

## I HIPOGLUCEMIA

DR. DAVID M. NATHAN

El sistema nervioso central y un número limitado de otros tejidos y células, incluyendo la médula renal y los eritrocitos, dependen de la glucosa como su principal (y en algunas ocasiones su única) fuente de energía. Existen mecanismos fisiológicos normales redundantes que mantienen los niveles séricos de glucosa por arriba de 36 a 54 mg/dl (2 a 3 mmol/L), nivel necesario para una función normal del SNC.<sup>1-3</sup> Cuando la producción de glucosa (sobre todo hepática y en menor grado renal) es inadecuada o la captación de glucosa es excesiva, se presentan concentraciones inferiores a las normales que pueden manifestarse como hipoglucemia clínica.

Es difícil definir qué valor específico de glucosa causa hipoglucemia clínica por dos motivos. Primero, los signos o síntomas de hipoglucemia ocurren en diferentes grados en los diferentes individuos. Segundo, después de un ayuno prolongado, la concentración de glucosa puede ser muy baja (v.gr., < 36 mg/dl), en especial en las mujeres, sin ocasionar síntomas o signos. Por último, el nivel de glucosa al que ocurren las manifestaciones clínicas puede variar dependiendo de la ocurrencia de episodios previos de hipoglucemia, el nivel crónico de glucemia en la diabetes mellitus de tipo 1 (dependiente de insulina) y otros factores.<sup>4-6</sup>

Dependiendo del nivel mínimo de glucosa, la velocidad de reducción en la concentración sanguínea y otros factores, la hipoglucemia clínica puede manifestarse por síntomas mediados por el sistema nervioso simpático, síntomas o signos de disfunción cerebral (v.gr., neuroglucopenia) o ambos. El umbral de glucosa en el que aumenta la actividad simpática (60 a 70 mg/dl, o 3.33 a 3.89 mmol/L) suele ser mayor que el nivel en que aparecen las primeras manifestaciones cerebrales de hipoglucemia (< 50 mg/dl o < 2.8 mmol/L).<sup>7</sup> Entre los signos y síntomas de alarma que son mediados por el sistema nervioso central se incluyen ansiedad, diaforesis, taquicardia y palpitaciones, temblor y hambre. Es típico que estas manifestaciones precedan al deterioro de la conciencia. La confusión, irritabilidad, cefalea, amnesia retrógrada, crisis convulsivas y estado de coma son las manifestaciones cerebrales de la hipoglucemia.

Puede desarrollarse disfunción cerebral en las siguientes circunstancias: (1) si no se liberan catecolaminas, por lo que no ocurren síntomas de alarma, (2) si se presentan estos síntomas pero el paciente no responde ingiriendo alimento (y aliviando así la hipoglucemia), o (3) si el paciente ingiere alimento pero esta acción no normaliza la concentración de glucosa. El deterioro cognoscitivo puede ser permanente si la hipoglucemia es muy prolongada, grave o recurrente. En casos raros el paciente puede

incluso fallecer.

Se ha discutido sobre la capacidad de la hipoglucemia severa o recurrente para causar deficiencias neurocognoscitivas permanentes en los pacientes con diabetes mellitus de tipo I. Aunque el coma hipoglucémico prolongado puede causar deterioro cognoscitivo grave e incluso la muerte, es probable que los episodios repetidos leves de hipoglucemia no empeoren la función cognitiva. Ni el Estudio de Diabetes de Estocolomo ni el Estudio sobre Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT) demostraron ninguna diferencia en la función neurocognitiva entre pacientes con diabetes tipo 1 asignados en forma aleatoria para recibir tratamiento intensivo o convencional, a pesar de que los pacientes que fueron tratados en forma intensiva tuvieron un aumento del triple en la incidencia de hipoglucemia.<sup>10</sup> En forma semejante, no existió diferencia en la función cognitiva en los pacientes que sufrieron 8 o más episodios de hipoglucemia severa durante el DCCT y los que no tuvieron estos episodios.<sup>11</sup>

## **Clasificación**

Se han reconocido tres categorías tradicionales de hipoglucemia clínica: (1) de ayuno, (2) reactiva o posprandial y (3) iatrogénica, o relacionada a fármacos. La clasificación de la hipoglucemia en de ayuno o reactiva no es excluyente, esto significa que pacientes con hipoglucemia por ayuno pueden también presentar el patrón reactivo.

### HIPOGLUCEMIA DE AYUNO

La hipoglucemia de ayuno se caracteriza por la incapacidad de mantener concentraciones de glucosa en sangre normales en el estado posabsorción o de ayuno. Se han identificado varias causas de este tipo de hipoglucemia, incluyendo insulinoma (un tumor de los islotes pancreáticos), insuficiencia suprarrenal, alteraciones de almacenamiento de glucógeno y algunos tumores mesenquimatosos que sintetizan hormonas parecidas a la insulina.

### HIPOGLUCEMIA REACTIVA (POSPRANDIAL)

En la hipoglucemia reactiva las manifestaciones clínicas se presentan en respuesta a un estímulo nutricional. Se distinguen tres formas de hipoglucemia reactiva: (1) alimentaria, (2) asociada con diabetes mellitus tipo 2 (no insulino dependiente) y (3) idiopática. La hipoglucemia alimentaria es una secuela poco frecuente de la cirugía gástrica o gastrointestinal de otro tipo, que altera la velocidad a la que los nutrientes llegan al intestino delgado, causando una liberación excesiva y en poco tiempo de insulina. En ocasiones se observa en pacientes sin antecedente de cirugía gastrointestinal. La hipoglucemia reactiva por alimentos suele ocurrir después de 30 a 90 minutos de una comida. La hipoglucemia reactiva asociada con diabetes mellitus tipo 2 ocurre en pacientes con diabetes leve y puede relacionarse con la segunda fase, tardía y prolongada, de secreción de insulina característica de esta enfermedad. Este tipo de hipoglucemia ocurre 3 a 5 horas después de la ingesta de alimento.

Considerando la gran prevalencia de diabetes tipo 2, la hipoglucemia reactiva en este grupo de pacientes es bastante rara.

La hipoglucemia reactiva idiopática ha sido culpada por el vulgo de síntomas inespecíficos como depresión, variaciones del ánimo y otras alteraciones emocionales. Aunque ocurren diversos síntomas posprandiales en un grupo de población mal definido, rara vez satisfacen la triada de Whipple [*ver adelante*, Diagnóstico], por lo que no puede culparse a la hipoglucemia de los trastornos.<sup>12</sup>

#### HIPOGLUCEMIA RELACIONADA A FARMACOS

La hipoglucemia iatrogénica, o relacionada a fármacos, es secundaria a medicamentos hipoglucemiantes u otros agentes que interfieren con los mecanismos homeostáticos que mantienen la glucemia normal.

#### **Incidencia y etiología**

La causa más frecuente de hipoglucemia clínica es el exceso relativo de insulina, comparado con los requerimientos, en los pacientes diabéticos tratados con insulina. La frecuencia de hipoglucemia clínica grave (i.e., hipoglucemia que requiere tratamiento médico y que puede causar coma o crisis convulsivas) en pacientes con diabetes tipo 1 que no son tratados con el objeto de lograr una normoglucemia es de alrededor de 0.2 episodios por paciente por año.<sup>10</sup> El tratamiento intensivo de la diabetes, que tiene como objetivo lograr concentraciones de glucosa lo más cercanas posibles a las normales, aumenta la incidencia de episodios de hipoglucemia tanto leve como grave al triple.<sup>10</sup> A diferencia de la frecuencia relativamente alta de hipoglucemias severas asociadas al tratamiento intensivo de la diabetes tipo 1, rara vez ocurre hipoglucemia severa durante el tratamiento de la diabetes tipo 2, a pesar de que se tenga como objetivo lograr la normoglucemia.<sup>13</sup> Los medicamentos orales usados para tratar la diabetes tipo 2 causan episodios severos de hipoglucemia con menos frecuencia que la insulina.<sup>14</sup>

La vida media tan larga de algunas sulfonilureas contribuye a causar hipoglucemias severas y prolongadas, aunque no frecuentes, que tienen un alto porcentaje de mortalidad.<sup>15</sup> Los cuidadores de la salud pueden no detectar esta hipoglucemia tan pronto como la mediada por la administración exógena de insulina. El repaglinide, un medicamento semejante a las sulfonilureas con vida media más corta, se ha sugerido como una alternativa a las sulfonilureas por su menor riesgo de hipoglucemia. Sin embargo, no se ha demostrado en forma concluyente que este medicamento sea un agente más seguro. La biguanida metformin, una acarbosa inhibidora de la glucosilasa y el tiazolidinedione troglitazona no causan hipoglucemia cuando se usan como agentes aislados, pero sí puede ocurrir hipoglucemia cuando se combinan con una sulfonilurea o insulina.<sup>14</sup>

Otros fármacos diferentes a la insulina o las sulfonilureas pueden causar o aumentar la hipoglucemia clínica, en especial en enfermos desnutridos o con daño renal o hepático. La sobredosis de aspirina y el abuso de alcohol son causas relativamente frecuentes de hipoglucemia clínica; los bloqueadores adrenérgicos beta, la pentamidina, la disopiramida y el envenenamiento con el raticida Vacor

contribuyen con menor frecuencia.<sup>15-18</sup> En Jamaica, la ingestión de la fruta "akcee" inmadura se ha asociado con hipoglucemia, al parecer causada por la presencia de hipoglicina A, una toxina hepática que inhibe la gluconeogénesis.<sup>19</sup> Además, un gran número de medicamentos, incluyendo la fenilbutazona y las sulfonamidas, pueden potenciar los efectos de los hipoglucemiantes orales. Dependiendo de la población y de la prevalencia de enfermedades subyacentes, como el alcoholismo o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), predominan diferentes causas de hipoglucemia.

Los diferentes padecimientos identificados como causas de hipoglucemia por ayuno son muy poco frecuentes. Por ejemplo, los insulinomas son raros (cuatro casos por un millón de pacientes/año).<sup>20</sup> El hipopituitarismo y otras causas de insuficiencia suprarrenal tampoco son frecuentes, lo mismo que las enfermedades de almacenamiento de glucógeno y los tumores mesenquimatosos.

También son raras las tres formas de hipoglucemia reactiva. Aunque antes se pensaba que la prevalencia de la hipoglucemia reactiva idiopática era alta, estudios más estrictos han demostrado que los datos encontrados en la mayoría de los pacientes con sospecha de hipoglucemia reactiva no satisfacen las criterios de diagnóstico de hipoglucemia.<sup>12</sup>

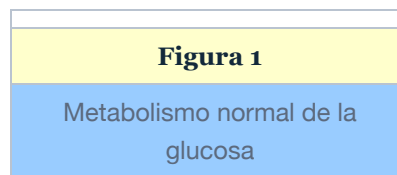
## **Fisiopatología**

En condiciones normales la glucosa provee el 98 a 100 por ciento de las necesidades energéticas del cerebro. Aunque los cuerpos cetónicos (ácido acetoacético y betahidroxibutírico) pueden también ser una fuente de energía, lo son en forma significativa sólo cuando existen en sangre en altas concentraciones (v.gr., durante el ayuno prolongado). Las concentraciones altas e inapropiadas de insulina en casos de hipoglucemia, como ocurre en la administración exógena de insulina o en casos de insulinoma, suprimen la cetogénesis, quitando al cerebro esta forma alternativa de energía.

Se desconoce la concentración mínima de glucosa necesaria para mantener su transporte a través de la barrera hematoencefálica y dentro de las células nerviosas. Los neonatos pueden tolerar niveles más bajos de glucemia que los adultos,<sup>21</sup> y los resultados de estudios realizados en animales sugieren que la hipoglucemia crónica puede asociarse con mayor extracción de glucosa por el SNC.<sup>22</sup> Por el contrario, en pacientes diabéticos con hipoglucemia crónica el umbral de glucosa en sangre al que ocurre activación simpática puede ser mayor que en no diabéticos o en diabéticos bien controlados, aunque es posible que el umbral para disfunción del SNC no se modifique.<sup>4,23</sup> El mecanismo que establece el umbral para que ocurra activación simpática puede incluir la velocidad de transporte de glucosa hacia el SNC, que es función de los niveles previos de glucosa.<sup>24</sup>

El aumento en la glucemia y el incremento paralelo en la insulina que sigue a la ingestión de una comida o de una carga de glucosa [*ver figura 1*] inicia el almacenamiento de glucógeno en el hígado y músculo, así como la síntesis de grasa en el tejido adiposo y el hígado. Al disminuir los niveles de glucosa e insulina después de que se ha digerido el alimento, el glucógeno hepático se convierte en la principal fuente de glucosa. Después de 10 a 12 horas de ayuno, la gluconeogénesis hepática reemplaza la glucogenolisis como

principal fuente de la glucosa circulante. Los aminoácidos, en especial la alanina, sirven como principal sustrato de la gluconeogénesis. La baja excreción de insulina que caracteriza el estado de ayuno facilita tanto la glucogenolisis como la gluconeogénesis. Los niveles en reducción de la glucosa promueven la secreción de glucagon por las células alfa de los islotes de Langerhans, estimulando también la glucogenolisis y la gluconeogénesis. Con ayunos aún más prolongados la producción de cetonas a partir de la lipólisis se vuelve la mayor fuente de energía, aunque el SNC y varios otros tejidos y células dependen aún de la glucosa. Al disminuir los niveles de glucosa durante el ayuno y depletarse las reservas de glucógeno se generan señales de hambre y se altera el comportamiento. Los mecanismos que explican este proceso aún son motivo de controversia.



Durante el ayuno, los niveles de glucosa e insulina muestran una correlación lineal. A menor nivel de glucosa menor producción de insulina por las células beta del páncreas.

En condiciones normales, cuando la glucosa es de 40 mg/dl, no se libera insulina. Sin embargo, en los pacientes que tienen un insulinoma se rompe esta relación, de modo que ocurre secreción esporádica de insulina aún en presencia de una glucemia baja. La falla de las células beta del insulinoma para suprimir la secreción de insulina cuando los niveles de glucosa son bajos puede deberse a la presencia de transportadores de glucosa de alta afinidad GLUT-1, a diferencia de los transportadores de glucosa de baja afinidad GLUT-2 que suelen existir en las células beta normales.<sup>25</sup> Por lo tanto, el transporte continuo de glucosa con concentraciones relativamente bajas puede estimular la secreción de insulina, provocando hipoglucemia.

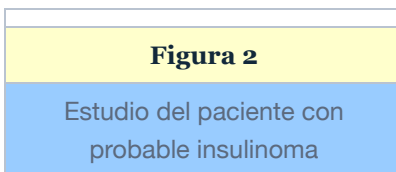
La disminución aguda de los niveles de glucosa induce la secreción de hormonas contrarreguladoras (glucagon, epinefrina, norepinefrina, cortisol y hormona del crecimiento) que actúan en forma colectiva para restaurar la normoglucemia.<sup>2</sup> Datos recientes sugieren que el glucagon y la epinefrina tienen una función primordial en la contrarregulación aguda de la hipoglucemia mediante la aceleración de la glucogenolisis y la gluconeogénesis; el cortisol, la hormona del crecimiento y la norepinefrina desempeñan funciones menores o facilitadoras, cuando mucho. Los diabéticos tipo 1 pueden tener defectos en los mecanismos contrarreguladores, por lo que son más vulnerables a la hipoglucemia. La respuesta adecuada de glucagon ante la hipoglucemia se pierde con frecuencia durante los primeros 5 a 10 años de evolución de la diabetes tipo 1.<sup>26,27</sup> Si la respuesta de catecolaminas falla (o es bloqueada con fármacos), es más posible que ocurra hipoglucemia prolongada. Los esquemas de inyecciones intensivas de insulina diseñados para normalizar los niveles de glucosa en la diabetes tipo 1 alteran el umbral de la activación simpática (i.e., se requiere una glucemia menor para desencadenar una respuesta simpatoadrenal), lo que reduce en forma significativa el margen entre los signos de alarma por

hipoglucemia y la neuroglucopenia.<sup>4,23</sup> El mecanismo responsable de este cambio puede depender de la captación normalizada de glucosa por el cerebro en los pacientes con diabetes tipo 1 con glucemia crónicamente baja (comparado con los pacientes con glucemia elevada que tienen menor captación), lo que causa un aporte de glucosa al SNC relativamente normal en caso de hipoglucemia sistémica y bloqueo de la activación del sistema contrarregulador.<sup>24</sup>

La falta de alerta ante la hipoglucemia, que predispone a que los pacientes con diabetes tipo 1 tengan hipoglucemias más severas y frecuentes por ausencia de síntomas tempranos, puede ser secundaria en parte a los episodios previos de hipoglucemia.<sup>4-6</sup> Un solo episodio de hipoglucemia severa o nocturna disminuye el umbral de glucemia al que los pacientes no diabéticos y diabéticos tipo 1 experimentan síntomas y la respuesta contrarreguladora a episodios subsecuentes de hipoglucemia. Por el contrario, el umbral de glucosa al que ocurre disfunción cognitiva no varía a un nivel más bajo cuando existe el antecedente de hipoglucemia,<sup>6</sup> lo que crea una situación en la que los pacientes tienen menos o ningún síntoma de alarma antes de desarrollar niveles de glucemia que alteran la función del SNC. La menor contrarregulación es temporal y puede regresar a niveles basales en 2 a 5 días.<sup>28</sup> Además, la prevención asidua de los episodios de hipoglucemia restablece el umbral al que los pacientes sufren síntomas, aunque no es claro si también se repara la respuesta contrarreguladora.<sup>29</sup> Por lo tanto, un episodio de hipoglucemia severa predispone a la recurrencia de la misma y, por el contrario, el evitar la hipoglucemia ayuda a prevenir episodios futuros.<sup>30</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico de hipoglucemia clínica requiere la demostración de la triada de Whipple, una forma semejante a los postulados de Koch para hipoglucemia [ver figura 2].<sup>31</sup> La triada de Whipple incluye los siguientes elementos: (1) síntomas y signos consistentes con hipoglucemia, (2) presencia de estas manifestaciones aunadas a una baja concentración de glucosa en sangre, y (3) mejoría de los síntomas por medidas que aumenten la concentración de glucosa. Sin embargo, en la práctica rara vez se realiza o se requiere demostrar de modo formal la hipoglucemia en pacientes tratados con insulina. La presencia de síntomas adrenérgicos típicos en el caso de una glucemia por tira reactiva baja (por lo general < 60 mg/dl) o los síntomas aliviados por la ingestión de carbohidratos son suficientes para establecer que la hipoglucemia es la causa.



## HIPOGLUCEMIA DEL AYUNO

En condiciones normales, el ayuno provoca que disminuyan los niveles de insulina, con la consecuente

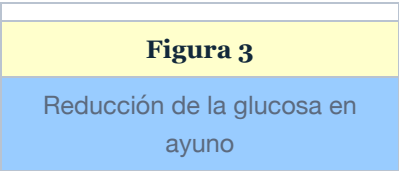
movilización de energéticos almacenados y del estímulo de la gluconeogénesis, que sirven para conservar los niveles de glucosa. Por lo tanto, una falla en la disminución de los niveles de insulina cuando se reducen los de glucosa indica secreción inapropiada de insulina. Varios hallazgos sugieren que la secreción inadecuada de insulina por un insulinoma es la causa de la hipoglucemia por ayuno. La presencia de la triada de Whipple después de una noche de ayuno, asociada a una concentración más alta de lo esperado de insulina (no suprimida) es virtualmente diagnóstica de un insulinoma [ver tabla 1].<sup>32</sup> Los síntomas suelen deberse a neuroglucopenia, y el ejercicio puede precipitar la hipoglucemia durante el ayuno.

| <b>Tabla 1 Niveles de hormonas y glucosa en ayuno para determinar la causa de la hipoglucemia</b> |                        |          |           |             |              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------|-----------|-------------|--------------|
|                                                                                                   | Glucosa                | Insulina | Péptido-C | Proinsulina | Sulfonilurea |
| Insulinoma                                                                                        | £45 mg/dl              |          |           |             | Ausente      |
| Hipoglucemia ficticia                                                                             |                        |          |           |             |              |
| Por insulina                                                                                      |                        |          | Bajo      | Baja        | Ausente      |
| Por sulfonilurea                                                                                  | £45 mg/dl<br>£45 mg/dl |          |           |             | Presente     |
| FCSI-II                                                                                           | £45 mg/dl              | Baja     | Bajo      | Baja        | Ausente      |

Nota: FCSI-II factor de crecimiento semejante a insulina II, que suele asociarse con hipoglucemia por tumores no de células beta. Los mecanismos incluyen un efecto semejan teal de la insulina y supresión de la hormona del crecimiento. Los tumores suelen ser grandes, de origen mesenquimatoso y no clínicamente ocultos.

Más del 90 por ciento de los insulinomas son tumores únicos benignos de menos de 2 cm de diámetro. Se distribuyen de modo relativamente uniforme en el páncreas. Una pequeña fracción son multicéntricos, casi siempre en casos de neoplasia endócrina múltiple de tipo I, y algunos metastatizan, por lo general al hígado. En los niños la hipoglucemia debida a secreción inapropiada de insulina se asocia con nesidioblastosis (una alteración pancreática difusa en la que los islotes productores de insulina crecen en forma directa de las paredes de los ductos, recuperando la ontogenia de los islotes). Se ha demostrado que un subtipo de casos de nesidioblastosis familiar es secundario a una mutación en el gen del receptor de la sulfonilurea (SUR<sub>1</sub>), lo que causa pérdida de la actividad del canal KATP, despolarización de la célula beta y secreción no controlada de insulina.<sup>33</sup>

Alrededor del 65 por ciento de los pacientes que tienen un insulinoma deben estar en ayuno por más de 12 horas para presentar la triada de Whipple. Después de un periodo de ayuno de 24 horas, el 71 por ciento de los pacientes presenta los síntomas, después de 48 horas, el 92 por ciento, y después de 72 horas de ayuno, el 98 por ciento [ver tabla 1 y figura 2].<sup>32</sup> La prueba de ayuno debe realizarse con el paciente hospitalizado, y debido a que el ayuno normal se asocia con niveles de glucosa en sangre menores de 50 mg/dl [ver figura 3], la prueba no debe darse por concluida solamente por la existencia de hipoglucemia. La prueba debe continuarse hasta que ocurra la triada de Whipple o pasen 72 horas.



Otros recursos diagnósticos más complejos, incluyendo la administración de insulina, pueden utilizarse para evaluar a los pacientes con sospecha de un insulinoma. La ausencia de reducción en los niveles de proinsulina o péptido C ante la administración exógena de insulina, con la hipoglucemia consecuente, es un indicio de la presencia de un tumor de este tipo. La mayor parte de los insulinomas liberan grandes cantidades de insulina después de la administración intravenosa de 1 g de tolbutamida. Se presenta entonces un aumento marcado y prolongado en la concentración de insulina, con hipoglucemia prolongada. Es más fácil distinguir entre los pacientes con insulinomas y los pacientes sanos por la respuesta a los 120 a 180 minutos después de la administración de tolbutamida.<sup>32</sup> Esta prueba puede causar hipoglucemia grave y prolongada, por lo que debe emplearse sólo cuando el diagnóstico de insulinoma esté en duda o cuando sea difícil de realizar. También se han empleado otros estimulantes que actúan en forma semejante, como la leucina o el glucagon. El diagnóstico etiológico de la hipoglucemia en pacientes obesos representa un problema porque la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad causa niveles plasmáticos de insulina más altos y puede alterar el cálculo de la relación insulina inmunorreactiva-glucosa (IIR-GLU). Sin embargo, seguir los lineamientos permitirá establecer o descartar el diagnóstico de insulinoma en la mayoría de los pacientes [ver tabla 1].

Algunos tumores grandes, por lo general de origen mesodérmico como fibrosarcomas o mesoteliomas, pueden ser los responsables de la hipoglucemia en ayuno, en especial en individuos de edad media o avanzada. Los mecanismos por los que estos tumores causan hipoglucemia tienden a ser heterogéneos, y en la mayor parte de los casos no están bien definidos. Estos pacientes tienen niveles bajos adecuados o no detectables de insulina, y por lo general presentan síntomas atribuibles a la existencia de una gran masa tumoral, como pérdida de peso, fiebre y otros signos de enfermedad catabólica. Algunos tienen concentraciones elevadas en sangre de factores de crecimiento semejantes a la insulina (FCSI) [ver tabla 1]. Los niveles elevados de FCSI-II pueden causar hipoglucemia inducida por el tumor al unirse y activar el receptor de insulina y suprimir la hormona del crecimiento.<sup>34</sup> Otros tumores mesenquimatosos de gran tamaño pueden causar hipoglucemia, en parte por metabolizar ésta a gran velocidad.

También puede ocurrir hipoglucemia en ayuno en pacientes con insuficiencia hepática grave, insuficiencia cardíaca, sepsis, paludismo falciparum, carcinomatosis diseminada o leucemia en fase activa. En estos casos el trastorno primario suele ser muy aparente. Los pacientes con insuficiencia renal crónica son susceptibles a sufrir hipoglucemia en ayuno, quizá a consecuencia de una gluconeogénesis defectuosa. El consumo de alcohol por individuos en ayuno también puede provocar hipoglucemia. El metabolismo del etanol en el hígado bloquea la gluconeogénesis al alterar la relación entre las formas reducida y oxidada del dinucleótido adenina nicotinamida (i.e.,  $\text{NADH:NAD}^+$ ), lo que causa disminución gradual de la glucemia hasta rangos que provocan síntomas. Los pacientes alcohólicos con desnutrición crónica tienen especial riesgo de sufrir hipoglucemia. Es raro que la hipoglucemia sea un síntoma inicial en el hipoadrenalismo o hipopituitarismo y, en realidad, la hipoglucemia en ayuno es rara en los adultos con estas alteraciones.

La presencia de títulos altos de anticuerpos espontáneos contra la insulina caracteriza una forma de hipoglucemia que ocurre en el ayuno o durante el estado posprandial. Estos anticuerpos se originan sin una inmunización previa a la insulina exógena. Aunque la mayor parte de los casos se han notificado en individuos japoneses, también se han demostrado algunos en personas de otras nacionalidades.<sup>35</sup> Es frecuente que se altere la tolerancia a la glucosa. Es probable que la hipoglucemia intermitente que se observa en estos pacientes se deba a la existencia de insulina libre en exceso causada por la disociación periódica de los complejos insulina-anticuerpo. Los autoanticuerpos contra receptores de insulina pueden también ocasionar hipoglucemia al simular el efecto de la hormona.<sup>36</sup>

Por último, existen diversos padecimientos metabólicos, incluyendo las alteraciones de almacenamiento de glucógeno, la intolerancia hereditaria a la fructuosa y la galactosemia, que pueden provocar hipoglucemia, pero estas condiciones son evidentes desde la infancia temprana.

#### HIPOGLUCEMIA REACTIVA

Después de la ingestión de un alimento, y especialmente después de una carga de glucosa, los individuos normales experimentan una liberación brusca de insulina seguida por disminución en los niveles de esta hormona a medida que los de glucosa bajan a sus niveles basales. Frecuentemente los niveles de glucosa se reducen por abajo de los valores basales y se han observado valores hasta de 40 mg/dl aún en personas normales [ver figura 1]. Generalmente no se producen síntomas por esta hipoglucemia posprandial pasajera.

En los pacientes con hipoglucemia reactiva, los menores niveles de glucosa posprandial se acompañan de síntomas de origen simpatoadrenal, y se ha notificado de pacientes con hipoglucemia alimentaria que sufren crisis convulsivas. Los enfermos con hipoglucemia reactiva desarrollan signos y síntomas orgánicos después de las comidas como resultado de una producción excesiva de insulina. La prueba de tolerancia a la glucosa con 100 g por vía oral se usó en el pasado para distinguir entre estos pacientes y la gran cantidad de individuos que tienen síntomas inespecíficos no asociados con hipoglucemia. Sin embargo, estas pruebas no fisiológicas de estrés pancreático pueden dar resultados diferentes (i.e., más

falsos positivos) que las de alimentos mixtos, que se aproximan más a condiciones fisiológicas normales.<sup>37</sup> Por lo tanto, no se recomienda ya la prueba de tolerancia a la glucosa. La mayoría de los clínicos sugiere el uso de equipos de autovigilancia para medir la glucemia durante los episodios sintomáticos. Si la concentración de glucosa es relativamente normal (i.e., > 65 mg/dl) en el momento en que se presentan los síntomas, puede descartarse la hipoglucemia reactiva. En pacientes que presentan síntomas consistentes con hipoglucemia después de una cirugía gastrointestinal puede administrarse una alimentación mixta y medir la glucemia cada media hora y en el momento de los síntomas, para diagnosticar o descartar hipoglucemia reactiva por alimentos.

En casos raros puede existir un insulinoma muy sensible a la estimulación de glucosa que produce hipoglucemia reactiva. Sin embargo, en estos casos los datos suelen ser más indicativos de hipoglucemia por ayuno.

#### HIPOGLUCEMIA RELACIONADA CON MEDICAMENTOS

La hipoglucemia que se relaciona con la administración inadvertida o intencional de medicamentos puede presentarse en el estado de ayuno o posprandial. El diagnóstico casi siempre es obvio, por ejemplo, en los casos en que la cantidad administrada de insulina a un diabético excede sus requerimientos. El tratamiento con sulfonilureas en los diabéticos es la principal causa de hipoglucemia. Los factores de riesgo más frecuentes en la hipoglucemia por medicamentos incluyen la ingesta pobre de carbohidratos, la edad avanzada y la enfermedad hepática o renal. Además, diversos medicamentos [*ver antes*, Incidencia y etiología] pueden causar en forma directa hipoglucemia, o contribuir a ésta.<sup>15,16,18</sup>

Como se mencionó antes, el encontrar aumento en los niveles de insulina y niveles suprimidos de péptido C en pacientes no diabéticos indica la administración subrepticia de insulina como causa de la hipoglucemia. Por el contrario, el uso a escondidas de sulfonilureas puede producir un perfil idéntico al causado por un insulinoma porque los niveles de insulina y de péptido C estarán elevados, lo cual es compatible con una fuente endógena de insulina. En estos casos el diagnóstico depende de la detección de sulfonilureas en el plasma o la orina.

### Tratamiento

#### HIPOGLUCEMIA DEL AYUNO

La mayoría de los insulinomas pueden curarse por extirpación o enucleación.<sup>16</sup> Cuando los tumores son multicéntricos o cuando existe nesidioblastosis puede requerirse una resección pancreática más extensa o total. Una vez que los tumores metastatizan la cirugía pancreática rara vez es útil.

Una vez que se ha identificado la secreción inapropiada de insulina como causa de la hipoglucemia estará indicado localizar el tumor. En vista de que los insulinomas son muy vascularizados, la angiografía selectiva del tronco celiaco y la cateterización con muestras de la vena hepática o transhepática de la vena

porta, son útiles para localizar el tumor basándose en los gradientes de insulina.<sup>38</sup> El porcentaje de resultados falsos positivos y falsos negativos con la angiografía es importante, y el drenaje anómalo de los vasos del páncreas complica la interpretación de los gradientes. Aunque el ultrasonido convencional, la tomografía computada y la resonancia magnética suelen tener baja sensibilidad (10 a 40 por ciento) en la detección de insulinomas, en manos expertas el ultrasonido endoscópico puede localizar el 80 por ciento de los insulinomas antes de la cirugía.<sup>39</sup> Está en duda si los métodos de localización preoperatoria ayudan en forma importante a la palpación de la glándula por el cirujano experimentado o a la ultrasonografía transoperatoria.<sup>40</sup> El gamagrama o la angiografía hepáticas son adecuados para identificar si existen lesiones metastásicas. Cuando el tumor no se encuentra antes o durante la cirugía, la infusión intrarterial de calcio estimulará la secreción de insulina por el insulinoma, ayudando a localizarlo al medir la concentración de insulina en las venas hepáticas derecha e izquierda.<sup>41</sup> Si todo lo demás falla puede realizarse una pancreatectomía distal, procedimiento que será curativo en el 50 por ciento de los casos.

Cuando la enfermedad metastásica descarta la opción de tratamiento quirúrgico, la quimioterapia con estreptozotocina, sola o en combinación con fluorouracilo, doxorrubicina o un análogo de somatostatina, puede en ocasiones disminuir la secreción de insulina, el tamaño del tumor, o ambos. Cuando se combina con la quimioterapia, la oclusión de la arteria hepática, por cirugía o por embolización, puede disminuir también el tamaño del tumor y la producción hormonal.<sup>42</sup> Para aliviar la hipoglucemia en estos pacientes puede ser necesario administrar alimentos en forma frecuente y uno o más de los siguientes medicamentos: diazóxido, fenitoína, esteroides y propranolol.

#### HIPOGLUCEMIA REACTIVA

La hipoglucemia reactiva común, o por lo menos los síntomas asociados con este padecimiento, parecen ceder en forma espontánea. Muchos investigadores han especulado sobre si todo el proceso puede ser causado de una mayor estimulación del SNC y autonómico, quizá iniciado por un trastorno emocional.

En pacientes con hipoglucemia reactiva secundaria a cirugía gástrica debe intentarse primero una dieta consistente en múltiples comidas de volumen pequeño. En ocasiones es útil atenuar la motilidad gastrointestinal propulsiva por medio del bloqueo colinérgico con compuestos semejantes a la atropina, como propantelina (Pro-Banthine). Este medicamento puede tomarse en dosis de 7.5 mg antes de cada comida. El mismo tratamiento es adecuado para los pacientes con hipoglucemia reactiva que no es secundaria a cirugía gástrica.

#### HIPOGLUCEMIA RELACIONADA CON MEDICAMENTOS

La hipoglucemia relacionada con medicamentos se trata normalizando la glucemia por medio de carbohidratos. Estos se administran por vía oral cuando el paciente es capaz de ingerirlos, por lo común 10 a 15 g en una forma con disponibilidad rápida, como un jugo o un refresco. Cuando no existe tolerancia oral se administra dextrosa intravenosa. La hipoglucemia ocasionada por insulina puede tratarse con éxito con glucagon subcutáneo o intramuscular. La depuración del agente agresor

determinará el tiempo por el que se requiere la administración de glucosa. Por ejemplo, la hipoglucemia mediada por clorpropamida o gliburide, de vida media relativamente larga, requiere de infusiones prolongadas de glucosa y observación cuidadosa, por lo menos durante toda una noche. La insulina se elimina con mucho más rapidez que estos agentes, aunque la hipoglucemia por insulinas de acción prolongada, como la ultralenta, pueden requerir también infusión prolongada de glucosa por vía intravenosa. Aunque algunos investigadores han expresado su preocupación en relación con que la insulina humana puede causar episodios de hipoglucemia más frecuentes y graves que la de origen animal,<sup>43</sup> la mayoría de los datos clínicos no han apoyado esta relación.<sup>44</sup>

## **Prevención**

Un aspecto crucial en la atención del paciente es su educación para prevenir los episodios de hipoglucemia. Cuando el tratamiento intensivo de la diabetes tipo 1 (el modo de tratamiento recomendado) causa una frecuencia inaceptable de hipoglucemia severa, deberá modificarse la glucemia que se desea obtener. La terbutalina, que estimula el efecto de la epinefrina, puede usarse para prevenir la hipoglucemia nocturna.<sup>45</sup>

## *Reconocimientos*

Figura 2 Marcia Kammerer

## **Bibliografía**

1. Service FJ: Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 26:937, 1997
2. Cryer PE, Fisher JN, Shamoon H: Hypoglycemia. *Diabetes Care* 17:734, 1994 [PMID 7924788]
3. Blackman JD, Towle VL, Sturis J, et al: Hypoglycemic thresholds for cognitive dysfunction in IDDM. *Diabetes* 41:392, 1992 [PMID 1551499]
4. Amiel SA, Tamborlane WV, Simonson DC, et al: Defective glucose counterregulation after strict glycemic control of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 316:1376, 1987 [PMID 3553949]
5. Mellman MJ, Davis MR, Brisman M, et al: Effect of antecedent hypoglycemia on cognitive function and on glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion in healthy humans. *Diabetes Care* 17:183, 1994

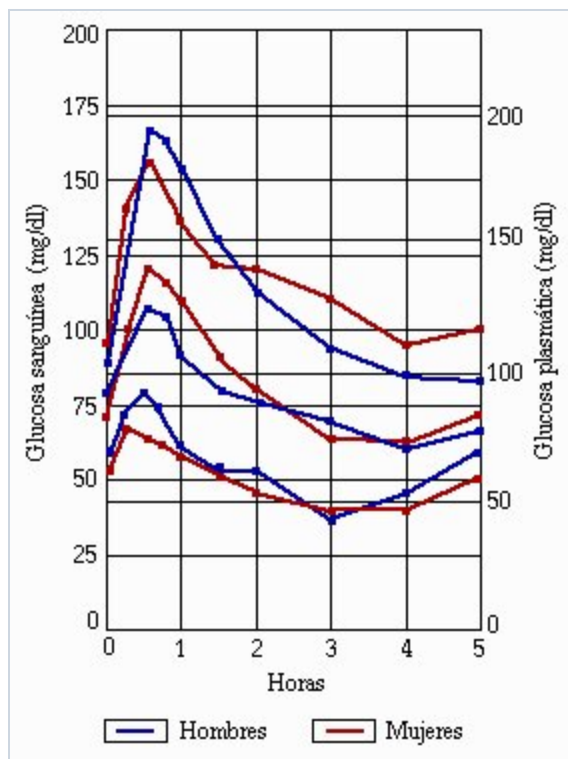
[PMID 8174445]

6. Jones TW, Porter P, Sherwin RS, et al: Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med* 338:1657, 1998 [PMID 9614256]
7. Widom B, Simonson DC: Glycemic control and neuropsychologic function during hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 112: 904, 1990 [PMID 2187391]
8. Reichard P, Berglund A, Britz A, et al: Hypoglycemic episodes during intensified insulin treatment: increased frequency but no effect on cognitive function. *J Intern Med* 229:9, 1991 [PMID 1995769]
9. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. DCCT Research Group. *N Engl J Med* 329:977, 1993
10. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. DCCT Research Group. *Diabetes* 46:271, 1997
11. Effects of intensive therapy on neuropsychological function in adults in the Diabetes Control and Complications Trial. DCCT Research Group. *Ann Intern Med* 124: 379, 1996
12. Johnson DD, Dor KE, Swenson WM, et al: Reactive hypoglycemia. *JAMA* 243:1151, 1980 [PMID 7359666]
13. Abaira C, Colwell JA, Nuttall FQ, et al: Veterans Affairs cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes. *Diabetes Care* 18:1113, 1995 [PMID 7587846]
14. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 353:837, 1998
15. Seltzer HS: Drug-induced hypoglycemia: a review of 1418 cases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18:163, 1989
16. Scarlett JA, Mako ME, Rubenstein AH, et al: Factitious hypoglycemia. *N Engl J Med* 297:1029, 1977 [PMID 198659]
17. Madison LL: Ethanol-induced hypoglycemia. *Advances in Metabolic Disorders* 3:85, 1968
18. Waskin H, Stehr-Green JK, Helmick CG, et al: Risk factors for hypoglycemia associated with pentamidine therapy for *Pneumocystis pneumonia*. *JAMA* 260:345, 1988 [PMID 3259989]
19. Toxic hypoglycemic syndrome--Jamaica, 1989-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 41:53, 1992

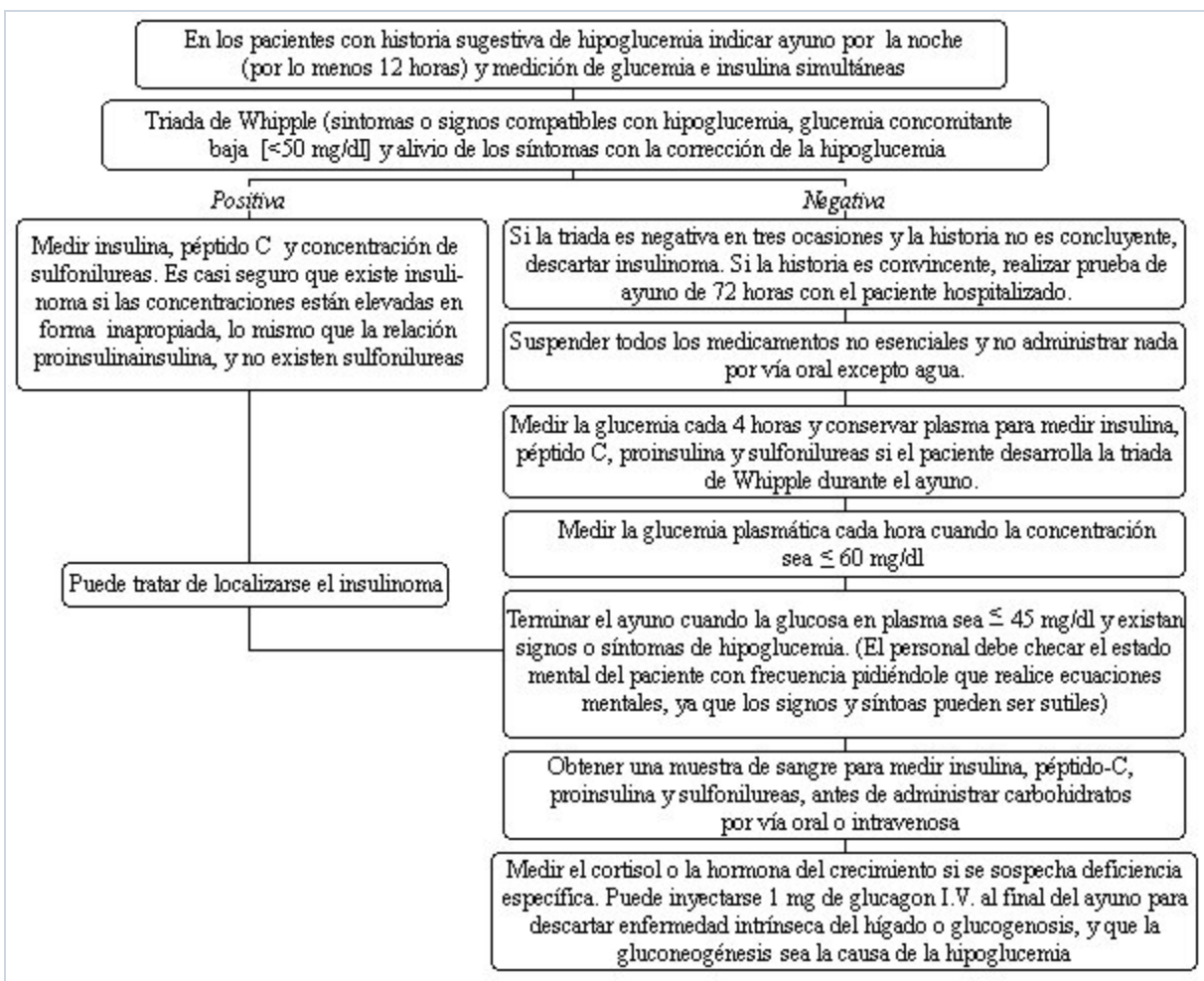
20. Service FJ, McMahon MM: Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 66:711, 1991 [PMID 1677058]
21. Koh TH, Eyre JA, Aynsley-Green A: Neonatal hypoglycemia--the controversy regarding definition. *Arch Dis Child* 63:1386, 1988 [PMID 3202648]
22. Pelligrino DA, Segil LJ, Albrecht RF: Brain glucose utilization and transport and cortical function in chronic vs. acute hypoglycemia. *Am J Physiol* 259:E729, 1990
23. Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE: Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 91:819, 1993 [PMID 8450063]
24. Boyle PJ, Kempers SF, O'Connor AM, et al: Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333: 1726, 1995 [PMID 7491135]
25. Boden G, Murer E, Mozzoli M: Glucose transporter proteins in human insulinoma. *Ann Intern Med* 121:109, 1994 [PMID 8017722]
26. Gerich JE, Langlois M, Noacco C, et al: Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. *Science* 182:171, 1973 [PMID 4581053]
27. Taborsky GJ Jr, Ahren B, Havel PJ: Autonomic mediation of glucagon secretion during hypoglycemia: implications for impaired alpha-cell responses in type 1 diabetes. *Diabetes* 47:995, 1998 [PMID 9648820]
28. George E, Marques JL, Harris ND, et al: Preservation of physiological responses to hypoglycemia 2 days after antecedent hypoglycemia in patients with IDDM. *Diabetes Care* 20:1293, 1997 [PMID 9250457]
29. Dagogo-Jack SE, Rattarasarn C, Cryer PE: Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective counterregulation, in IDDM. *Diabetes* 43:1426, 1994
30. Fanelli C, Epifano L, Rambotti AM, et al: Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes* 42:1683, 1993 [PMID 8405713]
31. Whipple AO: The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir* 3:237, 1938
32. Service FJ, Dale AJ, Elveback LR, et al: Insulinoma: clinical and diagnostic features in 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 51:417, 1976 [PMID 180358]

33. Dunne MJ, Kane C, Shepherd RM, et al: Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. *N Engl J Med* 336:703, 1997 [PMID 9041101]
34. Ron D, Powers AC, Pandian MR, et al: Increased insulin-like growth factor II production and consequent suppression of growth hormone secretion: a dual mechanism for tumor induced hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 68:701, 1989 [PMID 2646313]
35. Goldman J, Baldwin D, Rubinstein AH, et al: CHaracterization of circulating insulin and proinsulin-binding antibodies in autoimmune hypoglycemia. *J Clin Invest* 63:1050, 1979 [PMID 447827]
36. Taylor SI, Grunberger G, Marcus-Samuels B, et al: Hypoglycemia associated with antibodies to the insulin receptor. *N Engl J Med* 307:1422, 1982 [PMID 7133096]
37. CHarles MA, Hofeldt F, Schackelford A, et al: Comparison of oral glucose tolerance tests and mixed meals in patients with apparent idiopathic postabsorptive hypoglycemia. *Diabetes* 30:465, 1981 [PMID 7227659]
38. Vinik AI, Delbridge L, Moattari R, et al: Transhepatic portal vein catheterization for localization of insulinomas: a ten-year experience. *Surgery* 109:1, 1991 [PMID 1984627]
39. Doherty GM, Doppman JL, Shawker TH, et al: Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. *Surgery* 110:989, 1991 [PMID 1745987]
40. Axelrod L: Insulinoma: cost effective care in patients with a rare disease. *Ann Intern Med* 123:311, 1995
41. Doppman JL, CHang R, Fraker DL, et al: Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium. *Ann Intern Med* 123:269, 1995 [PMID 7611592]
42. Moertel CG, Johnson CM, McKusick MA, et al: The management of patients with advanced carcinoid tumors and islet cell carcinomas. *Ann Intern Med* 120:302, 1994 [PMID 8291824]
43. Egger M, Smith GD, Imhoof H, et al: Risk of severe hypoglycaemia in insulin treated diabetic patients transferred to human insulin: a case control study. *BMJ* 303:617, 1991 [PMID 1932902]
44. Jorgensen LN, Dejgaard A, Pramming SK: Human insulin and hypoglycaemia: a literature survey. *Diabet Med* 11:925, 1994 [PMID 7895456]
45. Saleh TY, Cryer PE: Alanine and terbutaline in the prevention of nocturnal hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* 20:1231, 1997 [PMID 9250445]
46. Soeldner JS, Park BN: Implications from oral glucose tolerance testing. *New Concepts in Endocrinology and Metabolism*. Rose LI, Lavine RA, Eds. Grune & Stratton, New York, 1977

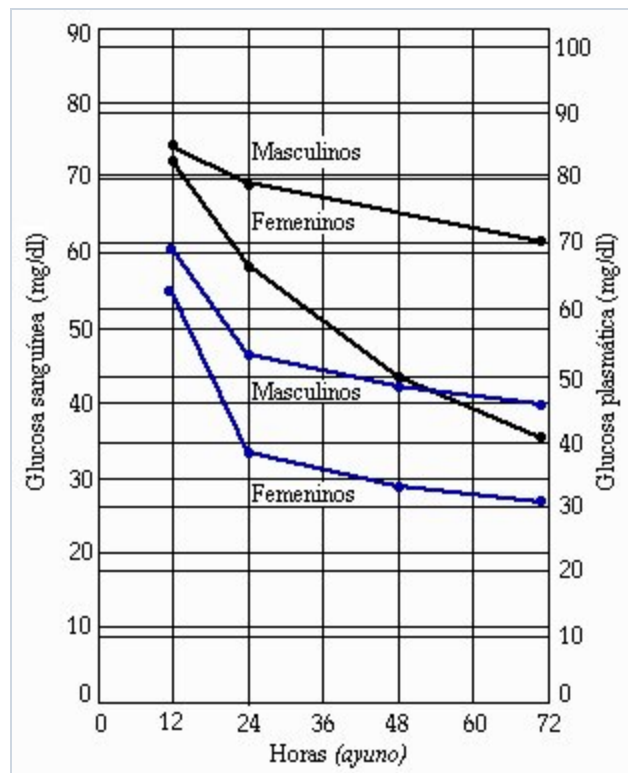
## Figuras



**Figura 1** Metabolismo normal de la glucosa Las curvas representan cambios en la concentración de la glucosa sanguínea y plasmática medidos en un periodo de 5 horas en individuos masculinos (curvas azules) y femeninos (curvas rojas) sanos y asintomáticos en ayuno, de 15 a 44 años de edad, después de la administración de 100 g de glucosa por vía oral. Los niveles más altos en sangre se alcanzan dentro de la primera hora; a partir de entonces los niveles de glucosa descienden hasta un punto ligeramente menor del observado al principio del ayuno. Las dos curvas superiores representan los valores relativamente altos de glucosa en aquellos pacientes ubicados en la percentila 97.5. Las curvas del centro representan los valores medios y las curvas inferiores corresponden a los valores de glucosa en pacientes en la percentila 2.5. Los valores por debajo de los que se encuentran en la percentila 2.5 sugieren hipoglucemia clínicamente significativa.



**Figura 2** Estudio del paciente con probable insulinoma Algoritmo que muestra el estudio de un paciente con sospecha de insulinoma.



**Figura 3** Reducción de la glucosa en ayuno Se registró la reducción en los niveles de glucosa en individuos masculinos y femeninos jóvenes y sanos mientras permanecían en ayuno por periodos que se prolongaron hasta 72 horas. Las dos líneas de arriba (líneas negras) indican los niveles promedio de glucosa en ayuno de hombres y mujeres. Las líneas de abajo (líneas azules) representan los valores más bajos en ayuno. Los valores situados por abajo de esta línea para cada grupo sugieren hipoglucemia.