

Hipoglucemia severa secundaria a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en ausencia de diabetes mellitus. Reporte de un caso

Fernando Elorriaga-Sánchez,* Heleodoro Corrales-Bobadilla,** Erickson Sosa-Trinidad,**
Brenda Domínguez-Quezada**

Recepción 24 de octubre del 2000; aceptación 12 de febrero del 2001

Resumen

Después de una extensa revisión de la literatura presentamos el primer caso reportado de hipoglucemia intratable en una mujer no-diabética de 66 años de edad tratada 6 años con captopril y más recientemente ramipril debido a hipertensión arterial. Vista por primera vez en nuestro hospital hace 6 meses, la encontramos desorientada, diaforética y taquicárdica. En su internamiento se efectúan exámenes orientados a la tolerancia a la glucosa, cuantificación de insulina plasmática, péptido C así como de hormonas contrarreguladoras. La cifra de glucosa posterior a la ingesta de 75 gr fue de 53 mg/dl. El resto de resultados son negativos a excepción de moderada elevación de glucagon. Se suspende captopril por persistir hipertensa y se indica ramipril, mejorando su T.A. pero persistiendo hipoglucémica. Se decide cambiar a losartan 50 mg más hidroclorotiazida. A las 72 hrs. la paciente mejora notablemente. Nueva tolerancia a la glucosa es completamente normal. A los 3 meses de seguimiento cursa completamente asintomática y solo continúa con el bloqueador de angiotensina.

Palabras clave: Hipoglucemia, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, Diabetes Mellitus.

Summary

We present the first reported case of untreatable hypoglycemia in a woman of 66- years-old, non-diabetic who received captopril for six years, and more recently ramipril.

Six months ago she was seen for the first time in our hospital. We found her disoriented, sweaty and confused words frequently. Glucose tolerance test one hour after administration of glucose: 53 mg/dl. Test of insulin and C peptide had norms same the others contra-regulator hormones except glucagon with moderate elevation. The B.P. increased and we change to ramipril, improve the pressure but persist hypoglycemia. A new change to Losartan plus hidroclorotiazida after 72 hours patient improved. A new glucose tolerance test one hour after administration of glucose is absolutely normal. General conditions of the patients are observed more than 3 months and are asymptomatic. The B. P. is normal and keeping only the recently installed treatment.

Key words: Hypoglycemia, Angiotensin converting enzyme inhibitors, Diabetes Mellitus

* Jefe del Departamento de Medicina Interna. Benemérito Hospital General Juan Ma. de Salvatierra. S.S.A.

** Residentes del Servicio de Medicina Interna

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Fernando Elorriaga Sánchez. Calle Durango 1850 e/Allende y Bravo. Frac. Perla. C.P.: 23040. La Paz, Baja California Sur.

Tel.: 01(112)2-35-87, Fax: 01(112)2-42-64. E-mail: e1over@prodigy.net.mx

Introducción

En 1978 se agrega al arsenal médico el captopril, el primero de un grupo de antihipertensivos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Son efectivos, nefroprotectores, favorecen el flujo sanguíneo cerebral, preservan el índice de filtrado glomerular, disminuyen la adhesividad plaquetaria, demoran la arterosclerosis y disminuyen la resistencia a la insulina con lo que suelen requerirse menos dosis de hipoglucemiantes orales y/o insulina en los diabéticos.^{1,2} Sin saberse su mecanismo en este aspecto, se han reportado en la literatura diabéticos en tratamiento muy sensibles a los IECA que desarrollan severa hipoglucemia.³⁻⁹ El primer reporte de esta complicación se publicó hasta 1985, 7 años después de la utilización masiva del captopril (6). Efectuamos una extensa revisión de los últimos 20 años en MEDLINE y en diversos bancos de información de diabetología, endocrinología y cardiología no encontrando ninguna referencia de hipoglucemia en pacientes no-diabéticos que reciben tratamiento con algún IECA, por lo que el caso que presentamos no tiene precedente en la investigación realiza por nosotros.

Reporte del caso

Se trata de una mujer de 66 años de edad, profesora jubilada que nace y reside en una pequeña población rural de Baja California Sur y que tiene como único antecedente de importancia el de ser hipertensa esencial desde hace 6 años recibiendo tratamiento desde entonces con captopril 25 mg c/ 8 hrs., con buenos resultados para esa enfermedad. A los pocos días de iniciado el antihipertensivo refiere desorientación, sudoración, somnolencia, taquicardia y en ocasiones sensación de debilidad muscular. Es vista por su médico a los pocos días encontrándola normotensa, con la piel fría y húmeda, detectando una glucosa en sangre capilar (postprandial), de 58 mg por lo que le recomienda a la paciente mayor ingesta de alimentos endulzados cuando los síntomas sean agudos. Persiste este cuadro con cortos períodos de mejoría con carbohidratos orales. En múltiples ocasiones es atendida en el área de urgencias del centro de salud

de la comunidad con soluciones hipertónicas de dextrosa mejorando transitoriamente. Hace 6 meses es vista por primera vez en nuestro hospital en donde la encontramos desorientada, diaforética, incapaz de responder con fluidez al interrogatorio y confundiendo con frecuencia las palabras para expresarse. Refiere que hace más de 5 años es incapaz de concentrarse para la lectura y que en los últimos días ha tenido varios desvanecimientos a pesar de los alimentos endulzados. Dados los antecedentes nuestra primera impresión fue la de un posible insulinoma. A la exploración con T.A. de 170/110 mmHg, pulso: 94 x', respiraciones: 22x', temperatura de 35.80C y una glicemia capilar de 42 mg. Obesidad moderada con un índice de masa corporal de 31. Hidratación adecuada, exploración de pares craneales normales, reflejos osteotendinosos disminuidos. Se decide internamiento a la Unidad de Cuidados Intensivos sosteniendo soluciones hipertónicas de dextrosa y 6 horas después su glicemia venosa era de 62 mg/dl, Na y K séricos de 136 y 4.4 meq respectivamente, gase arteriales y biometría hemática normales. Depuración de creatinina de 62 ml/min. Proteínas en orina de 24 hrs. 120 mg. Prueba de tolerancia a la glucosa: en ayunas: 39 mg/dl, a los 60 minutos de la carga de 75 gr de glucosa: 53 mg/dl, a las 2 horas: 41 mg/dl. Insulina sérica simultánea: 8 mcU/ml, 10 mcU/ml y 6 mcU/ml respectivamente (n = 5-20 mcU/ml),. Péptido C simultáneo: 1.2 mg/ml, 1.4 mg/ml y 1.0 mg/ml respectivamente (n = 0.9-4.2 mg/ml). Glucagon en ayunas 290 pg/ml (n = 50-200 pg/ml), Cortisol sérico a las 8.00 a.m. 19.2 mcg/dl (n = 17-20 mcg/dl). Estudio tiroideo normal. Sus cifras tensionales continúan elevadas por lo que un día después se cambia a ramipril 2.5 mg más hidroclorotiazida 12.5 mg/d. y la T.A. desciende a 130/85 mmHg sin mejorar su hipoglucemia. Se inicia tratamiento con daflazacort 30mg/d. y se da de alta 4 días después con cifras de glucosa en promedio de 52 mg mg/dl en 24 hrs. Una semana después es vista como paciente externa manifestando leve mejoría del cuadro descrito requiriendo con menos frecuencia alimentos endulzados. Se encuentra una glucosa en ayunas de 49 mg/dL Su T.A. en 150/100 mmHg por lo que se cambia el tratamiento antihipertensivo a losartan 50 mg más hidroclorotiazida 12.5 m/d. A las 72 hrs. la paciente nos comunica que ha mejorado toda su sintomato-

logía y que ya no ha requerido alimentación endulzada. Se le practica un día después nueva curva de tolerancia a la glucosa: en ayunas 62 mg/dl, a los 60 minutos de la carga de 75 gr. de glucosa: 126 mg/dl, a las 2 hrs.: 69 mg/dL Insulina y péptido C normales. Se decide suspender daflazacort en un lapso de 5 días. Una tomografía abdominal previa es normal. Se continúa seguimiento por consulta externa y la evolución es excelente, normotensa y euglicémica después de 3 meses, llevando solo tratamiento instituido con losartan.

Comentario

Hemos presentado, basados en la revisión de los últimos 20 años, que es el tiempo de uso masivo del primer IECA,¹⁻² el primer caso de una paciente no-diabética que desarrolla una hipoglucemia severa e intratable aún cuando se ensaya glucocorticoide oral (el glucagon no fue posible obtenerlo), para tratar sin éxito de sostener una cifra de glucosa aceptable. La primera referencia encontrada fue la de Ferriere y colegas en Francia,⁶ en la que un grupo pequeño de diabéticos desarrollan hipoglucemia severa después de agregarse captopril debido a que también eran hipertensos. Utilizaron la prueba de *glucose-clamp* y afirman por primera vez que el captopril aumenta la sensibilidad a la insulina basándose en que este fármaco disminuye la circulación de catecolaminas y que específicamente la epinefrina induce la resistencia a la insulina,⁹ por lo que una acción directa de este IECA sobre los receptores de insulina o sobre los eventos post-receptores o ambos pueden ser causa de hipoglucemia y deben ser estudiados.⁶ Otros autores⁷ consideran que el efecto aditivo sinérgico de la combinación de drogas en diabetes: hipoglucemiantes orales (sulfónilureas, metformina) y/o insulina podrían ser capaces de producir una acción hipoglucemiantes más potente en algunos pacientes. En otro reporte solo se informa de un pequeño grupo de diabéticos que desarrollaron hipoglicemia severa sin emitir ninguna hipótesis que genere este problema.⁸ Un número mayor de pacientes diabéticos recibiendo un IECA que desarrollan severa hipoglucemia es presentado por Herings y colegas.³ Este estudio abarca de 1986 a 1992, reportando un total de 94 casos de hipoglucemia , 70

recibían insulina y 24 hipoglucemiantes orales y todos con un IECA, correspondiendo a un 13.8% de todas las hipoglicemias que requirieron hospitalización en ese lapso de tiempo. Los autores aceptan que los IECA disminuyen de alguna forma desconocida la resistencia a la insulina. Andrew y colegas⁴ en Escocia en el lapso de 16 meses reúnen un total de 6649 pacientes de diversos hospitales regionales, diabéticos con régimen de tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina y IECA y 14% de ellos requirieron tratamiento hospitalario por, hipoglicemia. Estos autores reportan más esta complicación con hipoglucemiantes orales que con insulina. Ellos reconocen que los IECA disminuyen la resistencia a la insulina pero advierten que deben considerarse “factores de confusión”, como disminución de la depuración de creatinina, un mejor control del diabético, la terapia intensiva con insulina, alcoholismo, inicio de ejercicio no supervisado, neuropatía y microangiopatía que pueden ser causantes de hipoglucemia sin que necesariamente intervenga un IECA pero que en todo paciente diabético con estos fármacos deben ajustarse las dosis de antidiabético oral o insulina. Nosotros pensamos que ninguna hipótesis que trate de explicar la causa de hipoglucemia en el diabético con IECA debe descartarse. En el caso que presentamos estamos sugiriendo que este grupo de antihipertensivos pueden en algunos pocos pacientes actuar como hipoglucemiantes orales *per se* sin que se pueda definir hasta la fecha los mecanismos de acción para este efecto y que existe un subdiagnóstico de esta complicación ya que la hipotensión y la hipoglucemia comparten varios síntomas haciendo que el médico piense más en la primera que en la segunda. Un examen rápido de sangre capilar para determinar cifra de glucosa podría ser de gran utilidad al igual que la toma de la presión arterial para establecer un diagnóstico preciso. Un cambio a otra familia de antihipertensivo puede mejorar al paciente y dejamos con la idea de que se trató de una hipotensión que podría en realidad ser hipoglucemia . La poca información que hay en la literatura nos hizo cometer el error de cambiar captopril a ramipril por lo que la tensión arterial mejoró pero la hipoglucemia persistió. Esta circunstancia y el hecho de que la paciente volvió a presentar hipertensión por lo que cambiamos el tratamiento por un bloqueador de

angiotensina II con lo que todo el cortejo sintomático de hipoglucemia desaparece nos llevó al diagnóstico del que el severo cuadro con el que había cursado por 6 años era debido a una hipoglucemia por efecto directo de los IECA.

Con todo lo anterior podemos sugerir que todo paciente sometido a terapia con un IECA siendo diabético o no, debiera someterse a un simple examen de glicemia a las 24 o 48 hrs. después del inicio del mismo. Este intento ya se reporta en un trabajo reportado en la ex-Unión Soviética pero solo con 16 pacientes no-diabéticos tratados con captopril en los cuales se efectúa curva de tolerancia a la glucosa con cuantificación simultánea de insulina inmunorreactiva y péptido C y en ningún caso se observó algún efecto sobre el metabolismo de la glucosa.¹⁰ Afortunadamente durante los 6 años que nuestra paciente cursó con hipoglucemia no desarrolló un daño vascular cerebral o cardiaco considerando que a su edad la arterosclerosis ya es un importante factor de riesgo. En el lapso en el que reportamos este trabajo hemos observado a otros 2 pacientes hipertensos no-diabéticos tratados con enalapril que han presentado cifras de glucosa por debajo de 60 mg/dl y con una curva de tolerancia a la glucosa con un pico mayor por abajo de 125 mg/dl pero con síntomas leves de hipoglucemia. Su seguimiento después de más de 2 meses no ha sido desfavorable. Hay que recordar que en general las hipoglucemias en diabéticos con IECA se manifiestan muy tempranamente.

Agradecimiento: a la Srita. Miriam Gómez Ramírez, secretaria del Departamento de Medicina Interna por su importante contribución en la redacción del manuscrito del presente trabajo.

Referencias

1. **Luer JM.** Pharmacology of the ACE inhibitors. Clin Rev (suppl. 2). 1998;(98):9-11.
2. **Radcol DL.** ACE inhibitors. Clin Rev Winter. 1998:7-11.
3. **Herings RM, de Boer A, Striker BH, Leulkens HO, Porsius A.** Hipoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. Lancet. 1995;345:1195-1198.
4. **Morris AD, Boyle IR, McMahon D, Pearce II, Evans JM, Newton RW, Jung RT.** ACE inhibitors use associated with hospitalization for severe hypoglycemia in patients with diabetes. Diabetes Care. 1997;20:1363-1367.
5. **Miller LO, Tan O.** Drug induced pancreatitis (Lisinopril). J Am Board Fam Pract. 1999;12(2):150-153.
6. **Ferriere M, Lachar H, Richard JL, Bringer A, Orsetti A, Mirouze J.** Captopril and insuline sensitivity. Ann Intern Med. 1985;102:134-135.
7. **Reff K, Wickmayer M, Dietze GL.** Hypoglycemia in hypertensive diabetic patients treated with sulfoniureas, biguanidas and captopril. N Engl J Med. 1988;319:1609.
8. **Mac Murray J, Fraser DM.** Captopril, enalapril, and blood glucose. Lancet. 1986;1:1635
9. **Diebert DC, De Fronza RA.** Epinefrin-induced insulin resistance in man. J Clin Invest. 1980;65:717-721.
10. **Krutikova EV, Siovina LS, Lovanova AM, Chicklaze NM.** Effect of captopril on insulin secretion and blood glucose in patients with arterial hypertension. Biulleten Vse Soiugnogp Kardiologicheseogo. SSSR. 1988;11(1):69-71 (abstract).