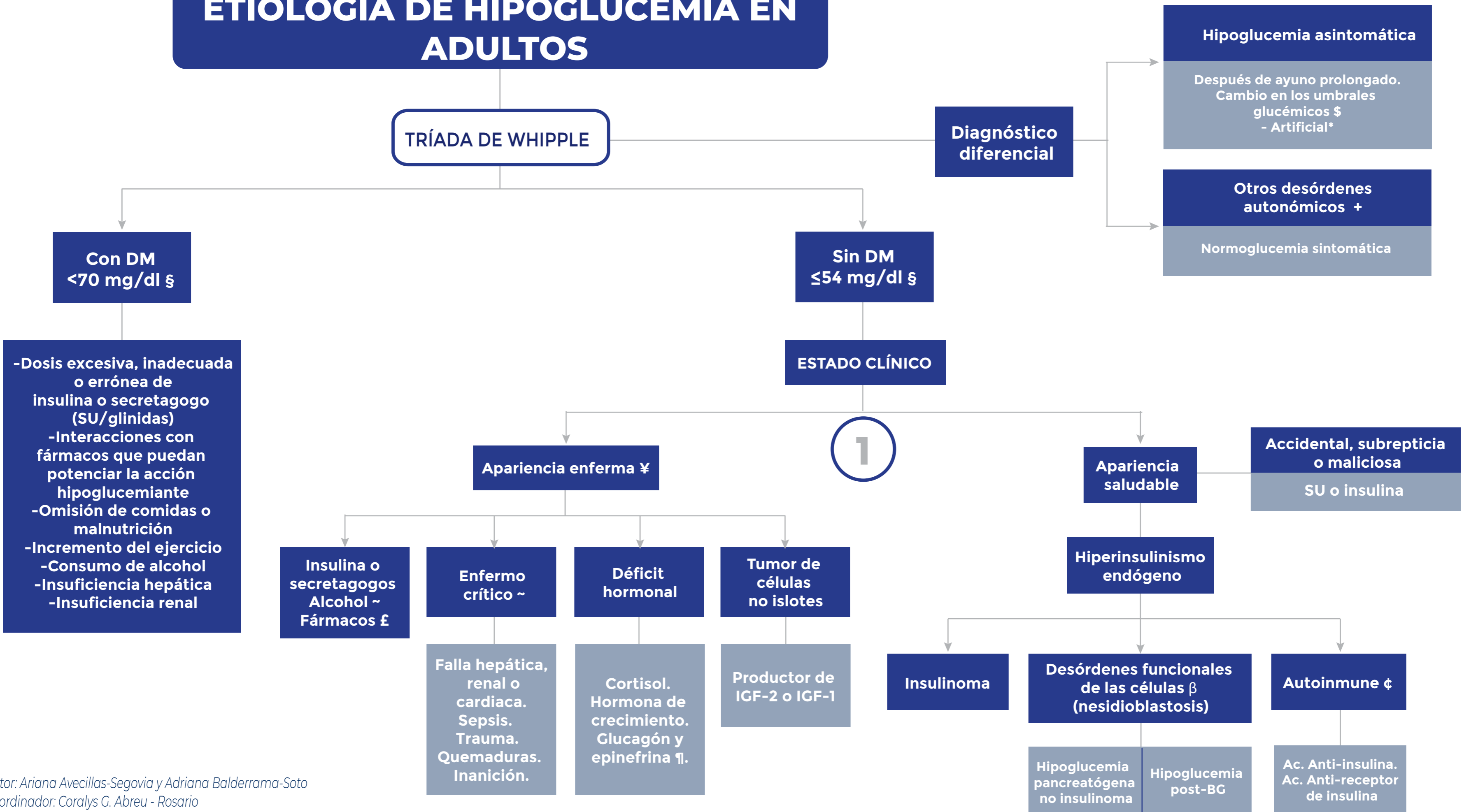


ETIOLOGÍA DE HIPOGLUCEMIA EN ADULTOS



DM: diabetes mellitus; SU: sulfonilureas; BG: bypass gástrico; Ac: anticuerpos.

⌘ Que consiste en hipoglucemia sospechada o documentada + Síntomas autonómicos y/o neuroglucopénicos + Corrección de los síntomas post-administración de glucosa o glucagón (establecida en 1938). Los síntomas autonómicos son adrenérgicos (tremor, palpitaciones, ansiedad, excitación) y colinérgicos (sudoración, palidez, hambre, parestesias) y los síntomas neuroglucopénicos son mareo, debilidad, somnolencia, confusión, irritabilidad, alteración del estado mental o pérdida de conciencia, cambios conductuales, convulsiones, déficit neurológico focal transitorio, trastornos visuales.

\$ Pacientes con episodios repetidos y que no tenga "conciencia" de la hipoglucemia.

* Se produce en 2 escenarios: ausencia de agente antiglicolítico (flúor) en el tubo recolector de muestra y cuando hay retraso en el procesamiento de la muestra (incluido la centrifugación) en pacientes con leucemia, hemólisis severa o eritrocitos, donde los leucocitos/eritrocitos "consumen" la glucosa.

+ Síndrome postprandial, cardiopatía, fármacos, enfermedad psiquiátrica, hipertiroidismo, feocromocitoma, etc.

§ El umbral glucémico fisiológico en ayuno es de 70 mg/dl (con el que aumenta secreción de hormonas contrarreguladoras y disminuye la de insulina), aunque puede cambiar (ser más alto y manifestar síntomas) en pacientes con diabetes mal controlada. Se deben corroborar con prueba de laboratorio los valores de hipoglucemia en glucómetros y dispositivos de monitoreo continuo de glucosa.

¥ La hipoglucemia en pacientes hospitalizados es multifactorial y iatrogénica; y suele dilucidarse su etiología basados en un exhaustivo interrogatorio y examen físico para luego confirmarlo con pruebas si fuera el caso. Esto no sucede en los pacientes con "apariencia saludable" donde el diagnóstico es más desafiante porque su etiología no es evidente.

~ Por inhibición o alteración de gluconeogénesis, además de depleción de glucógeno.

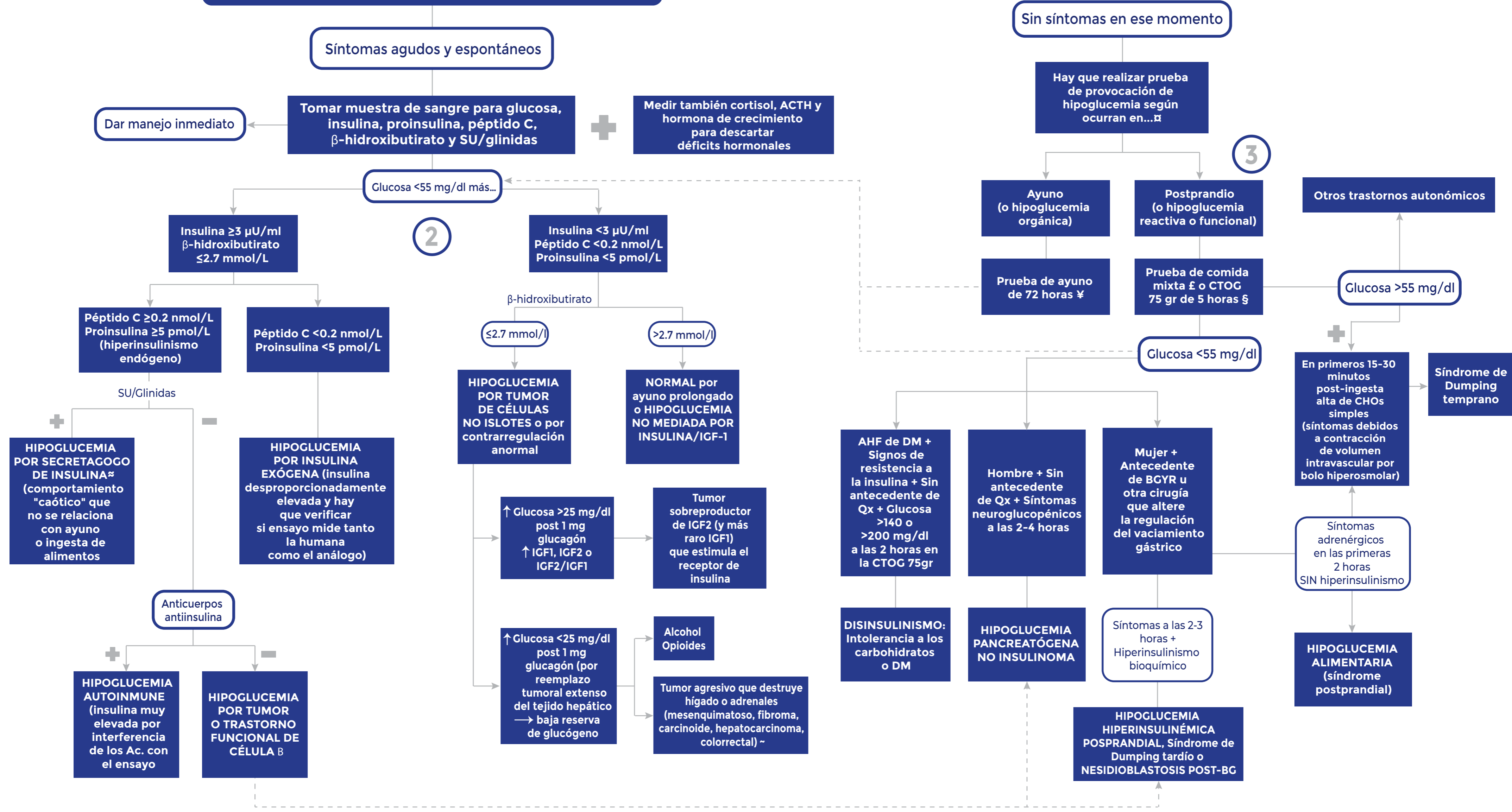
¶ En DM insulinodeficiente.

‡ Los síntomas de hipoglucemia ocurren mayormente en el postprandio, aunque también pueden darse en ayuno o en ambos estados. Usualmente tienen diabetes preexistente tratada con insulina o antecedente de ingesta de medicamentos sulfidrilados. Suelen asociarse a otras enfermedades autoinmunes. Existen 2 tipos de anticuerpos: contra la insulina (hipoglucemia por disociación súbita al saturarse los anticuerpos con la insulina secretada; frecuente en japoneses) y contra su receptor (hipoglucemia por activación del receptor por el anticuerpo; pueden haber casos con resistencia a la insulina quienes no harían hipoglucemia).

£ Fármacos reportados que causen hipoglucemia diferentes a los agentes antihyperglucémicos y el alcohol:

MODERADA CALIDAD DE EVIDENCIA	BAJA CALIDAD DE EVIDENCIA	MUY BAJA CALIDAD DE EVIDENCIA
<p>Cibenzolina Gatifloxacina Pentamidina Quinina Indometacina Glucagón (durante endoscopia)</p>	<p>Cloroquineoxalina sulfonamida Artesunato/Artemisina/Artemetro IGF-1 Litio Propoxifeno/Dextropropoxifeno</p>	<p>IECAs ARA Bloqueadores β-adrenérgicos Levofloxacina Mifepristona Disopiramida Trimetoprim-Sulfametoxazol Heparina 6-mercaptopurina</p>

ABORDAJE DIAGNÓSTICO *



CTOG: curva de tolerancia oral a la glucosa; BGYR: bypass gástrico en Y de Roux; CHOs: carbohidratos.

* Sólo se abordarán los pacientes que cumplan con la tríada de Whipple.

α Este tipo de clasificación “descriptiva” ③ de la hipoglucemia podría usarse sólo para el abordaje inicial del trastorno que nos ayudaría a definir qué prueba realizar (de ayuno o de carga de glucosa); porque se ha observado que las patologías hipoglucemiantes, que alguna vez se pensó causaban hipoglucemia exclusivamente postprandial o en ayuno, también pueden producirla en el estado alterno. Las otras 2 clasificaciones de la hipoglucemia en adultos sin DM son: Etiológica ② (insulinodependiente o no dependiente) y clínica ① (apariencia saludable o enferma del paciente).

≈ Si se detectan SU/glinidas en abordaje ambulatorio pero paciente lo niega, se deberá realizar prueba de ayuno de 72 horas supervisada; y si es negativa (no hace hipoglucemia o en todo caso es leve, sin síntomas, sin hiperinsulinemia y nueva determinación negativa para SU/glinidas), se concluye que hipoglucemia si es secundaria a ingesta de secretagogos.

~ Este paciente suele entrar en la clasificación de “apariencia clínica enferma” de la hipoglucemia, donde la historia clínica y el examen físico sugieren muy evidentemente este diagnóstico.

¥ Prueba de ayuno de 72 horas:

Es la prueba gold standard en el estudio del paciente con sospecha de hipoglucemia orgánica.

Existen condiciones para realizarla:

Debe consignarse la fecha y hora de última comida nocturna y se empieza ayuno a partir de ahí.

Se descontinúan los medicamentos no indispensables.

Está permitido el consumo de líquidos sin calorías ni cafeína.

El paciente debe mantenerse activo salvo las horas de dormir.

El paciente debe ser monitoreado constantemente y un familiar debe permanecer con él en forma continua.

Todos los datos deben anotarse en el expediente (signos y síntomas).

Proceso:

El paciente debe estar canalizado con solución salina isotónica a goteo lento y en el otro brazo debe tener una vía permeable para recolección de muestras para medir glucosa, insulina, péptido C y proinsulina si fuera posible.

Se toman cada 6 horas en primera instancia (ejemplo: 6am, 12pm, 6pm, 12am) hasta que la glucemia sea <60 mg/dl y a partir de entonces se tomarán muestras cada 1-2 horas (venosas y por glucometría capilar).

¥ Prueba de ayuno de 72 horas:

La prueba termina si:

Glucosa ≤ 45 mg/dl.

El paciente tiene signos y síntomas francos de hipoglucemia.

Si ya se cumplieron 72 horas de ayuno (48 horas en niños).

Glucosa < 55 mg/dl y ya se documentó tríada de Whipple en una ocasión previa.

Se toman muestras para glucosa, insulina, péptido C y proinsulina; además para SU/glinidas y anticuerpos antiinsulina (estos últimos no necesariamente en el mero momento de la hipoglucemia).

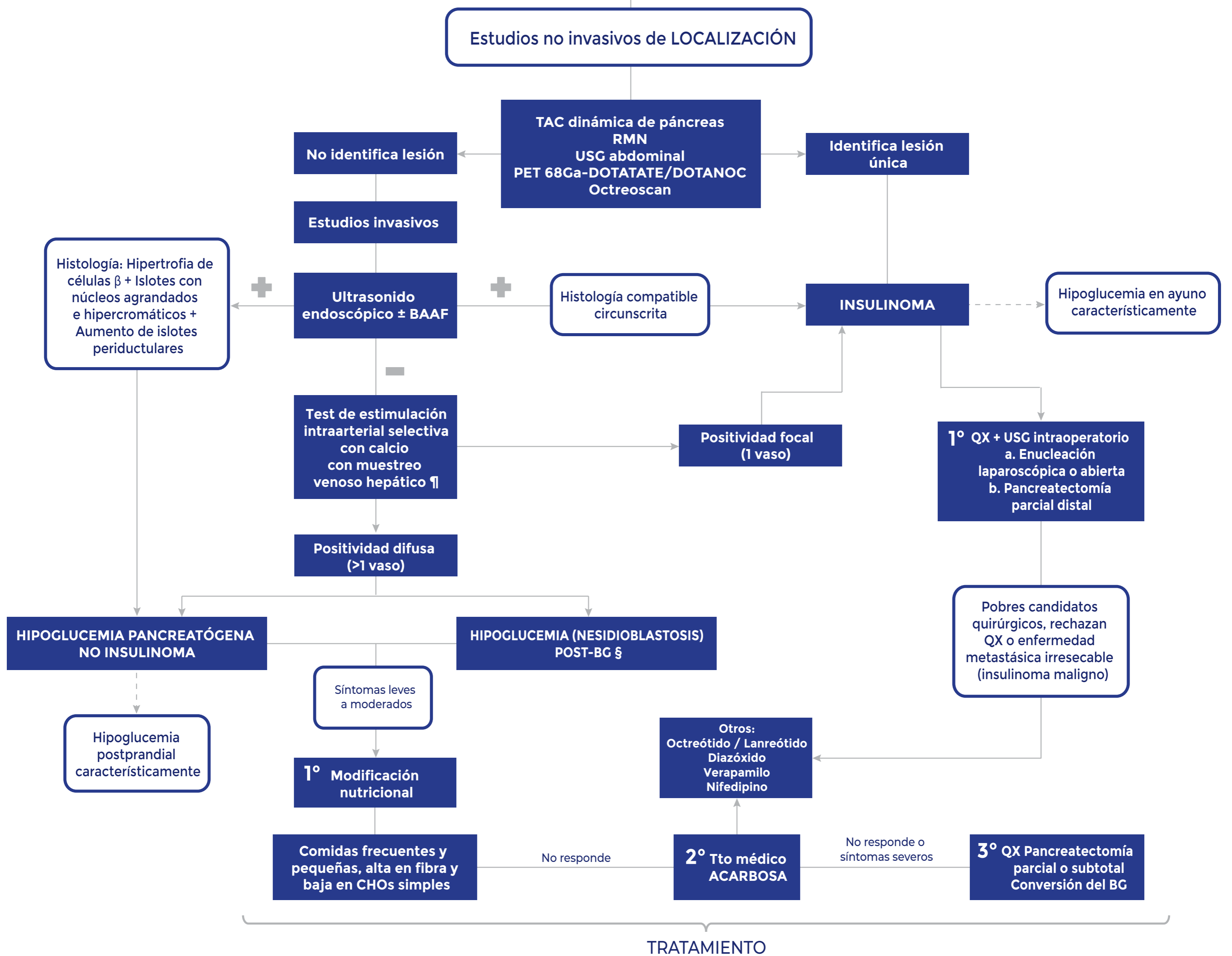
Se termina permitiéndole al paciente comer, administrando glucosa IV o aplicando 1 mg de glucagón (potente glucogenolítico). Con esta última prueba se evalúa el grado de aumento de la glucemia a los 20-30 minutos (en casos de insulinoma, la glucosa sube vigorosamente > 25 mg/dl; en cambio en sujetos normales hay un incremento menor debido a que habrán liberado prácticamente toda la glucosa del hígado al final del ayuno de 72 horas).

£ Prueba con comida mixta: Paciente come un desayuno líquido y sólido que clásicamente desencadenaba síntomas y se toman muestras de glucosa e insulina basales y luego cada 30 minutos por 5 horas o hasta que existan datos de hipoglucemia clínica cuando se consideraría positiva la prueba. También se medirán SU/glinidas, péptido C y proinsulina en aquellas muestras con glucemia < 60 mg/dl.

§ CTOG 75 gramos de 5 horas: Paciente toma 75 gramos de glucosa en solución al 50% y se toman muestras de glucosa e insulina a los minutos 0 (basal), 30, 60, 90, 120, 180, 240 y 300. Se considera positiva la prueba si se desencadenan síntomas de hipoglucemia que coincidan con la reducción de los niveles de glucosa. También se medirán SU/glinidas, péptido C y proinsulina en aquellas muestras con glucemia < 60 mg/dl.

Algunas escuelas no recomiendan hacerla porque puede dar resultados engañosos (particularmente en pacientes con antecedentes de cirugía gastrointestinal superior o trastornos del vaciamiento gástrico en el que la carga de glucosa podría precipitar síndrome de Dumping); porque al menos 10% de los sujetos normales tienen nadir de glucosa < 50 mg/dl durante el test; porque hay escasa correlación entre las glucemias y la ocurrencia de síntomas; y porque muchos pacientes con síntomas adrenérgicos postprandiales los reproducen luego de administrárseles placebo. Nosotros la consideramos útil en nuestro medio por la mayor prevalencia de diabetes que existe. En los estadios tempranos de ésta, la hipoglucemia tardía se debe a un retraso en el pico de insulina (disinsulinismo) que incluso persiste más allá, cuando lo normal es que ya haya regresado al valor basal.

TUMOR O TRASTORNO DE LA CÉLULA β



TAC: tomografía axial computarizada; RMN: resonancia magnética nuclear; USG: ultrasonido; BAAF: biopsia por aspiración con aguja fina; Tto: tratamiento; QX: cirugía; BG: Bypass Gástrico

¶ Esta prueba sirve para establecer que el hiperinsulinismo tiene origen pancreático y, además, su focalidad dentro del órgano. El gluconato de calcio es un secretagogo potente de insulina y un resultado positivo se define como una duplicación o triplicación de la concentración basal de insulina de la muestra venosa hepática. Este aumento de insulina se da en las arterias que suministra a la región de los islotes hiperfuncionantes (una nutricia en caso de insulinoma y varias en caso de nesidioblastosis).

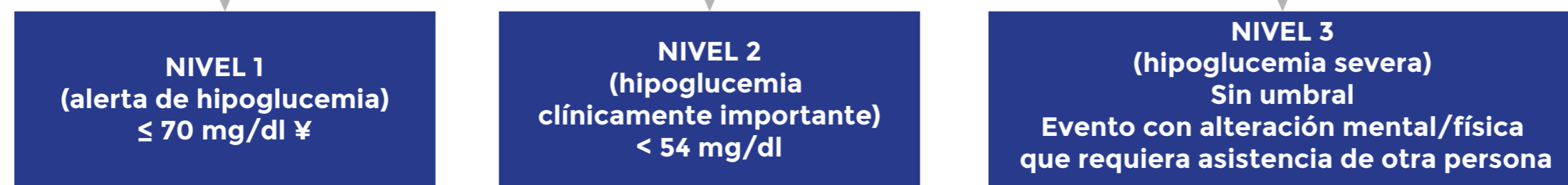
§ Se deben considerar antecedentes o pistas expuestos en algoritmo anterior.

MANEJO AGUDO

Clasificación de HIPOGLUCEMIA en adultos con DM

FACTORES DE RIESGO:

1. Disautonomía: alteración de la conciencia de hipoglucemia por contrarregulación defectuosa.
2. Mayor duración de DM.
3. Adultos mayores, fragilidad o con deterioro cognitivo.
4. Control glucémico intensivo o agresivo (estricto).
5. Uso de insulina o sus secretagogos.
6. Horario errático de comidas (omisión o disminución de la cantidad de CHOs).
7. Reciente episodio de hipoglucemia severa.
8. Ejercicio (por aumento de utilización de glucosa).
9. Alcohol.
10. ERC o hepatopatía crónica.
11. Malnutrición con depleción de glucógeno



¿Estado mental?

Alerta y cooperador
(puede beber y tragar con seguridad)

Alterado o inconsciente

15-30 gr de CHO de rápida absorción

50 cc (25 gr) de DW al 50%

*3-4 tabletas de glucosa pura ¶.
*6-8 caramelos.
*2 cucharadas de pasas.
*150-250 cc de jugo de fruta o refresco regular.
*1 cucharada sopera de azúcar o miel.

Medir glucometrías cada 15 min y luego 30-60 min por 4 horas

Glucagón 1 mg

IM SC

Glucagón 3 mg

IN

Si no responde y hay disponible:

Repetir aporte VO o IV hasta lograr meta ≥ 70 mg/dl

20-40 gr de suplementos si es capaz de comer (ambulatorio)

DW en infusión continua a 6-9 mg/kg/min (hospitalizado)

*1 pieza de fruta.
*200 cc de leche.
*2-3 galletas maría.
*1 rebanada de pan

Glucometría ≥ 100 mg/dl

Medicamentos

Ajuste de tto

Disminuir intensidad del control glucémico

Individualizar metas glucémicas

Simplificar régimen (más flexible)

Minimizar uso de fármacos de alto riesgo

Automonitoreo frecuente de glucometrías

Uso de tecnología para prevenir e identificar hipoglucemias

Colaciones

Infección

Educación del paciente

Prevención de recaída

Evaluar causa

DM: diabetes mellitus; CHO: carbohidrato; gr: gramo; cc: centímetros cúbicos; DW: dextrosa; VO: vía oral; IV: vía intravenosa; IM: vía intramuscular; SC: vía subcutánea; IN: intranasal; min: minutos; tto: tratamiento.

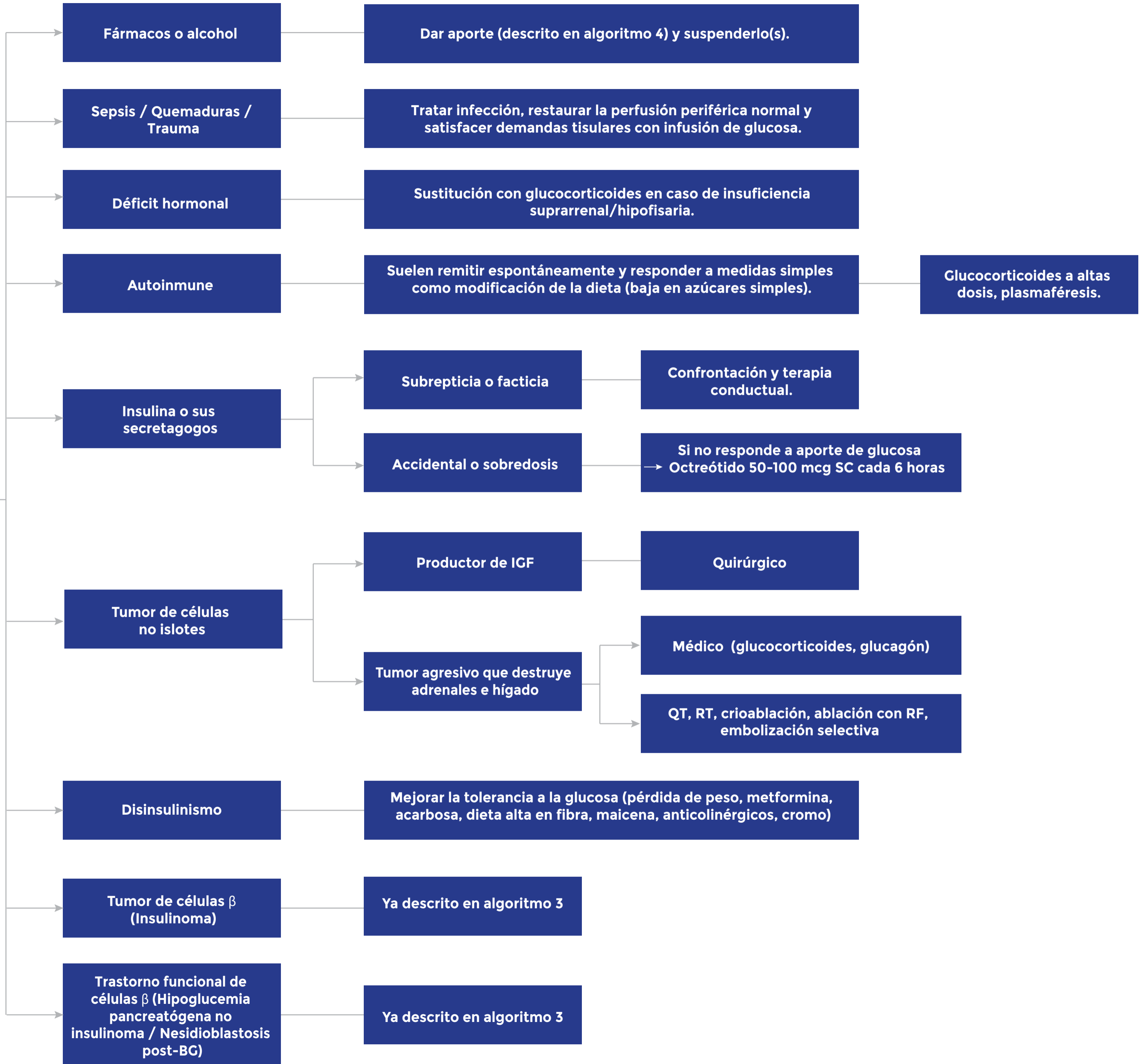
¶ Dentro de este grupo, se incluyen otros adjetivos para clasificar la hipoglucemia en diabetes mellitus:

- Hipoglucemia sintomática documentada: Evento con síntomas clásicos acompañados de glucometría ≤ 70 mg/dl.
- Hipoglucemia sintomática probable: Evento con síntomas clásicos sin glucometría (pero se presume síntomas se deban a glucosa ≤ 70 mg/dl).
- Hipoglucemia asintomática: Evento sin síntomas clásicos pero con glucometría ≤ 70 mg/dl.
- Seudohipoglucemia: Evento donde se reportan síntomas clásicos de hipoglucemia pero glucometría > 70 mg/dl.

¶ Dar tabletas de glucosa pura en caso de hipoglucemia por ingesta de secretagogos y que también tome acarbose

**MANEJO ESPECÍFICO
SEGÚN LA ETIOLOGÍA**
(además del manejo en agudo)

**HIPOGLUCEMIA
por...**



BIBLIOGRAFÍA:

- Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:713
- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:709.
- Cryer PE. Hypoglycemia in Diabetes. Pathophysiology, Prevalence, and Prevention, 3rd ed. American Diabetes Association. Alexandria 2016
- Eisenberg D, Azagury DE, Ghiassi S, et al. ASMBS Position Statement on Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia after Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2017; 13:371.
- Flier J., Bar R., Muggeo M., et. al.: The evolving clinical course of patients with insulin receptor autoantibodies: spontaneous remission of receptor proliferation with hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: pp. 985-995.
- Gómez FJ, Ramos A. Cap. 16: Estudio del paciente con hipoglucemia. En: Pérez PL, Medrano ME, Reza A. Pruebas diagnósticas en endocrinología. 1º ed. México: Alfil, 2010. p.167-175.
- International Hypoglycaemia Study Group. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:1583.
- Noone TC, Hosey J, Firat Z, Semelka RC. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19:195.
- Salehi M, Vella A, McLaughlin T, Patti ME. Hypoglycemia After Gastric Bypass Surgery: Current Concepts and Controversies. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103:2815.
- Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1845.
- Service FJ, Natt N, Thompson GB, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1582.
- Service FJ. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:519.
- Spanakis E, Gragnoli C. Successful medical management of status post-Roux-en-Y-gastric-bypass hyperinsulinemic hypoglycemia. *Obes Surg* 2009; 19:1333.
- Ukleja A. Dumping syndrome: pathophysiology and treatment. *Nutr Clin Pract* 2005; 20:517.
- Whipple, AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir* 1938; 3:237.