

Protocolos de Endocrino-Metabolismo

Hipoglucemia

I. RIAÑO GALÁN, J. I. SUÁREZ TOMÁS

Servicio de Pediatría, Hospital San Agustín, Avilés

INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia como trastorno bioquímico se conoce desde la introducción de la insulina en el tratamiento de la diabetes, siendo su causa más frecuente la sobredosificación de insulina.

El estudio de la hipoglucemia tiene gran interés por su frecuencia y gravedad. En ocasiones es el síntoma guía de una enfermedad grave.

Es preciso mantener una glucemia estable para conservar el aporte energético al sistema nervioso central (SNC), pues la glucosa es prácticamente su única fuente, aunque en situaciones excepcionales de ayuno prolongado, puede utilizar también los cuerpos cetónicos y ácidos grasos.

HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

Un complejo sistema hormonal y enzimático regula la gluconeogénesis, la glucogenogénesis, la glucogenolisis y la lipólisis con el objetivo de mantener la normoglucemia. La carencia de sustratos, el excesivo consumo periférico de glucosa, los déficits hormonales y alteraciones en los diversos pasos enzimáticos del metabolismo de la glucosa, lípidos y aminoácidos son el origen de situaciones de hipoglucemia. Una única hormona, la insulina, evita la hiperglucemia. Sin embargo, cuatro hormonas previenen la hipoglucemia. El glucagón y las catecolaminas son de acción inmediata. El cortisol y la GH son estimuladas de forma más tardía.

Cuando la concentración de glucosa plasmática se eleva después de comer, la glucosa es transportada a la célula β pancreática via el GLUT2, es fosforilada por la glucocinasa y metabolizada mediante glicolisis. Como consecuencia se incrementa la relación ATP/ADP, cerrándose los canales de K-ATP, se despolariza la membrana celular y se abren los canales de Ca^{+2} , produciéndose la secreción de insulina. De forma contraria, el descenso de la glucemia provoca una disminución del metabolismo de la glucosa en la célula β pancreática, se reduce la relación ATP/ADP abriéndose los canales K-ATP, se hiperpolariza la membrana y se cierran los canales de Ca^{+2} reduciendo la secreción de insulina.

El hígado actúa como un tampón situado entre el intestino y la sangre. En la fase postprandial, tras llenarse los depósitos hepáticos de glucógeno, la glucosa llegará al músculo donde se constituirán los depósitos de glucógeno muscular y el exceso penetrará en el tejido adiposo, donde se almacena tras metabolizarse a ácidos grasos.

Cualquier alteración del control hormonal, en especial si aumenta la relación insulina/glucagón, predispone por un lado a la inhibición de la glucogenolisis, de la gluconeogénesis y de la cetogénesis y por otro, al aumento de la velocidad de utilización de la glucosa, lo que condiciona una disminución de la glucosa circulante.

La glucosa se sintetiza a partir del glucógeno (glucogenolisis), de la alanina y del piruvato (gluconeogénesis) y del

Correspondencia: Dra. Isolina Riaño Galán. C/ Tomás Crespo 14, 6º E. 33013 Oviedo. Asturias.
Correo electrónico: isogalan@teletel.es

© 2006 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.1/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

glicerol (procedente de las grasas) que entra en la gluconeogénesis. La glucosa por glicolisis sintetiza Acetil-CoA entrando en el ciclo de Krebs y produciendo energía en forma de 38 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa utilizada. Para activarse la gluconeogénesis se precisa de la síntesis de Acetil-CoA procedente de la β oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. Los cuerpos cetónicos, sustratos energéticos alternativos a la glucosa, se sintetizan a partir del Acetil-CoA y por cetolisis de nuevo sintetizan Acetil-CoA a nivel del ciclo de Krebs, para producir energía en forma de 34 moléculas de ATP.

DEFINICIÓN DE HIPOGLUCEMIA

La concentración sanguínea de glucosa es una de las constantes más estables del organismo. Los valores plasmáticos normales en ayunas están comprendidos entre 80 a 110 mg/dl. En la fase postprandial estos valores pueden alcanzar hasta 130 mg/dl.

Los valores en sangre total y sangre capilar son aproximadamente entre un 10%-15% inferiores, dependiendo del valor del hematócrito. Estos valores oscilan entre 70 mg/dl y 100 mg/dl en ayunas y no han de superar los 120 mg/dl postprandialmente.

La hipoglucemia se define como aquella situación clínica en la cual los valores plasmáticos de glucemia en sangre venosa, son inferiores a 45 mg/dl en todas las edades, incluido el período neonatal (a partir de las primeras 24 horas de vida). No existe consenso acerca de las cifras normales de glucemia en el recién nacido y prematuro. En general durante las primeras 24 horas de vida, se considera que existe hipoglucemia cuando es inferior a 25 mg/dl en neonatos con peso menor a 1.000 g, o inferior a 30 mg/dl en aquellos con peso superior. La glucemia puede determinarse también en sangre total venosa, en cuyo caso se considera hipoglucemia cuando se observan cifras menores de 41 mg/dl. Las cifras de glucemia en sangre capilar debemos considerarlas informativas pero no concluyentes.

CLÍNICA

En el niño mayor y adolescente, la hipoglucemia se manifestará por síntomas glucopénicos derivados de la falta de energía en diferentes órganos y por síntomas adrenérgicos derivados de la secreción de hormonas de contrarregulación. La carencia de energía a nivel del SNC será respon-

sable de los síntomas neuroglucopénicos, y a nivel del sistema muscular de los mioglucopénicos (hipotonía, debilidad, calambres, bradicardia y trastornos del ritmo). La neuroglucopenia se manifiesta como cefalea, trastornos de la visión, disartria, ataxia, irritabilidad, somnolencia, estupor, convulsiones y coma. Los síntomas adrenérgicos son sudoración, palidez, taquicardia, ansiedad, náuseas, dolor abdominal y vómitos.

Sin embargo, en el recién nacido y lactante esta sintomatología es muy difícil de apreciar. Cuanto más joven es el niño, más inespecíficos son los síntomas confundiendo en el neonato con los de una sepsis o hemorragia cerebral: letargia, apatía, flacidez, apnea, hipotermia, cianosis, llanto débil, rechazo del alimento, temblor, irritabilidad, convulsiones y coma. Por ello, es necesario monitorizar la glucemia en aquellos recién nacidos con riesgo de presentar hipoglucemia.

ETIOLOGÍA

La hipoglucemia se puede observar en diversas situaciones: carencia de sustratos energéticos por falta de aporte de glucosa endógena al torrente circulatorio en hepatopatías o déficits enzimáticos; déficits de las hormonas contrarregulación, exceso de consumo periférico secundario a hiperinsulinismo así como defectos del transporte celular de glucosa o falta de combustible alternativo. Además, el alcohol inhibiendo la glucogenolisis o el propranolol inhibiendo la glucogenolisis y estimulando la secreción de insulina (Tabla I).

Las hipoglucemias neonatales transitorias (autolimitadas durante los primeros siete días de vida) se deben a reservas energéticas limitadas, a excesivo consumo periférico con agotamiento precoz de las reservas energéticas y a inmadurez del sistema hipotálamo-hipofisario responsable de la secreción de hormonas de contrarregulación (fundamentalmente el cortisol). Constituyen poblaciones de riesgo: 1) Recién nacidos pretérmino y recién nacidos de bajo peso; 2) Recién nacidos con hipoxia, hemorragia cerebral y síndrome meníngeo; 3) Recién nacidos con sepsis y distrés respiratorio; y 4) Recién nacidos hijos de madre diabética, con eritroblastosis fetal y síndrome de Wiedemann-Beckwith.

Las causas más frecuentes de hipoglucemia persistente en el recién nacido, lactante y durante los dos primeros años de vida son el hiperinsulinismo, los déficit de cortisol (primario o secundario) y los déficits enzimáticos.

TABLA I. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LAS HIPOGLUCEMIAS.

1. Falta de aporte de glucosa endógena al torrente circulatorio
- Glucogenosis hepáticas
- Defectos de la neoglucogénesis
- Intolerancia hereditaria a la fructosa
2. Deficiencias de los sistemas de contrarregulación
- Déficit de ACTH, cortisol
- Déficit de GH / Panhipopituitarismo
- Déficit de glucagon
- Déficit de adrenalina
3. Consumo periférico excesivo: Hiperinsulinismos
- Mutaciones en el gen SUR1 (AR)
- Mutaciones en el gen KIR6.2 (AR)
- Mutaciones en el gen de la glucocinasa (AD)
- Mutaciones en el gen de la glutamato dehidrogenasa (AD)
- Hiperinsulinismo AD de causa desconocida
- Hiperinsulinismo focal por pérdida materna en 11p y mutación SUR1 o KIR6.2 paterna
- Adenoma
- Insulinoterapia
4. Defectos del transporte celular de glucosa
- Déficit de GLUT1
- Déficit de GLUT2 (enfermedad de Bickel-Fanconi)
5. Falta de combustible alternativo
- Defectos del ciclo de la carnitina
- Defectos de la espiral de la β -oxidación
- Defectos de acoplamiento de H ⁺ a la cadena respiratoria mitocondrial
- Defectos de la cetogénesis
6. Hipoglucemia "idiopática cetogénica"
7. Otras
- Hepatopatías graves
- Secundarias a la acción de tóxicos: alcohol, propanolol,...
- Sepsis
- Trastornos del metabolismo de los aminoácidos, etc.

Entre los dos y ocho años de edad es más frecuente la hipoglucemia cetogénica por intolerancia al ayuno siguiéndole con menor frecuencia, las secundarias a fallo hepático agudo e intoxicaciones. A partir de los 8 años y en los adolescentes, la presentación de crisis de hipoglucemia no secundarias a fallo hepático agudo o intoxicaciones y en especial si las crisis son repetitivas, son con mucha probabilidad secundarias a un adenoma pancreático.

DIAGNÓSTICO

Los episodios de hipoglucemia pueden ser el resultado de una o varias causas siendo imperativo llegar al diagnóstico etiológico para que el tratamiento sea efectivo.

TABLA II. ESTUDIOS ANALÍTICOS A INVESTIGAR DURANTE LA CRISIS DE HIPOGLUCEMIA.

Muestra	Estudios analíticos
<i>Sangre*</i>	Glucosa Gases, anión GAP Láctico/pirúvico Ácidos grasos libres β hidroxibutírico / Acetoacético Insulina, Cortisol, GH, ACTH, catecolaminas Amonio Carnitina libre / total
<i>Orina</i>	Cuerpos cetónicos Cuerpos reductores, iones, pH
<i>LCR **</i>	Glucosa Láctico/pirúvico

* Guardar muestras de plasma y sangre total recogida con EDTA congelados para futuras determinaciones (ácidos grasos libres específicos, carnitinas y aminoácidos; estudios enzimáticos o de biología molecular). ** El estudio del LCR se realizará sólo cuando sea necesario. Guardar congelado para determinación de aminoácidos.

El diagnóstico etiológico de las hipoglucemias no siempre es fácil y precisa una metodología cuidadosa. Se basa en la correcta interpretación del perfil bioquímico en el momento de la crisis; en la práctica de algunas pruebas funcionales en situaciones muy seleccionadas; en la investigación de la actividad de los enzimas implicados en el control de la glucemia; y en los exámenes de las anomalías génicas responsables de hipoglucemia. En la actualidad, no suele estar justificado ni ser necesario provocar la situación de crisis metabólica mediante test de ayuno.

Se deben relacionar estos episodios con la ingesta de determinados alimentos (fructosa: azúcar, frutas, cereales, etc. o galactosa: leche de mamíferos), con el tiempo de ayuno y la edad de comienzo, con el ejercicio muscular, con la administración de medicamentos como la insulina, aspirina, anti-diabéticos orales, etc. (dados por indicación médica o indiscriminadamente por la familia) y con los antecedentes familiares (muertes súbitas, muertes neonatales etiquetadas de sepsis, diabetes, etc.).

En la exploración clínica hay que buscar la presencia o no de organomegalias (en especial hepatomegalia), alteraciones del ritmo cardíaco, neurológicas y retinianas.

La analítica de sangre ha de realizarse si es posible antes del tratamiento y se resume en la Tabla II. Se recomienda extracción de vía venosa sin manguito (la hipoxia muscular puede aumentar el lactato y el amonio en el grupo mus-

cular hipoxémico, modificando los resultados) de vena femoral, de yugular o de arteria.

La cuantificación de β hidroxibutírico en sangre mediante tira reactiva tiene la ventaja de su sencillez y orienta de modo inmediato acerca de la situación de los cuerpos cetónicos.

Es importante la recogida de orina, y puede estar justificado sondar al paciente o realizar punción suprapúbica, pero sirve la recogida inmediatamente después del tratamiento. Siempre hay que guardar congeladas alícuotas de antes y después del tratamiento, para investigar perfil de ácidos orgánicos.

El examen del LCR sólo se realizará cuando se considere necesario, y es importante recordar que la cuantificación de ácido láctico suele ser más fiable que en sangre. La existencia de un **déficit de GLUT1** debe ser descartada en aquellos casos con clínica de hipoglucemia y niveles normales de glucemia. Un cociente glucosa LCR/glucosa sangre inferior a 0,35 apoya este diagnóstico.

A continuación se describe el patrón encontrado según la causa de la hipoglucemia:

- 1. Hiperinsulinismo.** El cociente glucemia/insulinemia es inferior a 3. El cortisol está alto y la GH normal o elevada. El β hidroxibutírico, triglicéridos y FFA en plasma están disminuidos, reflejo de que la lipólisis está inhibida. También la alaninemia está disminuida porque la gluconeogénesis está inhibida. Es importante resaltar que es la única hipoglucemia que presenta inhibición de la lipólisis.
- 2. Déficit de las hormonas de contrarregulación: cortisol, ACTH y/o GH.** De forma característica el cortisol y/o GH en plasma están disminuidos. En cambio, el cociente glucemia/insulinemia es superior a 5. Los triglicéridos y FFA en plasma están elevados, reflejo de que la lipólisis está mantenida. La alanina en sangre está disminuida, puesto que la gluconeogénesis está disminuida. El neonato varón con hipoglucemia por panhipopituitarismo presentará micropene, lo que facilita el diagnóstico. En cambio, si es niña resulta más difícil su diagnóstico. En la ecografía suprarrenal se pueden observar glándulas suprarrenales pequeñas por falta de estímulo de la ACTH en el período intrauterino.
- 3. Alteraciones de las vías metabólicas de la gluconeogénesis (glucogenosis).** El cociente glucemia/insulinemia es superior a 5, el cortisol y la GH, así como la alanina, los triglicéridos y FFA en plasma están elevados. Ello se

debe a que tanto la neogluconeogénesis como la lipólisis se mantienen. El β hidroxibutírico está bajo o ligeramente elevado en las glucogenosis tipo I, y muy elevado en los otros tipos de glucogenosis hepáticas. Además de forma característica hay acidosis láctica en la glucogenosis tipo I. El diagnóstico etiológico de las causas de cada tipo de glucogenosis requiere la determinación de la actividad enzimática en hígado (en la glucogenosis tipo I es en el único sitio en que se puede determinar) y/o leucocitos.

- 4. Alteraciones de las vías metabólicas de la gluconeogénesis.** El cociente glucemia/insulinemia es superior a 5. Tanto el cortisol, la GH, el β hidroxibutírico, así como los triglicéridos y FFA en plasma están elevados puesto que la lipólisis está conservada. La alaninemia está disminuida en la hipoglucemia cetogénica por falta de movilización de la alanina, y aumentada en los déficits de la gluconeogénesis hepática.

La inmensa mayoría de las hipoglucemias con este perfil de respuesta metabólica corresponden a las llamadas **hipoglucemias cetogénicas**, por falta de movilización de la alanina, siendo el ácido láctico plasmático normal. De forma característica, las alteraciones de la gluconeogénesis hepática (Glucogenosis tipo I, déficit de fructosa 1-6-difosfatasa, déficit de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, y en el déficit de fructosa-1-fosfatoaldolasa) cursan con acidosis láctica importante en situación de hipoglucemia, siendo preciso realizar la valoración de la actividad enzimática en leucocitos, para realizar el diagnóstico etiológico.

- 5. Alteraciones de las vías metabólicas de la β -oxidación de los ácidos grasos.** El cociente glucemia/insulinemia es superior a 5. Tanto el cortisol como la GH están elevados. En cambio, el β hidroxibutírico está disminuido con triglicéridos y FFA en plasma elevados dado que la lipólisis se mantiene. Además la alaninemia está elevada, puesto que la gluconeogénesis está conservada. El ácido láctico plasmático es normal o ligeramente elevado. El perfil de ácidos orgánicos en orina está alterado con disminución de los ácidos dicarboxílicos.

El diagnóstico diferencial se resume en las Figuras 1 y 2, según la hipoglucemia se acompañe de cuerpos cetónicos elevados o no.

El diagnóstico de **hipoglucemia idiopática cetogénica** se basa en la clínica y en la existencia de una hipoglucemia con niveles adecuados de FFA y de cuerpos cetónicos.

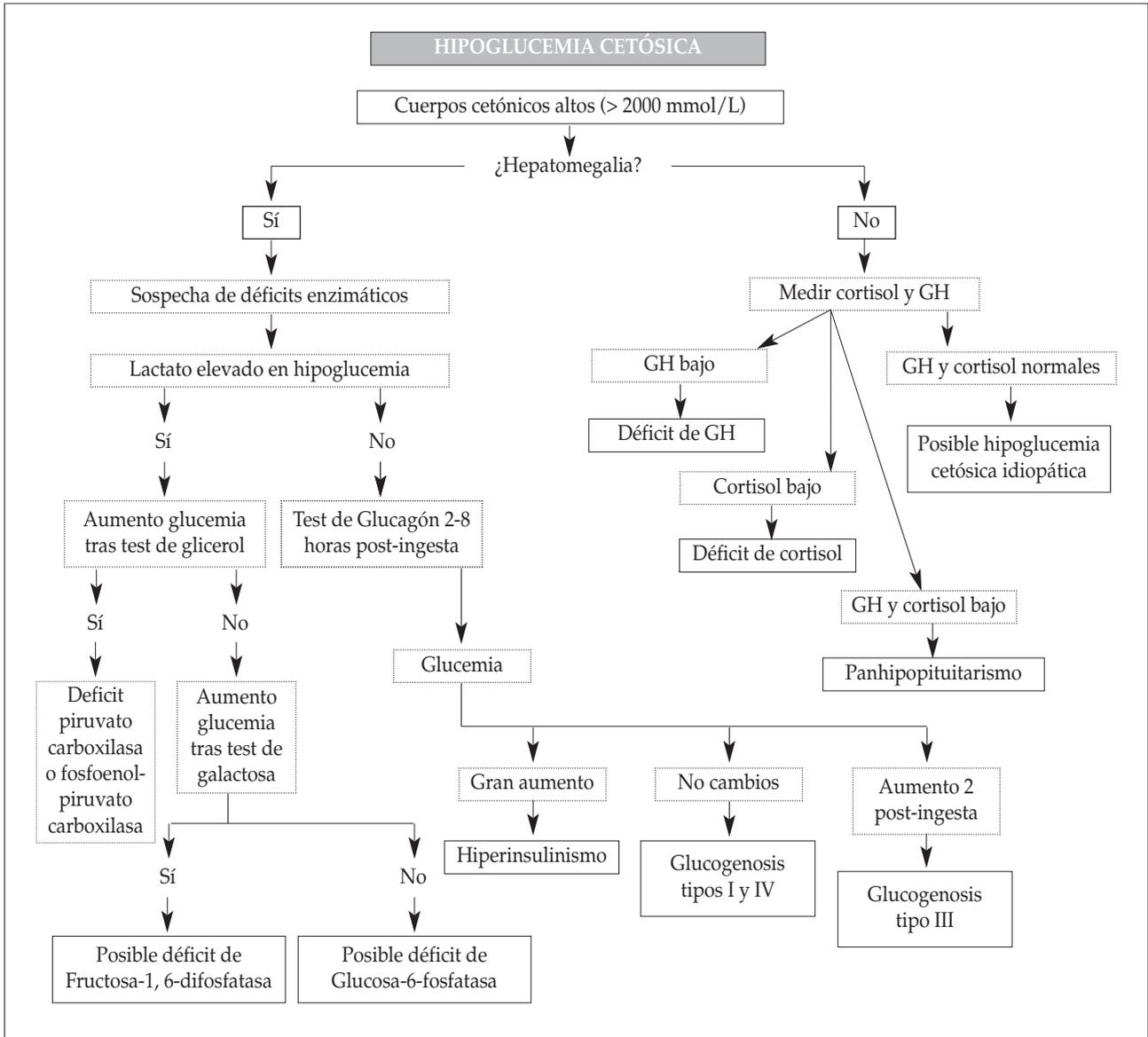


Figura 2. Diagnóstico de la hipoglucemia no cetósica (modificada de Ferrer y cols.).

El aporte de glucosa que asegure las necesidades diarias del paciente es fundamental, y si la vía oral no es suficiente se ha de recurrir a la colocación de una sonda nasogástrica o a la gastrostomía. En función de la edad y de las características del cuadro clínico, puede utilizarse la leche materna o una fórmula con lactosa enriquecidas con dextrinomaltoza y cereales sin gluten; hidratos de carbono de absorción lenta (puré de verduras, legumbres secas, pastas, arroz, etc.); o bien, almidón crudo de maíz.

El aporte calórico debe ser un 15-25% superior al habitual con el fin de asegurar un anabolismo positivo, y los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas deben contribuir al total de calorías en una proporción lo más aproximada a lo normal; excepto en la dieta cetogénica para los defectos de GLUT1, y en el tratamiento dietético de las deficiencias de β -oxidación de cadena larga, en las que estas proporciones deben ser modificadas.

En resumen, un complejo e interrelacionado sistema (la ingesta de nutrientes, el hígado, el sistema nervioso y el sis-

TABLA III. ORIENTACIÓN TERAPÉUTICA DEL TRATAMIENTO DE BASE DE LAS HIPOGLUCEMIAS SEGÚN SU ETIOLOGÍA.

Etiología	Tratamiento dietético	Tratamiento farmacológico
Glucogenosis Alteraciones de la gluconeogénesis	Aporte de glucosa Restricción proteica leve Suplemento aceite pescado	Alopurinol: 10-15 mg/kg/día GCSF: 2 mg/K/día Captopril: 1 mg/K/día Vit. D: 400 UI/día Calcio: 0,5 g/día Trasplante hepático
Intolerancia hereditaria a la fructosa	Eliminación fructosa de la dieta	
Deficiencia de sistemas de contrarregulación	Aporte de glucosa	Terapia de sustitución
Hiperinsulinismos	Aporte glucosa	Diazóxido: 8-15 mg/kg/día * Hidroclorotiazida: 2 mg/kg/d. Nifedipina: 1-2 mg/kg/día ** Somatostatina: 10-25 g/kg/día
Déficit GLUT1	Dieta cetogénica	
Falta de combustible alternativo	Aporte glucosa Restricción de grasas en algunos casos MCT en LCHAD/ VLCAD	Carnitina en déficit CTD Riboflavina: 100 mg/día
"Idiopática cetogénica"	Aporte glucosa	

* Excepto en hiperinsulinismos por mutación del gen del SUR y Kir 6.2 que no son sensibles al diazóxido. ** La efectividad del Nifedipino parece superior en la mutación del gen SUR y Kir 6.2 que en otras. LCHAD: déficit de hidroxialcil CoA dehidrogenasa de cadena larga. VLCAD: déficit de acil CoA dehidrogenasa de cadena muy larga

tema hormonal) tiene el objetivo de mantener la normoglicemia. El tratamiento de la crisis de hipoglucemia ha de ser una prioridad, pero si es posible se tomarán las muestras adecuadas en plasma y en orina para el diagnóstico diferencial antes de inicio del tratamiento.

Ante hipoglucemia comprobada en la infancia, por orden de frecuencia debemos pensar en:

1. Hipoglucemia "cetósica"
2. Hiperinsulinismo
3. Déficit de ACTH y/o cortisol
4. Hepatopatías tóxicas
5. Por último, metabolopatías, glucogenosis, alteraciones de la β oxidación o alteraciones de la neoglucoogénesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrer Rodríguez A, Torres Lacruz M, Rodríguez Hierro F. Hipoglucemia. En: Ferrández A, Pombo M, Rodríguez-Hierro F, Yturriaga R (eds). Algoritmos diagnóstico-terapéuticos en Endocrinología Pediátrica. Madrid: SEMFAR SL, 1997, pp. 235-249.
2. Gussinyé Cañadel M, Gómez Gila AL, González Díaz JP, Potau Vilalta N. Diagnóstico diferencial de las hipoglucemias En: Socie-

dad Española de Endocrinología Pediátrica, ed: Guías Diagnóstico-Terapéuticas en Endocrinología Pediátrica, 2004, cap 21, pp. 1-30 [consulta 7-6-05] en <http://www.seep.es/privado/prpubli.htm>.

3. Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 3122-3127.
4. Hume R, Burchell A, Williams FL, Koh DK. Glucose homeostasis in the newborn. Early Hum Dev 2005;81: 95-101.
5. Hussain K, Aynsley-Green A. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infancy and childhood -resolving the enigma. J Pediatr Endocrinol Metab 2004; 17: 1375-1384.
6. Lindley KJ, Dunne MJ. Contemporary strategies in the diagnosis and management of neonatal hyperinsulinaemic hypoglycaemia. Early Hum Dev 2005; 81: 61-72.
7. Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Branched-chain organic acidurias. Semin Neonatol 2002; 7: 65-74.
8. Roe CR. Inherited disorders of mitochondrial fatty acid oxidation: a new responsibility for the neonatologist. Semin Neonatol 2002; 7: 37-47.
9. Sperling MA, Menon RK. Differential diagnosis and management of neonatal hypoglycemia. Pediatr Clin North Am 2004; 51: 703-723.
10. Sunehag A, Haymond MW. Approach to hypoglycemia in infants and children. UpToDate 2004; 12: 781-793.