



GOBIERNO DEL ESTADO DE
VERACRUZ
2024 - 2030

SS
SECRETARÍA
DE SALUD

SESVER
SERVICIOS DE SALUD
DE VERACRUZ

GUÍA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE INTOXICACIÓN POR HIPOGLUCEMIANTES ORALES





INTOXICACIÓN POR HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Se consideran aquellos medicamentos utilizados para el control de la hiperglucemia, de administración oral.

Los fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus pueden causar hipoglucemia.

Estos medicamentos tienen el potencial de causar varios efectos tóxicos específicos además de la hipoglucemia.

Existen otros fármacos no usados en el tratamiento de la diabetes que pueden asociarse con hipoglucemia

La intoxicación por fármacos hipoglucemiantes puede ser el resultado de administración desapercibida, sobretratamiento, envenenamiento auto-infligido o intento homicida.

Los errores de prescripción de la dosis y trastornos metabólicos intercurrentes son los principales elementos de la intoxicación no intencional.

Es difícil conocer la incidencia de toxicidad causada por agentes hipoglucemiantes por varias razones.

En México no existe un adecuado reporte ni la infraestructura para la confirmación de los casos.

De la farmacocinética de los antidiabéticos cabe resaltar en las sulfonilureas la posibilidad de interacciones medicamentosas que fácilmente pueden ocasionar una hipoglicemia, ya sea por su amplio metabolismo a nivel hepático y por su alta afinidad por las proteínas plasmáticas.

Por mencionar algunos se describe a continuación la clasificación de los agentes hipoglucemiantes orales:

- **Sulfonilureas:** Clorpropamida, Gliburide o Glibenclamida, Glipizida, Glimepirida.
- **Meglitinidas:** Repaglinida, Nateglinida.
- **Biguanidas:** Metformina, Fenformina.
- **Glitazonas o Tiazolidinedionas:** Pioglitazona, Rosiglitazona.
- **Inhibidores de la alfa glucosidasa:** Acarbosa, Miglitol.





1. Mecanismo de acción y toxicidad

Sulfonilureas

Las sulfonilureas (SU) se descubrieron accidentalmente a mediados del siglo pasado. Janbon y col. (1942) encontraron que algunas sulfonamidas producían hipoglucemia en animales de experimentación. A principios de 1950 se realizaron extensos estudios clínicos acerca de tolbutamida, primera sulfonilurea de extensa utilidad clínica, hoy en desuso debido a promover elevada mortalidad cardiovascular.

Se absorben bien por la vía oral, tienen una alta afinidad por las proteínas.

Siendo su vida media variable desde la Glipizida de 3 horas, hasta la Clorpropamida de 33 horas.

Su metabolismo es Hepático, siendo su eliminación por vía renal.

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

Secundariamente, reducen la depuración de insulina por el hígado y disminuyen la resistencia periférica a la misma.

Meglitinidas

Las meglitinidas, se absorbe rápidamente (en 1 hora), no se afecta con los alimentos y semetaboliza en hígado.

Su vida media es de 1 hora. La duración de acción es de 4-

6 horas. Se une a las proteínas plasmáticas en un 98%.

La excreción es biliar y renal correspondiendo a esta última solamente un 6%.

Debido a su corto comienzo de acción, los pacientes deben ser instruidos a recibir la dosis antes de la comida (en los 30 minutos previos). Si se omite una, se les debe instruir a que no reciba esa dosis, así como, si agrega una comida, conocer que debe agregar una dosis.

Estos medicamentos estimulan la liberación de insulina de las células b pancreáticas, a través del cierre de los canales de K⁺ ATP dependientes. Este efecto se ejerce a través de la unión a un receptor diferente al que se unen las sulfonilureas.





También, se ha postulado un efecto extrapancreático que promovería un aumento de la sensibilidad a insulina.

Las ventajas observadas en esta clase de agentes son: un menor descenso de glucosapostprandial y menor riesgo de hipoglucemia.

Biguanidas

Las biguanidas, se absorben bien por la vía oral.

El metabolismo hepático es casi insignificante y el 90-100% se excreta por riñón. La vida media es de 1-5 horas.

Actúa en el hígado, disminuyendo la producción de glucosa al disminuir la neoglucogénesis, glucogenolisis o ambas y en intestino disminuyendo la absorción de glucosa.

A nivel muscular actúa aumentando la entrada de glucosa a las células.

Se ha observado reducción de los niveles de HBA1C aproximadamente de 1.5 a 2% y reducción de los niveles de glucosa en ayunas de 50-70 mg/dl.

También, se ha observado reducción de los niveles de triglicéridos en plasma y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Disminuye los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos, pero no en no diabéticos, por lo que se considera un agente antihyperglucémico y no un agente hipoglucemiante como es el caso de las sulfonilureas.

Glitazonas

Las glitazonas, se absorben bien por vía oral, la rosiglitazona y pioglitazona presentan una rápida absorción por vía oral (2 horas).

Se unen a las proteínas plasmáticas en un alto porcentaje (99%), el metabolismo es hepático y sus metabolitos se excretan por orina y heces.

Son metabolizadas por enzimas hepáticas del citocromo P 450, así la rosiglitazona es metabolizada por el CYP2C8 y la pioglitazona por el CYP3A4 y CYP2C8.

Se pueden administrar una vez al día y el efecto terapéutico máximo se observa entre 6-12 semanas.

Actúan sobre los receptores PPAR α al unirse a receptores nucleares, activan la respuesta de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa y lípidos: aumentan la expresión (síntesis y translocación) de transportadores de glucosa (Glut 4) incrementando su actividad.





De esta manera, se reestablece la entrada de glucosa a la célula, se facilita el aprovechamiento intracelular de la glucosa y disminuyen los niveles de glucosa en plasma.

Ejercen su principal efecto disminuyendo la resistencia a la insulina. (blanco de la Diabetes Tipo 2) en los tejidos periféricos; pero también se ha reportado un efecto en la disminución en la producción de la glucosa por el hígado y la activación de genes que regulan el metabolismo de los ácidos grasos libres en los tejidos periféricos.

Inhibidores de la alfa glucosidasa

Inhibidores de la alfa glucosidasa, presenta escasa absorción, el metabolismo es intestinal. La vida media es de 2 horas. Se excreta por riñón.

Estos agentes frecuentemente usados en combinación con sulfonilureas, actúan disminuyendo las concentraciones posprandiales de glucosa, mediante la disminución de la absorción gastrointestinal de carbohidratos.

Inhiben selectivamente la enzima alfa-glucosidasa del borde en cepillo, previniendo el metabolismo de los polisacáridos en unidades pequeñas de absorción.

Así, este fármaco disminuye la glucemia postprandial siempre y cuando la dieta tenga por lo menos un 50% de hidratos de carbonos complejos

2. Dosis tóxica

Es variable el cuadro tóxico corresponde a las manifestaciones de hipoglicemia que es frecuente con los secretagogos como sulfonilureas y meglitinidas. Juegan factores como la función renal y la interacción con otros fármacos antidiabéticos.

En los niños y pacientes geriátricos hay mayor susceptibilidad para el desarrollo de la hipoglucemia, por sus condiciones hepáticas y renales.

Dentro de los hipoglucemiantes más usuales se recomienda estas dosis máximas al día:

- Se recomienda una dosis máxima de 15 mg para la glibenclamida Dosis máxima sugerida para la metformina es de 3000 mg al día. La dosis máxima es de 8 mg de rosiglitazona al día, y 45 mg para la pioglitazona
- Para la acarbosa la dosis recomendada es de 600 mg al día.





- Se ha observado que, ya que los niños son más susceptibles a los medicamentos, la ingestión de una sola tableta de clorpropamida (250 mg), glipizida (5 mg), o glibenclamida (2,5 mg) produce hipoglucemia en niños de 1-4 años de edad.

3. Manifestaciones clínicas

Los hallazgos clínicos son hipoglucemia el cual se manifiesta en temblor, diaforesis y taquicardia.

Las alteraciones del ritmo cardiaco más comunes incluyen: taquicardia sinusal, fibrilación auricular y complejos ventriculares prematuros que resultan del aumento de las catecolaminas, la hipoglucemia misma, anormalidades transitorias de los electrólitos y enfermedad cardiaca subyacente.

Otras manifestaciones cardiovasculares incluyen angina, isquemia o infarto y que podrían ser la única manifestación de la hipoglucemia.

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

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

Los síntomas neuroglucopénicos se manifiestan cuando la glucosa en plasma cae por debajo de 1,1 mmol / L (20 mg / dL), privando al cerebro de la glucosa.

El cerebro, incapaz de sintetizar glucosa, requiere aproximadamente 150 mg / dL de glucosa continua.

Los síntomas incluyen debilidad, fatiga, disfunción conductual y cognitivo, y coma.

La hipoglucemia severa puede resultar en hemiplejía, postura de descerebración, ataxia, coreoatetosis y convulsiones.

El cincuenta por ciento de los síntomas neurológicos en casos de hipoglucemia no fatales, son transitorios.

El lapso mayor de hipoglucemia fue de 21 horas después de la ingestión de glibenclamida y ocho horas después de la ingestión de clorpropamida. En estudios de exposición a sulfonilureas, el comienzo de hipoglucemia fue de 0.5 a 21 horas después de la ingestión.





Otra complicación es la Acidosis láctica por el uso de biguanidas, tal es el caso de la Metformina se debe sospechar en pacientes que presentan letargo, vómitos, diarrea y una acidosis metabólica anión brecha elevada.

4. Diagnóstico

Hacer una buena Historia Clínica.

Antecedente de la ingesta de los medicamentos.

Las concentraciones de glucosa en suero son precisas, pero el tratamiento no debe basarse exclusivamente en las cifras. Las pruebas con tira reactiva a la glucosa pueden ser realizadas a la cabecera del paciente, con una sensibilidad para detección de hipoglucemia excelente.

De modo especial, los pacientes con diabetes pobremente controlada pueden presentar síntomas de hipoglucemia a concentraciones de glucosa relativamente elevadas.

La concentración de glucosa en tira reactiva puede ser controversial, pero puede decirse en base a datos disponibles que un valor < 90 mg/dL es apropiado en pacientes sintomáticos.

Las pruebas de funcionamiento renal deben realizarse para excluir la presencia de insuficiencia renal como causa de hipoglucemia, las pruebas de funcionamiento hepático pueden ser clave para determinar la existencia de enfermedad hepática, aunque esto puede ser evidente en la exploración física.

Numerosas condiciones médicas y fármacos pueden estar involucrados en casos de hipoglucemia, y las pruebas de diagnóstico deben ser valoradas de modo individual, dependiendo de la sospecha clínica.

Completar con Electrolitos Séricos y si se sospecha acidosis láctica se debe solicitar niveles de lactato en sangre venosa.

5. Diagnóstico diferencial.

Todas las anormalidades metabólicas estructurales, infecciosas, toxicológicas, y otros que puedan alterar el estado mental.

Tomar en cuenta otros fármacos no usados en el tratamiento de la diabetes que pueden asociarse con hipoglucemia.





Tabla 1. Fármacos no hipoglucemiantes reportados en relación a hipoglucemia

Acetaminofen	Haloperidol	Propoxifeno
Acetazolamida	Hidróxido de	Propranolol
Alcohol	aluminio	Quinina
Aspirina	Imipramina	Ranitidina
Cimetidina	Ketoconazol	Selegilina
Clofibrato	Lidocaína	Sulfadiazina
Cloramfenicol	Litio	Sulfametoxazol
Cloroquina	Metoprolol	Sulfisoxazol
Clorpromazina	Nadolol	Terbutalina
Difenhidramina	Tetraciclina	Trimetoprim-
Disopiramida	Pentamidina	sulfametoxazol
Doxepina	Pindolol	Warfarina

6. Tratamiento.

1. A B C de la reanimación inicial
2. Impedir la absorción del tóxico: lavado gástrico, carbón activado y catártico. Aumentar la eliminación de la sustancia tóxica absorbida.

Lavado gástrico.

En los casos de alteración del estado de conciencia debe protegerse adecuadamente la vía aérea mediante la Intubación endotraqueal antes de realizar la maniobra de lavado gástrico.

De la aplicación adecuada de la técnica del lavado gástrico depende el éxito de esta maniobra. La máxima utilidad del lavado gástrico es en las primeras cuatro horas luego de la ingesta.

Colocar sonda nasogástrica y aspirar el contenido gástrico. Posteriormente realizar el lavado con solución salina isotónica, con solución de bicarbonato de sodio al 5 % o agua corriente limpia con una cantidad de líquidos no menor de 5 L en el adulto hasta que el líquido salga claro y sin olor a tóxico.

En los niños la cantidad de líquido a utilizar va a depender de la edad.

Se recomienda administrar en cada irrigación la cantidad de 200 a 300 ml en el adulto y 15 ml/kg en el niño.





Uso de carbón activado

Iniciar con carbón activado a las siguientes dosis:

- Adultos: 1 g/kg de peso corporal diluidos en 300 ml de agua. /sulfato de sodio Adultos y mayores de 12 años: 20 a 30 g. de peso disuelto en 200ml de agua (catártico).
- Niños: 0.5 g/kg de peso corporal diluidos en 100 ml de agua. /sulfato de sodio Menores de 12 años: 250 mg/kg de peso corporal disuelto en 200ml de agua (catártico).

El uso de catárticos como el manitol está indicado en caso de dosis múltiples de carbón activado.

Además de ayudar a la eliminaron del toxico, se sugiere la siguiente dosis.

- Manitol 3 - 4 ml/kg de peso corporal (catártico).
- En niños pueden administrarse 3 ml de Leche de Magnesia por cada 10 kilos de peso(catártico).
- 3. Administrar dextrosa al 50% para adultos en una dosis de 1 - 2 ml/kg y en niños dextrosa al 25% en dosis de 2 - 4 ml/kg. Administrar bolos repetidos de glucosa y mantener dextrosa al 5 - 10% para lograr niveles de glucemia entre 60 - 110 mg/dl.
- 4. El diazóxido inhibe directamente la secreción de insulina por apertura de los canales de potasio en células beta del islote. Ya que el diazóxido puede causar hipotensión y retención de sodio, es raramente usado en la actualidad.
Este fármaco puede mejorar la hipoglucemia secundaria a intoxicación grave por hipoglucemiantes orales, pero no la causada por sobredosis de insulina.
La dosis de diazóxido es de 300 mg, administrados vía intravenosa en 30 minutos y puede ser repetida cada 4 horas.
- 5. El octreotido, un análogo de la somatostatina, inhibe la liberación de insulina de lascélulas beta pancreáticas.
El octreotido revierte la hipoglucemia secundaria a fármacos hipoglucemiantes, pero no tiene ningún papel en el tratamiento de la sobredosis de insulina.
- 6. Bicarbonato de sodio 1 - 2 mEq/L en caso de acidosis láctica con monitoreo de gases arteriales.
- 7. Medidas para favorecer la eliminación la hemodiálisis es útil para la intoxicación pormetformina y ayuda a corregir la severa acidosis láctica.
- 8. En caso de sulfonilureas, la alcalinización de la orina y la Hemoperfusión sonútiles.
- 9. Valoración por psiquiatría en caso de intento suicida.
- 10. Medidas generales, tratamiento sintomático y de sostén.

ELABORADO POR MÉDICO CITVER

