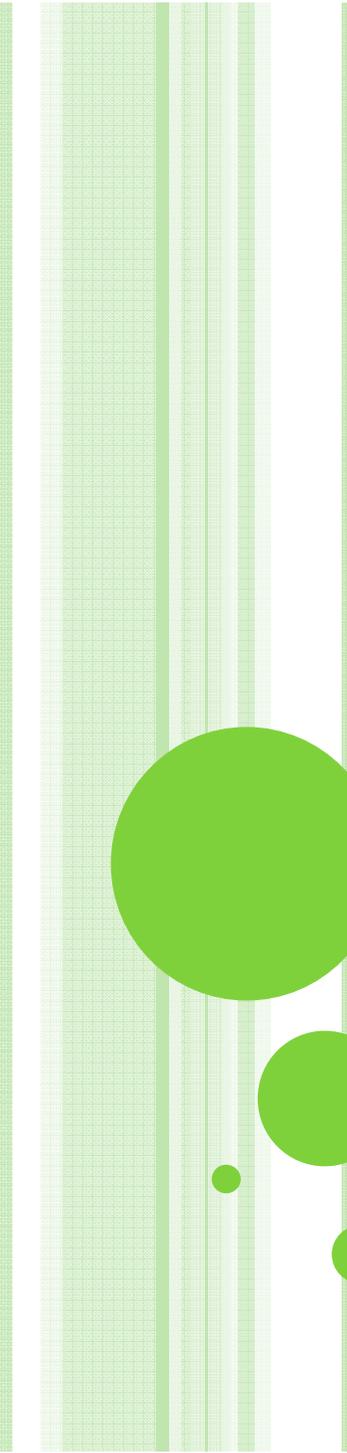


HIPOGLUCEMIA. MANEJO EN URGENCIAS.



**Antonio De Francisco
Guillem Pintos
M^aCarmen Cervilla
Marta Pérez**



HIPOGLUCÈMIES METABÒLIQUES

*SESSIONS CONJUNTES DE PEDIATRIA
ATENCIÓ PRIMÀRIA-HOSPITAL DEL MAR*

3 DE DESEMBRE DE 2013

Guillem Pintos Morell
Servei de Pediatria
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Universitat Autònoma de Barcelona

CASO 1

- Niña de 2 años de edad
 - Embarazo normoevolutivo. Parto a término (39⁴s). PN: 2.960g
 - Inmunizaciones actualizadas
 - No refieren antecedentes patológicos de interés
- Consulta por vómitos (9-10) de 36h de evolución con disminución de la ingesta e hipoactividad las últimas horas. Afebril. No diarrea
- Exploración física:
 - Aceptable estado general. Hipoactiva
 - Normocoloreada. Mucosa oral pastosa
 - Resto normal



- Determinación de glicemia capilar: 43mg/dL
- **Bioquímica plasmática y EABv**
 - pH 7,25, pCO₂ 28,7mmol/L, EB -14mmol/L, bicarbonato 11,9mmol/L
 - Glucosa 46mg/dL, Urea 44,5mg/dL, Creatinina 0,5mg/dL, Na 136mEq/L, K 4,1mEq/L
- Demora en obtener muestra de orina. Se realiza **cetonemia capilar: 6,3mmol/L**
- **Amonio: 18,9mcmol/L; Lactato: 0,8mmol/L**
- Se congela plasma (AAs) y orina (AOs)



- Primera muestra de orina:
 - Cetonuria 2+, densidad 1.030
 - Osmolalidad 984mOsm/kg, Na 89mEq/L, K 48,5mEq/L

- Evolución:
 - Perfusión glucosada con aporte de 3mg/kg/min
 - Al ceder vómitos inicio de tolerancia oral
 - Mejoría rápida del estado general
 - Corrección progresiva de la acidosis metabólica

Hipoglicemia

Acidosis metabólica

- Hiperketosis severa
- Lactato normal

○ Aminoácidos en plasma

- Perfil bajo con aumento de amoniácidos cetogénicoa ramificados propio del ayuno prolongado

○ Ácidos orgánicos en orina

- Cetonuria importante (3-OH-butirato, acetoacetato)
- Aumento metabolitos energéticos (lactato, 2-OH-isovalerato)
- Aciduria dicarboxílica
- NO marcadores específicos de acidurias orgánica



CASO 2

- Niño de 9 años de edad
 - Dos ingresos a los 3 y 6 años por deshidratación con acidosis metabólica severas (EB -17 y -18mmol/L) con normoglucemia en contexto de gastroenteritis
 - Consulta por vómitos (8-10) de 12h de evolución sin otra sintomatología acompañante
 - Exploración física normal, sin signos de deshidratación → se administra ondansetrón oral y se realiza hidratación hídrica oral con buena tolerancia → alta
 - Reconsulta a las 18h por hipoactividad, ingesta disminuida y dolor abdominal. Disminución de los vómitos (2)
 - Hipoactivo. Ojeroso. Mucosa oral seca. Abdomen blando, levemente doloroso en hipocondrio izquierdo
- 

- Determinación de glicemia capilar: 48mg/dL

- **Bioquímica plasmática y EABv**
 - pH 7,19, pCO₂ 32,8mmol/L, EB -15mmol/L, bicarbonato 12,1mmol/L
 - Glucosa 49mg/dL, Urea 42,7mg/dL, Creatinina 0,7mg/dL, Na 133mEq/L, K 3,8mEq/L

- **Uroanálisis:** cetonuria 3+

- **Amonio:** 14mcmol/L; **Lactato:** 1,4mmol/L
- Se congela plasma (AAs) y orina (AOs)



○ Evolución:

- Ingreso en planta con perfusión glucosada con aporte de 2,5mg/kg/min
- Control analítico a las 12h
 - pH 7,33, pCO₂ 38,7mmHg, EB -4,9mmol/L, bic 20mmol/L
 - Glucosa 88mg/dL. Urea 23mg/dL
- Mejoría clínica progresiva en 12h con inicio ingesta oral bien tolerada
- Alta a las 36h del ingreso

Hipoglicemia

Acidosis metabólica

- Hiper cetosis severa
- Lactato normal

- Ácidos orgánicos en orina
 - Cetonuria MUY importante (3-OH-butirato, acetoacetato)
 - Aumento de etilhidracrilato
 - NO marcadores específicos de acidurias orgánica
- Estudio compatible con alteración de la cetolisis (déficit de tiolasas)

DEFECTOS DE LA UTILIZACIÓN
PERIFÉRICA DE CUERPOS CETÓNICOS



Biopsia de piel sana para cultivo de fibroblastos



Estudio actividad enzimática

- Succinil-CoA transferasa (SCOT)
 - Acetoacetil-CoA liasa (MAT)



Actividad enzimática normal



INTRODUCCIÓN

- **Glucosa** → Principal fuente de energía (SNC, médula ósea, médula renal, eritrocitos)
- **Niveles normales** en sangre venosa:
 - Pre prandiales: 80-110 mg/dL
 - Post prandiales: hasta 130 mg/dL



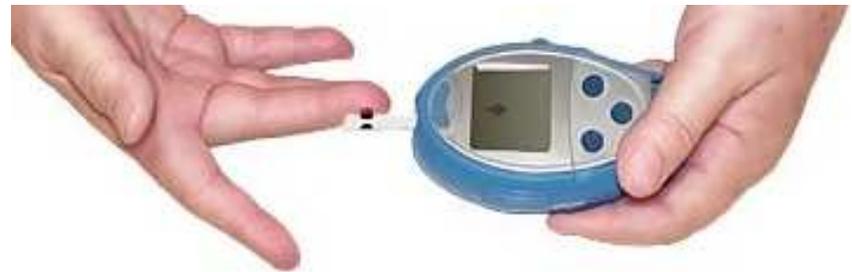
- La hipoglucemia es el trastorno metabólico **más frecuente** en la infancia.
- **Adulto** → Glucosa en sangre normal durante periodos prolongados en situación de ayuno
- **Edad pediátrica** → Pueden desarrollar hipoglucemia dentro de las 24-36 horas de ayuno.
Causas:
 - Los requerimientos de glucosa son mayores (↑ tamaño cerebral respecto la superficie corporal)
 - Menor reserva de glucógeno hepático
 - Menor reserva de aminoácidos musculares



DEFINICIÓN

- **Hipoglucemia** = Todo valor sanguíneo de glucosa inferior a 2.2–2.5 mmol/L (**40-50 mg/dL**) (1 mmol/l = 18 mg/dL).

Tiras reactivas (sangre capilar) muy útiles para identificación de hipoglucemia.



Niveles 10-15% ↓



Determinar siempre glucosa en sangre venosa



HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA



GLUCOGENOGÉNESIS
LIPOGÉNESIS

Insulina ↑↑↑

Glu

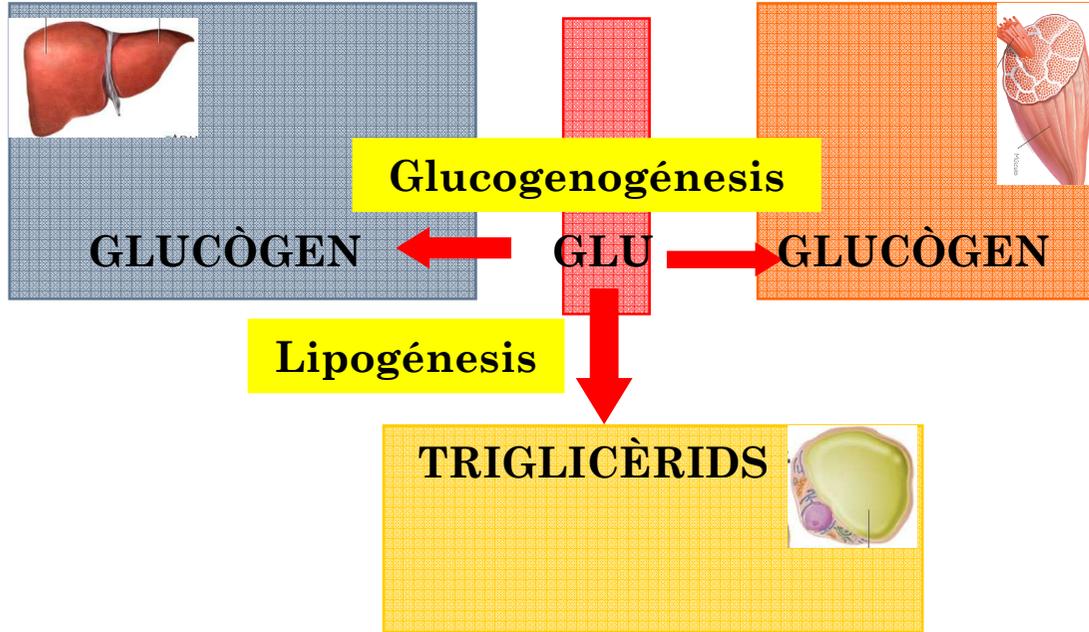
0 h

3-4 h

6-8 h

12-16 horas

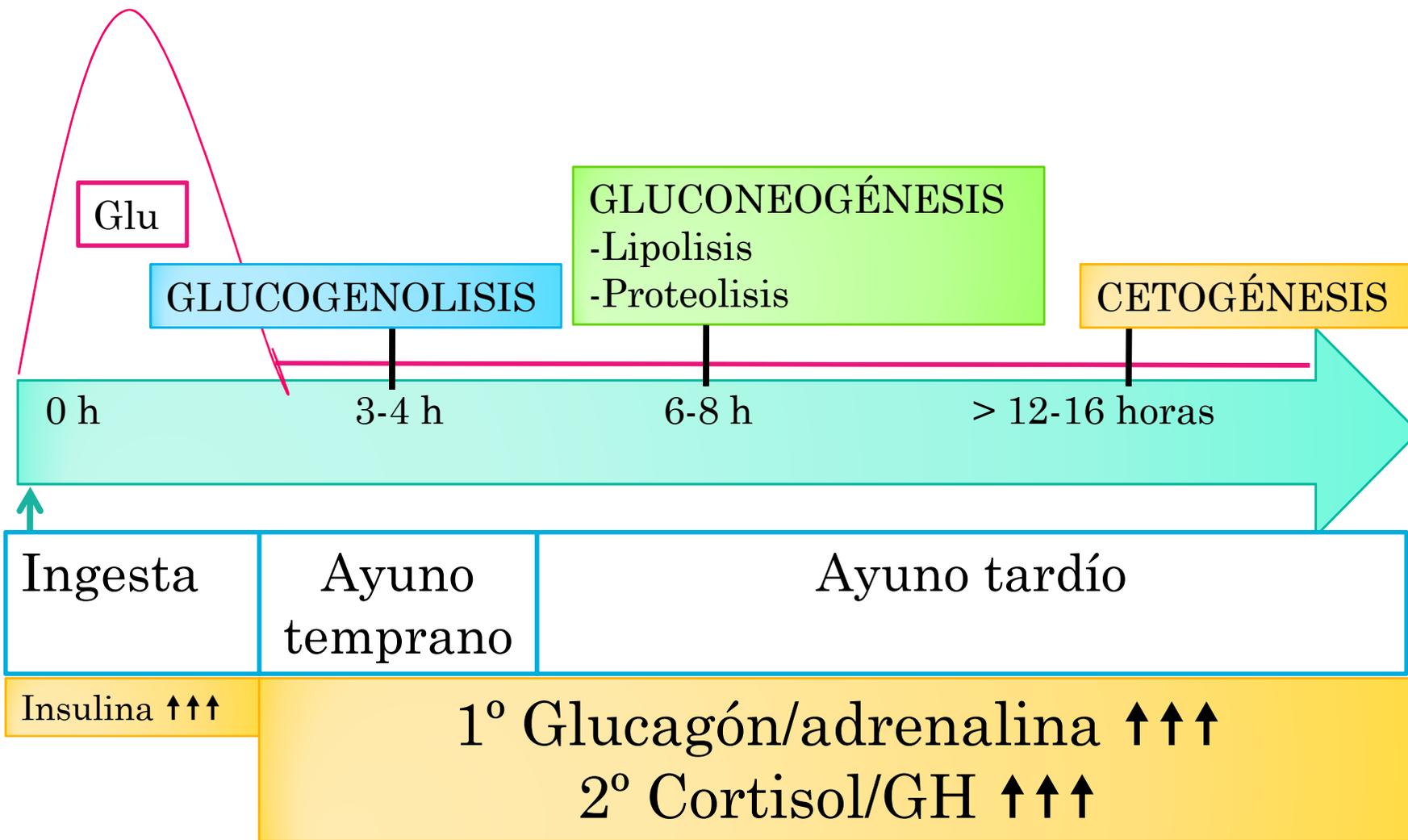
Ingesta

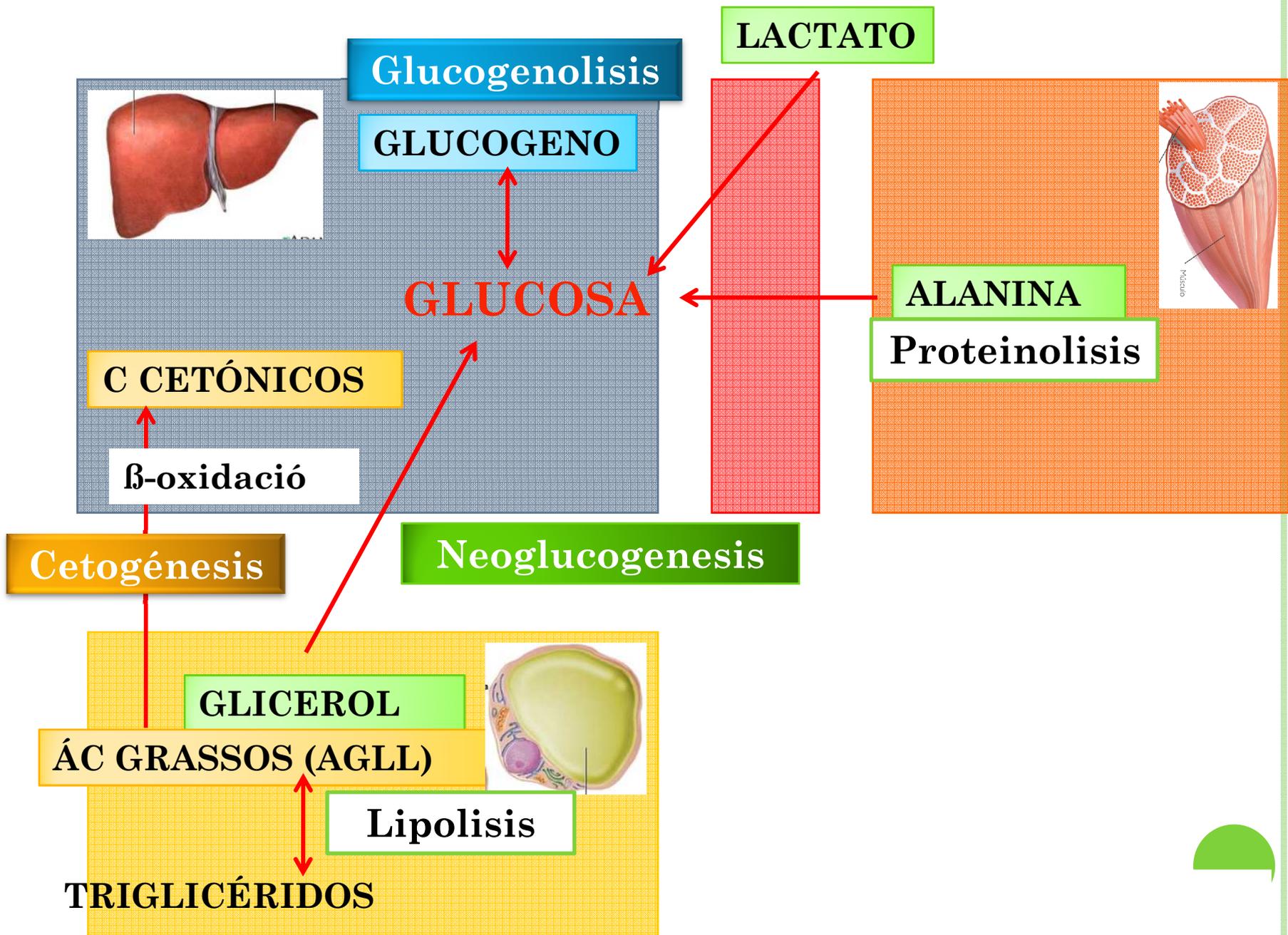


Objetivo	Mecanismos	Hormonas reguladoras
Situación postprandial	<i>Hígado</i>	Insulina (++++)
Almacenar glucosa	Glucogenogénesis	Glucagón (-)
Almacenar precursores	<i>Músculo</i>	Catecolaminas (-)
Almacenar combustibles alternativos	Glucogenogénesis	Cortisol (-)
	Síntesis proteica	GH (-)
	<i>Adipocitos</i>	
	Acúmulo de TG	



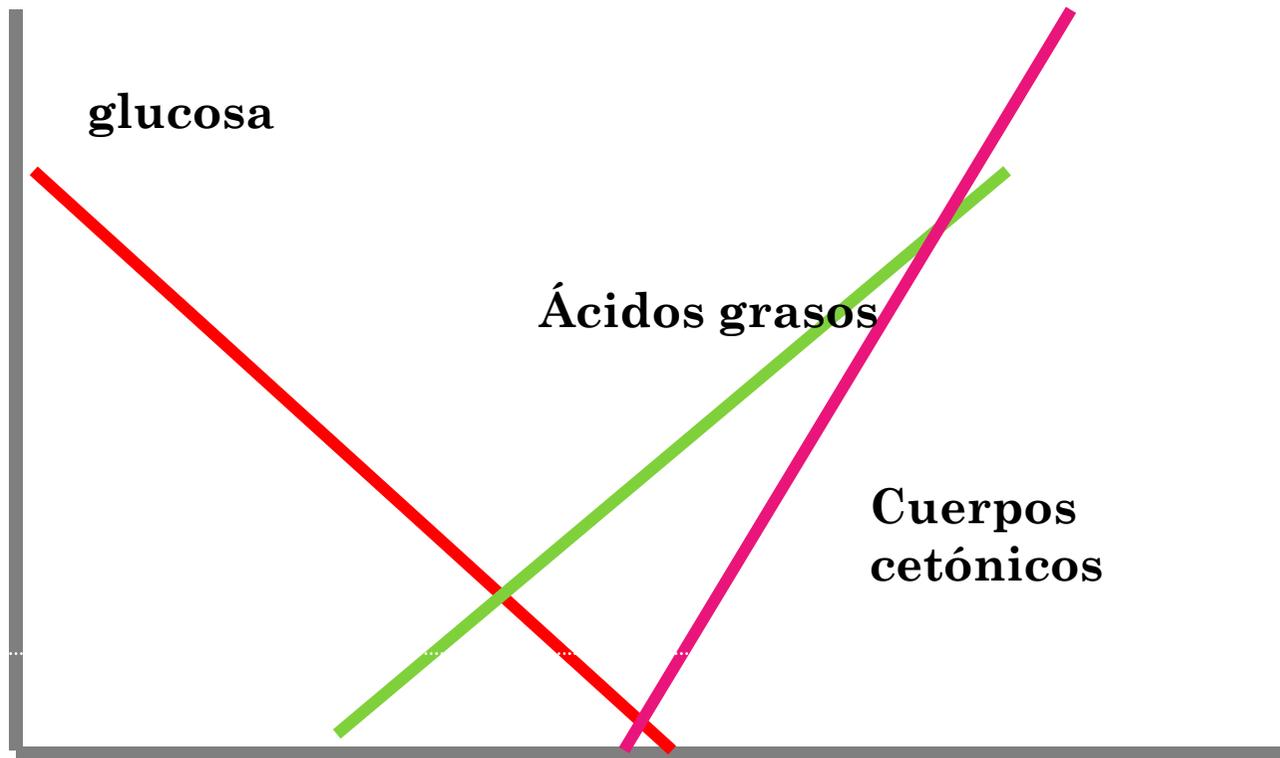
NEOGLUCOGÉNESIS
LIPOGÉNESIS





Objetivo	Mecanismos	Hormonas reguladoras
Situación de ayuno Utilización de las reservas de glucosa Síntesis de glucosa endógena Uso de combustibles alternativos	<i>Hígado</i> Glucogenólisis Gluconeogénesis <i>Músculo</i> Proteólisis <i>Adipocitos</i> Lipólisis	Insulina (-) Glucagón (+++) Catecolaminas (++) Cortisol (+) GH (+)





Normal



SIGNOS Y SÍNTOMAS

Respuesta autonómica	Glucopenia muscular	Neuroglucopenia
Náuseas, vómitos	Hipotonía	Mareo
Sudoración	Debilidad	Somnolencia
Temblor	Calambres	Irritabilidad
Taquicardia	Trastornos del ritmo	Dificultad para hablar
Palidez		Visión borrosa
Dolor abdominal		Cefalea
		Convulsiones
		Coma

Recién Nacido → Sintomatología inespecífica



MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE HIPOGLUCEMIA

1. FALTA DE APORTE ENDÓGENO DE GLUCOSA AL TORRENTE SANGUINEO
2. INCREMENTO DE LA UTILIZACIÓN
3. FALTA DE COMBUSTIBLE ALTERNATIVO
4. DÉFICITS EN LOS SISTEMAS DE CONTRARREGULACIÓN
5. HIPOGLUCEMIA IDOPÁTICA CETOGÉNICA



APORTE ENDÓGENO DISMINUIDO



1. FALTA DE APORTE ENDÓGENO DE GLUCOSA AL TORRENTE SANGUINEO

GLUCOGENOLISIS

NEOGLUCOGENESIS

OTROS

- *Galactosemia*
- *Intolerancia hereditaria a la fructosa*
- *Acidurias orgánicas*



Tipo	Defecto enzimático	Gen	Cromosoma	Tejidos afectados
0	Glicogeno sintetasa	GYS2	12p12.2	Hígado
Ia	Glucosa 6 fosfatasa	G6PC	17q21	Hígado riñón intestino
Ib/c	Transportador glucosa 6 fosfatasa	G6PT1	11q23	Hígado riñón intestino neural
IIIa	Enzima desramificante	AGL	1p21	Hígado músculo corazón
IIIb	Enzima desramificante	AGL	1p21	hígado
VI	Glicogen fosforilasa	PYGL	14q21-22	hígado
IX	Fosforilasa kinasa	PHKA2 PHKB PHKG2	Xp22.1-22.2 16q12-13 16p12.1-11.2	Hígado células sanguíneas y músculo

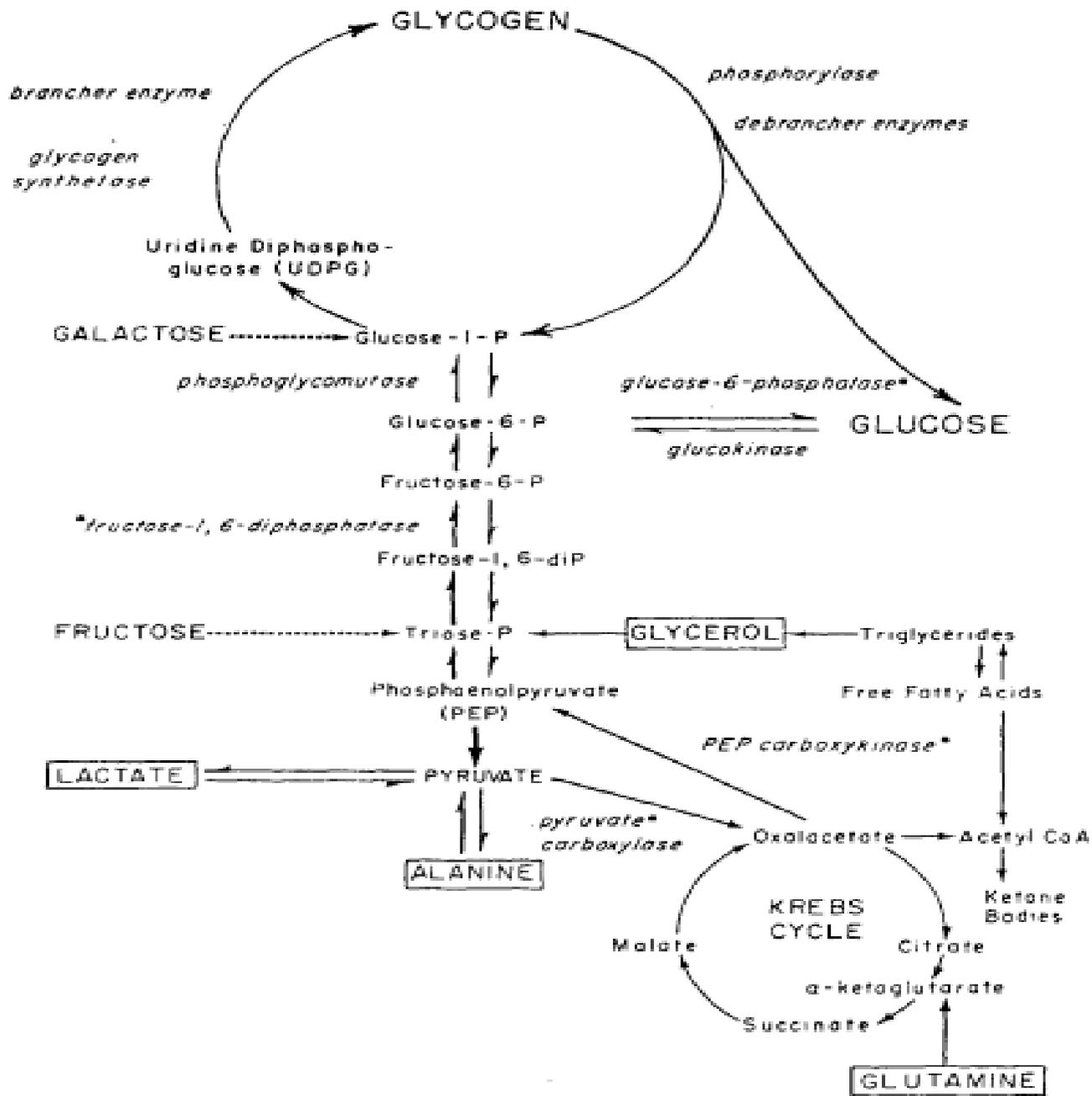
Gluconeogénesis

- Alteración de fructosa 1,6-difosfatasa
- Alteración piruvato carboxilasa
- Alteración fosfoenolpiruvato carboxiquinasa

Otros

- Galactosemia
- Intolerancia hereditaria a la fructosa
- Acidurias orgánicas





DÉFICIT GLUCOSA 6 FOSFATASA

Enfermedad de Von Gierke

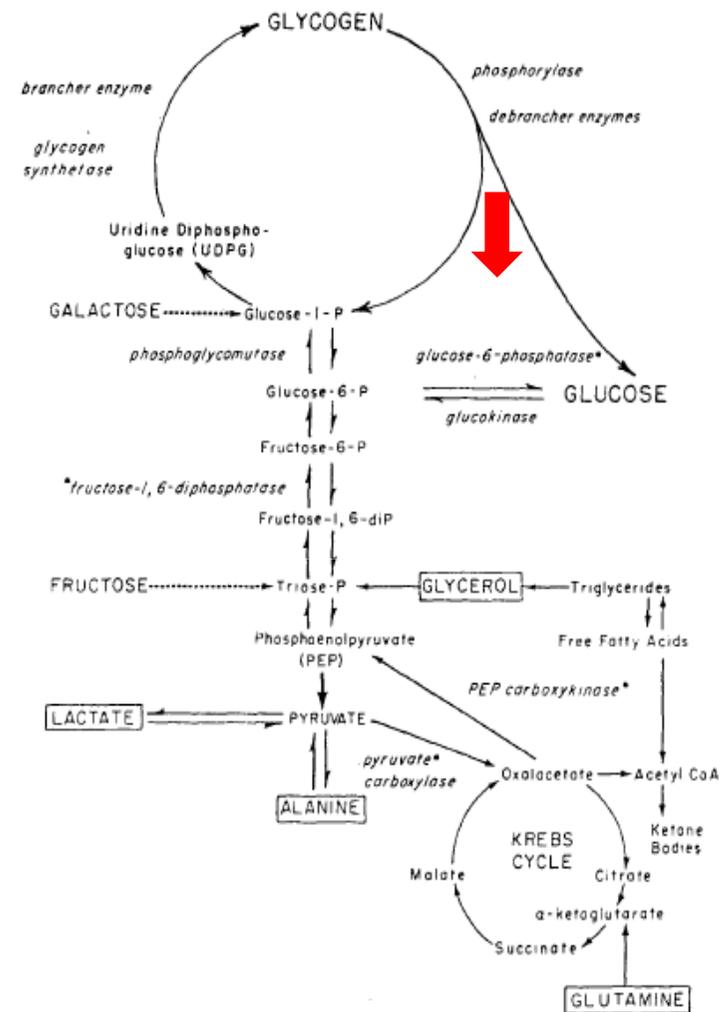
- Defectos de la actividad de la enzima en el hígado, riñón e intestino

Alteración de GLICOGENÓLISIS

HIPOGLICEMIA HIPERCETÓSICA SEVERA

tras breves períodos de ayuno
Aumento ácidos grasos libres
Aumento cuerpos cetónicos
Hepatomegalia
Acidosis láctica

Alteraciones a largo plazo →
 Sangrados (por disfunción plaquetaria)
 Artritis gotosa
 Adenomas hepáticos
 Nefropatía



DÉFICIT FRUCTOSA 1,6 DIFOSFATASA

ALTERACIÓN GLUCONEOGENESIS

**HIPOGLICEMIA
HIPERCETÓSICA en ayuno**

Hepatomegalia

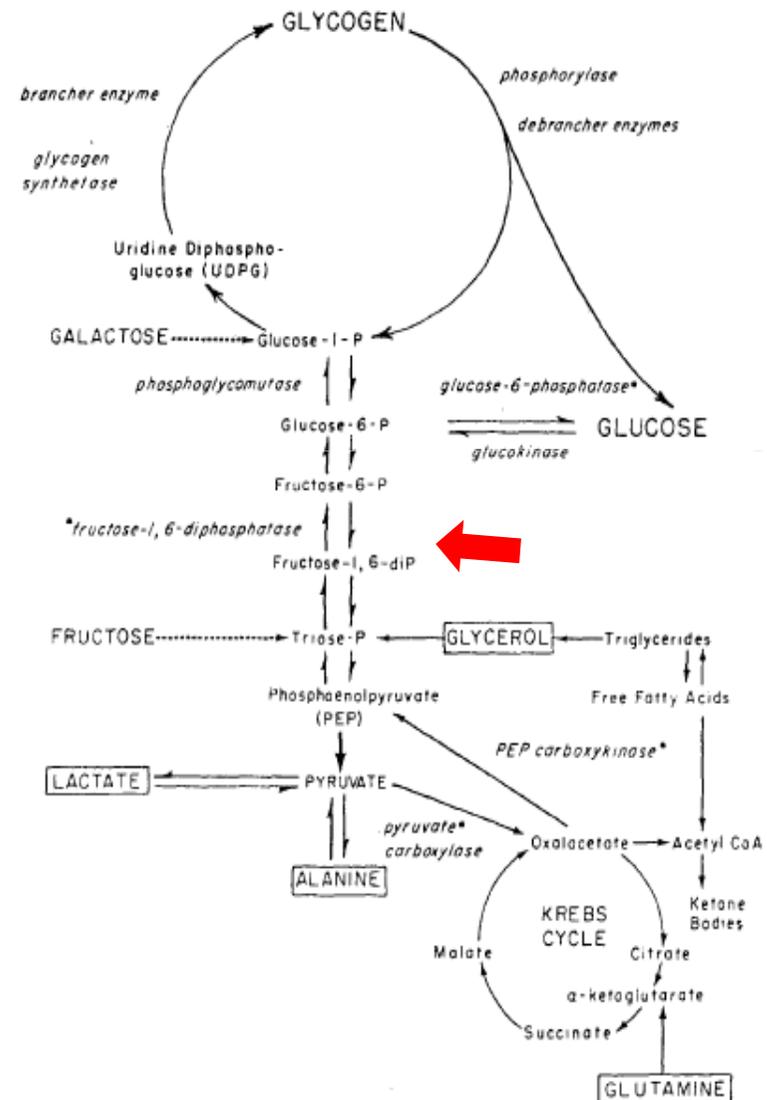
Acidosis láctica

Aumento ácidos grasos libres

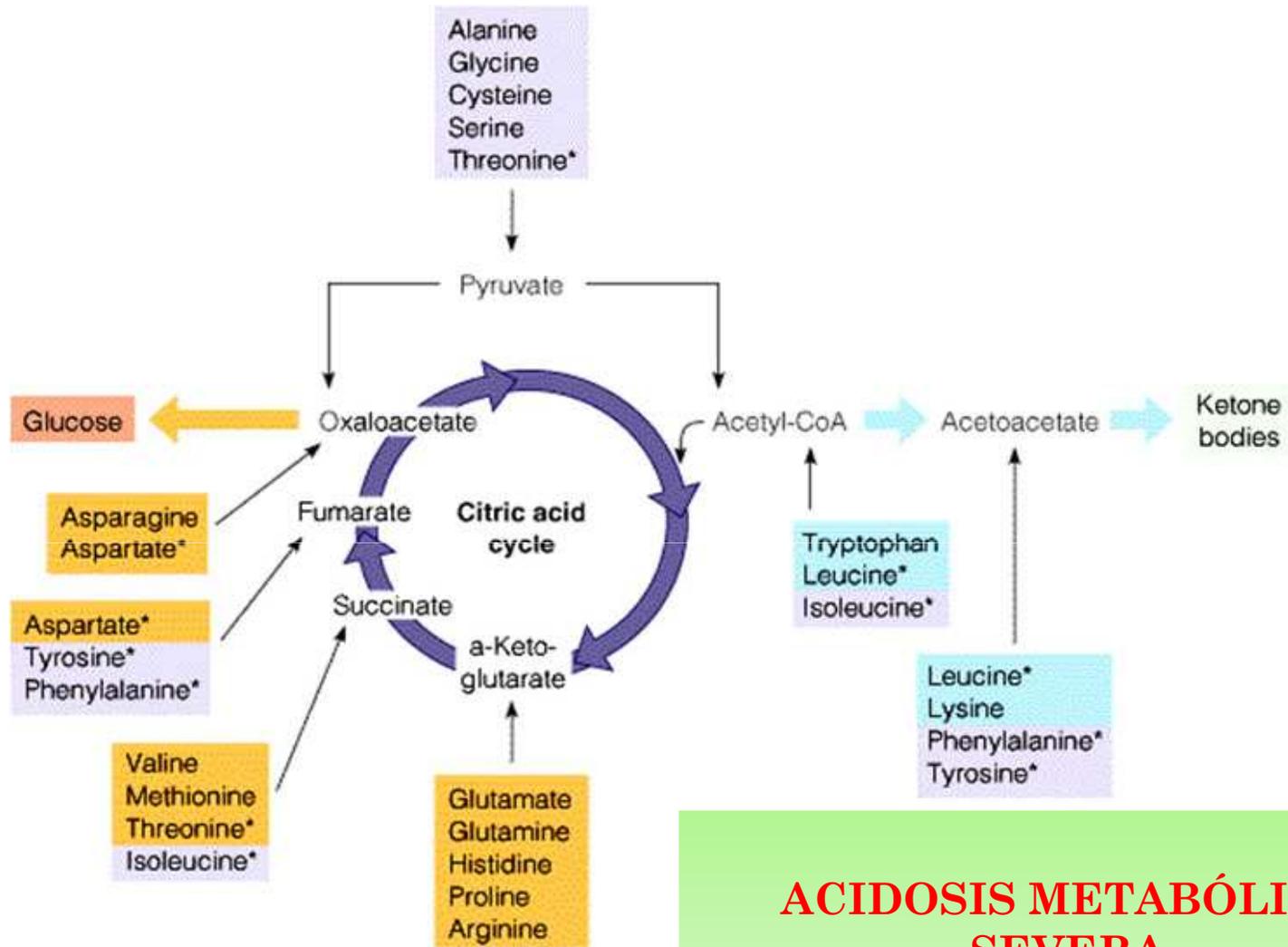
Aumento cuerpos cetónicos



La clínica aparecerá en los ayunos prolongados, ya que la vía de la glucogenólisis está intacta



ACIDURIAS ORGÁNICAS



ACIDOSIS METABÓLICA SEVERA
Hipoglicemia hipercetósica
Lactato elevado
Hiperamonemia

GASTO GLUCOSA AUMENTADO



2. HIPOGLUCEMIA POR EXCESO CONSUMO

HIPERINSULINISMO



- Exógena
- Congénito
- Secundario a alteración pancreática
- Beckwith-Wiedeman
- Hipoglicemia reactiva

**HIPOGLUCEMIA
HIPOCETÓSICA
Hiperinsulinismo
Disminución cuerpos cetónicos
Disminución ácidos grasos
libres**



*El hiperinsulinismo puede ser difícil de documentar debido a su secreción intermitente o la rápida degradación hepática → **inapropiados valores de cuerpos cetónicos bajos y a.grasos bajos** durante hipoglicemia serán mejores indicativos de hiperinsulinismo*



HIPERINSULINISMOS

- Niños talla y peso elevados
- Persistente hipoglicemia no cetósica severa
- Inapropiada elevación en sangre de insulina (10 uU/ml) con valores de glicemia < 40 mg/dl
- Necesidades de glucosas elevadas (>5.8 mg/kg/min para mantener euglicemia)
- Respuesta exagerada a glucagón durante la hipoglicemia (>30 mg/dl después de 30 min.)



DÉFICIT COMBUSTIBLES ALTERNATIVOS

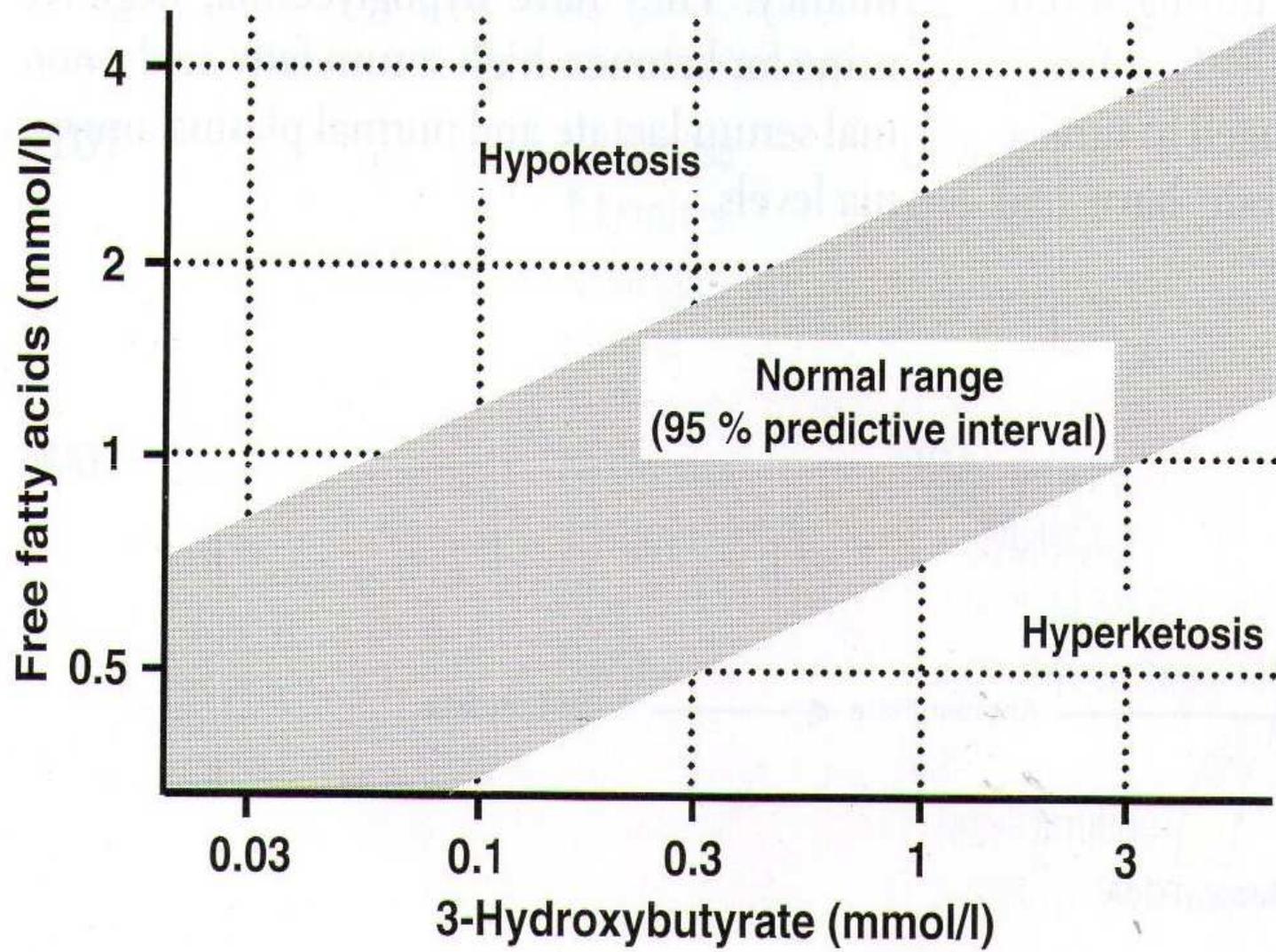


3. FALTA DE COMBUSTIBLE ALTERNATIVO

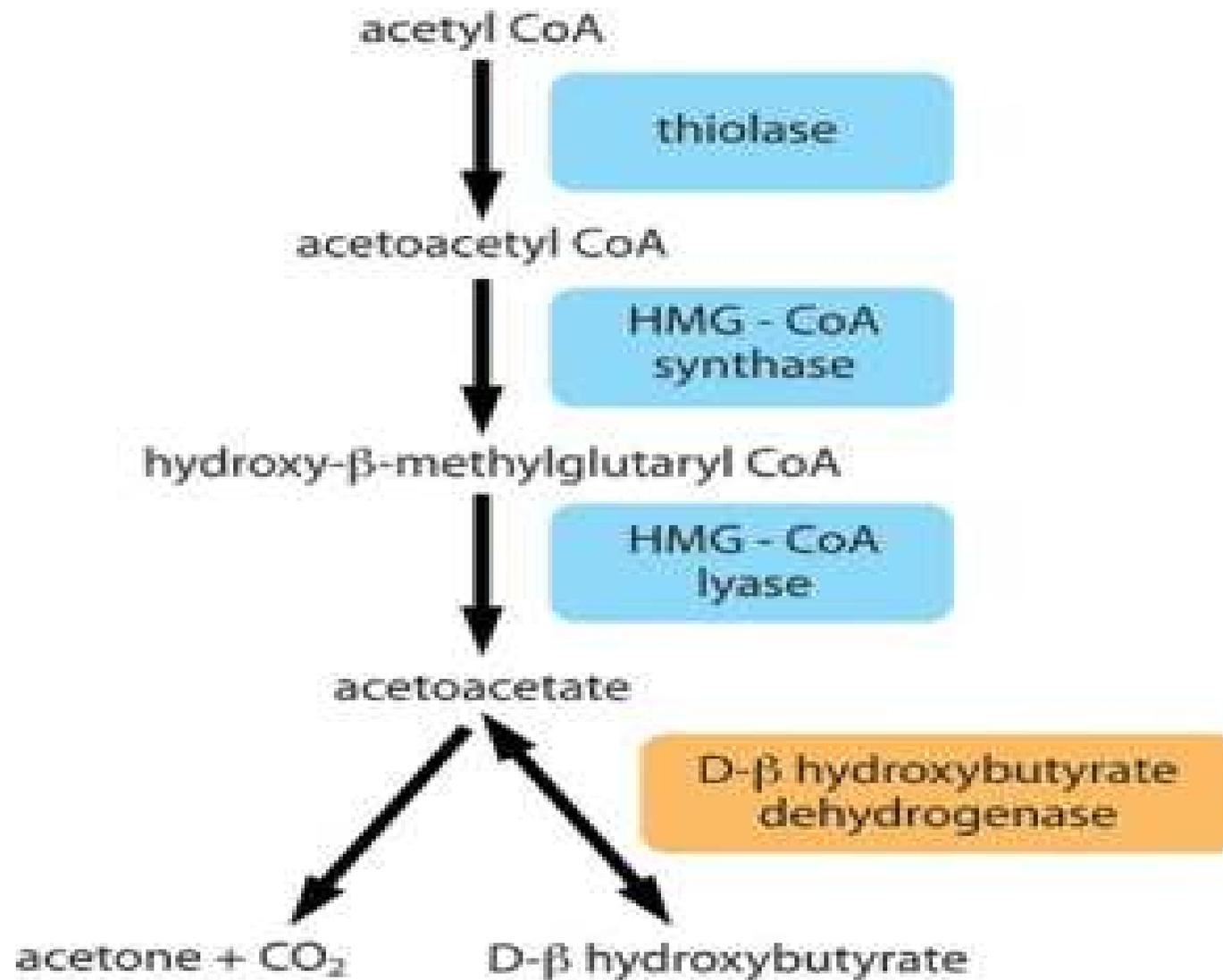
CUERPOS CETÓNICOS

ÁCIDOS GRASOS





METABOLISMO CUERPOS CETÓNICOS



DEFECTOS SÍNTESIS CUERPOS CETÓNICOS

DEFECTOS	GEN	LOCUS
3-OH-3-metilglutaril-Coa sintetasa	HMGCS2	1p13-p12
3-OH-3 metilglutaril-Coa Liasa	HMGCL	1pter-p33

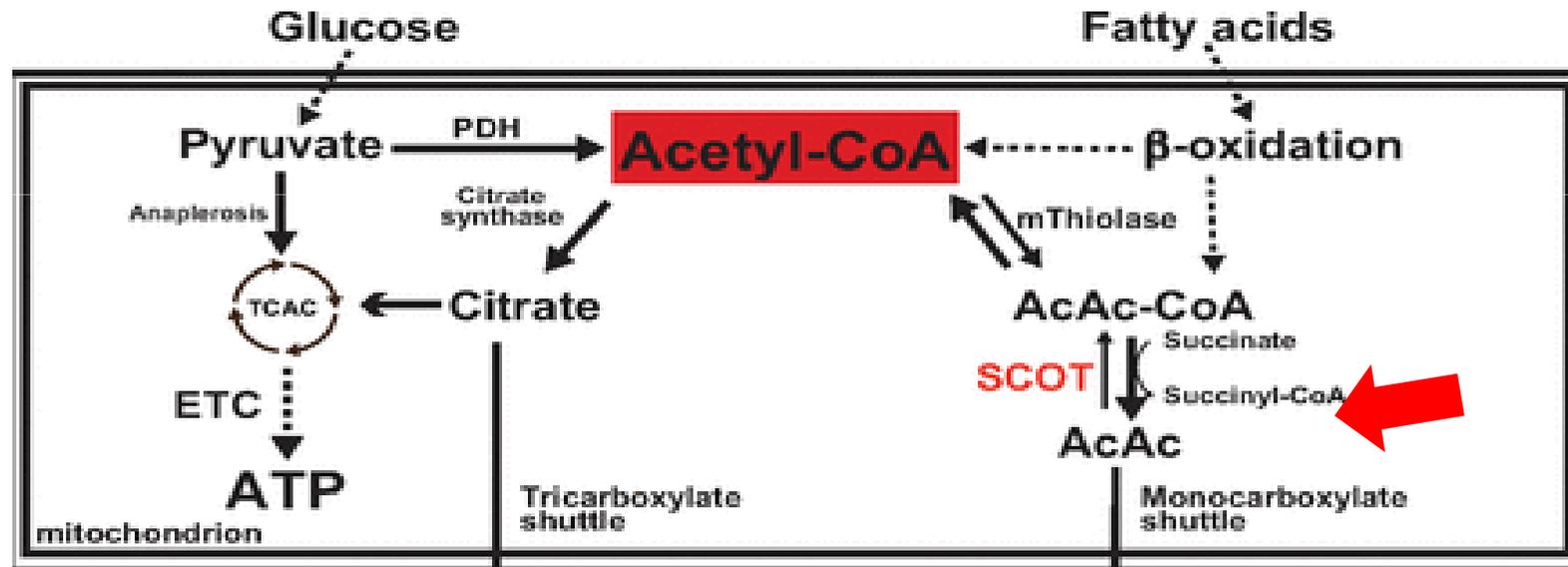
Clínica inespecífica → VOMITOS, LETARGIA, COMA

HIPOGLICEMIA HIPOCETÓSICA tras ayunos prolongados



DEFECTOS UTILIZACIÓN CUERPOS CETÓNICOS

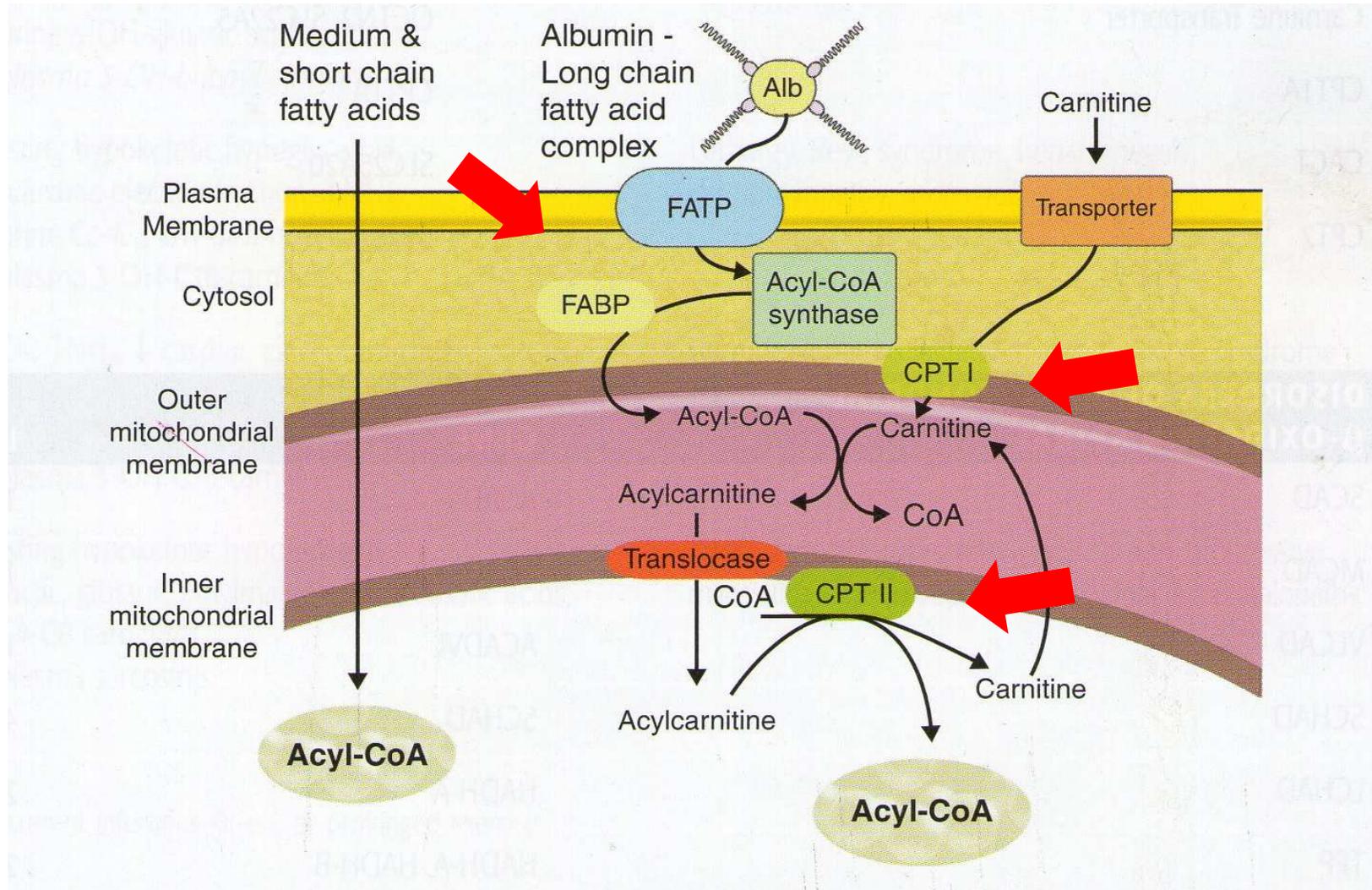
DEFECTOS	GEN	LOCUS
Succinil-CoA acetoacetato transferasa (SCOT)	OXCT1	5p13
Acetoacetyl-CoA tiolasa (MAT)	ACAT1	11q22.3-q23.1



ACIDOSIS METABÓLICA SEVERA en
situaciones de hipoglicemia
Cuerpos cetónicos muy elevados
Lactato elevado



METABOLISMO ÁCIDOS GRASOS



DEFECTOS EN METABOLISMO ÁCIDOS GRASOS

- Defectos en el transporte mitocondrial de los AGCL
 - Transportador carnitina
 - CPT1
 - CPT2
 - CATC
- Alteraciones en el ciclo de la beta-oxidación
- Sistema de protones en la cadena mitocondrial

ACIDOSIS METABÓLICA
Lactato elevado
Hiperamonemia
Hipoglicemia hipocetósica
Ácidos grasos libres aumentados
Perfil acilcarnitinas alterado



DÉFICIT HORMONAS CONTRARREGULADORAS



4. ALTERACIÓN HORMONAS CONTRARREGULADORAS

A) DÉFICITS AISLADOS

- Hormona del crecimiento**
- Cortisol**
- Epinefrina**
- Glucagón**

B) PANHIPOPITUITARISMO



5. HIPOGLUCEMIA IDIOPÁTICA CETOGENICA

- Hipoglucemia más frecuente en la infancia
- Primeros años de vida (pico a los 1-5 años)
- **Presentación:**
 - En ayunos prolongados (10-16 horas)
 - En el contexto de enfermedades banales en las que se disminuye la ingesta



○ **Antecedentes**

- Retraso del crecimiento intrauterino.
- Bajo peso.
- Existencia de antecedentes familiares.

○ **Fisiopatología poco conocida:**

- Desequilibrio entre consumo y aporte de glucosa en situaciones de ayuno.
- Niveles de precursores de la gluconeogénesis ↓
(alanina, láctico, pirúvico y glicerol)



○ Clínica

- Sobretudo en las primeras horas de la mañana después del ayuno nocturno.
- Apatía, decaimiento, palidez, sudoración fría.
- Raras las convulsiones y coma.

○ Diagnóstico:

- Características clínicas
- Exclusión de otras causas
- 95% no alteraciones analíticas excepto ↑ de cuerpos cetónicos en sangre y orina.
- Insulina apropiadamente baja.



○ **Tratamiento**

- Excelente recuperación con glucosa oral

○ **Prevención**

- Evitar ayuno prolongado (mínimo 4 tomas/día)
- Cena: HC de absorción lenta (pasta, puré de verduras, papilla de cereales...)

○ **Pronóstico**

- Remisión antes de la pubertad.



DIAGNÓSTICO



1. ASPECTOS PREVIOS A CONSIDERAR

- Edad del paciente
- Historia desde última comida
- Exploración física
- Requerimientos de glucosa
- Grado de cetosis



Recoger muestras de sangre y
orina en situación de
HIPOGLUCEMIA e iniciar
tratamiento inmediatamente



En situación de hipoglucemia

SANGRE

Glucosa
EAB

ALT, AST
Ionograma

Cortisol
ACTH
GH
Insulina
Péptido C
Hormona tiroidea

AGLL
Aa's (Alanina)
Ác láctico i pirúvico
 β -OH-butirato
Amonio
Carnitina
Urato, colesterol, TG

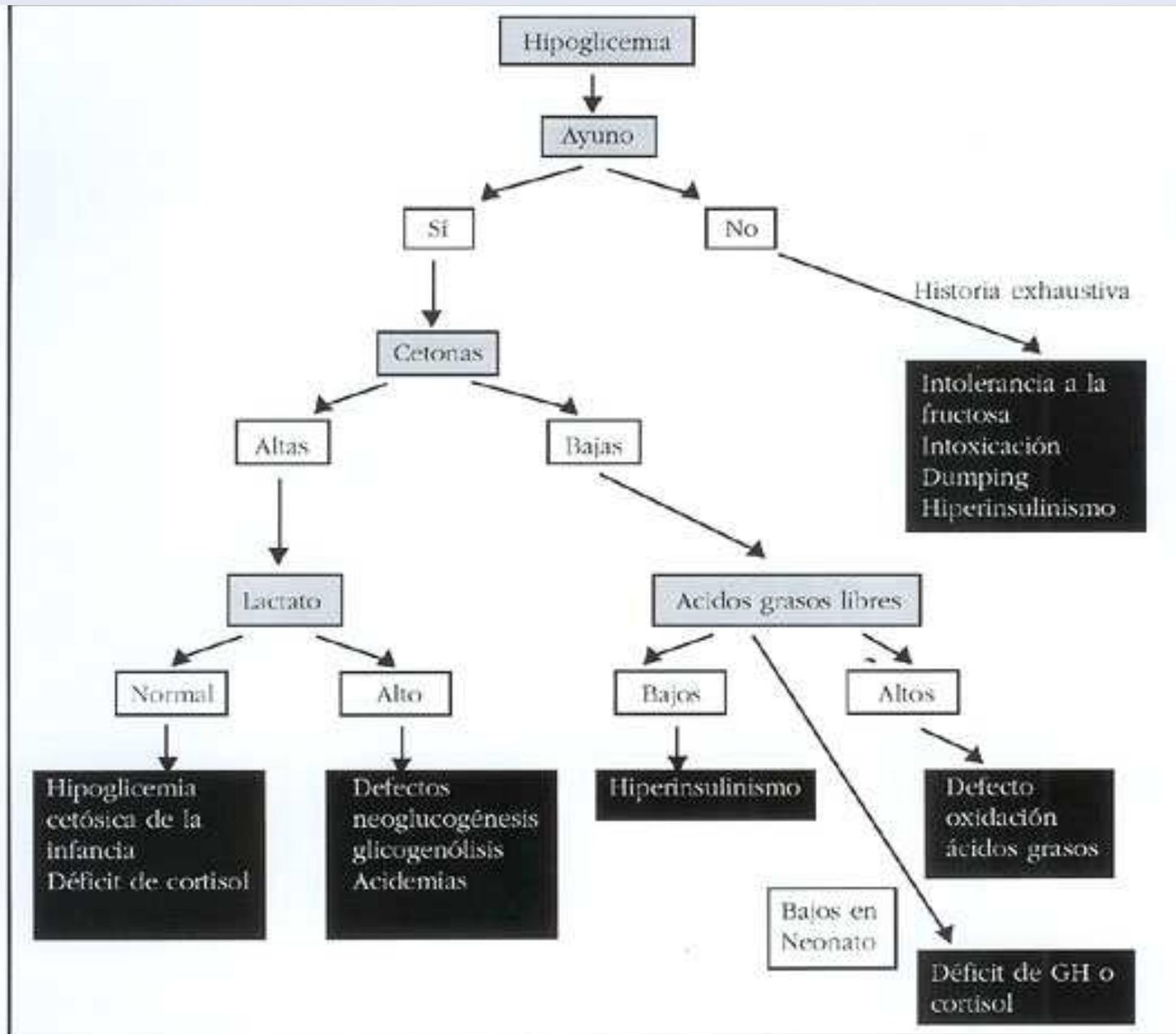
ORINA

Ác orgánicos
Cuerpos cetónicos

¡1^a orina de la crisis!



2. ALGORITMO DIAGNÓSTICO



ALGORITMO DIAGNÓSTICO “PRÁCTICO”

Glicemia capilar <60mg/dl

BQ plasmática, EAB, cetonuria y cetonemia capilar

EB > -10mmol/L +
Cetonuria ≥2+ o
cetonemia ≥1mmol/L

EB < -10mmol/L y
Anion gap normal

No acidosis metabólica

EB < -10mmol/L y
Anion gap elevado



ALGORITMO DIAGNÓSTICO “PRÁCTICO”

Glicemia capilar <60mg/dl

BQ plasmática, EAB, cetonuria y cetonemia capilar

EB > -10mmol/L +
Cetonuria ≥2+ o
cetonemia ≥1mmol/L

EB < -10mmol/L y
Anion gap normal

No acidosis metabólica

EB < -10mmol/L y
Anion gap elevado

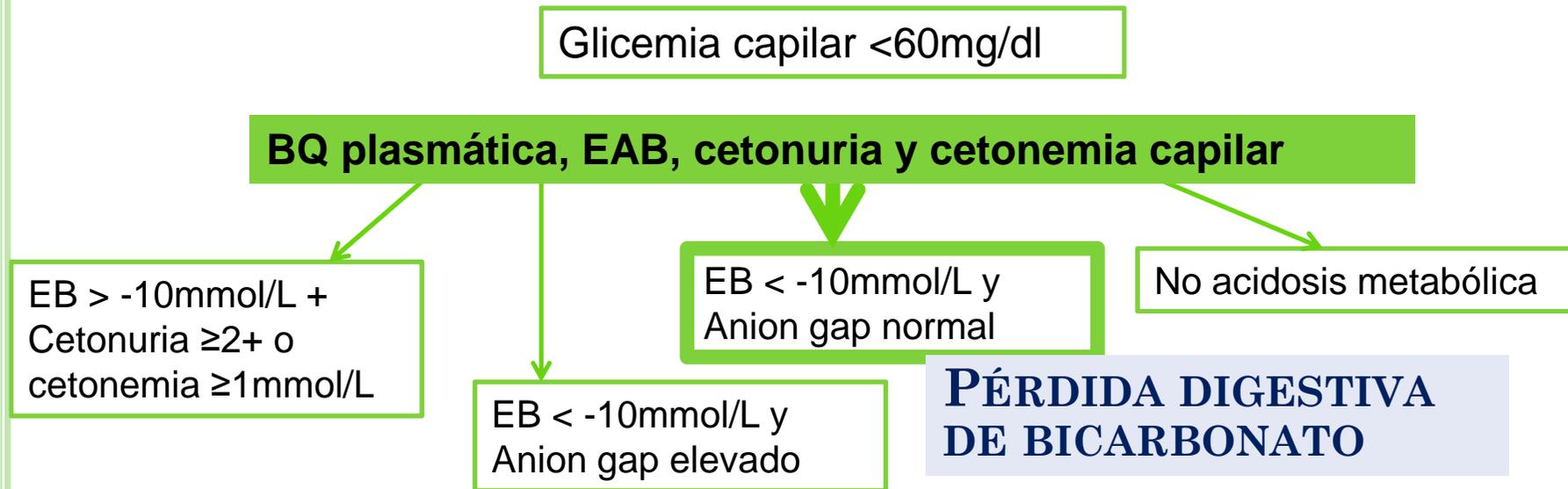
**HIPOGLICEMIA
CETÓSICA IDIOPÁTICA**

- No necesarios estudios complementarios
- Si episodios recurrentes

GH, cortisol, glucagón

DÉFICIT DE HS CONTRAREGULADORAS

ALGORITMO DIAGNÓSTICO “PRÁCTICO”



ALGORITMO DIAGNÓSTICO “PRÁCTICO”

Glicemia capilar <60mg/dl

BQ plasmática, EAB, cetonuria y cetonemia capilar

EB > -10mmol/L +
Cetonuria ≥2+ o
cetonemia ≥1mmol/L

EB < -10mmol/L y
Anion gap normal

No acidosis metabólica

EB < -10mmol/L y
Anion gap elevado

Lactato, CCs plasma, AAs plasma, AOs orina

CCs altos
Lactato normal

CCs altos
Lactato alto

CCs bajos
Lactato alto

**DÉFICIT
UTILIZACIÓN
PERIFÉRICA CCs**

**DEFECTOS
GLUCOGENOLISIS
DEFECTOS
NEOGLUCOGÉNESIS
AC. ORGÁNICAS**

**DÉFICIT DE LA B-
OXIDACIÓN DE
LOS AGs**



ALGORITMO DIAGNÓSTICO “PRÁCTICO”

EB < -10mmol/L y
Anion gap elevado

Lactato, CCs plasma, AAs plasma, AOs orina

CCs altos
Lactato normal

**DÉFICIT
UTILIZACIÓN
PERIFÉRICA CCs**

CCs altos
Lactato alto

**DEFECTOS
GLUCOGENOLISIS**
**DEFECTOS
NEOGLUCOGÉNESIS**
AC. ORGÁNICAS

CCs bajos
Lactato alto

**DÉFICIT DE LA B-
OXIDACIÓN DE
LOS AGS**

• Si cetonemia capilar baja (<1mmol/L) valorar añadir

Acilcarnitinas

• Si clínica neurológica significativa valorar añadir

Amonio



ALGORITMO DIAGNÓSTICO “PRÁCTICO”

Glicemia capilar <60mg/dl

BQ plasmática, EAB, cetonuria y cetonemia capilar

EB > -10mmol/L +
Cetonuria ≥2+ o
cetonemia ≥1mmol/L

EB < -10mmol/L y
Anion gap normal

No acidosis metabólica

EB < -10mmol/L y
Anion gap elevado

Insulina, Acilcarnitines

**HIPERINSULINISMOS
DEFECTOS DE LA B-OXIDACIÓN DE LOS AGs**



3. RECOGIDA DE MUESTRAS

1) **TUBO LILA** (con EDTA) para amonio, 3-OH-butirato, acetoacetato y aminoácidos.



3) **TUBO GRIS** para glucosa y lactato



2) **TUBO AMARILLO** (suero) para cortisol, insulina, GH, ácidos grasos libres, ácido úrico.



GUARDAR SANGRE (con EDTA) Y ORINA CONGELADOS



TRATAMIENTO

1. PACIENTE ESTABLE Y TOLERA

- Administración de glucosa per vía oral:
 - Agua con azúcar
 - Zumo de frutas
 - Solución acuosa de dextrosa comercial al 33% (Glucosmon ®)



2. PACIENTE INESTABLE O NO TOLERA

- Perfusión de glucosa al 10% 2-3 ml/Kg en 15 minutos. Infusión posterior de glucosa a 8 mg/Kg/min.
- Glucagón a 0.03 mg/kg con una dosis máxima de 1 mg cada 4-6 horas, por vía subcutánea.
- Hidrocortisona a 75-100 mg/m², cada 6 horas, si es necesario.



CONCLUSIONES

- La hipoglucemia es uno de los trastornos endocrinológicos más frecuentes en la edad pediátrica
- La hipoglucemia cetósica es la etiología más frecuente
- No todas las hipoglucemias hipercetósicas son fisiológicas
- En la mayoría de casos de hipoglucemia cetósica no son necesarios estudio diagnósticos de extensión
- El estudio de hipoglucemia hay hacerlo en situación de hipoglucemia
- Su diagnóstico y tratamiento son esenciales para prevenir secuelas neurológicas
- En Urgencias debemos compaginar diagnóstico con el tratamiento.