

EVALUACIÓN Y ENFOQUE DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE NO DIABÉTICO CON HIPOGLUCEMIA.

Maracelly Mederico¹, Yorgi Rincón¹, Julio Pacheco¹, Yajaira Briceño¹, Mayela Guillén¹, Mariela Paoli¹, Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología (ENDO-MER). Mérida-Venezuela.

Unidad de Endocrinología¹, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida-Venezuela.

RESUMEN

La glucosa es un metabolito esencial para el mantenimiento de la energía celular, constituye la principal fuente de energía para el sistema nervioso central (SNC), el cual consume del 60-80% del total de la glucosa producida por el hígado en un adulto y del 80-100% en el recién nacido. La hipoglucemia resulta de la pérdida del equilibrio entre el aporte y el consumo de glucosa. Puede ser secundaria a la carencia de sustrato, al excesivo consumo periférico de glucosa, a carencias hormonales y/o alteraciones de las diversas vías enzimáticas en el metabolismo de la glucosa, lípidos o aminoácidos. La hipoglucemia es el trastorno metabólico más frecuente en la edad pediátrica y por sus posibles repercusiones sobre el desarrollo del sistema nervioso, constituye una verdadera urgencia. Se define como la concentración de glucosa en sangre venosa inferior a 45 mg/dL en todas las edades, incluido el período neonatal. Las causas de hipoglucemia varían según la edad de presentación y la naturaleza transitoria o permanente de la misma. Dado el impacto de las bajas concentraciones de glucosa plasmática sobre el SNC es relevante el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno. En esta revisión se presenta la etiopatogenia de la hipoglucemia según la edad de presentación, el abordaje diagnóstico y el tratamiento específico para cada una de ellas.

Palabras clave: Hipoglucemia, paciente no diabético, metabolismo.

ABSTRACT

Glucose is an essential metabolite to maintaining cellular energy; it is the main source of energy for the central nervous system (CNS), which consumes 60-80% of the total glucose produced by the liver in an adult and 80-100% in a newborn. Hypoglycemia results from loss of the balance between the supply and the consumption of glucose. It could be secondary to lack of substrate, to excessive consumption of peripheral glucose, to hormonal deficiencies and / or alterations of different enzymatic pathways in the metabolism of glucose, lipids or amino acids. Hypoglycemia is the most common metabolic disorder in children and is a real urgency because of its potential impact on the nervous system development. It is defined as the glucose concentration in venous blood below 45 mg/dL at all ages, including the neonatal period. The causes of hypoglycemia vary according to age of presentation and its transient or permanent nature. Given the impact of low plasma glucose concentrations on the CNS, is relevant to perform an early diagnosis and treatment. This article reviews the pathogenesis of hypoglycemia according to the age of presentation, its diagnostic approach and the specific treatment.

Key words: Hypoglycemia, nondiabetic patient, metabolism.

Rev Venez Endocrinol Metab 2011;9(2):41-53

La glucosa es el metabolito esencial para el mantenimiento de la energía celular, constituye la principal fuente de energía para el sistema nervioso central (SNC), el cual consume del 60-80% del total de la glucosa producida por

el hígado en un adulto y del 80-100% en el recién nacido¹. La concentración plasmática de glucosa fluctúa entre 70 y 130 mg/dL, esto se logra a través de la interrelación entre la insulina, las hormonas contrareguladoras

Artículo recibido en: Febrero 2011. Aceptado para publicación en: Abril 2011

Dirigir correspondencia a: Dra. Maracelly Mederico: maracellymederico@gmail.com

(glucagón, adrenalina, cortisol y hormona de crecimiento) y la ingesta de nutrientes. En caso de déficit de glucosa, los ácidos grasos libres (AGL), el glicerol y los cuerpos cetónicos son la alternativa de sustrato metabólico energético para ser aportado al SNC. El desbalance en la regulación de la glucosa conlleva a daños importantes del SNC (encefalopatía severa) y en ocasiones puede ser el síntoma guía de una enfermedad^{2,3}.

La hipoglucemia es el trastorno metabólico más frecuente en la edad pediátrica y por sus posibles repercusiones sobre el desarrollo del sistema nervioso, constituye una verdadera urgencia⁴. La frecuencia de aparición se relaciona con la edad, siendo relativamente común en el neonato y menos frecuente en lactantes y escolares⁵. En el adulto se asocia principalmente a la diabetes mellitus y al uso de hipoglicemiantes orales. En esta revisión se presenta la etiopatogenia de la hipoglucemia según la edad de presentación, el abordaje diagnóstico y el tratamiento específico para cada una de ellas.

DEFINICIÓN Y SÍNTOMAS DE HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia puede definirse como la concentración de glucosa en sangre en la que el individuo muestra una respuesta anormal causada por el inadecuado aporte de glucosa a un órgano blanco, por ejemplo, el cerebro. Definir con exactitud cuál es la concentración de glucosa que se pueda aplicar de manera general a todos los individuos y que requiera de una intervención no ha sido posible^{2-4,6}; es necesario proponer umbrales de intervención que permitan aportar un margen de seguridad para evitar daño del SNC^{6,7}.

De esta manera, se ha definido hipoglucemia a la situación clínica en la cual los valores de glicemia son inferiores a 55 mg/dL en el adulto y menores de 70 mg/dL en el adulto diabético⁸;

en el recién nacido, Cornblath y cols⁶ definen hipoglucemia cuando los valores de glucosa se encuentran por debajo de 30 mg/dL en el recién nacido a término (RNAT) y menores de 20 mg/dL en el recién nacido pre término (RNPT). Sin embargo, ante las discrepancias entre los diversos autores en cuanto al nivel crítico de tolerancia del cerebro a la hipoglucemia, se ha propuesto definirla con valores plasmáticos de glucosa en sangre venosa inferiores a 45 mg/dL en todas las edades, incluido el período neonatal (a partir de las primeras 24 horas de vida)^{3,9,10}.

Los síntomas glucopénicos pueden agruparse en: adrenérgicos, mioglucopénicos y neuroglucopénicos. Los síntomas adrenérgicos se deben a la secreción de hormonas contra reguladoras y se caracterizan por palpitaciones, temblor, ansiedad, sudoración, náuseas, vómitos y parestesias. Los neuro y mioglucopénicos son derivados de la carencia de energía en el SNC y muscular respectivamente y se describe la presencia de hipotonía, astenia, hipotermia, cefalea, trastornos de la visión, cambios conductuales, disartria, fatiga, confusión, somnolencia, convulsiones, y si se prolonga en el tiempo, coma y muerte^{11,13}.

En recién nacidos y lactantes menores la caracterización clínica de la hipoglucemia es algo bizarra e inespecífica, ya que se puede confundir con síntomas de otras patologías neonatales como: asfixia perinatal, sepsis, hemorragia cerebral y otras alteraciones metabólicas. Entre las manifestaciones clínicas se pueden presentar convulsiones (80%), hipotermia y cianosis (70%), hipotonía, depresión del sensorio, letargia y rechazo al alimento (55-60%), además de apatía, apnea, llanto débil, temblor, irritabilidad y coma³; de allí la necesidad de monitorizar la glicemia en recién nacidos con factores de riesgo para hipoglucemia^{7,11,12,14}.

En el niño mayor y en el adolescente las manifestaciones neuroglucopénicas se observan en el 85% de los casos, las manifestaciones adrenérgicas en el 61% y las mioglucopénicas en el 9% aproximadamente^{3,11}.

De manera general, la condición esencial o imprescindible para el diagnóstico de hipoglucemia es la presencia de la triada de Whipple, la cual comprende la presencia de manifestaciones clínicas sugestivas de hipoglucemia, las bajas concentraciones plasmáticas de glucosa medida con métodos sensibles y precisos y que los signos clínicos se resuelvan una vez que la normoglucemia se haya restablecido^{6,14}.

ETIOPATOGENIA DE LA HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia resulta de la pérdida del equilibrio entre el aporte y el consumo de glucosa. Puede ser secundaria a la carencia de sustrato, al excesivo consumo periférico de glucosa, a carencias hormonales y/o alteraciones de las diversas vías enzimáticas en el metabolismo de la glucosa, lípidos o aminoácidos. Las causas de hipoglucemia varían según la edad de presentación y la naturaleza transitoria o permanente de la misma. A continuación se describen las principales causas de hipoglucemia según el grupo etario y el tratamiento indicado durante el período agudo.

1. Hipoglucemia en edad neonatal

1.1 Hipoglucemia neonatal transitoria.

En los neonatos, la mayoría de las causas de hipoglucemia son transitorias y se presenta desde el nacimiento hasta los primeros 7 días de vida. Las poblaciones de riesgo son aquellos recién nacidos pretérmino (RNPT), recién nacidos de bajo peso (RNBP), recién nacido con hipoxia, hemorragia cerebral, síndrome meníngeo, sepsis, distrés respiratorio, hijos de madre diabética, eritroblastosis fetal y síndrome

de Beckwith-Wiedemann^{2,3}. El tratamiento se basa en la corrección del episodio agudo de hipoglucemia el cual se comentará en un apartado posterior, y su resolución irá paralelo al control del cuadro clínico que la haya desencadenado.

1.1.1.- Prematurez y bajo peso al nacer

La prematurez y/o bajo peso al nacer constituye la principal causa de hipoglucemia en esta etapa de la vida y se debe a una disminución de la producción de glucosa; estos recién nacidos presentan reservas energéticas limitadas junto a un excesivo consumo periférico, sumado a la inmadurez del sistema hipotálamo-hipofisario responsable de la secreción de las hormonas contrareguladoras (cortisol y hormona de crecimiento), lo que determina la presentación de la glucopenia¹⁵.

1.1.2.- Hiperinsulinismo transitorio

El hiperinsulinismo transitorio es la entidad mejor definida en el hijo de madre diabética, pero puede aparecer en cualquier recién nacido enfermo o con presencia de factores de riesgo¹⁶. La hiperglucemia sostenida en la mujer embarazada, ya sea por diabetes gestacional o pregestacional mal controlada, provoca en el feto un cuadro de hiperinsulinismo intrauterino^{10,17}; este hecho condiciona un aumento en la síntesis de los triglicéridos en el tejido adiposo, aumentando el tamaño de las células adiposas, responsable de la macrosomía del recién nacido, constituyendo la característica clínica de mayor relevancia. La hipoglucemia se puede presentar precozmente o durante las primeras 24 horas, debiéndose tratar al niño como un paciente de alto riesgo¹⁸. Estudios experimentales y observaciones clínicas han evidenciado que el hiperinsulinismo fetal es el principal factor de inhibición de la síntesis del surfactante pulmonar en el distrés neonatal que pueden presentar estos neonatos¹⁹.

1.1.3.- Hipoglucemia por distrés neonatal

Los trastornos neonatales que cursan con

estrés intenso pueden ocasionar hipoglucemia secundaria al aumento del consumo de glucosa. La septicemia y la asfixia perinatal son las entidades más frecuentes en este grupo. En los niños portadores de cardiopatía cianógena, tanto la taquipnea como la taquicardia pueden de modo significativo incrementar las demandas metabólicas de estos neonatos, que por se tienen una baja reserva de glucógeno, lo que ocasiona un desbalance energético que se traduce en hipoglucemia. La eritroblastosis fetal es una enfermedad que puede asociarse a hipoglucemia, a través de mecanismos hasta ahora desconocidos, sin embargo el tratamiento de apoyo con glucosa debe ser aplicado mientras sea necesario; los estudios anatómicos de tejido pancreático muestran hiperplasia e hipertrofia de los islotes²⁰.

1.2 Hipoglucemia neonatal persistente

La hipoglucemia persistente en el periodo neonatal y en lactantes menores es causada por un grupo de trastornos con diferentes formas de presentación. Entre las causas se describen los defectos de los canales de potasio o enzimas relacionadas con el metabolismo de las células β del páncreas, adenoma de células β , síndrome de Beckwith-Wiedemann las cuales tienen como denominador común el hiperinsulinismo. Otras patologías son el hipopituitarismo muchas veces asociadas a defectos de la línea media y finalmente enfermedades metabólicas donde se incluyen las glucogenosis hepáticas y los errores innatos del metabolismo¹¹.

1.2.1.- Hiperinsulinismo congénito

El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente del consumo excesivo o utilización inapropiada de glucosa en el neonato²⁰. Ésta se debe a diferentes causas, con presentación clínica similar, ya que la base fisiopatológica la constituye una disregulación en la secreción de insulina. Las entidades relacionadas son la nesidioblastia, la hiperplasia de células beta

en su forma focal y difusa, las formas mixtas y el insulinoma; igualmente se describen aquellas debidas a disfunción del canal de sulfonilureas (SUR) o por defecto enzimático (glucoquinasa, Glutamato deshidrogenasa y Deshidrogenasa L-3 hidroxiacil CoA de cadena corta), además de los síndromes asociados como el Síndrome de Beckwith-Widemann, Síndrome de Perlman y Síndrome de Sotos^{1,10,21,22}.

Clínicamente el paciente se presenta como un niño macrosómico, dado el estímulo trófico de la insulina sobre el tejido adiposo, asociado a cuadros de hipoglucemia en ayunas y postprandial con hiperinsulinemia. Para realizar las determinaciones bioquímicas, las muestras de sangre deben ser tomadas durante el episodio de hipoglucemia, en caso de no lograrse, está indicado el test de ayuno de 4-6 horas. El diagnóstico suele ser claro, sobre todo basándose en la gravedad de la hipoglucemia que ocurre dentro de las primeras 72 horas después del nacimiento. Entre los criterios bioquímicos que caracterizan esta entidad se encuentran: hipoglucemia sin cetosis, el cociente glicemia/insulina <3 (valor normal >5), el cortisol alto y la hormona de crecimiento (GH) normal/alto, el β -hidroxibutirato, los triglicéridos (Tg) y los ácidos grasos libres (AGL) en plasma disminuidos (lipólisis inhibida), alaninemia disminuida (neoglucogénesis inhibida). Si es necesario se puede realizar la prueba de glucagón que resultará respuesta positiva a la administración de 0,5 mg de glucagón intramuscular o subcutánea, esto es, una elevación de la glicemia >30 mg/dL³. Las técnicas de imagen (tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear) ayudan a identificar adenomas pancreáticos productores de insulina^{23,24}.

Estos pacientes van a requerir altas tasas de infusión de dextrosa intravenosa (>10 mg/Kg/min) para mantener niveles de glucosa en sangre en rangos mayores a 55 mg/dL. El

tratamiento de esta entidad se basa en el aporte intermitente de glucosa durante las horas del día y el aporte continuo durante la noche.

Desde el punto de vista de la terapia farmacológica, el medicamento de elección es el diazóxido a dosis de 10-20 mg/kg/día. Los antagonistas de los canales de calcio, como la nifedipina también han sido empleados a dosis de 0,7-2,5 mg/kg/día; los análogos de somatostatina (Octreotide®) disminuyen la traslocación intracelular de iones calcio, por tanto inhiben la movilización de los gránulos de insulina, así como la liberación de ésta impidiendo la hipoglucemia; se usa a dosis de 5 µg/kg cada 6 a 8 horas^{20,23}. La diferenciación histológica del hiperinsulinismo congénito es de importancia en el momento de decidir el tratamiento quirúrgico. Pacientes con formas focales de hiperinsulinismo focal requieren pancreatectomía parcial, mientras que aquellos con formas difusas requieren pancreatectomía casi total^{25,26}.

1.2.2.- Déficit de las hormonas de contra regulación: Cortisol, GH y/o Hormona adrenocorticotropa (ACTH)

El hipopituitarismo es la segunda causa endocrinológica, en orden de frecuencia, de la hipoglucemia neonatal. Se presenta muy precozmente, en la primera o segunda hora de vida y se debe al déficit de cortisol por deficiencia de ACTH y de GH¹⁸. La etiología del hipopituitarismo en ocasiones es idiopática y en otras obedece a defectos anatómicos de la línea media que cursan con aplasia y/o hipoplasia hipofisaria, acompañándose o no de neurohipófisis ectópica e interrupción del tallo hipofisario; también se ha relacionado con lúes congénito. En casos de un déficit múltiple adenohipofisario, con disminución de GH, ACTH, hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH), que ocurra en etapas tempranas del desarrollo, la presencia de micropene con crisis hipoglucémicas sugieren

de inmediato el diagnóstico. La hipoglucemia es un síntoma frecuente en el déficit combinado de GH y ACTH, pudiendo manifestarse como una crisis convulsiva^{1,27}.

En el déficit aislado de GH, la hipoglucemia es poco común (menos del 20%) presentándose los síntomas más frecuentemente en el periodo neonatal y en niños delgados menores de 4 años de edad^{27,28}. Tanto la hipoglucemia asociada con déficit aislado de ACTH como la insuficiencia suprarrenal primaria son infrecuentes y puede ser precipitada por una infección intercurrente¹⁶.

El diagnóstico se realiza a través de la evaluación de la concentración sérica de cortisol y GH durante un episodio de hipoglucemia; de forma característica, ambas hormonas se encuentran disminuidas, el cociente glicemia/insulinemia es normal y los Tg y AGL están elevados, reflejo de que la lipólisis se mantiene. La alanina en sangre está baja por disminución de la proteólisis muscular con la consiguiente inhibición de la gluconeogénesis²³. La facilidad de su control con un aporte enteral o parenteral de hidratos de carbono conlleva a que muchas veces se catalogue como transitoria y el diagnóstico se haga tardíamente. En la ecografía abdominal se pueden observar glándulas suprarrenales pequeñas por falta de estímulo de la ACTH en el período intrauterino. El tratamiento se basa en la sustitución de los déficits hormonales específicos²⁷.

1.2.3.- Enfermedades por depósito de glucógeno

Las glucogenosis constituyen un conjunto de enfermedades hereditarias en las que existe una alteración en el metabolismo y almacenamiento del glucógeno con disminución de la producción hepática de glucosa. Se han descrito hasta 13 variantes habiéndose demostrado déficits enzimáticos del metabolismo del glucógeno tanto a nivel hepático como muscular. Existen formas que

afectan fundamentalmente el metabolismo del glucógeno hepático (0, I, III, IV, VI, IX, XI y XII) y otras al glucógeno muscular (II,III, V,VII, VIII y X) siendo algunas de ellas mixtas (III)²⁹. Las glucogenosis se heredan con carácter autosómico recesivo o ligadas al cromosoma X (Tipo IX) conociéndose actualmente algunas mutaciones responsables de las diversas formas clínicas. De esta manera se describen las glucogenosis que cursan con hepatomegalia e hipoglucemia y glucogenosis musculares con debilidad muscular en grados variables^{11,29,30}.

1.2.3a.-*Glucogenosis hepáticas hipoglucémicas*

El defecto de depósito tipo I (Enfermedad de Von Gierke) es el prototipo de enfermedad por acumulación de glucógeno¹. La glucogenosis I es debida al déficit de la enzima glucosa 6 fosfatasa, enzima crucial para la glucogenólisis, por lo que se crea una situación de dependencia total del aporte exógeno de glucosa produciendo una marcada hipoglucemia postabsortiva^{8,29,30}. La hipoglucemia es una de las principales manifestaciones clínicas, estando presente ya en el periodo neonatal inmediato y son frecuentes ante cualquier situación de ayuno mínimamente prolongado (3-4 horas); cursa además con hipertrigliceridemia, hiperuricemia, acidosis láctica y aumento de la alanina debido a la activación de los sistemas contrarreguladores³⁰.

En las glucogenosis tipo III (déficit de la enzima desramificante) y tipo IV (déficit de la enzima ramificante) la hipoglucemia es menos marcada y aparece tras periodos más prolongados de ayuno (8-12 horas) siendo la hepatomegalia el hallazgo clínico más frecuente. La hipoglucemia es menos frecuente en las enfermedades tipo VI (déficit de la fosforilasa hepática) y en la tipo IX (déficit de la enzima fosforilasa quinasa), en las que se observa hipertrigliceridemia y cetosis; no se produce acidosis láctica ni hiperuricemia lo que facilita el diagnóstico diferencial con la glucogenosis tipo I. La hepatomegalia, secundaria al almacenamiento de glucógeno

es un hallazgo constante y se agrava con la evolución de la enfermedad hasta llegar a la insuficiencia hepática terminal, excepto en la tipo IX. La aparición de adenomas hepáticos e incluso adenocarcinomas se observa en los tipos I, III y VI²⁹.

1.2.3b.- *Glucogenosis musculares*

La glucogenosis tipo V o enfermedad de McArdle es una enfermedad metabólica rara, causada por el déficit congénito de la enzima fosforilasa del músculo esquelético, siendo normal la actividad de dicha enzima en hígado y músculo liso. Existe un aumento leve del glucógeno muscular, suele comenzar en la juventud, a partir de los 20 años, aunque algunos pacientes refieren mala tolerancia al ejercicio desde la infancia. Clínicamente presenta varios grados de afectación muscular dados por fatiga muscular muy leve, debilidad progresiva de inicio muy tardío (mayor a 50 años) ó miopatía infantil fatal en los primeros meses por problemas respiratorios.

La glucogenosis tipo VII o enfermedad de Tarui se debe al déficit de la enzima fosfofructoquinasa, la clínica puede ser muy similar a la glucogenosis tipo VII y al igual que ésta, se caracteriza por debilidad y calambres temporales del músculo esquelético durante el ejercicio; el desarrollo mental es normal²⁹. La glucogenosis tipo II o enfermedad de Pompe se debe al defecto de la $\alpha(1-4)$ glucosidasa ácida lisosómica, también denominada maltasa ácida; el glucógeno aparece almacenado en lisosomas; en los niños se caracteriza por producir insuficiencia cardíaca por acumulación del glucógeno en el músculo cardíaco causando cardiomegalia; en los adultos el acumulo es mayor en el músculo esquelético^{30,31}. Las glucogenosis tipo III y VI pueden cursar con miopatía (con aumento leve de la creatinaquinasa que refleja la glucogenosis muscular) y la III con miocardiopatía¹.

El diagnóstico de glucogenólisis se basa en la determinación del cociente glicemia/insulinemia el cual es normal (superior a 5) y en la elevación de la alanina, los Tg y los AGL debido a que tanto la neoglucogénesis como la lipólisis se mantienen. El β -hidroxibutirato está normal o ligeramente elevado en las glucogenosis tipo I, y muy elevado en los otros tipos de glucogenosis hepáticas debido a su mayor formación para ser utilizado como sustrato energético^{3,19}. Además de forma característica se presenta acidosis láctica en la glucogenosis tipo I. El diagnóstico etiológico requiere la determinación de la actividad enzimática específica en el hígado (glucogenosis tipo I, III, IV, IX), en el leucocito o los glóbulos rojos^{3,31,32}.

El tratamiento consiste en evitar situaciones de ayuno prolongado, particularmente en la tipo I. Se recomienda mantener la lactancia o aporte de alimento a intervalos frecuentes durante las horas de vigilia (cada 2-4 horas) y la administración en el momento de acostarse de una dosis de almidón de maíz crudo. Durante las horas nocturnas, el aporte enteral de glucosa debe mantenerse entre 6 – 10 mg/kg de peso/minuto. Un aporte continuo de glucosa inhibe la gluconeogénesis, condicionando una evolución más tardía de la enfermedad y un crecimiento normal de estos niños. En caso de insuficiencia hepática con presencia de adenomas, el trasplante hepático está indicado^{29,31}.

1.2.4.- Defectos en la oxidación de ácidos grasos y trastornos en la cetogénesis

1.2.4a.- Hipoglucemia hipocetósica

Se debe a un defecto en la movilización o metabolismo de los ácidos grasos en el tejido adiposo (lipólisis) y su transporte a otros tejidos, incluidos el hígado, el músculo cardíaco y esquelético en estados de ayuno. Se describen como causas de hipoglucemia hipocetósica, los defectos en el ciclo de la carnitina (transporte

de carnitina, déficit de la carnitina palmitoil transferasa hepática I y/o II), defectos en la oxidación de los ácidos grasos (déficit en las enzimas acilCoA deshidrogenasa de cadena larga, media o corta), varios defectos en la cadena de transporte de electrones o en la cetogénesis (déficit de la HMG-CoA liasa, HMG-CoA sintetasa) con disminución de la oxidación de los ácidos grasos y cuyo resultado final es la hipoglucemia postabsortiva hipocetonémica^{1,33,34}.

El niño afectado de un trastorno de la oxidación de los ácidos grasos presenta de forma característica hipoglucemia hipocetósica la cual se resuelve rápidamente con la administración de glucosa intravenosa. Algunos presentan síndrome de Reye y todos tienen un riesgo elevado de muerte súbita, presumiblemente de causa cardíaca¹.

El diagnóstico de un defecto específico en la oxidación de los ácidos grasos se realiza estudiando los perfiles de acilcarnitina en sangre durante el estrés metabólico agudo, los cuales se encuentran bajos. El cociente glicemia/insulinemia es normal, tanto el cortisol como la GH están elevados; en cambio, el β -hidroxibutirato está disminuido. Además la alaninemia está elevada y la neoglucogénesis está conservada. El ácido láctico es normal o ligeramente elevado. El perfil de ácidos orgánicos en orina está alterado con disminución de los ácidos dicarboxílicos^{1,3}. Cabe resaltar que cualquier trastorno de la oxidación de los ácidos grasos en el feto repercute también en la madre manifestándose como hígado graso y en otros casos con un síndrome HELLP (hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y disminución del número de plaquetas)³⁴.

El tratamiento de la hipoglucemia hipocetósica se basa en un régimen dietético de alta energía que incorpore triglicéridos de cadena media lo cual ayudará a reducir los efectos adversos como consecuencia de la acumulación de

metabolitos intermediarios de la oxidación de los ácidos grasos³⁵.

1.2.5.- Alteración del metabolismo de las proteínas

El déficit de las enzimas implicadas en el metabolismo de las proteínas que pueden causar hipoglucemia postabsortiva son las que afectan al complejo deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada, que es la base de la cetoaciduria de cadena ramificada (Enfermedad de Arce). Las concentraciones de leucina, isoleucina y valina en plasma y orina son elevadas, particularmente la primera. La fisiopatología de la hipoglucemia no está clara del todo, aunque se debe a un defecto de la neoglucogénesis³⁶. Clínicamente los pacientes con Enfermedad de Arce presentan cetoacidosis, trastornos neurológicos y del desarrollo con diferentes grados de retraso mental. El tratamiento precoz tiene como objetivo inhibir la enfermedad aguda y lograr un adecuado crecimiento y desarrollo, y se basa en la restricción de la ingesta proteica mediante el uso de fórmulas lácteas libres de aminoácidos de cadenas ramificadas (valina, leucina e isoleucina) y la administración de altas dosis de tiamina. En la fase aguda de la enfermedad, el 40-50% del total de energía aportada debe ser en forma de lípidos parenterales y se debe realizar un manejo cuidadoso de la administración de líquidos y corrección de los trastornos hidroelectrolíticos que se presenten³⁷.

2. Hipoglucemia en escolares y adolescentes

En los lactantes mayores, preescolares y escolares, la hipoglucemia cetósica es la causa más frecuente de hipoglucemia¹¹. A partir de los 8 años y en los adolescentes, la presentación de crisis de hipoglucemia, sin falla hepática aguda o intoxicaciones y en especial si las crisis son repetitivas, son con mucha probabilidad secundarias a un adenoma pancreático³.

2.1.- Hipoglucemia cetósica

Afecta principalmente a niños entre los 2 y 5 años de edad, que a menudo tienen el antecedente de bajo peso neonatal y se resuelve espontáneamente entre los 7 y 8 años. Suelen ser niños con poca masa corporal, malos comedores, en los que la hipoglucemia aparece al aumentar las horas de ayuno, ya sea en condiciones basales o por enfermedad concomitante. Los episodios suelen ser esporádicos o recurrentes. La hipoglucemia va acompañada de un aumento de cuerpos cetónicos en orina y sangre, elevación de los AGL y disminución de la insulina y la alanina.

La disminución de esta última representa un freno de la neoglucogénesis dado el déficit de sustrato. Su diagnóstico es de exclusión, pues existen muchas otras causas de hipoglucemia que cursan con cetosis (glucogenosis, déficit hormonal contraregulador, alteración de la B-oxidación, etc). El tratamiento se basa en el aporte fraccionado de alimentos, promoviendo el uso de carbohidratos de absorción lenta y disminución de los períodos de ayuno³.

2.2.- Enfermedades hepáticas, síndrome de Reye, intoxicación por etanol y fármacos

Todas estas entidades tienen en común la presencia de hipoglucemia en ayuno; se deben a una alteración de la glucogenólisis y neoglucogénesis. El síndrome de Reye típicamente se presenta posterior a una infección viral por varicela e influenza; se caracteriza por vómitos recurrentes, alteración del nivel de consciencia, hipoglucemia que resulta de alteraciones en la neoglucogénesis; se acompaña de niveles elevados de amonio y AGL sugestivo de alteración en la ureagénesis y oxidación de los ácidos grasos. En la intoxicación por etanol, la inhibición de la neoglucogénesis ocurre tras la depleción de los niveles de dinucleótido de adenosina (NAD) por parte de la enzima alcohol deshidrogenasa; el

NAD representa un cofactor esencial para la vía neoglucogénica. También se ha observado que el etanol inhibe la respuesta del cortisol y GH a la hipoglucemia. El tratamiento es de soporte, pues al resolverse el factor desencadenante se corrigen los episodios de hipoglucemia^{1,27}.

2.3.- Tumores de células B pancreáticas (Insulinomas)

Los insulinomas son la causa más frecuente de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno en los adultos y con menos frecuencia en niños escolares y adolescentes. Se presenta 1 caso/250.000 pacientes-año. Pueden ser esporádicos o familiares (asociados a neoplasia endocrina múltiple tipo 1)³⁸. La mayoría son de pequeño tamaño (< 2cm), por lo que la negatividad de las imágenes no excluye el tumor (TC/RMN). Otras técnicas diagnósticas incluyen: gammagrafía para el receptor de somatostatina, inyecciones selectivas pancreáticas arteriales de calcio, tomografía por emisión de positrones (PET). Los insulinomas se encuentran casi invariablemente en el páncreas y debido al pequeño tamaño rara vez presentan manifestaciones clínicas por efecto de masa. El hiperinsulinismo en la circulación hepatoportal conlleva a tasas bajas de producción de glucosa en relación a la utilización de glucosa y por tanto, una hipoglucemia postabsortiva. El diagnóstico se basa en los siguientes criterios bioquímicos: hipoglucemia sin cetosis, el cociente glicemia/insulina <3 (valor normal > 5), el cortisol alto y la hormona de crecimiento (GH) normal/alta, el β -hidroxibutirato, los triglicéridos (Tg) y los ácidos grasos libres (AGL) en plasma disminuidos³⁹. La resección quirúrgica es realmente curativa. El tratamiento médico se realiza a base de diazóxido y en ocasiones análogos de somatostatina³³.

2.4.- Hipoglucemia reactiva

Ocurre exclusivamente tras la comida, de forma

característica durante las primeras 4 horas de la ingesta del alimento. Puede producirse en personas que han sido sometidas a una cirugía gástrica que da lugar a un rápido paso de la comida ingerida al intestino delgado. Se cree que es consecuencia de una hiperinsulinemia marcada precoz, producida por incrementos rápidos de la glucemia y por un aumento de la secreción del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) unido a la supresión de glucagón. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas asociada a cifras de glicemia bajas en la prueba de tolerancia a la glucosa de 4 horas. Se recomienda como parte del tratamiento, una dieta baja en hidratos de carbono y rica en proteínas. También suele aconsejarse la ingesta frecuente y evitar azúcares de molécula simple. La administración de un inhibidor de la α -glucosidasa para retrasar la digestión de los hidratos de carbono es un tratamiento teóricamente atractivo⁴⁰.

2.5.- Tumores de células no B

La mayoría de estos tumores son grandes masas intraabdominales, retroperitoneales, o los tumores intratorácicos mesenquimales que tienen clásicamente un crecimiento lento, pero que sin embargo son de etiología maligna. Los tumores epiteliales que producen hipoglucemia incluyen hepatomas, carcinomas gástricos o suprarrenales y tumores carcinoides. La producción excesiva del factor de crecimiento similar a la insulina tipo II (IGF-II), específicamente una forma incompletamente procesada (big IGF-II), es la causa de la hipoglucemia en la mayoría de los pacientes. Los niveles de insulina, péptido C y proinsulina están bajos. La secreción de GH está suprimida presumiblemente por retroalimentación negativa producida por el IGF-II. Por tanto los niveles de IGF-I son bajos. Se ha descrito que el tratamiento con glucocorticoides pudiera mejorar la hipoglucemia³³.

3. Hipoglucemia en el adulto

En el adulto se describen como causas principales de hipoglucemia las ya mencionadas para el grupo etario de escolares y adolescentes, sin mostrar mayores variaciones en su presentación clínica y por tanto el diagnóstico y tratamiento es similar. Sin embargo, el diagnóstico para insulinomas en el adulto se basa en los criterios de la Clínica Mayo: glucosa en ayunas <55 mg/dL, insulina plasmática >3 μ UI/mL, concentraciones de péptido C >0,2 nmol/L y proinsulina >5 pmol/L³³.

TRATAMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA AGUDA

Neonatos, lactantes y escolares: Un episodio de hipoglucemia sintomática se considera una urgencia y requiere un tratamiento enérgico y rápido que revierta esta situación⁴¹. No sólo se debe tratar de restablecer la euglucemia, sino prevenir recurrencias y si es posible, corregir la causa subyacente. Aquellos pacientes sintomáticos con concentraciones de glucosa por debajo del nivel adecuado que permita el correcto funcionamiento del SNC, requieren de un rápido incremento de los niveles plasmáticos de glucemia⁷.

El tratamiento de la fase aguda de la hipoglucemia en niños, consiste en la administración por vía intravenosa (VIV) de un bolo de solución de dextrosa al 10%, a dosis de 200 mg/kg/dosis ó 2 cc/kg/dosis de una forma lenta, a un ritmo de 2-3cc por minuto. Posteriormente debe realizarse un control de glucemia capilar en un máximo de 30 minutos. En caso de no haberse corregido el valor de la glucemia y persistir la sintomatología, se puede repetir el bolo de suero glucosado^{7,17}. No se recomienda exceder 2 bolos de corrección, ni soluciones de glucosa al 30% ó 50% pues la tasa de entrada de glucosa en esas circunstancias excede la captación, lo cual provoca una "hipoglucemia de rebote" al estimular la secreción de insulina y al inhibir la secreción de glucagón^{11,41}.

A continuación, debe indicarse una infusión de dextrosa continua, que asegure las necesidades de glucosa en mg/kg/minuto, de acuerdo a la edad del niño. En general corresponde a un ritmo de perfusión de 7 a 9 mg/kg/min durante el primer año de vida, de 6 a 7 mg/kg/min entre 2 y 6 años, de 5 a 6 mg/kg/min entre 7 y 14 años, entre 4 a 5 mg/kg/min entre los 15 y 18 años y entre 2 a 4 mg/kg/min posteriormente.

Durante la fase inicial del tratamiento, la glucemia debe ser monitorizada cada 30-60 minutos, ajustando el ritmo de perfusión según el resultado, hasta mantener un estado de normoglucemia estable. Posteriormente, se deben hacer controles cada 2-4 horas. En aquellos pacientes que a pesar de recibir aportes elevados de glucosa por vía periférica (hasta 15 mg/kg/min) no recuperan la euglucemia, se debe iniciar tratamiento con corticoides (hidrocortisona: 5-10 mg/kg/día dividido en 2 ó 3 dosis)⁷.

El glucagón promueve la glucogenólisis neonatal temprana y también estimula la neoglucogénesis y la cetogénesis⁷ y se considera otra alternativa de tratamiento ante un episodio de hipoglucemia aguda a dosis de 0,3 mg/Kg/dosis VIV, intramuscular o subcutánea²⁰.

La hipoglucemia moderada asintomática debe ser tratada primero ajustando las características de la alimentación enteral. Si esta estrategia fracasa, debe instituirse la terapia intravenosa. Se recomienda, si la tolerancia es adecuada, aumentar progresivamente el volumen de la leche como primera estrategia¹⁰. Aunque la solución de dextrosa por vía oral ha sido recomendada para este propósito, se prefiere el aporte de leche, pues puede llegar a contener el doble de la energía del equivalente de dextrosa al 10%, además, el componente graso es beneficioso pues promueve la cetogénesis y reduce la captación de glucosa periférica^{2,4,7,41}.

Tratamiento de la hipoglucemia en el adulto: El tratamiento oral resulta adecuado si el paciente no tiene compromiso neurológico. Una dosis razonable es la de 20 gr de glucosa.

Si el paciente cursa con neuroglucopenia es necesario el tratamiento parenteral. Se debe administrar un bolo de 25 gr de dextrosa al 5 ó al 10% (que equivale a 500 cc ó 250 cc respectivamente), a un ritmo de perfusión que no supere los 30 minutos, seguido de una infusión inicial de dextrosa al 10% a 2 mg/kg/min o 10 gr/hora. Si el tratamiento intravenoso no es posible se puede recurrir al uso de glucagón 1mg, vía intramuscular o subcutáneo³³.

Una vez superado el episodio agudo, el tratamiento a largo plazo depende de la etiología de la hipoglucemia. Siempre que sea posible, el objetivo fundamental es prevenir la aparición de nuevos episodios mediante las medidas dietéticas y terapéuticas indicadas en cada paciente, evitando ayunos prolongados y situaciones de catabolismo aumentado que pongan en peligro la homeostasis de la glucosa.

CONCLUSIÓN:

La hipoglucemia es la manifestación de un grupo importante de enfermedades específicas,

que puede producir daño cerebral con secuelas limitantes para la vida de la persona, e inclusive producir la muerte. Es considerada una urgencia médica, principalmente durante las edades más tempranas, etapa neonatal y lactante. Se debe diagnosticar y administrar tratamiento rápidamente para minimizar las complicaciones y estabilizar al paciente, y posteriormente, iniciar los estudios específicos, considerando para ello, las causas más frecuentes de acuerdo a la edad del sujeto, y las manifestaciones clínicas y paraclínicas orientadoras de patologías definidas.

Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida (ENDO-MER).

Yajaira Zerpa, Roald Gómez, Andrés Bermúdez, Lilia Uzcátegui, Elsy Velázquez, Isabel Benítez, Marly Vielma, Jenny Rivera, Sonia Araujo, Alba Salas, Marjorie Villalobos, María Alejandra Vergel, Darling Dávila, Yuraima Villarreal, Miguel Sánchez, Marcos Lima, Jueida Askhul, Magda Luna, Víctor Gil, José Zerpa, Miguel Aguirre, Yanire Mejía, Gabriela Arata-Bellarbarba.

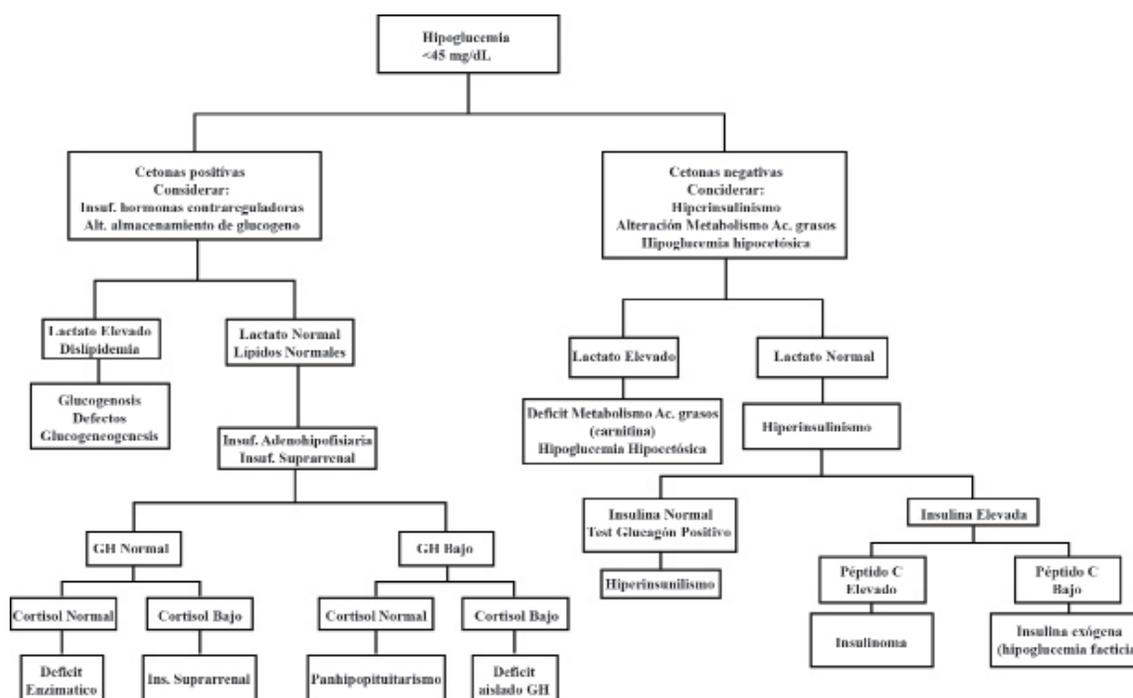


Figura 1. Algoritmo Diagnóstico de Hipoglicemia

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Lonlay P, Giurgea I, Touati G, Saudubray JM. Neonatal hypoglycaemia: aetiologies. *Semin Neonatol* 2004;9:49-58.
2. Achoki R, Opiyo N, English M. Mini-review: Management of hypoglycaemia in children aged 0–59 months. *J Trop Pediatr* 2010;56:227-234.
3. Riaño I, Suarez JI. Protocolos de endocrinometabolismo: hipoglicemia. *Bol Pediatr* 2006;46:69-75.
4. Aziz K, Dancey P. Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health* 2004;9:723-9
5. Kayiran S M, Gürakan B. Screening of blood glucose levels in healthy neonates *Singapore Med J* 2010; 51: 853-855
6. Cornblath M, Hawdon J, Williams A, Aynsley-Green A, Ward-Platt M, Schwartz R, Kalhan S. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000;105:1141-1145.
7. Deshpande S, Ward M. The investigation and management of neonatal hypoglycaemia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:351-361.
8. Childs B, Clark N, Cox D, Cryer P. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. A report from the american diabetes association workgroup on hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28:1245-1249.
9. Zijlmans W, van Kempen A, Serliec M, Sauerweinc H. Glucose metabolism in children: influence of age, fasting, and infectious diseases. *Metab Clin Experimen* 2009;58:1356-1365.
10. Straussman S, Levitsky L. Neonatal hypoglycemia. *Endocrinol Diabetes Obes* .2010;17:20–24.
11. Aránguiz C, Trujillo O., Reyes M., Emergencias endocrinas en pediatría: diagnóstico y manejo. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1371-1380.
12. Cryer P, Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest*. 2007;117:868–870.
13. Rozance P, Hay W. Describing hypoglycemia - definition or operational threshold?. *Early Hum Dev*. 2010 May ; 86: 275–280.
14. Wight N, Marinelli K, And The Academy Of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. Abm clinical protocol #1: guidelines for glucose monitoring and treatment of hypoglycemia in breastfed neonates. *Breastfeed Med* 2006;1: 178-184
15. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011;127:575-9.
16. Garcia L, Dorantes L, Garibay N. Hipoglucemia. Hospital Infantil de México. Urgencias en pediatría. Quinta edición.2002.
17. Chessex P, Schafer K,Thiessen P, Newborn Guideline 5 Neonatal Hypoglycemia. *British Columbia Reproductive Care Program* 2003: 1-7.
18. Gussinyé M, Torán N, Carrascosa A. Metabolismo de los hidratos de carbono. En: Carrascosa A, Rodriguez F.Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Segunda Edición. Tomo 2. Editorial Doyma. Barcelona 2000;1183-1202.
19. Canadian Paediatric Society. Screening guideline for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health* 2004;9:723-729.
20. Luzuriaga C, Guerra J, Pérez G. Hipoglucemia. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica 4º Edición. Mc Graw Hill. Madrid2009;732-740.
21. Camberos M, Ardenur J, Cresto J. Hipoglucemia. En: Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica Pombo 3º Edición. Mc Graw hill. Madrid 2002. 834-841.
22. Palladino A, Stanley Ch.The hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 171–178.
23. Gómez A, González J, Potau N. Diagnóstico diferencial de las hipoglicemias. *Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica* 2002. www.seep.es/privado/download.asp?url=consenso/cap21.pdf. Accesado en Mayo 2011.
24. Ismail D, Hussain K. Role of 18F-DOPA PET/CT imaging in congenital hyperinsulinism. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11:165– 169.
25. Kapoor R, James C, Hussain, K. Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Nature Clin Pract* 2009;5:101-112.
26. Pierro A, Nah S. Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy. *Sem Pediatr Surg* 2011;20:50-53.
27. Ferrández A, Ferrández . Deficiencias hormonales e hipoglucemias. *An Esp Pediatr* 2000; 52 :17-20.
28. Binder G, Weidenkeller M, Blumenstock G, Langkamp M, Weber K, and Franz A, Diagnosis of Neonatal Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95:2219–2226.
29. Ozen H. Glycogen storage diseases: New perspectives. *World J Gastroenterol* 2007; 14;13: 2541-2553.
30. Koeberl D, Kishnani P, Chen Y.Glycogen storage disease types I and II: Treatment updates. *J Inheret Metab Dis*. 2007;30:159–164.
31. Schoser B,Hill V, Raben N. Therapeutic approaches in glycogen storage disease type II (GSDII)/Pompe

- disease. *Neurotherapeutics*. 2008; 5:569–578.
32. Mayatepek E. Inborn errors of carbohydrate metabolism. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:607-618.
 33. Cryer P, Axelrod L, Grossman A. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:709-728.
 34. Cryer P. Homeostasis de la glucosa e hipoglucemia. En: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Larsen P. Williams Tratado de Endocrinología. 11ª Edición. Elsevier España 2009; 1519-1550.
 35. Walter J. Tolerance to fast: rational and practical evaluation in children with hypoketonaemia. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:214-217.
 36. Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Neonatología. *Protocolos de Neonatología*. 2ª edición. AEP. Madrid 2008; 159-167
 37. Hiroshi M, Misao O, Fumio E. Markers associated with inborn errors of metabolism of branched-chain amino acids and their relevance to upper levels of intake in healthy people: an implication from clinical and molecular investigations on maple syrup urine disease. *J Nutr* 2005;135: 1565S–1570S.
 38. Waleed J, Iyad S, Fatena A, Rasha D, Hussam H, Maher S, Rula G. Brief report malignant insulinoma in a child. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55:1423–1426.
 39. Kapoor R, Flanagan S, James C, Shield J, Ellard S, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child* 2009;94:450–457.
 40. Peter S. Acarbose and idiopathic reactive hypoglycemia. *Horm Res* 2003;60:166-167.
 41. Williams A. Hipoglucemia del recién nacido. Organización Pan Americana de la Salud
 42. Organización Mundial de la Salud. <http://www.paho.org/spanish/Hcp/HCT/doc147.pdf>. Accesado en Febrero 2011.