Hipoglucemia.

Dra. Ottone Carolina, Dr. Tallarico Carlos, Dr. Chiarotti Pablo, Dra. López M. Isabel.

Servicio de Clínica Médica Hospital Roque Sáenz Peña. Rosario. Santa Fe. Argentina.

Definición

La hipoglucemia se define por la reducción en el nivel de la glucosa sanguínea capaz de inducir síntomas debido a la estimulación del sistema nervioso autónomo o a la disfunción del sistema nervioso central.
Es un síndrome clínico multifactorial que tradicionalmente se diagnosticaba a través de la Triada de Whipple:

- Disminución anormal de los niveles de glucosa sanguínea.
- Síntomas compatibles con hipoglucemia.
- Reversión de los síntomas cuando la glucosa retorna a su valor normal.

Existe controversia sobre cual es el nivel de glucosa sanguínea necesario para producir estos síntomas, en general se acepta un valor menor de 50 mg %.

Fisiopatología

Durante el estado de ayuno breve solo pocos tejido requieren glucosa, siendo el más importante el cerebro seguido del músculo y los hematíes La glucosa es indispensable para el metabolismo cerebral. En condiciones fisiológicas, consume diariamente unos 120 gramos, pero no puede sintetizarla; y su función es dependiente casi totalmente del aporte continuo de glucosa por la circulación arterial. Puede almacenarla en pequeñas cantidades en las células de la glia en forma de glucógeno, pero que solo permiten mantener el metabolismo cerebral durante pocos minutos.

Mecanismos fisiológicos de la homeostasis de la glucosa

En condiciones normales la concentración plasmática de la glucosa se mantiene entre límites estrechos producto del equilibrio entre su ingreso y salida al espacio intravascular, lo que depende en el primer caso de la absorción intestinal y de su producción endógena, y en el segundo de su nivel de captación por los tejidos
Una vez ingeridos los alimentos (período postpandrial) aumentan los valores de insulina circulante debido a la mayor concentración de glucosa plasmática y a la acción de las *incretinas* (hormonas intestinales liberadas durante la alimentación). La insulina es una hormona secretada por las células B del páncreas en el periodo postpandrial anabólico, que favorece el transporte de glucosa y aminoácidos al interior de las células de distintos tejidos, principalmente muscular, adiposo y hepático, en los cuales estimula la síntesis de proteínas y enzimas que intervienen en la gluconeogénesis (biosíntesis de glucógeno) y la glucólisis (formación de CO_2 y H_2O en aerobiosis y de lactato en anaerobiosis) e inhibe la lipólisis, la glucogenólisis y la gluconeogénesis.
Después de 4 a 6 horas de la ingestión de alimentos, el metabolismo pasa a una fase de ayuno o catabólica. El mismo se caracteriza por la disminución de los niveles de insulina e incremento de los factores contrarreguladores de la hipoglucemia. El hipotálamo es el sitio anatómico donde se encuentran los sensores más importantes del descenso de la glucosa, aunque también parecen existir en el hígado y el páncreas. Éstos glucorreceptores inician ciertas respuestas hormonales frente a cifras bajas de glucosa o a su caída rápida aunque no alcance los niveles hipoglucémicos. Los factores antihipoglucémicos comienzan a ejercer su efecto casi inmediatamente los niveles de glucosa bajan y siguen ejerciendo su efecto hasta 8 a 12 horas más tarde. De estas hormonas la adrenalina, noradrenalina y glucagón aumentan rápidamente, mientras que el cortisol y la somatotrofina (STH) lo hacen con más lentitud.

Hormona	Nivel de glucosa que desencadena liberación	Comienzo de la secreción	Comienzo de la acción	Efectos
Adrenalina Noradrenalina	69 mg %	Rápido	Rápido	Inhibe la utilización de glucosa por el músculo, la secreción de insulina. Aumenta la gluconeogénesis hepática, la secreción de glucagón y la glucogenólisis hepática
Glucagón	68 mg %	Rápido	Rápido	Aumenta la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática
STH	66 mg%	Tardío	Tardío	Inhibe la utilización de glucosa por el músculo.
Cortisol	58 mg %	Tardío	Tardío	Aumenta la gluconeogénesis hepática. Inhibe la utilización de glucosa por el músculo.

Durante este periodo conocido como postabsortivo se suprime parcialmente la síntesis de la glucosa y se incrementa su producción mediante la glucogenólisis (degradación del glucógeno que se transforma en glucosa y ácido láctico), y la gluconeogénesis (formación de glucosa a expensas de aminoácidos, lactatos y glicerol). La glucogenólisis provee el 75% de las necesidades de glucosa en las primeras 12 horas de ayuno, mientras que la gluconeogénesis produce el 25% restante; aunque posteriormente es esta última la principal proveedora, el hígado el órgano efector de esta acción metabólica y la alanina su sustrato principal. Cuando el ayuno es prolongado otra fuente importante de glucosa es la gluconeogénesis renal, basada mas bien en la glutamina.
Si el estado de ayuno persiste, la glucemia disminuye paulatinamente al igual que su utilización, y se produce el cambio hacia una economía energética a expensas de una lipólisis de triglicéridos del tejido adiposo con la formación de glicerol y ácidos grasos libres, que se transforman en el combustible principal de diversos tejidos, reduciéndose aun más la captación de glucosa por el cerebro. También se forman a partir de los ácidos grasos libres los cetoácidos acetoacetato e hidroxibutirato, cuya función es servir como energéticos sustitutivos de la glucosa en el encéfalo.

Cuadro Clínico

Las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia son muy variadas e inespecíficas. Los síntomas y signos de la hipoglucemia se agrupa en dos categorías: los autonómicos causados por una actividad aumentada del sistema nervioso autónomo (SNA) y los neuroglucopénicos causados por una actividad reducida del sistema nervioso central (SNC). En individuos normales el SNA se descarga cuando la glucemia disminuye hasta aproximadamente 70 mg %. Si la respuesta no restaura la euglucemia los síntomas suelen producirse con glucemias próximas a 55 mg %. Los síntomas neuroglucopénicos comienzan con glucemias inferiores a 50 mg %.
Dentro de los síntomas derivados de la descarga simpática se destacan: Debilidad, sudoración, taquicardia, palpitaciones, temblor, nerviosismo e irritabilidad, sensación de hambre y náuseas o vómitos (raros).
Los síntomas neuroglucopénicos dependen del área cerebral afectada, siendo más sensible el neocórtex que el bulbo.

- Cortical: desorientación, somnolencia, palabras incoherentes.
- Subcortical: Actividad motriz no controlada, simpaticotomía (sudoración, taquicardia, midriasis).
- Mesencéfalo: espasmos tónicos, Babinski positivo.

- Miencefálica: Coma, respiración superficial, bradicardia, miosis, hipotermia.

En pacientes diabéticos controlados con insulina, los síntomas de la hipoglucemia no siempre se presentan, así los pacientes con una diabetes de larga evolución pueden no presentar los síntomas típicos de hipoglucemia hasta que los niveles de glucemia alcanzan niveles muy bajos. Por otro lado, los diabéticos mal controlados pueden desarrollar síntomas de hipoglucemia con niveles de glucemia más elevados que los que se presentan en el ayuno.

Examen Físico.

Los signos físicos usuales durante una hipoglucemia incluyen la taquicardia, dilatación pupilar, palidez, piel fría, signos neurológicos tales como hemiparesia, reflejo cutáneo plantar extensor, afasia transitoria, convulsiones, posturas de descerebración o decorticación y coma. Las alteraciones del comportamiento y de las funciones cognoscitivas, demencia senil y otros síndromes orgánicos de la personalidad pueden presentarse tras episodios repetidos y desapercibidos de hipoglucemias. Otras alteraciones secundarias a la hipoglucemia serían alteraciones en la presión arterial, arritmias cardíacas, alteraciones en la temperatura corporal y neuropatía periférica. Durante los episodios de hipoglucemia hay un aumento en la presión arterial sistólica, aunque la diastólica puede subir también. Contracciones auriculares y ventriculares prematuras también pueden presentarse. La fiebre por encima de 38º C también puede presentarse y se correlacionaría con convulsiones o edema cerebral.
Entre los episodios de hipoglucemia el sujeto puede estar libre de síntomas y signos. En la exploración física se deben buscar también signos físicos compatibles con enfermedades sistémicas, tales como enfermedades hepáticas o renales. De igual forma debería buscarse signos físicos de hipopituitarismo, hipoadrenalismo e hipotiroidismo en pacientes afectos de hipoglucemia

Laboratorio y Métodos complementarios

En el laboratorio puede observarse un aumento en el hematocrito y hemoglobina, además inmediatamente antes de la aparición de la hipoglucemia hay un aumento en los linfocitos seguidos posteriormente de neutrofilia.
Los niveles de glucemia en plasma son generalmente un 15% mayor que lo que correspondería a la glucosa en sangre completa. Las muestras de plasma deberían usarse para la determinación posterior de las concentraciones insulina, péptido C y proinsulina una vez documentada la hipoglucemia.
La hipoglucemia como hallazgo aislado debe ser excluida especialmente cuando la hipoglucemia no se correlaciona con la clínica y no encontramos una causa desencadenante. Los niveles de glucemia en sangre total descienden unos 10-20 mg/dl/h debido a la actividad metabólica de los leucocitos y eritrocitos, si los tubos son dejados a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo largo. La separación rápida del plasma es eficaz para impedir la glucólisis. Un aumento en las células sanguíneas provocado por procesos leucémicos, reacciones leucemoides o policitemia vera pueden ocasionar niveles bajos de glucemia. La presencia de heparina o anticuerpos antiinsulina en plasma también falsean las determinaciones de insulina
En el ECG, las alteraciones electrocardiográficas incluyen depresión del segmento ST, alteraciones de la onda T y prolongación del intervalo QT.
Si se realiza un EEG en el momento de la hipoglucemia las anormalidades encontradas consistirían en una disminución de las ondas alfa y un aumento en las ondas delta.

Etiología

La hipoglucemia tiene varias causas que para su mejor análisis se agrupan en dos tipos: postpandriales (reactivas) y del ayuno. Las formas de presentación de cada una de esta suelen ser diferentes.

Hipoglucemia postpandrial (reactivas).

- Por intervenciones sobre el tubo digestivo superior.
- Hiperalimentación.
- Insuficiencia suprarrenal, insulinoma, autoinmune.

Hipoglucemia de ayuno.

- Insulinoma, Hiperplasia de las Células Beta, NEM I.
- Tumores extrapancreáticos
- Déficit de las hormonas de contrarregulación (Hipopituitarismo, Insuficiencia Adrenal).
- Insuficiencia Hepática.
- Insuficiencia Renal.
- Autoinmune.
- Sepsis.
- Fármacos (facticia).
- Etanol.

La *hipoglucemia reactiva*, también conocida como postpandrial se observa con frecuencia en individuos que se les realizo gastrectomía, piloroplastía o vagotomía y como consecuencia de la liberación rápida de glucosa postingesta se estimula la secreción de insulina favorecida también por sustancias insulinotropas intestinales. Los síntomas de hipoglucemia son predominantemente autónomos, aparecen de 30 a 120 minutos luego de consumir alimento, tiene carácter transitorio y suelen ser controlados por las respuestas hormonales.

La *hipoglucemia de ayuno* incluye prácticamente a todas las etiologías orgánicas y es consecuencia de la diferencia entre la producción y utilización de glucosa. Los síntomas aparecen luego de 2 a 4 horas de la ingesta de alimentos. Se puede producir por una o varias de las siguientes causas.

- Aumento de la utilización periférica de glucosa secundaria a una concentración patológica de insulina en plasma tanto de origen endógeno como exógeno.
- Falla en la síntesis o en la secreción de las hormonas de contrarregulación.
- Disminución de la producción hepática de glucosa por inhibición de las vías metabólicas de la glucogenólisis.

A continuación se describen algunas de las causas que producen hipoglucemias del ayuno

Farmacológicas

La insulina es el fármaco que causa con más frecuencia hipoglucemias, mientras que las sulfonilureas ocupan el segundo lugar. Otros fármacos pueden potenciar los efectos de las sulfonilureas al competir con los sitios de unión a proteínas, entre ellos se encuentran las sulfamidas, cloranfenicol y clofibrato. La hipoglucemia facticia es la hipoglucemia inducida por fármacos como la insulina o sulfonilureas en pacientes con alteraciones emocionales.
Su diagnóstico se establece a través de la determinación de la insulinemia, péptido C, y el dosaje en sangre y orina de fármacos o sus metabolitos.

Etanol

El metabolismo del etanol en el hígado inhibe la gloconeogénesis. La hipoglucemia aparece cuando las reservas de glucógeno ya no son capaces de mantenerla y se hace necesaria la gluconeogénesis. Evidentemente estos trastornos aparecen en un contexto de ingestión limitada de alimentos como en los pacientes alcohólicos crónicos. Desde el punto de vista clínico predominan los síntomas neuroglucopénicos ya que la respuesta autónoma en inhibida por el etanol.

Tumores de las células Beta de páncreas

El insulinoma es un tumor de las células B del páncreas, que elabora gran cantidad de insulina. Afecta mayormente a mujeres es rara su presentación antes de los 30 años. Se localizan frecuentemente en el cuerpo y la cola del páncreas. Su forma de presentación es en forma de adenomas solitarios (80 %), microadenomas múltiples benignos (11%), carcinomas solitarios (6%) o tumores malignos múltiples (3%). El 10% de los pacientes con insulinoma presentan una NEM

I asociados a hiperparatiroidismo y tumores hipofisarios.
En su forma de presentación faltan con frecuencia los síntomas autónomos porque la glucosa desciende lentamente, los síntomas neuroglocopénicos son confusos y se manifiestan generalmente como alteraciones en la conducta y amnesia. Existe además aumento de peso por la excesiva ingesta calórica.
El diagnóstico de un tumor de células B no suele ser difícil una vez que se considera su posibilidad. Se debe realizar un dosaje simultáneo de glucemia, insulina y péptido C. En los sujetos normales las concentraciones de glucosa e insulina disminuyen durante el ayuno, como también la relación Insulina/Glucemia. En los paciente con insulinoma, las concentraciones de insulina no se inhiben o aumenta durante el ayuno por lo que la relación Insulina/Glucemia es mayor de 0.3 Muy rara vez la relación entre la glucosa y la insulina no son diagnósticas en la sospecha de un paciente con insulinoma, debiendo en estos casos determinar la proinsulina que en personas normales no excede el 20% de la insulina total. La localización del mismo solo se debe intentar después de haber establecido el diagnóstico bioquímico, ya que los resultados falsamente positivos conducirán a una cirugía innecesaria. Los métodos utilizados son la ecografía abdominal, la ecoendoscopía, TAC y RMI de abdomen, gammagrafía con pentatreotide y la arteriografía selectiva con dosaje de insulina por toma de muestra de sangre portal. El método más sensible para la localización es la ecografía intraoperatoria.

Tumores extrapancreáticos

Muchos tumores suelen causar hipoglucemias, siendo los más frecuentes los tumores mesenquimales voluminosos (fibromas, fibrosarcomas). También se encuentran los hepatocarcinomas, carcinomas suprarrenales y los linfomas. Los mecanismos a través de los que producen hipoglucemias son el consumo de glucosa acelerado, la secreción de factor insulinosimil (IGF2) y la inhibición de la STH.

Insuficiencia suprarrenal

El mecanismo por el cual se produce la hipoglucemia es la disminución del cortisol que es necesario para la gluconeogénesis hepática. El diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal (ISR) es sencillo, una vez sospechado por la clínica y el laboratorio, existen varias pruebas diagnósticas que demuestran la suficiencia de esta glándula como el dosaje de cortisol en sangre y en orina de 24 horas y la determinación en orina de los 17 hidroxiesteroides.
La prueba de tolerancia a la insulina se considera la prueba de referencia para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal, consiste en determinar la concentración del cortisol plasmático cuando se alcanza la hipoglucemia, en individuos normales se encuentra elevado al descender la glucemia se eleva el cortisol, no sucediendo lo mismo en paciente con ISR.

Anticuerpos contra la insulina.

Es un cuadro clínico que se caracteriza por la síntesis de anticuerpos contra la insulina que no necesariamente guarda relación con la administración previa de insulina exógena. Forma parte de un síndrome endócrino autoinmunitario que se evidencia por su aparición en pacientes con Enfermedad de Graves, Artritis Reumatoidea y Lupus Eritematoso. Es probable que el mecanismo de la hipoglucemia guarde relación con la unión de anticuerpos contra la insulina endógena con liberación posterior de la misma en momentos inapropiados.

Anticuerpos contra el receptor de insulina.

Se presenta en pacientes con síndrome de resistencia a la insulina y *acantosis nigricans* asociados a ciertas anomalías inmunológicas como el aumento de la eritrosedimentación globular, títulos altos de FAN y anti ADN, hipergamaglobulinemia y disminución del complemento.

Sepsis.

La hipoglucemia puede observarse en sepsis por gérmenes Gram Negativos, colangitis, abscesos hepáticos, SIDA como resultado del ayuno, insuficiencia adrenal y tratamiento con pentamidina

Otras causas

La hipoglucemia en la insuficiencia hepática es consecuencia de la disminución de su capacidad para sintetizar glucosa. En la insuficiencia renal, factores como la malnutrición, aumento de la utilización periférica de glucosa se suman a la alteración en la gluconeogénesis para mantener una homeostasis de la glucosa.

Tratamiento

Ante un episodio de hipoglucemia es importante definir que pacientes requieren hospitalización de los que no. Son indicadores de hospitalización en caso de hipoglucemia los siguientes:

- Pacientes que reciben hipoglucemiantes orales o insulina de acción prolongada.
- Pacientes con déficit neurológico persistente.
- Pacientes en los que no se evidencia causa de hipoglucemia.

En la hipoglucemia leve y en los pacientes concientes se utiliza la vía oral, 15-30 gr de HC de absorción rápida y luego 25 gr de HC complejos. (3 a 6 tabletas de 5 gr de glucosa, 3 a 4 cucharaditas de azúcar en agua, 120 ml de jugo de naranja o 150 ml de gaseosa).

En la hipoglucemia severa con alteración de la conciencia, se utiliza glucosa intravenosa. Inicialmente de 25 a 50 ml de glucosa al 50% debería ser administrada rápidamente, seguida de una perfusión de glucosa al 10% tanto tiempo como fuera necesario hasta que apareciera hiperglucemia leve y/o persistente. En algunos pacientes es necesario suplementar la perfusión de glucosa al 10% con bolos intermitentes de glucosa al 50%.

De cualquier forma el paso más importante en el tratamiento de la hipoglucemia es la búsqueda de la causa desencadenante, y por lo tanto buscar la posible duración y severidad de la misma.
En las hipoglucemias inducidas por drogas una perfusión prolongada de glucosa al 10% puede ser necesaria para mantener unos niveles de glucemia en sangre en torno a 200 mg%. Si estos niveles de glucemia no pueden ser mantenidos con la perfusión glucosa al 10% a un ritmo de 200 ml/h, habrá que mantener la perfusión junto a:

1. 100 mg de hidrocortisona y 1 mg de glucagón por cada litro de glucosa al 10% administrada durante el tiempo que sea necesario.
2. Además una perfusión de 300 mg de diazóxido en glucosa al 5% administrado durante un periodo de 30 minutos y repetidos cada 4 horas hasta que los niveles de glucemia aumenten y se sitúen por encima de 200 mg % (la administración de diazóxido disminuye la secreción de insulina). Conforme los niveles de glucemia se van elevando la hidrocortisona, el glucagón y el diazóxido se suspenderán y la velocidad de infusión de glucosa al 10% se disminuirá. Cuando se presenta hiperglucemia persistente a pesar de la infusión de glucosa al 5% se suspenderá la glucosa durante un periodo de 24 horas.

Los síntomas de hipoglucemia deben responder de una forma rápida a la infusión de glucosa EV, a no ser que la hipoglucemia haya sido profunda y prolongada en cuyo caso puede producir un daño orgánico cerebral. Si el paciente permanece en coma a pesar de haberse corregido la hipoglucemia puede administrarse un bolo de manitol al 20%, que en ocasiones provoca una rápida recuperación de la conciencia por disminución del edema cerebral.

La administración intravenosa, intramuscular o subcutánea de glucagón a dosis de 0,5 a 1 mg puede ser efectiva en el tratamiento de la

hipoglucemia causada por sobredosis de insulina en pacientes diabéticos. Debido a que la administración de glucagón EV puede producir vómitos deben tomarse precauciones para evitar la aspiración de estos pacientes. La administración de glucagón no es efectiva para revertir la hipoglucemia desarrollada por sulfonilureas.

En los casos en que la hipoglucemia se genera por la existencia de un insulinoma, especialmente si éste es único y benigno, el tratamiento sería la extirpación quirúrgica. En los casos de insulinomas malignos, en pacientes con contraindicaciones mayores para la cirugía y en los casos en los que la cirugía no ha sido curativa el tratamiento médico con diazóxido sería de elección. Otras drogas útiles en el tratamiento del insulinoma serían las tiazidas, difenilhidantoína, propranolol y antagonistas del calcio. En los insulinomas malignos el tratamiento quimioterápico puede alcanzar la remisión parcial o completa en el 60% de los casos. En algunos casos el tratamiento de estos pacientes con octeótrido en dosis de 50 a 100 microgramos subcutáneos tres o cuatro veces al día o radioterapia pueden ser beneficiosos.

En las hipoglucemias inducidas por el etanol, así como las hipoglucemias asociadas con trastornos sistémicos pueden hacer necesaria la infusión continua de glucosa. Además de esta medida el tratamiento de las causas desencadenantes es un pilar básico en el tratamiento. En las hipoglucemias relacionadas con la falta de aporte calórico - malnutrición - pueden ser necesarias infusiones muy importantes de glucosa para su corrección. En las hipoglucemias facticias es básico el tratamiento psiquiátrico de estos sujetos una vez corregida la hipoglucemia. En las hipoglucemias alimentarias el tratamiento inicialmente consistiría en comidas frecuentes y escasas. Si esto falla debería intentarse una solución quirúrgica.

Pronóstico

El pronóstico depende de la causa de la hipoglucemia. Si la causa de hipoglucemia de ayuno se identifica y es tratable, el pronóstico es excelente. Si el paciente tiene hipoglucemia reactiva, los síntomas se manejan de manera fácil y el pronóstico es muy bueno.

Conclusiones

El diagnóstico de hipoglucemia debería considerarse en todo paciente que se presenta con síntomas de activación adrenérgica o síntomas de neuroglucopenia. Una detallada historia clínica junto con un examen físico cuidadoso, complementado con unas apropiadas pruebas de laboratorio, usualmente identifican la causa específica de la hipoglucemia.
Cualquier episodio de hipoglucemia, especialmente si es severa, debe ser tratada inmediatamente más allá de su causa desencadenante de forma enérgica ya que la rápida identificación y tratamiento de este cuadro es esencial para prevenir la importante morbi-mortalidad asociada.

Bibliografía

- W.J. Larsen, **Trastornos de los hidratos de carbono y metabolismo lipídico. Homeostasis de la glucosa e hipoglucemia**. Tratado de endocrinología Williams, Elsevier Editora.
- Lavin, **Hipoglucemia en la edad adulta**, Endocrinología y Metabolismo, Editorial: Marbán/DINSA.
- Battagliotti C, Greca A, **Complicaciones aguda de la diabetes**, Terapéutica Clínica Editorial Corpus.
- Farreras- Rozman, **Hipoglucemias,** Medicina Interna, Harcourt Brace Editora.
- Harrison, **Hipoglucemias**, Principios de Medicina Interna, Mc. Graw Hill Interamericana.
- F.J. Service, M.D., Ph.D, **Hypoglycemic Disorders,** NEJM Volume 332:1144-1152 April 27, 1995 Number 17.
- Jean-Marc Guettier, MD, Phillip Gorden, MD, **Hypoglycemia**, Endocrinology & Metabolism Clinics of

North America, Volume 35, Issue 4, Pages 753-766.

- Juan Manuel Grande Ingelmo, **Alteraciones electrocardiográficas en la hipoglucemia,** Revista Española de Cardiología 1998; 51: 404-406.