

**HEMIPLEJIA EN BASCULA. DEBIDA A HIPOGLICEMIA INDUCIDA
POR TOLBUTAMIDA. PRESENTACION DE UN CASO.
CONSIDERACIONES PATOGENETICAS**

**Pedro Páez-Bermúdez, José Ordoñez-Marín, Rolando Benítez
y José Zabala***

Introducción.

La tolbutamida es capaz de inducir una hipoglicemia severa y prolongada, pudiendo persistir hasta 96 horas, con cifras de glicemia tan bajas como 9 mgrs%, y con elevados niveles sanguíneos de tolbutamida (18 mgrs%) a las 24, 48 o más horas después de haber ingerido el paciente la última dosis de dicha droga. Con frecuencia, la administración oral o endovenosa de glucosa proporciona solamente un alivio temporal, y la hipoglicemia tiende a recurrir si la administración de carbohidratos es descontinuada. Algunos de estos pacientes tienen una hepatopatía o nefropatía asociadas; habiéndose postulado un defecto en la carboxilación de la tolbutamida para explicar la prolongación de su vida-media normal de 4 horas, y por tanto, la hipoglicemia que dicho fármaco induce. En algunos casos este efecto es potenciado por sulfamidas, aspirina y fenilbutazona.

En la hipoglicemia inducida por la tolbutamida se han reportado, infrecuentemente, detalles sobre los signos de focalización neurológica que acompañan a la misma; no habiendo encontrado en los casos reportados en la literatura, ningún enfermo con hemiplejía en báscula. Igualmente, en ninguna de dichas comunicaciones se encuentran comentarios sobre el mecanismo patogenético de la disfunción cerebral resultante de la hipoglicemia.

El propósito de esta presentación es el de exponer en detalles las probables alteraciones fisiopatológicas que condujeron a un paciente no diabético, que tomaba diariamente 0,5 grs de tolbutamida, después de un período de ayuno de aproximadamente 24 horas, a un síndrome neurológico de hemiplejía en báscula.

* *Departamento de Medicina, Hospital Universitario, Maracaibo.*

Descripción del caso.

Se trata de un paciente de 40 años, de sexo masculino, quien desde hace 8 meses, tras habersele conseguido una glicemia de 130 mgrs% (método de Folin-Wu), comenzó a tomar una dosis diaria de 0,5 grs de tolbutamida. En controles sucesivos su glicemia osciló entre 85 y 98 mgrs%. Una mañana fue encontrado semi-inconsciente en el interior de su apartamento donde vivía solo, y al ser atendido por su médico le confesó no haber ingerido alimentos desde la mañana del día anterior. Al examinarlo constató la presencia de una hemiplejía derecha, fláccida, con signos de piramidalismo, y la cual catalogó como "debida a un espasmo de los vasos cerebrales". El cuadro cedió completamente con la administración de alimentos y papaverina parenteral. No se le practicaron exámenes de laboratorio. Por la tarde el enfermo deambuló y observó la televisión. A la 7 pm del mismo día su empleado lo llamó por teléfono y cuando el enfermo le respondió, notó ciertas incoherencias en el lenguaje, lo cual le hizo sospechar que la situación de la mañana se había repetido. Al llegar al apartamento del enfermo, 30 minutos más tarde, lo encontró semi-inconsciente, sudoroso y frío. Su médico apreció esta vez una hemiplejía izquierda, por lo que lo envió al hospital. A su ingreso (9pm) el enfermo estaba profundamente comatoso, frío, sudoroso, con un pulso de 100 latidos regulares por minuto, 18 respiraciones, 140 y 85 de tensión arterial, temperatura de 35,4°C, y una hemiplejía izquierda, fláccida, con hiperreflexia muscular (o-t) y signo de Babinski. La glicemia (método de Somogyi) fue de 22 mgrs%. De inmediato se le administraron en forma continua durante 24 horas por vía endovenosa, soluciones de glucosa al 30% al principio y luego al 10% y al 5%. El enfermo recuperó el conocimiento una hora después de iniciado el tratamiento, y 7 horas más tarde, pese a haber tenido soluciones glucosadas permanente, la glicemia fue de 50 mgrs%. Todas las manifestaciones neurológicas, salvo cierto grado de "embotamiento en la cabeza", habían desaparecido a la mañana siguiente a su ingreso, y el enfermo estaba completamente asintomático 48 horas después de su ingreso al hospital. Las cifras de glicemia, 72 y 96 horas después del mismo, fueron de 80 y 85 mgrs%, respectivamente. Fue dado de alta al 5° día de su ingreso, y dos semanas más tarde le fue practicada una prueba de tolerancia glucosada en 5 horas, la cual fue normal. Seis meses más tarde estos estudios fueron repetidos en el Hospital Mount Sinai de Nueva York, siendo igualmente normales. Además, le realizaron un flujo cerebral que fue completamente normal. Actualmente, después de 5 años, el paciente está completamente asintomático y nunca ha tenido problemas de nuevo con su glicemia.

Discusión.

Yalow y Berson encontraron en no diabéticos un nivel basal promedio de insulina de 66 microU/100 ml, y Yalow y colaboradores reportaron un aumento promedio de 28 microU/100 ml sobre las cifras basales plasmáticas de insulina en personas no diabéticas, después de una dosis prueba de tolbutamida. Igualmente demostraron que la administración de glucosa constituye un estímulo mas potente para la producción de insulina que la administración de tolbutamida. Por ello, aún cuando la administración de glucosa puede aliviar la hipoglicemia y elevar temporalmente la glicemia, ésta también actuaría como estímulo para la secreción adicional de insulina si los islotes se encuentran hipersensibles. Los hallazgos de Kreeger de 154 microU/100 ml de insulina, al día siguiente del ingreso de su paciente con hipoglucemia inducida por tolbutamida, que además había recibido soluciones endovenosas de glucosa durante la noche, apoyan estos razonamientos y perfectamente explican la recurrencia de la hipoglicemia.

Estudios efectuados después de cortos períodos post-abortivos han evidenciado, que el único substrato importante productor de energía consumido por el cerebro en condiciones normales es la glucosa, a la velocidad de 110-145 grs/24 horas. Sabemos que los depósitos de carbohidratos son mínimos: 75 grs de glucógeno hepático, 15 grs de glucosa extracelular y 150 grs de glucógeno muscular (4); siendo obvio que las proteínas y las grasas son necesarias como combustible para cualquier período de privación de alimentos de varias horas de duración. Los ácidos grasos libres son el combustible metabólico principal durante el ayuno y en el estado diabético. El organismo debe poseer mecanismos muy eficientes para interrumpir la liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo cuando exista abundancia de glucosa, y conectar la liberación de los mismos cuando el combustible exógeno (glucosa) escasee. Owen y colaboradores han demostrado, que en obesos sometidos a 5 semanas de inanición, la glucosa es reemplazada por el betahidroxiacetato y el acetoacetato como el combustible predominante para el metabolismo cerebral. La insulina es la hormona indispensable para el almacenamiento, que promueve la incorporación de glucosa, formación de glucógeno y síntesis de grasa, e inhibe la lipólisis, gluconeogénesis, glucógenolisis y la liberación de aminoácidos por el músculo. Al descender la glicemia, normalmente se disminuye la cantidad de insulina disponible y se eleva la excreción de glucagón y somatotropina. En presencia de los glucocorticoides, esos reguladores estimulan la glucógenolisis y la gluconeogénesis. Con respecto a la utilización de la glucosa la respuesta mas característica a la somatotropina es el antagonismo a la acción insulínica, la cual se observa a los 10 minutos. La hipoglicemia, al estimular la producción de somatotropina, induce una lipólisis después de 40 minutos.

En base a los conocimientos expuestos, la secuencia de hechos que han podido conducir a nuestro enfermo a la hipoglicemia severa recurrente, inducida por la estimulación de la secreción de insulina por la tolbutamida, puede resumirse así: a nuestro paciente, tras un período de ayuno de 24 horas, se le agotaron o redujeron notablemente sus reservas de glucógeno. Su páncreas, estimulado por la tolbutamida, continuó secretando insulina en cantidad mayor que la normal, que para un hombre adulto en condiciones basales es de 0,04 mgrs ó sea, 1U por hora. Ante esta situación de emergencia, la epinefrina que debe haber secretado el enfermo no ejerció su efecto de estimulación de glucógenolisis (por no haber reservas de glucógeno), ni de inhibición de la secreción de insulina por efecto directo sobre las células beta, porque probablemente el estímulo de secreción insulínica inducido por la tolbutamida predominó sobre el efecto fisiológico de la epinefrina. Esta excesiva secreción de insulina redujo o inhibió la gluconeogénesis y la liberación de ácidos grasos por el tejido adiposo, no pudiendo tampoco ser contrarrestado este efecto por el glucagón ni la somatotrofina endógenos, con lo cual el cerebro (y predominantemente el hemisferio izquierdo), se vio privado de su substrato energético principal: la glucosa. Por lo brusco de la situación y los fenómenos hormonales mencionados, no tuvo tampoco disponibilidad de otros substratos tales como los ácidos grasos para lograr la gluconeogénesis y comenzar a usar como combustible las grasas. La administración de alimentos ese día (inclusive glucosa pero probablemente en cantidad insuficiente), sirvieron para estimular sus islotes aún hipersensibles, los cuales, al responder con una mayor producción insulínica en un organismo que todavía no había recuperado las reservas agotadas de glucógeno, lo llevó a una repetición de los fenómenos de la mañana. Entonces, al recurrir la hipoglicemia, el tejido nervioso tuvo esta vez un mayor compromiso metabólico en el hemisferio derecho, produciéndose una hemiplejía izquierda.

Resumen.

Se presenta un enfermo de 40 años, quien, recibiendo tolbutamida durante 8 meses, después de un ayuno de 24 horas, tuvo una hipoglicemia (22 mgrs%) que le produjo durante el mismo día, primero una hemiplejía derecha, y luego, al recurrir la hipoglicemia horas más tarde, una hemiplejía izquierda (hemiplejía en báscula), que cedió con la administración de glucosa y alimentos. Se hacen las consideraciones fisiopatológicas y patogenéticas, con especial referencia a las alteraciones del metabolismo cerebral que condujeron a la producción de la hemiplejía.