neurol* 1998; 26: 774-6.
- Berbel-García A, Porta-Etessam J, Martínez-Salio A, Ballesta F, Sáiz-Díaz RA, Pérez-Martínez DA, de Toledo M. Transient cerebral oedema associated to hypoglycaemia. *Rev Neurol* 2004; 39: 1030-3.



Correspondencia: Dra. Patricia Estévez Sánchez.
Calzada de Tlalpan 4800, Col. Sección XVI, Tlalpan. C.P. 14080.
D.F., México. Tel: (52)55-4000-3000, Ext.: 3055 y 3056.
Fax: (52)55-4000-3056.
Correo electrónico: paty_estevezs@hotmail.com

*Artículo recibido: Junio 14, 2011.
Artículo aceptado: Diciembre 19 de 2011.*