

Hipoglucemia en los pacientes trasplantados

C. Sanz Moreno, D. Sanz Guajardo, J. Fernández Fernández, J. L. Gallego, R. Enríquez, F. Berisa, M. Salvá, J. Hernández, J. Botella *

Resumen

Para ver la incidencia de hipoglucemia en pacientes trasplantados y las posibles causas de ella, estudiamos 46 pacientes que recibieron un TR entre noviembre de 1969 y enero de 1984.

El 56,5 % de ellos presentaron glucemia basal < 65 mg % (grupo I), tomando el resto de los pacientes como grupo control (grupo II).

En ambos grupos, se analizó: glucemia basal pre y post-TR, glucosuria, función renal, signos de rechazo, pruebas de función hepática (PFH) y tratamientos recibidos.

El 80 % de los que desarrollaron hipoglucemia, lo hicieron alrededor de la 6.ª semana post-TR, no acompañándose en ningún caso de síntomas asociados. Ambos grupos tuvieron glucemias pre-TR similares (99 vs 108 mg %) y una incidencia similar de glucosuria (25 % de los casos). El grupo I presentó creatinina mayor (\bar{x} 2,55 mg % grupo I; \bar{x} 1,55 mg % grupo II), mayor frecuencia de signos de rechazo (46 % grupo I, 30 % grupo II) y de tratamiento con betabloqueantes (BB) (19 % grupo I, 5 % grupo II).

No hubo diferencias en la dosis media de inmunodepresores recibida por ambos grupos. El 83,3 % de los tratados con BB desarrollaron hipoglucemia y este porcentaje se elevó al 100 % cuando los BB fueron recibidos por pacientes con signos de rechazo o alteraciones de las PFH.

Hypoglycemia in transplant patients

To see the incidence of hypoglycemia in transplant patients and its possible causes, we studied 46 patients who received a transplant between November 1969 and January 1984.

56.5 % of them showed basal glycemia < 65 mg % (group I), the rest of the patients being taken as a control group (group II).

In both groups, an analysis was made of: pre- and post-transplant basal glycemia, glycosuria, renal function, signs of rejection, tests of hepatic function and treatments received.

80 % of those who developed hypoglycemia, did so about the 6th post-transplant week, and in no case was this accompanied by associated symptoms. Both groups had

similar pre-transplant glycemias (99 vs 108 mg %) and a similar incidence of glycosuria (25 % of the cases). Group I showed greater creatinines (\bar{x} 2.55 mg % group I, \bar{x} 1.55 mg % group II), greater frequency of rejection signs (46 %, group I, 30 % group II) and of treatment with betablockers (BB) (19 % group I, 5 % II).

There were no differences in the average doses of immunosuppressive drugs received by both groups. 83.3 % of those treated with BB developed hypoglycemia and this percentage rose to 100 % when the BB were received by patients with signs of rejection or alterations in the hepatic function tests.

Introducción

La glucosa de la sangre proviene de diversas fuentes, que tienden a mantener una concentración basal que fluctúa entre 65 y 105 mg/dl (varía según las técnicas de laboratorio). Dichas fuentes son: los hidratos de carbono de la dieta, el proceso de gluconeogénesis por el que diferentes sustancias (ácido láctico, ácido pirúvico, glicerol, aminoácidos, etc.) son convertidos en glucosa a nivel hepático y renal, y el proceso de glucogenolisis mediante el que se produce glucosa a partir, fundamentalmente, del glucógeno hepático (1).

El descenso de la glucemia por debajo de los niveles indicados puede estar causado por alteraciones en cualquiera de los tres niveles.

Se han descrito episodios de hipoglucemia en pacientes con insuficiencia renal terminal tratados con diálisis peritoneal intermitente (2, 3, 4) con diálisis peritoneal continua ambulatoria (5) y con hemodiálisis (6, 7).

Nosotros comprobamos la aparición de hipoglucemia en alguno de nuestros pacientes trasplantados, no manifestándose clínicamente en ninguno de ellos.

* Servicio de Nefrología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

Material y métodos

Para estudiar la hipoglucemia en estos enfermos, tomamos una población de 46 pacientes sometidos a trasplante renal (TR) entre noviembre de 1969 y enero de 1984, elegidos al azar entre la totalidad de enfermos trasplantados en este intervalo de tiempo. De ellos, 26 pacientes desarrollaron hipoglucemia y 20 no lo hicieron. En ambos grupos, se tuvo en cuenta la edad en el momento del TR, sexo, características del donante (edad, sexo, causa de muerte o procedencia de donante vivo) y la cifra de glucemia previa al TR.

Dado que el 80 % de los enfermos que desarrollaron hipoglucemia lo hicieron alrededor de la sexta semana después del TR, el grupo control (constituido por los pacientes que no hicieron hipoglucemia) también fue estudiado en la sexta semana después del TR.

Tuvimos en cuenta los siguientes parámetros analíticos: Creatinina, hematocrito, albúmina, calcio, fósforo inorgánico, CO₂ total, GOT (en algunos casos también se midieron los niveles de GPT y γ -GT) y la presencia de glucosuria. También se valoró el tratamiento que estaban recibiendo en el momento de aparición de la hipoglucemia (prednisona, azatioprina, alfa-metildopa, cimetidina, betabloqueantes, etc.) y la presencia de signos de rechazo del TR y el tratamiento administrado para el mismo.

Resultados

El grupo de pacientes que desarrolló hipoglucemia tenía una edad media de 31,9 años (s 13,99). Estaba formado por 17 varones y 9 mujeres. Cuatro casos (15,4 %) recibieron el TR de donante vivo. La edad media de los donantes fue de 29,2 años (s 14,5) y la relación varones-mujeres era de 18-8. La causa de muerte fue accidente cerebro-vascular agudo en el 95,5 % de los casos, siendo el resto debido a tumores cerebrales primitivos.

La glucemia previa al TR fue normal en todos los pacientes (media de 99,1 mg/dl; s 22,3). El momento de aparición de la hipoglucemia en relación con la fecha del TR osciló entre 4 y 614 semanas (media, 43,1 semanas; s 122,6), pero 21 de los 26 pacientes (80,7 %) la desarrollaron antes de la 12.^a semana (media, 6,5 semanas; s 2,6).

Las cifras de glucemia oscilaron entre 48 y 63 mg/dl (media, 56 mg/dl).

En ningún paciente este dato analítico se acompañó de sintomatología, por lo que en todos ellos fue un hallazgo de laboratorio.

Todos estos datos, así como los correspondientes del grupo control, quedan reflejados en la tabla I. Como puede apreciarse, no hay prácticamente diferencias entre estos dos grupos de pacientes antes de la realización del TR.

TABLA I

Datos previos al trasplante renal en el grupo de pacientes que desarrolló hipoglucemia y en el grupo control

	edad años	sexo		Donante			glucemia previa al TR
		V	H	edad	sexo	vivos	
Hipoglucemia 26	31,9	17	9	29,2	18 : 8	4	99,1 mg/dl
Controles	33,1	15	5	29,1	11 : 9	5	108,1 mg/dl

En el momento en que se registró la hipoglucemia, la creatinina plasmática se encontraba entre cifras de 1 y 11 mg/dl (media, 2,6 \pm 2,3), siendo globalmente superior a la de los pacientes del grupo control estudiados en la sexta semana después del TR (media, 1,6 mg/dl \pm 0,6). Los valores de hematocrito fueron similares en ambos grupos (media, 38,1 \pm 8,7 en el grupo que desarrolló hipoglucemia, frente a una media de 32,5 \pm 7,5 en el grupo control). Lo mismo puede decirse de los valores de albúmina, calcio, fósforo inorgánico, potasio y CO₂ total. Todos estos valores se encuentran recogidos en la tabla II.

TABLA II

Parámetros analíticos estudiados en ambos grupos de pacientes

	Hipoglucemia	Control
Creatinina (mg/dl)	2,6 (\pm 2,3)	1,6 (\pm 0,6)
Hematocrito (%)	38,1 (\pm 8,7)	32,5 (\pm 7,5)
Albúmina (g/l)	3,5 (\pm 0,5)	3,5 (\pm 0,6)
Ca (mg/dl)	8,8 (\pm 1,0)	9,1 (\pm 1,3)
P (mg/dl)	2,9 (\pm 1,9)	2,6 (\pm 0,8)
K (mEq/l)	4,6 (\pm 1,9)	4,4 (\pm 0,6)
CO ₂ (mEq/l)	25,8 (\pm 3,3)	24,6 (\pm 3,9)

Aunque en prácticamente todos los pacientes se comprobaron glucosurias en algún momento después del TR, cuando desarrollaron la hipoglucemia se detectaron glucosurias simultáneamente en el 26,9 % de los pacientes, porcentaje similar al encontrado en el grupo control (25 %).

Dentro de los análisis que rutinariamente hacemos a nuestros pacientes trasplantados está la determinación de transaminasa glutámicooxalacética (GOT). Se encontró elevada en el 50 % de los pacientes con hipoglucemia (13 casos) y sólo

en el 30 % del grupo control (6 casos). En todos estos enfermos con elevación de la GOT, se comprobó también una elevación simultánea de la GPT y de la γ GT.

El 46,1 % de los pacientes con hipoglucemia (12 casos) habían tenido datos sugestivos de rechazo del TR, previamente al desarrollo del mismo. El tiempo transcurrido entre los signos del rechazo y la aparición de la hipoglucemia fue muy variable, oscilando entre 10 días y 3 años. Todos ellos fueron tratados con bolus de metilprednisolona y 1 caso con bolus y plasmaféresis. En el grupo control se detectaron signos de rechazo en el 30 % de los pacientes (6 casos). Todos ellos fueron tratados con bolus de esteroides.

El tratamiento inmunosupresor que estaban recibiendo ambos grupos en el momento del estudio era similar. La dosis media de prednisona fue de 49 mg/día en el grupo con hipoglucemia, frente a 52,5 mg/día en el grupo control. La dosis de azatioprina fue de 100 mg/día en ambos grupos.

Otros tratamientos recibidos fueron la alfa-metildopa, cimetidina y betabloqueantes. Con los dos primeros, estaba tratado un porcentaje similar de enfermos en ambos grupos (en el grupo con hipoglucemia el 19,2 % tomaban alfa-metildopa y el 11,6 % cimetidina; en el grupo control, el 15 % de los enfermos tomaban alfa-metildopa y el 15 % cimetidina). Con betabloqueantes estaba tratado el 19,2 % de los pacientes que desarrollaron hipoglucemia (5 casos) frente al 5 % de los controles (1 caso).

Tomando la totalidad de los pacientes estudiados (46 casos), se ve que el 13 % (6 casos) estaba recibiendo betabloqueantes en el momento del estudio. De ellos, el 83,3 % (5 casos) desarrolló hipoglucemia. El 43,4 % del total de enfermos (19 casos) presentó alteración de las pruebas de función hepática. De ellos, el 65 % (13 casos) desarrolló hipoglucemia. Todos los pacientes que recibieron betabloqueantes coincidiendo con alteraciones hepáticas (4 casos) desarrollaron hipoglucemia (estos datos quedan reflejados en la tabla III).

TABLA III

Relación entre hipoglucemia, alteración de la función hepática y tratamiento con betabloqueantes

	<i>Hipoglucemia</i>	<i>Normoglucemia</i>
Con betabloqueantes N:6	5 (83,3 %)	1 (16,7 %)
Con alteración hepática N:19	13 (65 %)	6 (35 %)
Con betabloqueantes más alteración hepática	4 (100 %)	—

La duración media de la hipoglucemia fue de 7,6 semanas (entre 1 y 22 semanas). Se acompañó de normalización de los valores de la GOT en 10 de los 13 casos en los que estaba elevada; en los 3 restantes, estas alteraciones hepáticas eran previas a la realización del TR.

En 3 enfermos (11,5 % del total) persiste la hipoglucemia en el momento actual, a pesar de no estar recibiendo ninguno de ellos betabloqueantes y tener elevada la GOT un solo enfermo.

En 2 casos (7,7 % del total), se desarrolló posteriormente hiperglucemia, que requirió tratamiento con insulina durante un tiempo, estando en el momento actual normoglucémicos sin medicación.

Discusión

Ya que la glucemia puede estar influenciada por un gran número de factores, muchas pueden ser las causas que la alteren.

Las modificaciones profundas a nivel de la gluconeogénesis, glucogenolisis o aporte exógeno de glucosa pueden llevar a estas alteraciones.

En el 50 % de los pacientes urémicos se comprueba una intolerancia a la glucosa, probablemente por antagonismo periférico de la insulina (8). La hemodiálisis corrige parcialmente esta intolerancia en algunos pacientes, pero induce niveles séricos de insulina anormalmente elevados (9); comparativamente, la diálisis peritoneal no consigue corregir tan eficazmente la intolerancia a la glucosa (8).

Tanto en pacientes en diálisis peritoneal como en hemodiálisis se han descrito episodios de hipoglucemia, habiéndose atribuido a muy diversos factores.

En pacientes tratados con diálisis peritoneal intermitente se ha atribuido a depósito inadecuado de glucógeno a nivel hepático (2), a alteraciones en la gluconeogénesis y a aumento en la utilización de glucosa (4).

En pacientes tratados con DPCA se ha atribuido a fallo hepático (5); y en enfermos tratados con hemodiálisis, las causas que se han encontrado han sido alteraciones en la gluconeogénesis hepática debido a bloqueo de los receptores betaadrenérgicos (6), necrosis hepática o a algún efecto específico de la uremia en los enzimas hepáticos (5).

En los pacientes que nosotros hemos estudiado, las diferencias encontradas con los pacientes trasplantados que no desarrollaron hipoglucemia son, fundamentalmente, una peor función renal con más episodios de rechazo, un mayor número de casos con alteración de las pruebas

de función hepática y un mayor número de casos tratados con betabloqueantes.

En los enfermos con alteración de la función hepática sería una alteración de la gluconeogénesis hepática la posible causa de la hipoglucemia, como ocurre en pacientes tratados con diálisis peritoneal o hemodiálisis (4, 5).

Los betabloqueantes inhiben la glucogenólisis a nivel muscular y en condiciones de depleción hepática de glucógeno pueden provocar hipoglucemias clínicas (10). Estos fármacos pueden ser, por lo tanto, los responsables de la hipoglucemia del 19 % de nuestros pacientes, que estaban tomando betabloqueantes para el control de su tensión arterial.

Aún quedan 8 pacientes (30,7 % de los que desarrollaron hipoglucemia) que no presentaron alteración de la función hepática, ni fueron tratados con betabloqueantes, en los que no encontramos una causa que explique la hipoglucemia.

En ninguno de nuestros enfermos se midieron los niveles de insulina, glucagón, péptido C, etc., ya que el estudio se hizo de forma retrospectiva. Quizá su medición futura pueda aportar alguna luz sobre la etiología de la hipoglucemia en estos pacientes.

Conclusiones

Como conclusiones de este trabajo, podemos enumerar:

1. El 56,5 % de nuestros enfermos trasplantados desarrollaron hipoglucemia, siendo en todos ellos asintomática.
2. El 80 % de los pacientes que desarrollaron hipoglucemia lo hicieron antes de la 12.^a semana después del trasplante renal.
3. Como posibles factores causales encontramos:
 - a) Alteración de la función hepática. En estos enfermos, la causa de la hipoglucemia podría ser una alteración de la glu-

coneogénesis hepática, como ocurre en pacientes en diálisis peritoneal o hemodiálisis.

- b) Tratamiento con betabloqueantes. Estos fármacos pueden dar lugar a hipoglucemia clínica en los casos de depleción hepática de glucógeno. Esto podría explicar la mayor susceptibilidad a la hipoglucemia de los pacientes estudiados, cuando se administran betabloqueantes concomitantemente con alteración de las pruebas de la función hepática.

4. En el 30,7 % de los pacientes, no se encontró la causa de la hipoglucemia. Deberían estudiarse otras causas de hipoglucemia, como aumento de la insulina, disminución de glucagón, etc.

Bibliografía

1. Farreras, P.; Rozman, C.: Alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono. En «Medicina Interna», tomo II, cap. 8, 507, 1978.
2. White, M. G.; Kurtzman, N. A.: Hypoglycaemia in diabetes with renal insufficiency. JAMA, 215, 117, 1971.
3. Block, M. B.; Rubenstein, A. H.: Spontaneous hypoglycaemia in diabetic patients with renal insufficiency. JAMA, 213, 1864, 1970.
4. Bansal, V. K.; Brooks, M. H.; York, J. C.; Hano, J. E.: Intractable hypoglycemia in a patient with renal failure. Arch. Intern. Med., 139, 100, 1979.
5. Smithard, D.; Khanna, R.; Ryan, D.; From, G.; Oreopoulos, D. G.: Spontaneous hypoglycemia during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Perit. Dialy. Bull., oct.-dec., 191, 1983.
6. Grajower, M. M.; Walter, L.; Albin, J.: Hypoglycaemia in chronic haemodialysis patients: Association with propranolol use. Nephron, 26, 126, 1980.
7. Samii, K.; Ciancioni, C. H.; Rottembourg, J.; Jacobs, C.: Severe hypoglycaemia due to beta-blocking drugs in haemodialysis. Lancet i, 545, 1976.
8. Feldman, H. A.; Singer, I.: Endocrinology and metabolism in uremia and dialysis: a clinical review. Medicine, 54, 345, 1976.
9. Glassman, A. B.: Serum insulin levels of «diabetic» and «non-diabetic» patients on chronic hemodialysis. Am. J. Clin. Pathol., 57, 320, 1972.
10. Day, J. L.: The metabolic consequences of adrenergic blockade: a review. Metabolism, 24, 987, 1975.