



<http://www.elpracticante.galeon.com/>

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO.

MANUAL MERCK

DIABETES MELLITUS

Síndrome caracterizado por una hiperglucemia que se debe a un deterioro absoluto o relativo de la secreción y/o la acción de la insulina.

(Para la diabetes gestacional, v. Diabetes mellitus, cap. 251.)

Los Pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo I, también conocida como DM insulino-dependiente (DMID) o diabetes de comienzo juvenil, pueden desarrollar cetoacidosis diabética (CAD). Los Pacientes con DM tipo II, también conocida como DM no insulino-dependiente (DMNID), pueden desarrollar coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (CHHNC). Las complicaciones microvasculares tardías son la retinopatía, la nefropatía y las neuropatías periférica y autonómica. Las complicaciones macrovasculares incluyen la arteriopatía aterosclerótica coronaria y periférica.

Clasificación y patogenia

Las características generales de los principales tipos de DM se detallan en la tabla 13-1.

TABLA 13-1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PRINCIPALES TIPOS CLÍNICOS DE DIABETES MELLITUS

Característica	DM tipo I (DM insulino-dependiente, diabetes de comienzo juvenil)	DM tipo II (DM no insulino-dependiente)
Edad de inicio	La mayoría de las veces <30 años	La mayoría de las veces >30 años
Obesidad asociada	No	Muy frecuente
Propensión a la cetoacidosis con necesidad de tratamiento con insulina para controlarla	Si	No
Secreción de insulina endógena	Niveles plasmáticos de insulina y péptido C extremadamente bajos o indetectables	Niveles de secreción de insulina significativos, pero variables, que son bajos en comparación con los niveles plasmáticos de glucosa, y van acompañados de resistencia a la insulina
Concordancia en gemelos	≤50%	>90%
Asociación a antígenos HLA-D específicos	Si	No
Anticuerpos a las células de los islotes en el momento del diagnóstico	Si	No
Patología de los islotes	DM, diabetes mellitus. Insulitis, pérdida selectiva de la mayor parte de las células β	Islotes más pequeños y de aspecto normal, depósitos de amiloide (amiloide [amílina]) frecuentes
Riesgos asociados de retinopatía, nefropatía y vasculopatía aterosclerótica coronaria y vascular en la mayoría de las poblaciones occidentales	Si	Si
La hiperglucemia responde a las sulfonilureas	No	Si, inicialmente en muchos pacientes

DM tipo I. Aunque puede presentarse en cualquier edad, la DM tipo I aparece con mayor frecuencia en la infancia o la adolescencia y es el tipo predominante de DM que se diagnostica antes de la edad de 30 años. Este tipo de diabetes representa del 10 al 15% del total de casos de DM y se caracteriza clínicamente por hiperglucemia y tendencia a la CAD. El páncreas produce escasa o ninguna insulina.

Alrededor del 80% de los Pacientes con DM tipo I tienen fenotipos HLA específicos asociados con anticuerpos detectables en el suero contra citoplasma de las células de los islotes y anticuerpos contra la superficie de esas células (los anticuerpos contra la decarboxilasa del ácido glutámico y contra la insulina se encuentran en similar proporción de casos).

En estos Pacientes, la DM tipo I se debe a una destrucción selectiva, mediada por la inmunidad y condicionada genéticamente de >90% de las células b secretoras de insulina. Los islotes pancreáticos presentan insulinitis, que se caracteriza por una infiltración de linfocitos T acompañada con macrófagos y linfocitos B y con la pérdida de la mayoría de las células b, sin afectación de las células a secretoras de glucagón. Se cree que los mecanismos inmunitarios mediados por células representan el principal papel en la destrucción de las células b. Los anticuerpos presentes en el momento del diagnóstico suelen hacerse indetectables tras unos pocos años. Pueden ser principalmente una respuesta a la destrucción de las células b, pero algunos son citotóxicos para las células b y pueden contribuir a su desaparición. La presentación clínica de la DM tipo I puede ocurrir en algunos Pacientes años después del comienzo insidioso del proceso autoinmune subyacente. La detección selectiva de estos anticuerpos está incluida en numerosos estudios preventivos en curso.

En las poblaciones de raza blanca existe una fuerte asociación entre la DM tipo I diagnosticada antes de los 30 años y **fenotipos HLA-D específicos** (HLA-DR3, HLA-DR4 y HLA-DR3/HLA-DR4). Se cree que uno o más genes portadores de la susceptibilidad a la DM tipo I están localizados en el locus HLA-D o cerca de él en el cromosoma 6. Los alelos específicos HLA-DQ parecen estar más íntimamente relacionados con los riesgos de una DM tipo I o su protección frente a ésta que los antígenos HLA-D, y los datos indican que la susceptibilidad genética a la DM tipo I es probablemente poligénica. Sólo de un 10 a un 12% de los niños recién diagnosticados con DM tipo I tienen un familiar en primer grado con la enfermedad, y el porcentaje de concordancia para la DM tipo I en gemelos monocigotos es £50%. Así pues, además del antecedente genético, los **factores ambientales** afectan a la presentación de la DM tipo I. Esta clase de factores ambientales pueden ser virus (los virus de la rubéola congénita, la parotiditis y los virus Coxsackie B pueden provocar el desarrollo de una destrucción autoinmunitaria de células b) y la exposición a la leche de vaca en lugar de la leche materna en la lactancia (una secuencia específica de la albúmina procedente de la leche de vaca puede presentar reacción cruzada con proteínas de los islotes). La geografía puede tener un papel en la exposición a la enfermedad, ya que la incidencia de DM tipo I es particularmente alta en Finlandia y Cerdeña.

DM tipo II. La DM tipo II suele ser el tipo de diabetes que se diagnostica en Pacientes >30 años, pero también se presenta en niños y adolescentes. Se caracteriza clínicamente por hiperglucemia y resistencia a la insulina. La CAD es rara. Aunque muchos Pacientes son tratados con dieta, ejercicio y fármacos orales, algunos necesitan insulina en forma intermitente o persistente para controlar la hiperglucemia sintomática y

prevenir el CHHNC. El porcentaje de concordancia para la DM tipo II en gemelos monocigotos es >90%. La DM tipo II se asocia comúnmente con obesidad, especialmente de la mitad superior del cuerpo (visceral/abdominal), y suele presentarse tras un período de ganancia de peso. El deterioro de la tolerancia a la glucosa asociado con el envejecimiento está estrechamente correlacionado con la ganancia de peso normal. Los Pacientes con DM tipo II con obesidad visceral/abdominal pueden tener niveles de glucosa normales después de perder peso.

La DM tipo II forma parte del grupo heterogéneo de trastornos en los cuales la hiperglucemia se debe a un deterioro de la respuesta secretora insulínica a la glucosa y también a una disminución de la eficacia de la insulina en el estímulo de la captación de glucosa por el músculo esquelético y en la restricción de la producción hepática de glucosa (**resistencia a la insulina**). Por lo demás, la resistencia a la insulina es un hecho frecuente, y muchos Pacientes con resistencia a la insulina no llegan a desarrollar una diabetes porque el organismo la compensa mediante un aumento conveniente de la secreción de insulina. La resistencia a la insulina en la variedad común de la DM tipo II no es el resultado de alteraciones genéticas en el receptor de insulina o el transportador de glucosa. Sin embargo, los efectos intracelulares posreceptor determinados genéticamente representan probablemente una función. La hiperinsulinemia resultante puede conducir a otros trastornos frecuentes, como obesidad (abdominal), hipertensión, hiperlipidemia y arteriopatía coronaria (**síndrome de resistencia a la insulina**).

Los factores genéticos parecen ser los principales determinantes de la aparición de la DM tipo II, aunque no se ha demostrado asociación alguna entre la DM tipo II y fenotipos HLA específicos o anticuerpos citoplásmicos de las células de los islotes. (Una excepción es un subgrupo de adultos no obesos que tienen anticuerpos anticitoplásmicos de las células de los islotes detectables, los cuales son portadores de uno de los fenotipos HLA y pueden desarrollar con el tiempo una DM tipo II.)

En la DM tipo II, los islotes pancreáticos conservan una proporción de células b en relación a las células a que no se altera de una forma constante, y la masa de células b normales parece estar conservada en la mayoría de los Pacientes. En la autopsia de un alto porcentaje de Pacientes con DM tipo II se encuentra un amiloide en los islotes pancreáticos producido por el depósito de amilina, pero su relación con la patogenia de la DM tipo II no está bien establecida.

Antes de aparecer la diabetes, los Pacientes suelen perder la respuesta secretora inicial de insulina a la glucosa y pueden secretar cantidades relativamente grandes de proinsulina. En la diabetes establecida, aunque los niveles plasmáticos de insulina en ayunas pueden ser normales o incluso estar aumentados en los Pacientes con DM tipo II, la secreción de insulina estimulada por la glucosa está claramente disminuida. El descenso de los niveles de insulina reduce la captación de glucosa mediada por la insulina y deja de limitar la producción de glucosa hepática.

La hiperglucemia puede ser no sólo una consecuencia, sino también una causa de un mayor deterioro de la tolerancia a la glucosa en el Paciente diabético (**toxicidad de la glucosa**), porque la hiperglucemia reduce la sensibilidad a la insulina y eleva la producción de glucosa en el hígado. Una vez que mejora el control metabólico del Paciente, la dosis de insulina o de fármaco hipoglucemiante se puede reducir generalmente.

Algunos casos de DM tipo II se producen en adolescentes jóvenes no obesos (**diabetes de inicio en la madurez en personas jóvenes, en inglés maturity-onset diabetes of the young o MODY**) con una herencia autosómica dominante. Muchas familias con MODY tienen una mutación en el gen de la glucocinasa. En estos Pacientes se han demostrado alteraciones en la secreción de insulina y en la regulación de la glucosa hepática.

Insulinopatías. Algunos casos raros de DM, con las características de la DM tipo II, son el resultado de una transmisión heterocigótica de un gen defectuoso que conduce a la secreción de una insulina que no se une normalmente al receptor insulínico. Estos Pacientes tienen niveles de insulina inmunorreactiva plasmática considerablemente elevados, asociados con respuestas de la glucosa plasmática a la insulina exógena normales.

Diabetes atribuida a una enfermedad pancreática. La pancreatitis crónica, particularmente en los alcohólicos, se asocia a menudo a diabetes. Estos Pacientes pierden tanto islotes secretores de insulina como islotes secretores de glucagón. En consecuencia pueden estar moderadamente hiperglucémicos y sensibles a dosis bajas de insulina. Dada la falta de una contrarregulación efectiva (insulina exógena que no es antagonizada por el glucagón) padecen a menudo de una rápida aparición de hipoglucemia. En Asia, África y el Caribe se observa con frecuencia DM en Pacientes jóvenes intensamente malnutridos con una grave deficiencia de proteínas y una enfermedad pancreática; estos Pacientes no tienen tendencia a la CAD, pero pueden necesitar insulina.

Diabetes asociada a otras enfermedades endocrinas. La DM tipo II puede ser secundaria a síndrome de Cushing, acromegalia, feocromocitoma, glucagonoma, aldosteronismo primario o somatostatina. La mayoría de estos trastornos se asocian a resistencia a la insulina periférica o hepática. Muchos Pacientes se harán diabéticos en cuanto disminuya también la secreción de insulina. La prevalencia de la DM tipo I es mayor en ciertas enfermedades endocrinas autoinmunitarias, por ejemplo, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Addison idiopática.

Diabetes resistente a la insulina asociada a la acantosis nigricans (síndromes de resistencia a la insulina tipos A y B). Existen dos raros síndromes debidos a una notable resistencia a la insulina en el receptor insulínico asociados a la acantosis nigricans. La acantosis nigricans es una hiperpigmentación aterciopelada del cuello, las axilas y la ingle y probablemente es la manifestación cutánea de una hiperinsulinemia intensa y crónica. El tipo A se debe a alteraciones genéticas en el receptor insulínico. El tipo B es producido por anticuerpos circulantes contra el receptor insulínico y puede asociarse con otras manifestaciones de enfermedad autoinmunitaria.

Diabetes lipoatrófica. Es éste un raro síndrome en el cual la DM resistente a la insulina se asocia con una desaparición simétrica extensa o prácticamente completa del tejido adiposo subcutáneo. Se ha relacionado con alteraciones genéticas en el receptor de insulina.

Diabetes inducida por toxinas de las células b. El vacor, un raticida utilizado con frecuencia en Corea en los intentos de suicidio, es citotóxico para los islotes humanos y

puede causar DM tipo I en los supervivientes. La estreptozocina puede inducir diabetes experimental en las ratas, pero rara vez causa diabetes en los seres humanos.

Síntomas y signos

La DM tiene varias formas de presentación iniciales. La DM tipo I se presenta generalmente con hiperglucemia sintomática o CAD. La DM tipo II puede presentarse con hiperglucemia o CHHNC, pero se diagnostica con frecuencia en Pacientes asintomáticos durante una exploración médica de rutina o cuando el Paciente presenta manifestaciones clínicas de una complicación tardía.

Después del comienzo agudo de una DM tipo I suele existir una notable secreción de insulina. Los Pacientes con una DM tipo I pueden disfrutar de un período de luna de miel caracterizado por una larga fase de niveles de glucosa casi normales sin ningún tratamiento.

Hiperglucemia sintomática. Se produce poliuria seguida de polidipsia y pérdida de peso cuando los niveles elevados de glucosa plasmática causan una glucosuria intensa y una diuresis osmótica que conduce a deshidratación. La hiperglucemia puede causar también visión borrosa, fatiga y náuseas y llevar a diversas infecciones fúngicas y bacterianas. En la DM tipo II, la hiperglucemia sintomática puede persistir días o semanas antes de que se busque atención médica; en las mujeres, la DM tipo II con hiperglucemia sintomática suele asociarse con prurito debido a candidiasis vaginal.

Complicaciones tardías. Las complicaciones tardías aparecen tras varios años de hiperglucemia mal controlada. Los niveles de glucosa están aumentados en todas las células, a excepción de donde existe una captación de glucosa mediada por la insulina (sobre todo en el músculo), produciéndose un aumento de la glicosilación y de la actividad de otras vías metabólicas, que puede ser causada por las complicaciones. La mayoría de las complicaciones microvasculares pueden retrasarse, prevenirse o incluso invertirse mediante un control estricto de la glucemia, es decir, consiguiendo niveles de glucosa en ayunas y posprandiales próximos a la normalidad, que se reflejan en concentraciones casi normales de hemoglobina glucosilada (Hb A1C). Una enfermedad microvascular como la aterosclerosis puede producir síntomas de arteriopatía coronaria, claudicación, erosión de la piel e infecciones. Aunque la hiperglucemia puede acelerar la aterosclerosis, los muchos años de hiperinsulinemia que preceden a la aparición de la diabetes (con resistencia a la insulina) pueden representar el principal papel iniciador. Sigue siendo frecuente la amputación de un miembro inferior por vasculopatía periférica grave, claudicación intermitente y gangrena. El antecedente de una **retinopatía** simple (las alteraciones iniciales de la retina que se observan en la exploración oftalmoscópica o en fotografías de la retina) no altera la visión de manera importante, pero puede evolucionar a edema macular o a una retinopatía proliferativa con desprendimiento o hemorragia de la retina, que pueden causar ceguera. Alrededor de un 85% del total de diabéticos desarrollan con el tiempo algún grado de retinopatía (v. Retinopatía diabética, cap. 99).

La **nefropatía** diabética aparece aproximadamente en 1/3 de los Pacientes con DM tipo I y en un porcentaje menor de Pacientes con DM tipo II. En los primeros, la TFG puede aumentar inicialmente con la hiperglucemia. Tras unos 5 años de padecer una DM tipo I puede presentarse una albuminuria clínicamente detectable (≥ 300 mg/l) que no tiene explicación por otra enfermedad del tracto urinario. La albúmina anuncia una disminución progresiva de la TFG con una alta probabilidad de desarrollar una nefropatía de fase terminal en 3 a 20 años (mediana, 10 años). La albuminuria es casi 2,5 veces más alta en los Pacientes con DM tipo I con PA diastólica >90 mm Hg que en los que tienen PA diastólica <70 mm Hg. Por consiguiente, tanto la hiperglucemia como la hipertensión aceleran la evolución a la nefropatía en fase terminal. La nefropatía diabética suele ser asintomática hasta que se desarrolla la nefropatía en fase terminal, pero puede originar un síndrome nefrótico. La albuminuria y la nefropatía pueden prevenirse o retrasarse con el captopril, un inhibidor de la ECA. A la vez que un tratamiento enérgico de la hipertensión evita el deterioro de la función renal, los inhibidores de la ECA han demostrado sumar beneficios sobre otras clases de antihipertensivos. De hecho, los inhibidores de la ECA evitan la proteinuria en diabéticos hipertensos y no hipertensos. Datos recientes indican que esos fármacos también previenen la retinopatía.

La neuropatía diabética se presenta frecuentemente como una **polineuropatía** distal, simétrica, de predominio sensitivo que causa déficit sensitivos que se inician y suelen caracterizarse por una distribución en «calcetines y guantes». La polineuropatía diabética puede causar entumecimiento, hormigueos y parestesias en las extremidades y, con menor frecuencia, dolor e hiperestesia intensa y debilitante de localización profunda. Los reflejos aquileos suelen estar disminuidos o abolidos. Es preciso descartar otras causas de polineuropatía (v. cap. 183). Las **mononeuropatías** dolorosas y agudas que afectan a los pares craneales III, IV y VI, así como a otros nervios, como el femoral, pueden aumentar en semanas o meses, se presentan con mayor frecuencia en los diabéticos de edad avanzada y se atribuyen a infartos nerviosos. La **neuropatía del sistema autónomo** se presenta principalmente en diabéticos con polineuropatía y puede causar hipotensión postural, trastornos de la sudación, impotencia y eyaculación retrógrada en los varones, deterioro de la función vesical, retardo del vaciamiento gástrico (a veces con un síndrome posgastrectomía), disfunción esofágica, estreñimiento o diarrea y diarrea nocturna. La disminución de la frecuencia cardíaca en respuesta a la maniobra de Valsalva, o al pasar a la bipedestación, y la ausencia de variación de la frecuencia cardíaca durante la ventilación profunda son signos de neuropatía autonómica en los diabéticos.

Las **úlceras de los pies y los problemas articulares** son causas importantes de patología en la DM. La principal causa predisponente es la polineuropatía diabética; la denervación sensitiva dificulta la percepción de los traumatismos por causas tan comunes como los zapatos mal ajustados o las piedrecillas. Las alteraciones de la sensibilidad propioceptiva conducen a un modo anormal de soportar el peso y a veces al desarrollo de articulaciones de Charcot.

El riesgo de **infección** por hongos y bacterias aumenta debido a la disminución de la inmunidad celular causada por la hiperglucemia y los déficit circulatorios originados por la hiperglucemia crónica. Son muy frecuentes las infecciones cutáneas periféricas y las aftas orales y vaginales. El proceso inicial puede ser una infección micótica que lleva a lesiones interdigitales, grietas, fisuras y ulceraciones exudativas que facilitan una

invasión bacteriana secundaria. Muchas veces los Pacientes con úlceras de pie infectadas no sienten dolor a causa de la neuropatía y no tienen síntomas sistémicos hasta una fase posterior con una evolución desatendida. Las úlceras profundas, y en especial las úlceras asociadas con algún grado detectable de celulitis, exigen hospitalización inmediata, dado que puede aparecer toxicidad sistémica e incapacidad permanente. Debe descartarse la osteomielitis mediante gammagrafía ósea. El desbridamiento quirúrgico temprano es una parte esencial del tratamiento, pero a veces es imprescindible la amputación.

Diagnóstico

En los Pacientes asintomáticos, la DM se confirma cuando se cumple el criterio diagnóstico para la hiperglucemia en ayunas recomendado por el National Diabetes Data Group (NDDG): concentración de glucosa en plasma (o suero) ≥ 140 mg/dl ($\geq 7,77$ mmol/l) después de una noche en ayunas en dos ocasiones en un adulto o un niño. Recientemente, la American Diabetes Association recomienda que los niveles de glucosa plasmática en ayunas >126 mg/dl ($>6,99$ mmol/l) se consideren diagnósticos de DM.

Una **prueba de tolerancia oral a la glucosa** (PTOG) puede ser útil para diagnosticar la DM tipo II en Pacientes cuya glucosa en ayunas está entre 115 y 140 mg/dl (6,38 y 7,77 mmol/l) y en los que están en una situación clínica que podría tener relación con una DM no diagnosticada (p. ej., polineuropatía, retinopatía). Por otra parte, diversos trastornos distintos de la DM, como el efecto de los fármacos, y el proceso de envejecimiento normal pueden causar anomalías en la PTOG.

El NDDG recomienda también criterios para el diagnóstico del deterioro de la **tolerancia a la glucosa** en los Pacientes que no cumplen los criterios diagnósticos para la DM. Los Pacientes con deterioro de la tolerancia a la glucosa pueden tener un mayor riesgo de hiperglucemia en ayunas o sintomática, pero en muchos casos el trastorno no progresa o remite. En la tabla 13-2 se indican los criterios diagnósticos del NDDG.

TABLA 13-2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL NATIONAL DIABETES DATA GROUP

		Criterios diagnósticos de diabetes mellitus y de deterioro de la tolerancia a la glucosa (Todos los niveles de glucosa plasmática están expresados en mg/dl [mmol/l])				Criterios diagnósticos de diabetes gestacional (PTOG con 100 g)	
Prueba	Normal		Diabetes mellitus		Deterioro de la tolerancia a la glucosa		Glucosa en plasma venoso
	Adulto	Niño	Adulto	Niño	Adulto	Niño	
mg/dl							En ayunas ≥ 105 [5,83 mmol/l]
GPA	<115 [6,38]	<130 [7,22]	$\geq 140^*$ [7,77]	≥ 140 [7,77]	115-139 [6,38-7,71]	130-139 [7,22-7,71]	1 h ≥ 190 mg/dl [10,54 mmol/l]
PTOG	<140 [7,77]	<140 [7,77]	≥ 200 [11,1]	≥ 200 [11,1]	140-199 [7,77-11,04]	140-199 [7,77-11,04]	2 h ≥ 165 mg/dl [9,16 mmol/l] 3 h ≥ 145 mg/dl [8,05 mmol/l]

*Recientemente, la American Diabetes Association recomendó que a los pacientes con niveles de glucosa plasmática en ayunas >126 mg/dl ($>6,99$ mmol/l) se les diagnosticase diabetes mellitus.

PTOG: prueba de tolerancia a la glucosa oral (al menos 2 niveles); GPA: glucosa plasmática en ayunas. De Harris M, y cols., para el National Diabetes Data Group: «Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance». Diabetes Association, Inc.; reimpresso con autorización.

Tratamiento

Consideraciones generales. El ensayo clínico sobre la DMID Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) confirmó que la hiperglucemia es responsable de la mayoría de las complicaciones microvasculares de la diabetes a largo plazo. Demostró una proporcionalidad lineal entre los niveles de HbA_{1C} (v. más adelante) y la frecuencia con que se desarrollan las complicaciones. Otros estudios han sugerido que una HbA_{1C} <8% es el umbral por debajo del cual pueden evitarse la mayor parte de las complicaciones. Por tanto, el tratamiento para la DM tipo I debe tender a intensificar el control metabólico para reducir la HbA_{1C} y a evitar al mismo tiempo los episodios hipoglucémicos. Por lo demás, el tratamiento tiene que ser individualizado y debe modificarse cuando las circunstancias hagan inaceptable cualquier riesgo de hipoglucemia (p. ej., en Pacientes con una esperanza de vida corta y en los que padecen una enfermedad cerebrovascular o cardíaca) o cuando el Paciente presenta un mayor riesgo de hipoglucemia (p. ej., en los Pacientes indisciplinados o que padecen una neuropatía del sistema nervioso autónomo).

La **dieta** para conseguir una reducción de peso es de gran importancia en Pacientes con sobrepeso con DM tipo II. Si no se logra una mejoría de la hiperglucemia mediante la dieta, debe iniciarse una prueba con un fármaco oral.

La **educación del Paciente**, junto con la dieta y el ejercicio, es esencial para asegurar la eficacia del tratamiento prescrito, para identificar los signos que exigen buscar atención médica inmediata y para cuidar adecuadamente los pies. En **cada visita médica** debe valorarse al Paciente en busca de síntomas o signos de complicaciones, incluyendo una revisión de los pies y los pulsos periféricos y la sensibilidad en pies y piernas, y una prueba de albuminuria. La evaluación periódica de laboratorio incluye un perfil lipídico, niveles de BUN y creatinina en suero, ECG y una evaluación oftalmológica completa anual (v. Retinopatía diabética, cap. 99).

Dado que los diabéticos tienen un aumento de riesgo de insuficiencia renal aguda, las exploraciones radiológicas que requieren la inyección i.v. de medios de contraste deben llevarse a cabo sólo si son absolutamente imprescindibles y sólo si el Paciente está bien hidratado.

La hipercolesterolemia o la hipertensión aumentan los riesgos de complicaciones tardías específicas y requieren atención especial y un tratamiento adecuado (v. caps. 15 y 199). Aunque los bloqueantes b-adrenérgicos (p. ej., el propranolol) se pueden utilizar inocuamente en la mayoría de los diabéticos, estos fármacos pueden enmascarar los síntomas b-adrenérgicos de la hipoglucemia inducida por la insulina y pueden dificultar la respuesta contrarreguladora normal. Por ello, los inhibidores de la ECA y los antagonistas del calcio suelen ser los fármacos de elección.

Monitorización de la glucosa plasmática. Todos los Pacientes deben aprender a vigilar la glucosa por sí mismos, y a los Pacientes en tratamiento insulínico se les debe enseñar a ajustar sus dosis de insulina en consecuencia. Los niveles de glucosa pueden explorarse con analizadores domésticos de uso fácil que utilizan una gota de sangre del pulpejo de un dedo. Para obtener la muestra de sangre del extremo del dedo se recomienda una lanceta accionada por un resorte. La frecuencia de la determinación se decide individualmente. Los Pacientes diabéticos en tratamiento insulínico teóricamente deben medir su glucosa plasmática diariamente antes de las comidas, 1 o 2 h después de comer y al acostarse. Sin embargo, en la práctica pueden obtenerse de dos a cuatro

medidas al día en momentos diferentes, de modo que pueda hacerse una valoración global aproximadamente tras una semana de tratamiento.

La mayoría de los médicos determinan periódicamente la **hemoglobina glucosilada (HbA_{1C})** para valorar el control de la glucosa plasmática durante el mes a los 3 meses precedentes. La HbA_{1C} es el producto estable de la glucosilación no enzimática de la cadena b de la hemoglobina por la glucosa plasmática y se forma a velocidades que aumentan con los niveles crecientes de glucosa plasmática. En la mayoría de los laboratorios, el nivel normal de HbA_{1C} está alrededor del 6%; en los diabéticos poco controlados el nivel oscila entre el 9 y el 12%. La HbA_{1C} no es una prueba específica para diagnosticar la diabetes; sin embargo, una HbA_{1C} elevada suele indicar la existencia de diabetes.

Otra prueba es el nivel de **fructosamina**. La fructosamina se forma mediante una reacción química de la glucosa con las proteínas plasmáticas y refleja el control de la glucosa en un período previo de 1 a 3 sem. Por consiguiente, esta determinación puede señalar un cambio en el control antes que la HbA_{1C} y suele ser de utilidad cuando se aplica un tratamiento intensivo y en ensayos clínicos de corta duración.

A los Pacientes con DM tipo I se les debe enseñar a realizar la **prueba de cuerpos cetónicos en orina** con las tiras reactivas disponibles en el mercado y recomendarles su empleo siempre que aparezcan síntomas de resfriado, gripe u otra afección intercurrente, náuseas, vómitos o dolor abdominal, poliuria o si encuentran un nivel de glucosa plasmática inesperadamente alto en la automonitorización. Se recomiendan las pruebas de cuerpos cetónicos en todas las muestras de orina de los Pacientes con DM tipo I que presenten fluctuaciones intensas, rápidas y persistentes en su grado de hiperglucemia.

Insulina. Se suele preferir la insulina humana al iniciar el tratamiento insulínico porque es menos antigénica que las variedades obtenidas de animales (v. también el comentario sobre la resistencia a la insulina, más adelante). No obstante, en la mayoría de los Pacientes en tratamiento insulínico, incluidos los que reciben preparados de insulina humana, aparecen niveles detectables de anticuerpos a la insulina, por lo general muy bajos.

La insulina se suministra generalmente en preparados que contienen 100 U/ml (insulina 100 U) y se inyecta por vía s.c. con jeringas de insulina desechables. Los Pacientes que se inyectan dosis £50 U prefieren generalmente las jeringas de 1/2 ml porque su lectura es más fácil y facilitan la medida exacta de dosis más pequeñas. Un dispositivo para inyectar múltiples dosis de insulina, llamado comúnmente «pluma» o «bolígrafo» de insulina, está diseñado para utilizar un cartucho que contiene las dosis para varios días. La insulina debe conservarse refrigerada, pero nunca congelada; no obstante, la mayoría de los preparados de insulina son estables a temperatura ambiente durante meses, lo que facilita su uso en el trabajo y en los viajes.

Los preparados de insulina se clasifican como de acción corta (acción rápida), acción intermedia o acción prolongada. En la tabla 13-3 se indican los datos habituales del comienzo de la acción, el momento de acción máxima y la duración de la acción de los preparados de uso corriente; estos datos deben utilizarse sólo como orientaciones aproximadas, porque existe una variación considerable entre las distintas personas y con

diferentes dosis del mismo preparado en el mismo Paciente. El factor esencial que determina el comienzo y la duración de la acción de un preparado de insulina es la velocidad de absorción de la insulina a partir del lugar de inyección.

TABLA 13-3. EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LA ACCIÓN DE LOS PREPARADOS DE INSULINA

Preparado de insulina	Comienzo de la acción [†]	Acción máxima (h)	Duración de la acción (h)
Regular de acción rápida	15-30 min	2-4	6-8
Semilente de acción rápida (suspensión inmediata de insulina-cinc)	1 ^{1/2} -2 h	4-6	10-16
Acción intermedia (NPH y Lente)	1-3 h	6-12	18-26
Acción prolongada (Ultralente y PZI)	4-8 h	14-24	28-36

[†]La extrema variabilidad entre pacientes explica los amplios márgenes indicados.

^{††}Inyección subcutánea.

NPH: neutral protamina Hagedorn, PZI: insulina protamina-cinc.

Las insulinas de acción rápida son: la insulina regular, que es un preparado de cristales de insulina-cinc suspendidos en solución; la insulina regular es la única preparación de insulina que puede administrarse i.v. La insulina Lispro, una forma de insulina regular que está preparada mediante ingeniería genética con la sustitución de un aminoácido, proporciona una absorción más rápida de la insulina y por ello puede administrarse con el alimento. La insulina Semilente es una insulina de acción rápida ligeramente más lenta, que contiene microcristales de insulina-cinc en un tampón de acetato. Insulinas de acción intermedia son la neutra protamina Hagedorn, que contiene una mezcla estequiométrica de insulina regular e insulina protamina-cinc, y la insulina Lente, que contiene un 30% de insulina Semilente y un 70% de insulina Ultralente en un tampón de acetato. La insulina protamina-cinc contiene insulina que está cargada negativamente, combinada con un exceso de protamina de esperma de pescado cargada positivamente. La insulina Ultralente contiene grandes cristales de cinc e insulina en un tampón de acetato.

Las **mezclas de preparados insulínicos** con diferentes comienzos y duraciones de la acción se administran casi siempre en una sola inyección extrayendo dosis medidas de dos preparados en la misma jeringa inmediatamente antes del uso. Los fabricantes recomiendan que la Semilente se mezcle sólo con Lente o Ultralente para mantener la misma solución tampón. Sin embargo, con frecuencia se extraen dosis individuales de insulina regular e insulina neutra protamina Hagedorn o insulina Lente en la misma jeringa para combinar insulina de acción rápida y de acción intermedia en una sola inyección. También se dispone de un preparado que contiene una mezcla con un 70% de insulina neutra protamina Hagedorn y 30% de insulina regular humana semisintética (Novolin 70/30 o Humulina 70/30), pero su proporción fija de insulina de acción intermedia y de acción rápida puede limitar su uso. La insulina protamina-cinc debe inyectarse siempre por separado, ya que contiene un exceso de protamina.

Iniciación del tratamiento insulínico en los adultos. En el ensayo clínico DCCT, los Pacientes con DM tipo I recibieron una dosis total media de unas 40 U de insulina al día. Dado que los Pacientes con DM tipo II son resistentes a la insulina, necesitan cantidades mayores. Así, los que tienen una intensa hiperglucemia y son obesos pueden empezar con unas 40 U de insulina al día. La dosis total diaria inicial puede dividirse de modo que 1/2 se administre antes del desayuno, 1/4 antes de cenar y 1/4 al acostarse. Debido a la intensa resistencia a la insulina, los Pacientes con DM tipo II pueden necesitar el doble de esa dosis y a menudo más. Después de elegir la dosis inicial, los

ajustes de las cantidades, tipos de insulina y ritmo temporal se hacen en función de las determinaciones de la glucosa plasmática. Se ajusta la dosis para mantener la glucosa plasmática preprandial entre 80 y 150 mg/dl (4,44 y 8,33 m mol/l). Los incrementos de la dosis de insulina se restringen generalmente a un 10% cada vez y los efectos se valoran a lo largo de unos 3 d antes de hacer cualquier nuevo incremento. Si existe amenaza de hipoglucemia están indicados ajustes más rápidos de la insulina regular.

Inicio del tratamiento insulínico en los niños. Los niños que en una fase temprana de la DM tipo I presentan una hiperglucemia moderada pero sin cetonuria o acidosis pueden comenzar con una sola inyección subcutánea diaria de 0,3 a 0,5 U/kg de insulina de acción intermedia sola. Los niños que presentan hiperglucemia y cetonuria pero no están en acidosis o deshidratados pueden comenzar con 0,5 a 0,7 U/kg de insulina de acción intermedia y ser suplementados después con inyecciones subcutáneas de 0,1 U/kg de insulina regular a intervalos de 4 a 6 h. Las dosis de insulina suelen ajustarse para mantener niveles de glucosa plasmática preprandiales entre 80 y 150 mg/dl (4,44 y 8,33 m mol/l) o a veces entre 80 y 120 mg/dl (4,44 y 6,66 m mol/l).

Pautas de insulina. El objetivo del tratamiento insulínico es controlar las oleadas hiperglucémicas después de las comidas y proporcionar los niveles basales que sostienen el metabolismo normal de la glucosa. Es preciso que las pautas sean siempre individualizadas, y algunos diabéticos llegarán a conseguir un control estricto con pautas sumamente personalizadas. El enfoque debe incluir en todo caso:

1. Insulina de acción intermedia al acostarse. Esto ayuda a controlar la producción de glucosa hepática nocturna. Empezar el día con niveles matutinos de glucosa más bajos mejorará la tolerancia a la glucosa a lo largo de todo el día. La insulina al acostarse se asocia con una menor ganancia de peso que la insulina sola durante el día. La insulina al acostarse es también una forma razonable de iniciar el tratamiento insulínico en Pacientes con DM tipo II que no están controlados sólo con fármacos orales.

2. Insulina mixta antes del desayuno. Suele realizarse una mezcla aproximada de un 30% de insulina de acción rápida y un 70% de insulina de acción intermedia. La mayoría de los Pacientes tendrán necesidad aproximadamente de la mitad de la dosis diaria de insulina antes de desayunar.

3. Insulina regular antes de comida y cena. Para obtener un control estricto, la insulina suplementaria de acción rápida debe administrarse antes de las comidas. En el caso de la insulina regular o la Semilente, la dosis debe administrarse de 15 a 30 min antes de la comida, y con una comida en el caso de la Lispro.

Múltiples inyecciones subcutáneas de insulina. Están destinadas para mantener niveles de glucosa plasmática normales o casi normales a lo largo de todo el día en Pacientes con DM tipo II. Esta clase de tratamiento puede aumentar los riesgos de episodios frecuentes y graves de hipoglucemia. Los Pacientes deben estar muy motivados, conocer la DM, estar informados de las dudas sobre riesgos y beneficios, ser capaces de automonitorizarse la glucosa y ser supervisados por un médico experto en su utilización.

En una pauta típica de inyecciones de insulina subcutáneas múltiples, en torno al 25% de la dosis diaria total se administra en forma de insulina de acción intermedia al acostarse, con dosis adicionales de insulina de acción rápida administradas antes de cada comida (una pauta de 4 dosis). Los Pacientes con DM tipo I pueden necesitar insulina de acción intermedia o prolongada por la mañana para dar cobertura a lo largo del día. El Paciente ajusta la dosis diaria en función de la automonitorización de la glucosa antes de cada comida y al acostarse; el nivel de glucosa plasmática entre las 2 y las 4 de la madrugada se valora al menos una vez a la semana.

Infusión continua de insulina subcutánea. Esta modalidad de tratamiento insulínico intensivo en Pacientes con DM tipo I emplea una pequeña bomba de infusión alimentada con pilas que suministra una infusión subcutánea continua de insulina de acción rápida por medio de una pequeña aguja, introducida generalmente en la pared abdominal. La bomba se programa para infundir insulina a un ritmo basal seleccionado, suplementado por aumentos de infusión manuales o programados antes de cada comida. El Paciente mide los niveles de glucosa varias veces al día para ajustar la dosis. El control alcanzable con este método es superior al que se obtiene con inyecciones múltiples. En el tratamiento con una bomba los episodios hipoglucémicos son frecuentes, especialmente mientras se establece el control metabólico. Sin embargo, una vez establecido éste, las bombas no se asocian con hipoglucemia más que las inyecciones múltiples. Los implantes de bombas y el suministro de insulina experimentales al sistema portal han demostrado ser superiores. Sin embargo, la aguja permanente aumenta el riesgo de infecciones en los lugares en que se coloca.

Tratamiento insulínico de la diabetes inestable. Los diabéticos inestables son Pacientes con una DM tipo I que presentan oscilaciones rápidas y frecuentes de los niveles de glucosa sin causa aparente.

La diabetes inestable es muy frecuente en Pacientes sin capacidad de secreción de insulina residual. Los procesos metabólicos por medio de los cuales la insulina influye sobre los niveles plasmáticos de glucosa, ácidos grasos libres unidos a albúmina y cuerpos cetónicos están regulados normalmente por desplazamientos del equilibrio entre los efectos de la insulina y los efectos antagónicos del glucagón (en el hígado) y el sistema nervioso autónomo adrenérgico. Estos mecanismos contrarreguladores están regulados independientemente y se activan normalmente durante el ayuno, el ejercicio y otros estados que requieren protección contra la hipoglucemia. Las dosis de insulina tienen que ser suficientes para hacer frente a un súbito aumento de los mecanismos contrarreguladores y para evitar el rápido desarrollo de hiperglucemia e hiperketonemia sintomáticas, pero esto produce muchas veces excesos transitorios de la insulina plasmática.

Muchos de estos Pacientes mejoran cuando cambian a una pauta modificada de insulina con inyecciones subcutáneas múltiples, que proporciona la mayor parte de la insulina diaria en forma de insulina de acción rápida en dosis diarias ajustadas antes de cada comida, con algo de insulina de acción intermedia por la mañana, antes de la cena o al acostarse. La finalidad no es mantener el nivel diurno de glucosa plasmática en el intervalo normal o casi normal, sino estabilizar las fluctuaciones en un intervalo que evite la hiperglucemia o la hipoglucemia sintomática.

Complicaciones del tratamiento insulínico. La hipoglucemia (v. más adelante) puede presentarse por un error al dosificar la insulina, una comida ligera u omitida o un ejercicio no planeado (se enseña generalmente a los Pacientes a reducir su dosis de insulina o a aumentar su ingesta de hidratos de carbono antes de un ejercicio programado). Se enseña a los Pacientes a identificar los síntomas de hipoglucemia, que suelen responder con rapidez a la ingestión de azúcar. Todos los diabéticos deben llevar consigo caramelos, terrones de azúcar o tabletas de glucosa. Una tarjeta, un brazalete o un collar de identificación indicativos de que el Paciente es un diabético tratado con insulina ayudan a identificar la hipoglucemia en las urgencias. Los familiares próximos deben saber cómo administrar glucagón con un dispositivo de inyección fácil de usar. El personal médico de urgencias, tras confirmar la hipoglucemia con un glucómetro, debe iniciar el tratamiento con una inyección única rápida (bolo) de 25 ml de solución de glucosa al 50% seguida de infusión i.v. continua de glucosa.

El **fenómeno del alba** describe la tendencia normal de la glucosa plasmática a aumentar en las primeras horas de la mañana, antes del desayuno; la tendencia suele ser exagerada en Pacientes con DM tipo I y en algunos Pacientes con DM tipo II. Los niveles de glucosa en ayunas se elevan por un aumento de la producción hepática de glucosa, el cual puede ser secundario a la oleada de hormona de crecimiento que se produce a medianoche. En algunos Pacientes con DM tipo I, la hipoglucemia nocturna puede ir seguida por un notable aumento de la glucosa plasmática en ayunas con una elevación en plasma de los cuerpos cetónicos (**fenómeno de Somogyi**). Por tanto, el fenómeno del alba y el fenómeno de Somogyi se caracterizan por hipoglucemia matutina, pero el último se debe a una hiperglucemia de rebote (contrarregulación). La frecuencia con que ocurre realmente el fenómeno de Somogyi es objeto de discusión. Cuando se sospecha su existencia, el Paciente debe despertarse entre las 2 y las 4 de la madrugada para monitorizar los niveles de glucemia. Si se administra insulina de acción intermedia al acostarse, suele ser posible evitar los fenómenos del alba y de Somogyi.

Las **reacciones alérgicas locales** en el lugar de las inyecciones de insulina son menos frecuentes con las insulinas porcina y humana purificadas. Estas reacciones pueden producir dolor y quemazón inmediatos, seguidos tras varias horas de eritema, prurito e induración locales, persistiendo esta última a veces durante días. La mayoría de las reacciones desaparecen espontáneamente después de semanas de inyección continuada de insulina y no necesitan ningún tratamiento específico, aunque a veces se utilizan antihistamínicos.

La **alergia generalizada a la insulina** (por lo general a la molécula de insulina) es rara, pero puede presentarse cuando se interrumpe el tratamiento y se reinicia tras un plazo de meses o años. Estas reacciones pueden producirse con cualquier tipo de insulina, incluso con la insulina humana biosintética. Los síntomas suelen aparecer poco después de una inyección y pueden consistir en urticaria, angioedema, prurito, broncospasmo y, en algunos casos, colapso circulatorio. Puede bastar un tratamiento con antihistamínicos, aunque a veces se necesita utilizar adrenalina y corticosteroides por vía i.v. Si es preciso continuar con el tratamiento insulínico después de estabilizarse la situación del Paciente, deben llevarse a cabo pruebas cutáneas con un conjunto de preparados de insulina purificados y una desensibilización realizada por un médico experimentado.

La **resistencia a la insulina** es un aumento de las necesidades de insulina $^{3}200$ U/d y se asocia con aumentos notables de la capacidad de unión de la insulina plasmática. La mayoría de los Pacientes tratados con insulina durante $^{3}6$ meses desarrollan anticuerpos a la insulina. La antigenicidad relativa de los preparados de insulina purificados es bovina > porcina > humana, pero los factores genéticos influyen también sobre la respuesta individual. Los anticuerpos fijadores de insulina circulantes pueden modificar la farmacocinética de la insulina libre, pero el tratamiento no suele verse afectado desfavorablemente. En los Pacientes con resistencia a la insulina, el cambio a una insulina purificada porcina o humana puede reducir las necesidades. La remisión puede ser espontánea, o puede ser inducida en algunos Pacientes con DM tipo II que pueden interrumpir el tratamiento insulínico durante 1 a 3 meses. La prednisona puede reducir las necesidades de insulina en el plazo de 2 sem; el tratamiento suele iniciarse con unos 30 mg 2 veces al día y se reduce progresivamente a medida que disminuyen las necesidades.

La **atrofia o la hipertrofia de la grasa local** en los lugares de inyección es relativamente rara y suele mejorar al cambiar a insulina humana e inyectarla directamente en el área afectada. No se necesita ningún tratamiento específico de la hipertrofia grasa local, pero los lugares de inyección deben cambiarse en forma rotatoria.

Fármacos antidiabéticos orales. Estos fármacos se utilizan en la DM tipo II, pero no en la DM tipo I, porque en ese tipo de Pacientes no pueden prevenir la hiperglucemia sintomática ni la CAD. Los fármacos hipoglucemiantes orales son las sulfonilureas. Los fármacos antihiperglucémicos son las biguanidas, los inhibidores de la α -glucosidasa y los sensibilizadores a insulina (tiazolidindionas [«glitazonas»]). En la tabla 13-4 se exponen las características de los fármacos antidiabéticos orales.

TABLA 13-4. CARACTERÍSTICAS DE LA SULFONILUREA Y FÁRMACOS ANTIHIPERGLUCÉMICOS

Nombre genérico	Intervalo de dosis diaria (mg)	Duración de la acción (h)	Comentarios
Fármacos con sulfonilurea	500-3.000	6-12	Se aplica como monoterapia o en tratamiento de combinación, junto con otros agentes orales e insulina. Tiene riesgo de hipoglucemia.
Tolbutamida	100-750	60	
Clorpropamida	250-1.500	12-24	
Acetohexamida	100-1.000	12-24	
Tolazamida	2,5-40	12-24	
Gliburida	1,25-20	24	
Glipizida	2-8	24	
Glimepirida	1,5-6	24	
Gliburida micronizada	5-20	24	
Glipizida-GITS			
Fármacos antihiperglucémicos	500-2.550 repartidos en las comidas	6-10	Se administra como monoterapia o en tratamiento de combinación con sulfonilurea. Contraindicada en enfermedades renales y hepáticas y cuando existe riesgo de acidosis láctica.
Metformina			
Acarbosa	75-300 repartidos en las comidas	6-10	Se administra como monoterapia o en tratamiento de combinación con sulfonilurea, para disminuir los niveles posprandiales de glucosa en plasma. Son frecuentes los efectos secundarios GI.
Troglitazona	200-900 una vez al día	24	Sólo se administra en tratamiento de combinación con insulina. Puede producirse hepatotoxicidad grave.
Repaglinida	0,5-4 en las comidas, hasta 16 mg/	Vida media de eliminación * 1 h	Se administra como monoterapia. Eliminación principalmente fecal (<0,2% se excreta sin cambios por el riñón).

Sulfonilureas. Las sulfonilureas reducen la glucosa plasmática fundamentalmente estimulando la secreción de insulina. Los efectos secundarios al potenciar la sensibilidad a la insulina periférica y hepática pueden ser debidos a una disminución de la toxicidad de la glucosa y también del aclaramiento de la insulina. Las sulfonilureas difieren en la potencia y la duración de su acción (v. tabla 13-4). Todas las sulfonilureas son metabolizadas en el hígado, pero sólo la tolbutamida y la tolazamida son inactivadas exclusivamente por el hígado. Alrededor del 30% de la clorpropamida se excreta normalmente en la orina, y el principal metabolito hepático de acetohexamida es sumamente activo y se excreta en la orina; ambos fármacos conllevan un aumento de riesgo de hipoglucemia prolongada en Pacientes con deterioro de la función renal y en los ancianos. Las sulfonilureas de 2.^a generación (como glipizida y gliburida) son unas 100 veces más potentes que las de 1.^a generación, se absorben con rapidez y se metabolizan sobre todo en el hígado. Clínicamente, las sulfonilureas de 2.^a generación son similares en eficacia.

Las **reacciones alérgicas y otros efectos secundarios** (p. ej., ictericia colestática) son relativamente infrecuentes. La acetohexamida puede utilizarse en los Pacientes alérgicos a otras sulfonilureas. La clorpropamida y la acetohexamida no deben utilizarse en Pacientes con deterioro de la función renal. Además, la clorpropamida no debe utilizarse en Pacientes ancianos, porque puede potenciar la acción de la hormona antidiurética, llevando a menudo a un deterioro del estado mental, el cual, en un Paciente anciano, no suele identificarse como un efecto inducido por fármacos.

Para el tratamiento inicial muchos especialistas prefieren las sulfonilureas de acción más corta, y la mayoría no recomiendan utilizar una combinación de sulfonilureas

diferentes. El tratamiento se inicia a una dosis baja, que se ajusta después de varios días hasta que se obtiene una respuesta satisfactoria o se ha alcanzado la dosis máxima recomendada. Alrededor de un 10 a un 20% de los Pacientes no responden a un ensayo de tratamiento (fracasos primarios), y es frecuente que los Pacientes que no responden a una sulfonilurea no respondan tampoco a otras. De los Pacientes que responden al principio, un 5 a un 10% al año experimentan fracasos secundarios. En estos casos puede añadirse insulina al tratamiento con sulfonilurea.

La hipoglucemia es la complicación más importante del tratamiento con sulfonilureas. La hipoglucemia puede aparecer en Pacientes tratados con cualquiera de las sulfonilureas, pero se presenta con mayor frecuencia con las de acción prolongada (gliburida, clorpropamida). La hipoglucemia inducida por las sulfonilureas puede ser grave y persistir, o recurrir durante días después de interrumpir el tratamiento, incluso cuando aparece en Pacientes tratados con tolbutamida, cuya duración de acción habitual es de 6 a 12 h. Recientemente se ha descrito una tasa de mortalidad del 4,3% en Pacientes hospitalizados con hipoglucemia inducida por sulfonilureas. Por tanto, todos los Pacientes tratados con sulfonilureas que presentan una hipoglucemia deben ser hospitalizados porque, incluso si responden rápidamente al tratamiento inicial de la hipoglucemia, tienen que ser estrictamente monitorizados durante 2 o 3 d. La mayoría de estos Pacientes pueden no necesitar más el tratamiento con sulfonilureas.

Fármacos antihiperoglucémicos. La metformina (una **biguanida**) se ha utilizado como tratamiento principal en Pacientes con DM tipo II durante más de 30 años en la mayor parte del mundo. Ha sido aprobada recientemente para su uso en Estados Unidos. Actúa reduciendo la producción de insulina por el hígado y puede incrementar la sensibilidad a la insulina en los Pacientes que pierden peso. Es igualmente eficaz que una sulfonilurea como monoterapia (cuando se emplea sola rara vez causa hipoglucemia) y se comporta sinérgicamente en el tratamiento combinado con sulfonilureas. La metformina estimula también la pérdida de peso y reduce los niveles de lípidos. A diferencia de la fenformina, la metformina rara vez causa una acidosis láctica grave. Los efectos secundarios GI son frecuentes, pero a menudo pasajeros, y pueden prevenirse si el fármaco se toma con las comidas y si la dosis se aumenta gradualmente (en 500 mg/sem hasta 2,5 g). La metformina está contraindicada en los Pacientes con nefropatías y hepatopatías o alcoholismo. También está contraindicada para los Pacientes con acidosis láctica, y en la mayoría de los casos debe restringirse durante la hospitalización de los casos agudos.

La acarbosa es un **inhibidor de la α -glucosidasa** que inhibe competitivamente la hidrólisis de los oligosacáridos y monosacáridos. Esto retarda la digestión de los hidratos de carbono y la subsiguiente absorción en el intestino delgado, produciéndose una menor elevación posprandial de los niveles de glucemia. Dado que este mecanismo de acción difiere del de otros hipoglucemiantes orales, puede emplearse en el tratamiento combinado con otros agentes orales. Los efectos secundarios GI son muy frecuentes, pero suelen ser pasajeros. Hay que tomar el fármaco con las comidas, y la dosis debe aumentarse gradualmente desde 25 mg hasta 50 a 100 mg en cada comida.

Las **tiazolidindionas** son fármacos sensibilizadores a la insulina que mejoran la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético e inhiben la producción de la glucosa hepática. El único fármaco de esta clase disponible en Estados Unidos es la troglitazona. Ha sido aprobada recientemente para su empleo en el tratamiento de

Pacientes con DM tipo II que precisan insulina y tiene efectos moderados en la reducción de los niveles plasmáticos de glucosa y triglicéridos. Este fármaco se administra una vez al día y tiene una hepatotoxicidad posiblemente intrínseca. Se debe informar a los Pacientes que disminuyan su dosis diaria de insulina al iniciar el tratamiento.

Tratamiento dietético. En los **diabéticos tratados con insulina**, el tratamiento dietético se dirige a limitar las variaciones en el ritmo temporal, las cantidades y la composición de las comidas que podrían hacer inadecuada la pauta de insulina y dar lugar a hipoglucemia o a una hiperglucemia posprandial intensa. Todos los Pacientes tratados con insulina necesitan un tratamiento dietético detallado que incluya la prescripción de la ingesta calórica diaria total, orientación sobre las proporciones de hidratos de carbono, grasas y proteínas en sus dietas e instrucciones sobre cómo distribuir las calorías entre las distintas comidas y refrigerios. Un dietista profesional puede dar forma al plan dietético y enseñar al Paciente a cubrir sus necesidades individuales. La flexibilidad, no obstante, ayuda a mantener la motivación del Paciente.

Existen publicaciones de la American Diabetes Association y de otras fuentes para la planificación de la dieta y la educación de los Pacientes. Las listas intercambiables que proporcionan información sobre el contenido de hidratos de carbono, grasas, proteínas y calorías de las raciones individuales se emplean para traducir la prescripción dietética en un plan de alimentación, el cual debe contener alimentos que gusten al Paciente, siempre que no exista un motivo específico para excluir un alimento concreto. Los alimentos con valores de intercambio similares (es decir, calorías y contenidos similares de hidratos de carbono, proteínas y grasas) pueden tener efectos diferentes sobre la hiperglucemia posprandial en todos los diabéticos. No obstante, las listas de intercambio son útiles para reducir la variación en la cantidad y la composición de los desayunos, almuerzos, cenas y refrigerios habituales del Paciente.

En los **Pacientes con DM tipo II obesos**, los objetivos del tratamiento dietético son perder peso y controlar la hiperglucemia. La dieta debe satisfacer las necesidades mínimas diarias de proteínas (0,9 g/kg) y estar diseñada para inducir una pérdida de peso gradual y sostenida (alrededor de 1 kg/sem) hasta alcanzar y mantener el peso corporal ideal. Un dietista puede colaborar en el desarrollo de una dieta que vaya a seguir el Paciente. Aumentar la actividad física en los Pacientes con DM tipo II obesos y sedentarios es deseable y puede reducir con el tiempo la resistencia a la insulina. Los diabéticos con hipertensión deben tratarse con inhibidores de la ECA, los cuales han demostrado ser más protectores frente a la arteriopatía coronaria que los bloqueantes del canal de Ca.

Tratamiento de la diabetes durante la hospitalización. Los Pacientes diabéticos ingresados en hospitales tienen comúnmente enfermedades que agravan la hiperglucemia, por ejemplo una infección o una arteriopatía coronaria. El reposo en cama y una dieta regular también pueden agravar la hiperglucemia. A la inversa, si el Paciente padece anorexia o tiene vómitos, o si la ingesta de alimento es reducida, la continuación de los fármacos puede producir hipoglucemia. El cálculo tradicional de las necesidades de insulina con una regla deslizante no debe ser la única intervención, porque es más bien reactiva que proactiva en la corrección de la hiperglucemia. También puede ser empleado incorrectamente cuando la hiperglucemia refleja la gluconeogénesis hepática en respuesta a una hipoglucemia no corregida previamente.

Los Pacientes con DM tipo II que están hospitalizados suelen encontrarse bien sin ningún cambio en los fármacos. Los fármacos hipoglucemiantes pueden interrumpirse durante una afección aguda asociada con disminución de la ingesta de alimento o una que tenga tendencia a causar hipoglucemia. Puede añadirse insulina si los niveles plasmáticos de glucosa continúan siendo altos.

En los Pacientes con DM tipo I, la insulina (NPH o Lente) debe seguir administrándose a un 50 a 70% de la dosis diaria fraccionada en dos o tres veces. La insulina regular suplementaria puede administrarse con arreglo a la escala deslizante. En Pacientes que reciben nutrición parenteral total o parcial, la hiperglucemia se debe tratar con una infusión de insulina i.v. continua o con dosis fraccionadas de insulina de acción intermedia. La glucemia debe medirse cuatro veces al día antes de las comidas.

Control de los diabéticos durante las intervenciones quirúrgicas. Las intervenciones quirúrgicas (incluidos el estrés emocional previo, los efectos de la anestesia general y el traumatismo de la intervención) pueden aumentar notablemente la glucosa plasmática en los diabéticos e inducir CAD en los Pacientes con DM tipo I. En los Pacientes que reciben normalmente una o dos inyecciones diarias de insulina, puede administrarse 1/3 a 1/2 de la dosis matutina habitual en la mañana anterior a la operación e iniciar una infusión i.v. de glucosa al 5%, ya sea en solución de cloruro sódico al 0,9% o bien en agua a un ritmo de 1 litro (50 g de glucosa) a lo largo de 6 a 8 h. Tras la operación se comprueban la glucosa y los cuerpos cetónicos en el plasma. A no ser que esté indicado un cambio en la dosis, se repite la dosis preoperatoria de insulina cuando el Paciente se haya recuperado de la anestesia y se continúa con la infusión de glucosa. La glucosa y los cuerpos cetónicos plasmáticos se monitorizan a intervalos de 2 a 4 h y se administra insulina regular cada 4 a 6 h según las necesidades para mantener un nivel de glucosa plasmática entre 100 y 250 mg/dl (5,55 y 13,88 mmol/l). Esta pauta se mantiene hasta que el Paciente pueda reanudar las tomas orales y una pauta de 1 o 2 dosis de insulina.

Algunos médicos prefieren no administrar la insulina subcutánea el día de la operación y añadir de 6 a 10 U de insulina regular a 1 litro de glucosa al 5% en solución de cloruro sódico al 0,9% o en agua e infundirla inicialmente a un ritmo de 150 ml/h en la mañana de la operación según el nivel de glucosa plasmática. Esta pauta se mantiene a lo largo de la recuperación, ajustando la insulina en función de los niveles plasmáticos de glucosa obtenidos posteriormente en la sala de recuperación a intervalos de 2 a 4 h.

La insulina no es necesaria en los diabéticos que han mantenido un nivel de glucosa plasmática satisfactorio con la dieta sola o en combinación con una sulfonilurea antes de la operación. Las sulfonilureas deben suspenderse de 2 a 4 d antes de la operación, y debe medirse la glucosa plasmática antes y después de la operación y cada 6 h mientras los Pacientes reciban líquidos por vía i.v.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Acidosis metabólica por acumulación de cuerpos cetónicos debida a niveles de insulina intensamente disminuidos.

La cetoacidosis diabética (CAD) se debe a una disponibilidad de insulina claramente deficiente, que causa una transición desde la oxidación y el metabolismo de la glucosa a la oxidación y el metabolismo de los lípidos (v. más adelante). En los Pacientes con DM tipo I, la CAD es desencadenada comúnmente por una omisión del tratamiento insulínico o una infección aguda, un traumatismo o un infarto que hacen insuficiente el tratamiento insulínico habitual. Aunque los Pacientes con DM tipo II tienen raras veces CAD, muchos de ellos pueden tener formación de cuerpos cetónicos y acidosis (habitualmente leve) causados por una disminución de la ingesta de alimento y una notable disminución de la secreción de insulina debida a la hiperglucemia intensa y crónica (toxicidad de la glucosa). Estos Pacientes no suelen necesitar insulina una vez corregido el episodio metabólico agudo.

En la CAD, la hiperglucemia intensa origina diuresis osmótica, pérdidas urinarias excesivas de agua, Na y K y contracción de volumen con acidosis que conducen a un aumento de la síntesis y la liberación de cuerpos cetónicos en el hígado. Los principales cuerpos cetónicos, ácido acetoacético y ácido b-hidroxibutírico, son ácidos orgánicos fuertes; la hipercetonemia induce una acidosis metabólica y una compensación respiratoria y los intensos aumentos en la excreción urinaria de los ácidos acetoacético y b-hidroxibutírico fuerzan pérdidas adicionales de Na y K. La acetona derivada de la descarboxilación espontánea del ácido acetoacético se acumula en el plasma y es lentamente eliminada por la respiración; la acetona es un anestésico para el SNC, pero la causa del coma en la CAD se desconoce.

La cetogénesis anormal en la CAD se debe a la pérdida del efecto modulador normal de la insulina sobre los ácidos grasos libres (AGL) liberados a partir del tejido adiposo y sobre la oxidación de los AGL y la cetogénesis en el hígado. Los niveles de AGL y la captación de éstos por el hígado están considerablemente aumentados. En el hígado, la insulina regula normalmente la oxidación de los AGL y la cetogénesis mediante la inhibición indirecta del transporte de los derivados de los AGL de cadena larga a través de la membrana mitocondrial interna hacia el interior de la matriz mitocondrial. El glucagón estimula en el hígado el transporte del éster del CoA con el ácido graso de cadena larga y la oxidación y la cetogénesis en las mitocondrias, y en la CAD desaparece el efecto antagónico normal de la insulina. La proporción plasmática entre el ácido b-hidroxibutírico y el ácido acetoacético es normalmente de 3:1 y suele estar aumentada en la CAD, alcanzando a veces la proporción de 8:1.

Las tiras y tabletas reactivas disponibles comercialmente reaccionan con el ácido acetoacético (y débilmente con la acetona), pero no reaccionan con el ácido b-hidroxibutírico. Por consiguiente, las tiras reactivas pueden subestimar considerablemente la cantidad de cuerpos cetónicos presentes.

Síntomas y signos

Los síntomas iniciales son poliuria, náuseas, vómitos y, especialmente en los niños, dolor abdominal. La letargia o somnolencia es de aparición frecuentemente más tardía. En los Pacientes no tratados puede progresar a coma. Un pequeño porcentaje de Pacientes se presentan en coma. En los Pacientes sin historia de DM tipo I puede no pensarse al principio en una CAD, porque el Paciente puede no mencionar espontáneamente una historia de poliuria. La CAD puede confundirse con un abdomen agudo quirúrgico en los niños por el dolor abdominal intenso y la presencia de leucocitosis. En una CAD sin complicaciones la temperatura del Paciente suele ser normal o baja. Generalmente existen signos de deshidratación y algunos Pacientes están hipotensos. Puede haber respiración de Kussmaul (un patrón característico de respiraciones profundas y lentas) y puede detectarse acetona en el aliento.

Diagnóstico

El diagnóstico requiere confirmar la existencia de hiperglucemia, hipercetonemia y acidosis metabólica. Sin embargo, está justificado un diagnóstico de presunción a la cabecera del Paciente si la orina o la sangre son fuertemente positivas para glucosa y cuerpos cetónicos. El nivel inicial de glucosa plasmática suele ser de 400 a 800 mg/dl (22,2 a 44,4 m mol/l), pero puede ser más bajo. El pH y el bicarbonato plasmáticos están disminuidos y el hiato aniónico calculado está aumentado. El Na sérico inicial suele estar ligeramente disminuido, mientras que el K sérico inicial habitualmente está elevado o en el límite superior de la normalidad. Los niveles de K \leq 4,5 mEq/l indican una intensa depleción de K y se requiere asistencia rápida. El BUN inicial está con frecuencia aumentado hasta el grado esperado en la azoemia prerrenal. Es característica una elevación de la amilasa sérica, pero es raro que la CAD se asocie con pancreatitis. Es preciso realizar una búsqueda minuciosa de una posible infección susceptible de ser tratada.

Tratamiento

Los principales objetivos del tratamiento son: 1) expansión rápida del volumen de líquido, 2) corrección de la hiperglucemia y la hipercetonemia, 3) prevención de la hipopotasemia durante el tratamiento y 4) identificación y tratamiento de cualquier infección bacteriana asociada. En la mayoría de los Pacientes (en los que tienen un pH plasmático >7) no es necesaria la corrección rápida del pH con la administración de bicarbonato y esa forma de tratamiento conlleva riesgos importantes de inducir alcalosis e hipopotasemia. Es necesaria una estrecha supervisión médica durante el tratamiento de la CAD, puesto que es imprescindible realizar frecuentes valoraciones clínicas y de laboratorio y ajustes adecuados. La tasa de mortalidad está en torno al 10%; la hipotensión o el coma en el momento del ingreso afectan desfavorablemente al pronóstico. Las principales causas de muerte son el colapso circulatorio, la hipopotasemia y la infección.

El **edema cerebral agudo**, una rara complicación con frecuencia mortal, se presenta principalmente en los niños y menos a menudo en adolescentes y adultos jóvenes. No se ha demostrado que el tratamiento de la CAD modifique el riesgo de forma importante. Algunos médicos creen que debe evitarse la reducción rápida de la glucosa plasmática (>50 mg/dl/h [$>2,78$ m mol/l/h]) para minimizar los cambios osmóticos rápidos. Algunos Pacientes tienen síntomas premonitorios (p. ej., cefalea de aparición brusca, disminución rápida del nivel de conciencia), pero en otros la manifestación inicial es

una parada respiratoria aguda. Se han utilizado la hiperventilación, los corticosteroides y el manitol, pero suelen ser ineficaces tras la aparición de la parada respiratoria; no obstante, se han descrito casos aislados de recuperación, frecuentemente con déficit neurológicos persistentes.

Expansión del volumen de líquido. En los adultos se administra una infusión rápida de solución de cloruro sódico al 0,9% (p. ej., 1 litro a lo largo de 30 min) y después se reduce a 1 l/h aproximadamente si la PA es estable y la diuresis es suficiente. El déficit de líquido suele ser de 3 a 5 litros y el déficit de agua es superior al déficit de los electrólitos. Cuando la PA está estable y la diuresis es suficiente, se utiliza habitualmente solución de cloruro sódico al 0,45% suplementada con K para suministrar agua libre e iniciar la reposición de K. El déficit de K suele ser de 3 a 5 m mol/l de LEC. En la mayoría de los Pacientes el K sérico inicial está en el límite superior de la normalidad o está elevado y el comienzo de la reposición de K (20 a 40 mmol/h) puede retrasarse 2 h, utilizando como guía determinaciones séricas horarias. Dado que la insulina desplazaré K al interior de las células, en los Pacientes cuyo K inicial sea $\leq 4,5$ mEq/l a pesar de la acidosis metabólica existente, la reposición de K debe iniciarse tan pronto como la diuresis sea suficiente. Es preciso monitorizar estrictamente el K sérico. (V. también caps. 12 y 259.)

Insulina. La administración i.v. inicial de 10 a 20 U de insulina regular va seguida por la infusión i.v. continua de 10 U/h en solución de cloruro sódico al 0,9%. Este tratamiento es suficiente en la mayoría de los adultos, pero otros necesitan dosis significativamente más altas. **En la mayoría de los niños** se utiliza una inyección i.v. inicial de insulina regular (0,1 U/kg), seguida de una infusión i.v. continua de insulina regular en solución de cloruro sódico al 0,9% a un ritmo de 0,1 U/kg/h; la infusión de insulina debe ajustarse en función de la respuesta al tratamiento. Se debe monitorizar la glucosa plasmática cada hora para valorar la eficacia de las pautas de insulina y hacer los ajustes adecuados para inducir un descenso gradual de la glucosa plasmática.

Los niveles de cuerpos cetónicos se corregirán en varias horas si se administra insulina en dosis suficientes para reducir la glucosa plasmática. El pH y el bicarbonato en el plasma suelen mejorar en gran parte en 6 a 8 h, pero el restablecimiento de un nivel de bicarbonato plasmático normal puede llevar 24 h. Cuando la glucosa plasmática desciende a 250-300 mg/dl (13,88 a 16,65 m mol/l), se añade glucosa al 5% a los líquidos i.v. para reducir el riesgo de hipoglucemia. La dosis de insulina puede reducirse entonces, pero la infusión i.v. continua de insulina regular debe mantenerse hasta que el plasma y la orina sean negativos de manera persistente para los cuerpos cetónicos. El Paciente puede cambiar después a insulina regular s.c. cada 4-6 h. Cualquier omisión del tratamiento insulínico durante las primeras 24 h tras la recuperación de la CAD puede conducir a la reaparición de la hipercetonemia. Se pueden administrar líquidos por v.o., si el Paciente lo tolera.

CETOACIDOSIS ALCOHÓLICA

Cetoacidosis que va acompañada con hiperglucemia leve y ausencia de un nivel de alcoholemia elevado.

Este síndrome se atribuye a los efectos combinados de la abstinencia alcohólica y la inanición sobre la secreción endógena de insulina y sobre los estímulos que aumentan la liberación de ácidos grasos libres (AGL) y a la cetogénesis en Pacientes que tienen probablemente un deterioro subyacente de la secreción de insulina. Algunos alcohólicos crónicos están predispuestos a episodios de vómitos intensos y dolor abdominal.

La historia característica es la de una borrachera que termina en vómitos y está causada por la interrupción de la ingestión de alcohol o alimentos durante ³24 h. Durante este período de inanición los vómitos continúan y aparece dolor abdominal intenso, lo que induce al Paciente a buscar asistencia médica. El grado de hiperglucemia (p. ej., glucosa plasmática <150 mg/dl [$<8,33$ mmol/l]) convierte claramente en improbable una CAD. Se encuentran signos de pancreatitis en la mayoría de los Pacientes y muchos presentan un deterioro de la tolerancia a la glucosa o DM tipo II tras la recuperación del episodio agudo. El tratamiento se inicia con una infusión i.v. de glucosa al 5% en solución de cloruro sódico al 0,9% con adición de tiamina y otras vitaminas hidrosolubles y con reposición de K según las necesidades. La cetoacidosis y los síntomas GI suelen responder con rapidez. (El uso de insulina es adecuado en los Pacientes en quienes existe cualquier duda de una CAD atípica.)

COMA HIPERGLUCÉMICO HIPEROSMOLAR NO CETÓSICO

Síndrome caracterizado por hiperglucemia, deshidratación extrema e hiperosmolaridad plasmática que conducen a un deterioro de la conciencia, acompañado a veces con convulsiones.

El coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (CHHNC) es una complicación de la DM tipo II y tiene una tasa de mortalidad superior al 50%. Suele presentarse tras un período de hiperglucemia sintomática en el cual la ingesta de líquido es insuficiente para prevenir la deshidratación extrema producida por la diuresis osmótica inducida por la hiperglucemia. El factor desencadenante puede ser la coexistencia de una infección aguda o alguna otra circunstancia (p. ej., Paciente anciano que vive solo).

Síntomas, signos y diagnóstico

En algunos Pacientes el suceso desencadenante es una infección, en especial una neumonía o una sepsis por gramnegativos; pero el CHHNC también puede presentarse cuando los Pacientes con una DM tipo II no diagnosticada o descuidada reciben fármacos que deterioran la tolerancia a la glucosa (p. ej., glucocorticoides) o tienen un aumento de pérdida de líquidos (p. ej., por diuréticos). También puede inducirse un CHHNC con la diálisis peritoneal o la hemodiálisis, la alimentación con sonda y con las grandes cargas de glucosa i.v.

Los rasgos constantes y diagnósticos del CHHNC son alteraciones del SNC, hiperglucemia extremada, deshidratación e hiperosmolaridad, acidosis metabólica leve sin hipercetonemia intensa y azoemia prerrenal (o insuficiencia renal crónica)

preexistente). El estado de la conciencia en el momento de la presentación varía desde la obnubilación mental al coma. En contraste con la CAD pueden producirse crisis convulsivas focales o generalizadas. Puede presentarse hemiplejía transitoria. La glucosa plasmática suele ser del orden de los 1.000 mg/dl (55,5 m mol/l) (muy superior a la mayoría de los casos de CAD). La osmolalidad sérica calculada al ingreso es de unos 385 mOsm/kg, mientras que el nivel normal está alrededor de 290 mOsm/kg (v. cap. 12). Los niveles iniciales de bicarbonato plasmático están ligeramente disminuidos (17 a 22 m mol/l) y el plasma no suele ser muy positivo para los cuerpos cetónicos. Los niveles de Na y K séricos suelen ser normales, pero el BUN y los niveles de creatinina sérica están notablemente aumentados.

El déficit medio de líquido es de 10 litros y el colapso circulatorio agudo es el acontecimiento común terminal en el CHHNC. La trombosis in situ generalizada es un hallazgo frecuente en la autopsia y en algunos casos se ha observado hemorragia atribuida a coagulación intravascular diseminada o dedos aparentemente gangrenosos.

Tratamiento

El objetivo inmediato del tratamiento es la expansión rápida del volumen intravascular reducido, a fin de estabilizar la PA y mejorar la circulación y la diuresis.

El tratamiento se inicia con la infusión de 2 a 3 litros de solución de cloruro sódico al 0,9% a lo largo de 1 a 2 h. Si esto estabiliza la PA y la circulación y restablece una buena diuresis, entonces la infusión i.v. puede cambiarse a solución de cloruro sódico al 0,45% para suministrar agua adicional. El ritmo de infusión de la solución de cloruro sódico al 0,45% tiene que ser ajustado en concordancia con valoraciones frecuentes de la PA, el estado cardiovascular y el equilibrio entre entrada y salida de líquidos. La **reposición de K** suele iniciarse añadiendo 20 m mol/l de potasio en forma de fosfato al litro inicial de la solución de cloruro sódico al 0,45% infundido i.v., siempre que la diuresis sea suficiente y el ritmo inicial resultante de la infusión de K no supere los 20 a 40 mmol/h.

El tratamiento con **insulina** no debe exagerarse y puede ser innecesario, porque una hidratación suficiente reducirá generalmente los niveles de glucosa plasmática. Los Pacientes con CHHNC suelen ser muy sensibles a la insulina y las dosis grandes pueden desencadenar descensos bruscos de la glucosa plasmática. Una reducción demasiado rápida de la osmolalidad puede originar un edema cerebral. Sin embargo, muchos Pacientes obesos con DM tipo II con un CHHNC necesitan dosis de insulina mayores para reducir su intensa hiperglucemia. Si se administra insulina, debe añadirse glucosa al 5% a los líquidos i.v. cuando la glucosa plasmática llegue aproximadamente a 250 mg/dl (13,88 m mol/l) para evitar la hipoglucemia. Tras la recuperación del episodio agudo, los Pacientes pasan generalmente a las dosis ajustadas de insulina regular s.c. a intervalos de 4 a 6 h. Muchos Pacientes que son tratados eficazmente del CHHNC con insulina al principio pueden mantener el control de la glucosa con la dieta o con hipoglucemiantes orales.

HIPOGLUCEMIA

Nivel de glucosa plasmática anormalmente bajo que conduce a síntomas de estimulación del sistema nervioso simpático o de disfunción del SNC.

Para las principales causas de hipoglucemia clínica, ver tabla 13-5.

TABLA 13-5. PRINCIPALES CAUSAS DE HIPOGLUCEMIA CLÍNICA

<p>Inducida por fármacos (causa más frecuente) La insulina, el alcohol y las sulfonilureas representan >50% de los casos hospitalizados</p> <p>Causas esporádicas: salicilatos, propranolol, pentamida, diazepam, hipoglucina A (fruta <i>skee</i> no madura), quinina en el paludismo por <i>P. falciparum</i></p> <p>No inducida por fármacos</p> <p>1. Hipoglucemia del ayuno Característicamente presente en la lactancia o la infancia</p> <ul style="list-style-type: none">NesidioblastosisHipoglucemia cetósicaDeficiencias enzimáticas hepáticas hereditarias que limitan la liberación hepática de glucosa: glucosa-6-fosfatasa, fosforilasa, piruvato carboxilasa, fosfoenolpiruvato carboxilasa, fructosa-1,6-difosfatasa, glucógeno-sintetasaDefectos hereditarios de la oxidación de los ácidos grasos, incluido el déficit de carnitina sistémicaDefectos hereditarios de la cetogénesis <p>Característica o más frecuentemente presente en adultos</p> <ul style="list-style-type: none">Adenoma o carcinoma de células de los islotesHipoglucemia asociada con tumores mesenquimatosos grandesHipoglucemia autoinmune en no diabéticosHipoglucemia por anticuerpos a receptores de insulinaHepatopatía graveNefropatía grave <p>Menos relacionadas con la edad</p> <ul style="list-style-type: none">CaquexiaShock endotóxicoHipopituitarismo con déficit de hormona de crecimiento y de cortisol <p>2. Hipoglucemia reactiva Característicamente presente en la lactancia o la infancia</p> <ul style="list-style-type: none">Intolerancia hereditaria a la fructosaGalactosemiaSensibilidad a la leucina <p>Característicamente presente en los adultos</p> <ul style="list-style-type: none">Hipoglucemia alimentariaHipoglucemia alimentaria idiopáticaDiabetes mellitus no insulino dependiente de comienzo temprano (?)
--

Fisiopatología

El cerebro depende de la glucosa plasmática como su principal sustrato metabólico en la mayoría de las situaciones. La barrera hematoencefálica excluye los ácidos grasos libres (AGL) ligados a la albúmina plasmática, y la velocidad del transporte de cuerpos cetónicos al cerebro es demasiado lenta para satisfacer sus requerimientos de energía, a no ser que los niveles plasmáticos normales de cuerpos cetónicos en ayunas estén notablemente aumentados. La glucosa plasmática está regulada normalmente para mantener un nivel que asegure el transporte de glucosa hacia el cerebro a velocidades suficientes.

La insulina no regula la actividad de la glucosa en el cerebro. Los centros situados en el SNC monitorizan los niveles de glucosa plasmática y reaccionan a una posible deficiencia aumentando con rapidez la actividad del sistema nervioso adrenérgico y produciendo una liberación de adrenalina. Son respuestas endocrinas adicionales el aumento de la secreción de hormona de crecimiento y de cortisol y la disminución de la secreción de insulina. La producción hepática de glucosa aumenta y el consumo de glucosa por los tejidos no nerviosos disminuye. La estimulación adrenérgica y el glucagón (v. más adelante) representan papeles esenciales en la respuesta aguda a la hipoglucemia, mientras que la secreción de hormona de crecimiento y cortisol es tardía y menos crítica; pero las deficiencias crónicas de estas hormonas pueden deteriorar la respuesta contrarreguladora normal a la hipoglucemia. Si se desarrolla una deficiencia profunda de glucosa en el SNC, la actividad de los centros cerebrales superiores disminuye para reducir las necesidades energéticas cerebrales. Si la hipoglucemia en los Pacientes inconscientes no se trata con rapidez, pueden aparecer convulsiones y déficit neurológicos irreversibles, o incluso la muerte.

El glucagón es una hormona polipeptídica secretada por las células α , que se encuentra casi exclusivamente en los islotes pancreáticos en los seres humanos. A los niveles plasmáticos fisiológicos, los efectos del glucagón están restringidos al hígado, donde el glucagón aumenta agudamente la glucogenólisis hepática y la liberación de glucosa al plasma; también estimula la gluconeogénesis y activa el sistema que transporta los AGL de cadena larga al interior de las mitocondrias en el hígado para la oxidación y la cetogénesis. Raros casos aislados de hipoglucemia neonatal persistente se han atribuido a una deficiencia relativa de glucagón asociado con una hiperinsulinemia relativa.

Clasificación

La hipoglucemia puede ser inducida por fármacos (la causa más frecuente) o no inducida por fármacos.

Hipoglucemia inducida por fármacos. La insulina, el alcohol y las sulfonilureas dan cuenta de la mayor parte de los Pacientes hospitalizados con hipoglucemia (v. más atrás, en Complicaciones del tratamiento con insulina y con fármacos antidiabéticos orales). La **hipoglucemia alcohólica** se caracteriza por deterioro de la conciencia, estupor o coma en un Paciente con un nivel de alcoholemia significativamente elevado, y se debe principalmente a la hipoglucemia. La oxidación del alcohol en el hígado incrementa el cociente citosólico entre nicotinamida adenina dinucleótido reducido y oxidado e inhibe la liberación de glucosa en el hígado al inhibir el consumo de los principales sustratos gluconeogénicos plasmáticos (lactato, alanina) para la síntesis de glucosa, produciéndose una caída de la glucosa plasmática que estimula un aumento de los niveles de AGL y cuerpos cetónicos en el plasma y acidosis metabólica. El síndrome se

presenta en individuos que ingieren alcohol después de ayunar durante un tiempo suficientemente largo como para que su producción de glucosa hepática dependa de la gluconeogénesis. La hipoglucemia alcohólica requiere un tratamiento inmediato. Puede ser inducida por niveles de alcoholemia muy inferiores al límite legal para conducir vehículos: de 100 mg/dl (22 nmol/l). Habitualmente se produce una mejoría inmediata del nivel de conciencia y una resolución consecutiva de la acidosis metabólica tras una infusión i.v. rápida de 50 ml de glucosa al 50% seguida de glucosa al 5% en solución de cloruro sódico al 0,9% i.v. (suele añadirse tiamina).

Otros fármacos que causan hipoglucemia con menor frecuencia son los salicilatos (muy frecuentemente en los niños), el propranolol, la pentamidina, la disopiramida y la hipoglicina A, la cual se encuentra en la fruta tropical akee inmadura (causante de la llamada enfermedad de los vómitos de Jamaica). Posiblemente la quinina es una causa en Pacientes con paludismo por *P. falciparum*.

Hipoglucemia no inducida por fármacos. Se incluyen aquí la hipoglucemia en ayunas, caracterizada por manifestaciones del SNC, habitualmente durante el ayuno o el ejercicio físico, y la hipoglucemia reactiva, caracterizada por síntomas adrenérgicos que sólo se presentan cuando son provocados por una comida. La hipoglucemia reactiva suele asociarse con disminuciones menos intensas y más breves de la glucosa plasmática que la hipoglucemia en ayunas. Algunos trastornos que causan hipoglucemia sintomática se presentan característicamente en la niñez o la lactancia, mientras que otras se presentan con mayor frecuencia en la edad adulta.

Las causas de **hipoglucemia en ayunas** que suelen diagnosticarse en la lactancia o la niñez son deficiencias hereditarias de las enzimas hepáticas que restringen la liberación de la glucosa hepática (deficiencias de glucosa-6-fosfatasa, fructosa-1,6-difosfatasa, fosforilasa, piruvato-carboxilasa, fosfoenolpiruvato carboxicinasa o glucógeno sintetasa). Los defectos hereditarios en la oxidación de los ácidos grasos, como el causado por deficiencia de carnitina sistémica, y los defectos hereditarios en la cetogénesis (deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa) causan hipoglucemia en ayunas al restringir el grado en el cual los tejidos no nerviosos pueden obtener su energía de los AGL y los cuerpos cetónicos plasmáticos durante el ayuno o el ejercicio. Esto determina una tasa de captación de glucosa anormalmente alta por los tejidos no nerviosos en esas patologías.

La hipoglucemia cetósica en los lactantes y los niños se caracteriza por episodios recurrentes de hipoglucemia en ayunas con niveles plasmáticos elevados de AGL y cuerpos cetónicos, niveles de lactato generalmente normales y niveles plasmáticos de alanina bajos. En los lactantes y los niños pequeños normales, el tiempo de ayuno necesario para que el nivel de glucosa plasmática sea anormalmente bajo es mucho más corto que el de los adultos; en los Pacientes con hipoglucemia cetósica este período es aún más reducido y se atribuye a un defecto cuantitativo en la capacidad de movilizar sustratos para la gluconeogénesis hepática. La nesidioblastosis se caracteriza por una proliferación difusa de las células secretoras de insulina procedentes del epitelio del conducto pancreático y microadenomas pancreáticos en esas células; es una causa infrecuente de hipoglucemia del ayuno en los lactantes y una causa sumamente rara en los adultos.

El **adenoma o el carcinoma de células insulares (insulinoma)** es una causa infrecuente y generalmente curable de hipoglucemia en ayunas y se diagnostica con mayor frecuencia en los adultos. Puede presentarse como una anomalía aislada o formando parte de un síndrome de neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo I (v. cap. 10 y Tumores endocrinos, cap. 34). Los carcinomas representan sólo un 10% de los tumores de células de los islotes secretores de insulina. La hipoglucemia en los Pacientes con adenomas de células insulares es consecuencia de una secreción incontrolada de insulina, la cual puede estar determinada clínicamente por el ayuno y el ejercicio. Aunque los niveles absolutos de insulina plasmática pueden no estar muy elevados, pueden estarlo de modo inadecuadamente elevado en el contexto de la hipoglucemia y el ayuno prolongado.

La hipoglucemia puede ser causada también por tumores grandes no secretores de insulina, con gran frecuencia tumores mesenquimatosos malignos del retroperitoneo o el tórax. El tumor secreta un factor de crecimiento anormal similar a la insulina (IGF-II grande), que no se une a sus proteínas fijadoras plasmáticas. Este aumento del IGF-II libre desarrolla hipoglucemia por medio del IGF-I o los receptores insulínicos. La hipoglucemia se corrige cuando el tumor es extirpado total o parcialmente y suele recurrir si el tumor vuelve a crecer.

Una **hepatopatía extensa** puede causar hipoglucemia en ayunas. (Las formas de cirrosis distintas de la cardíaca rara vez causan hipoglucemia.) La **hipoglucemia autoinmune** se presenta rara vez en individuos no diabéticos y el mecanismo de la hipoglucemia en este trastorno no se conoce. Los Pacientes con diabetes resistente a la insulina debida a anticuerpos al receptor insulínico y acantosis nigricans desarrollan a veces anticuerpos al receptor de insulina que imitan los efectos de la insulina y causan hipoglucemia en ayunas.

La hipoglucemia en ayunas aparece ocasionalmente en Pacientes con insuficiencia renal crónica; no suele ser identificable una causa específica. La aparición de una nefropatía en diabéticos tratados con insulina puede causar hipoglucemia por disminuir la degradación renal de la insulina y los requerimientos de insulina. La caquexia y el shock endotóxico pueden causar hipoglucemia en ayunas en cualquier edad. El hipopituitarismo con deficiencia de hormona de crecimiento y de cortisol puede causar hipoglucemia en ayunas. La enfermedad de Addison (deficiencia corticosuprarrenal primaria) causa raras veces hipoglucemia en individuos no diabéticos, a no ser que estén en inanición, pero se presenta con mayor frecuencia en Pacientes con DM tipo I, en los cuales su aparición causa muchas veces hipoglucemia y reduce las necesidades de insulina.

En la intolerancia hereditaria a la fructosa, en la galactosemia y en la sensibilidad a la leucina de la infancia, componentes alimentarios específicos provocan hipoglucemia reactiva. En la intolerancia hereditaria a la fructosa y en la galactosemia, la deficiencia hereditaria de una enzima hepática causa una inhibición aguda de la producción hepática de glucosa cuando se ingiere fructosa o galactosa. La leucina provoca una respuesta secretora exagerada de insulina a una comida e **hipoglucemia reactiva** en los Pacientes con sensibilidad a la leucina en la infancia.

La hipoglucemia reactiva asociada con DM tipo II de comienzo temprano se caracteriza por síntomas adrenérgicos que se presentan 4 a 5 h después de comer y están asociados

con un nivel de glucosa plasmática anormalmente bajo tras un período inicial de hiperglucemia posprandial. Esto se atribuye a un ascenso diferido y exagerado de la insulina plasmática. Algunos médicos ponen en duda su existencia.

La **hipoglucemia alimentaria** es otra forma de hipoglucemia reactiva que se presenta en Pacientes que han sido sometidos antes a procedimientos quirúrgicos del tracto GI superior (gastrectomía, gastroyeyunostomía, vagotomía, piloroplastia) y da lugar a una entrada y una absorción rápidas de la glucosa en el intestino, provocando una respuesta insulínica excesiva a una comida. Esto puede ocurrir de 1 a 3 h después de la comida. En Pacientes que no han tenido operaciones GI son muy raros los casos de hipoglucemia alimentaria idiopática.

Síntomas y signos

La hipoglucemia tiene dos patrones distintos: 1) Los síntomas adrenérgicos son sudación, nerviosismo, temblor generalizado, desmayos, palpitaciones y hambre atribuidos a un aumento de la actividad simpática y a liberación de adrenalina (pueden presentarse en Pacientes suprarrenalectomizados). 2) Las manifestaciones del SNC son confusión, conducta inapropiada (que puede confundirse con la embriaguez), alteraciones visuales, estupor, coma y crisis convulsivas. El coma hipoglucémico causa comúnmente una temperatura corporal anormalmente baja. Los síntomas adrenérgicos suelen comenzar con descensos agudos de la glucosa plasmática, menos intensos que los que causan las manifestaciones del SNC, pero los niveles plasmáticos a los que aparecen los síntomas de uno y otro tipo varían notablemente entre unos Pacientes y otros.

Diagnóstico

Tanto si el Paciente presenta manifestaciones inexplicables del SNC como si manifiesta síntomas adrenérgicos no explicados, el diagnóstico exige demostrar que los síntomas se producen en asociación con un nivel bajo de glucosa plasmática y se corrigen elevando ésta. Un nivel de glucosa plasmática anormalmente bajo se define como <50 mg/dl ($<2,78$ m mol/l) en varones o <45 mg/dl ($<2,5$ m mol/l) en mujeres (por debajo de los límites inferiores observados en hombres y mujeres normales tras un ayuno de 72 h) y <40 mg/dl ($<2,22$ m mol/l) en lactantes y niños. (V. también Hipoglucemia, cap. 260.) La mayoría de los casos de hipoglucemia se producen en Pacientes tratados con insulina o una sulfonilurea o que han ingerido recientemente alcohol, y el diagnóstico en esta clase de Pacientes rara vez supone un problema.

La **exploración inicial** consiste en una prueba rápida de glucemia en cualquier Paciente con deterioro inexplicado de la consciencia (o con convulsiones). Si se encuentra un nivel de glucemia anormalmente bajo, se infunde glucosa inmediatamente (v. Tratamiento, más adelante); la pronta mejora de las manifestaciones del SNC con el aumento de la glucemia (que ocurre en la mayoría de los Pacientes) confirma el diagnóstico de hipoglucemia en ayunas o inducida por fármacos. Debe reservarse una parte de la muestra inicial de sangre en forma de plasma congelado para determinar los niveles plasmáticos iniciales de insulina, proinsulina y péptido C o para realizar una detección selectiva de fármacos cuando sea necesario. Se debe determinar el lactato y el pH sanguíneo y explorar los cuerpos cetónicos plasmáticos.

Las **diferentes causas** pueden distinguirse mediante las pruebas de laboratorio. Los Pacientes con tumores pancreáticos secretores de insulina (insulinomas, carcinomas de células insulares) suelen tener aumentados los niveles de proinsulina y péptido C en forma paralela a los niveles de insulina. Debe esperarse un aumento del nivel de péptido C en los Pacientes que toman una sulfonilurea, pero debe ser detectable un alto nivel del fármaco. Los Pacientes con hipoglucemia inducida por inyecciones de insulina exógena (casi siempre profesionales sanitarios y familiares de un diabético) tienen niveles de proinsulina normales y niveles de péptido C inhibidos. En los raros casos de hipoglucemia autoinmune, la insulina libre plasmática durante un episodio hipoglucémico suele estar considerablemente elevada, el péptido C plasmático suprimido y son fácilmente detectables los anticuerpos a insulina en el plasma. Diferenciar la hipoglucemia autoinmune de una administración subrepticia de insulina requiere estudios especiales.

Los **Pacientes con un insulinoma** difieren de los que presentan otras causas de hipoglucemia en ayunas en que buscan con frecuencia ayuda médica por episodios de confusión o inconsciencia bruscos que han ocurrido durante años y pueden haberse hecho más frecuentes. Los episodios se producen característicamente >6 h después de la última comida o después de un ayuno nocturno y son desencadenados a veces por el ejercicio (p. ej., andar deprisa antes de tomar el desayuno). Pueden resolverse de forma espontánea, pero es frecuente encontrar en los antecedentes una mejoría rápida cuando el Paciente recibió líquido o hidratos de carbono. Un nivel alto de insulina plasmática (>6 mU/ml) [>42 pmol/l]) con hipoglucemia sugiere claramente un tumor secretor de insulina si es posible descartar el uso subrepticio de insulina o de una sulfonilurea.

Si no son aparentes otras causas de los síntomas episódicos del SNC, se hospitaliza al Paciente y se le somete a ayuno. Se monitorizan los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, proinsulina y péptido C. En un plazo de 48 h el 79% de los Pacientes con insulinomas presentan síntomas y el 98% los presentan en 72 h. Se interrumpe el ayuno a las 72 h o cuando aparezcan síntomas. Un diagnóstico de presunción de un tumor secretor de insulina está justificado si el ayuno reproduce los síntomas del Paciente, los cuales responden rápidamente a la administración de glucosa y se asocian con un nivel anormalmente bajo de la glucosa plasmática y un nivel plasmático de insulina inapropiadamente alto. Rara vez son necesarios otros procedimientos diagnósticos (como, p. ej., la infusión i.v. de tolbutamida) y sólo deben utilizarse en centros de referencia especializados. Los insulinomas suelen ser demasiado pequeños para ser detectados mediante radiografías estándar o TC. Los Pacientes con un diagnóstico de presunción deben ser enviados a un centro de referencia para evaluación por médicos experimentados antes de cualquier operación.

La **hipoglucemia alimentaria** sólo debe tenerse en cuenta en Pacientes que han sido sometidos antes a procedimientos quirúrgicos GI y tienen síntomas adrenérgicos posprandiales que se corrigen selectivamente mediante la ingestión de hidratos de carbono. La relación entre los síntomas y el nivel plasmático de glucosa se valora mediante la monitorización domiciliar de la glucosa plasmática (p. ej., 1 a 2 h después de comer y siempre que se presenten síntomas). La prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) no tiene validez para el diagnóstico de la hipoglucemia alimentaria.

Tratamiento

La **ingestión oral de glucosa o sacarosa** suele ser suficiente para aliviar los síntomas adrenérgicos agudos y los síntomas tempranos del SNC. A los Pacientes tratados con insulina o con una sulfonil-urea se les aconseja beber un vaso de zumo de fruta o agua con tres cucharaditas de azúcar de mesa añadidas y enseñar a los familiares a aplicar ese tratamiento si ellos presentan súbitamente confusión o conducta inapropiada; también sienta bien un vaso de leche. A los Pacientes tratados con insulina se les recomienda que lleven consigo en todo momento terrones de azúcar, caramelos o tabletas de glucosa. En los Pacientes tratados con sulfonilureas, especialmente con las de acción prolongada, como la clorpropamida, la hipoglucemia puede recurrir a lo largo de muchas horas o incluso días si la ingesta oral es insuficiente. Cuando no se dispone de glucosa oral o ésta es insuficiente, puede utilizarse la glucosa o el glucagón i.v. (v. más adelante).

La **inyección i.v.** de 50 a 100 ml de glucosa al 50% seguida de glucosa al 10% (puede necesitarse glucosa al 20 o al 30%) puede ser imprescindible en caso de síntomas graves o cuando el Paciente no puede tomar glucosa por vía oral. Los niveles de glucemia se monitorizan a los pocos minutos de iniciar la infusión de glucosa al 10% y posteriormente con frecuencia mediante un analizador de glucosa y se ajusta el ritmo de la infusión para mantener un nivel de glucosa plasmática normal. En los niños con manifestaciones del SNC, el tratamiento se inicia mediante la infusión de glucosa al 10% a un ritmo de 3 a 5 mg/kg/min, y el ritmo se ajusta para restablecer con rapidez un nivel de glucosa plasmática normal y mantenerlo. En general, los pediatras no recomiendan el uso de un bolo i.v. de glucosa al 50% o el uso de líquidos i.v. que contengan >10% de glucosa en lactantes y niños porque pueden tener efectos osmóticos pronunciados y, en algunos Pacientes, puede inducir una intensa hiperglucemia y una notable estimulación de la secreción de insulina. (V. Hipoglucemia en el cap. 260 para el tratamiento de la hipoglucemia en recién nacidos y lactantes.)

Un **tumor mesenquimatoso no secretor de insulina** responde con frecuencia a la extirpación quirúrgica. Por otra parte, el Paciente puede estar libre de síntomas de hipoglucemia durante períodos relativamente largos (a veces de años) ingiriendo frecuentemente hidratos de carbono al acostarse y durante la noche. Cuando la extirpación quirúrgica de la mayor parte del tumor no es factible, o cuando el tumor vuelve a crecer a un tamaño grande con recurrencia de la hipoglucemia en ayunas, puede ser imprescindible una gastrostomía para la alimentación continua con las enormes cantidades de hidratos de carbono necesarias día y noche.

El **glucagón** se emplea para tratar las reacciones hipoglucémicas graves cuando la glucosa oral es insuficiente y no se dispone de glucosa i.v. Es útil sobre todo en las urgencias que se producen lejos de los centros clínicos. El glucagón se suministra en un envase que contiene polvo que es preciso reconstituir con el diluyente. La dosis usual de glucagón en los adultos es de 0,5 a 1 U administrada por vía subcutánea, intramuscular o i.v.; en los niños es de 0,025 a 0,1 mg/kg (dosis máxima, 1 mg). Cuando el glucagón es eficaz, las manifestaciones de hipoglucemia suelen remitir en 10 a 25 min. Si el Paciente no responde a 1 U de glucagón en 25 min, es improbable que sean eficaces nuevas inyecciones, por lo cual no se recomiendan. Los principales efectos secundarios

son náuseas y vómitos. La eficacia del glucagón depende críticamente de la magnitud de los depósitos de glucógeno; el glucagón tiene poco efecto sobre la glucosa plasmática en Pacientes que han estado ayunando o están hipoglucémicos durante un período prolongado.

Un **tumor de células insulares secretoras de insulina** requiere tratamiento quirúrgico. La mayoría de las veces se encuentra un insulinoma único y su enucleación es curativa, pero el tumor (o todos los tumores en el 14% de los casos con insulinomas múltiples) puede no ser localizado, lo que conduce a una segunda operación o a una pancreatectomía parcial a ciegas. Antes de la operación, para inhibir la secreción de insulina, puede utilizarse el diazóxido y la octreótida (un octapéptido de acción prolongada análogo a la somatostatina). Los Pacientes con un carcinoma de células insulares secretoras de insulina tienen mal pronóstico.

La **hipoglucemia provocada por la ingestión de fructosa, galactosa o leucina** se trata eliminando o limitando la sustancia responsable. La hipoglucemia alimentaria que se presenta tras una operación GI o que es idiopática se controla con comidas pequeñas frecuentes con un contenido elevado de proteínas y bajo de hidratos de carbono.