

# Hipoglucèmia

Mariona Bonet Alcaina<sup>1</sup>, María Clemente León<sup>2</sup>, Guillem Pintos Morell<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Unitat d'Endocrinologia pediàtrica, Servei de Pediatria, Hospital Parc Salut Mar. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. <sup>2</sup> Unitat d'Endocrinologia pediàtrica, Servei de Pediatria, Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III. <sup>3</sup> Servei de Pediatria, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona (Barcelona)

## OBJECTIUS FORMATIUS

1. Conèixer la xifra de glucèmia que indica la posada en marxa d'un estudi.
2. Disposar d'un algoritme que permeti arribar a un diagnòstic amb determinacions senzilles.
3. Aprendre a actuar de manera urgent davant la hipoglucèmia.
4. Saber reconèixer els paràmetres que en situació d'hipoglucèmia tenen un valor diagnòstic i pronòstic.

## Introducció

**Es pot definir com hipoglucèmia una xifra de glucosa en plasma inferior a 45 mg/dL (2,5 mmol/L), tot i que en la literatura es refereixen valors llindar de glucèmia entre 45 i 60 mg/dL.**

La definició d'hipoglucèmia en infants, i encara més en el nadó, continua en debat. En la literatura habitualment es considera hipoglucèmia els valors de glucèmia inferiors a xifres que oscil·len entre 45 i 60 mg/dL.

En aquest article considerem hipoglucèmia una xifra de glucosa en plasma inferior a 45 mg/dL (2,5 mmol/L) (1 mmol/L equival a 18 mg/dL).

Això no vol dir que sigui la xifra ideal o segura, sinó que identifica l'infant en situació de risc i obliga a fer una avaluació diagnòstica i un tractament immediat.

Aquesta xifra és aplicable a qualsevol edat, a excepció del període neonatal immediat, ja que s'ha vist que en el primer o segon dia de vida és freqüent trobar, fins i tot en nadons normals, valors baixos de glucèmia,

situació que es coneix amb el nom d'hipoglucèmia transicional. En aquest moment de la vida és difícil diferenciar aquest fenomen transitori d'altres causes d'hipoglucèmia persistent.

Parlem de xifra en plasma/sèrum perquè les xifres obtingudes en sang total són aproximadament entre un 10% i un 20% més baixes, a causa del diferent contingut d'aigua entre el plasma i l'eritròcit, i poden donar valors més baixos dels reals en presència d'hematòcrits alts.

Per tant, la hipoglucèmia que es detecta en mostra capil·lar i mitjançant glucòmetre s'ha de confirmar sempre per tècniques de laboratori, que s'han de processar de manera ràpida perquè si la sang sense haver-se separat del plasma queda a temperatura ambient massa temps, el valor de glucèmia disminueix.

El valor pronòstic d'una hipoglucèmia depèn no tan sols del valor numèric de la glucèmia, sinó també de la durada, la repetició, la presència o l'absència d'altres substrats energètics que puguin ser utilitzats, en absència de glucosa, pel cervell i altres òrgans nobles, i del fet que hi hagi o no altres noxes sobre el sistema nerviós central (SNC), com ara la hipòxia.

## Homeòstasi de la glucosa

**Tenint en compte que la glucosa és la principal font energètica per al cervell, el manteniment d'una xifra de glucosa estable és fonamental. Les vies metabòliques de la glucogenogènesi, la glucogenolisi, la gluconeogènesi i la glucòlisi; la insulina i altres factors de contraregulació (glucagó, adrenalina, cortisol i hormona de creixement), i diversos òrgans i sistemes (principalment el fetge, el múscul i el teixit adipós) són elements clau per al manteniment estable de la glucèmia.**

Correspondència: Mariona Bonet Alcaina  
Unitat d'Endocrinologia pediàtrica. Servei de Pediatria  
Hospital Parc Salut Mar  
Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona  
18541@parcdesalutmar.cat

Treball rebut: 27.07.2015  
Treball acceptat: 09.11.2015

Per això existeix un complex sistema de regulació-contraregulació que té com a objectiu mantenir la glucèmia en nivells adequats. En aquest sistema intervien un seguit de vies metabòliques, hormones i òrgans.

### Vies metabòliques

Les vies metabòliques implicades són:

*Glucogenogènesi* (els monosacàrids procedents de l'alimentació: glucosa, galactosa i fructosa són metabolitzats a glucogen), *glucogenolisi* (alliberació de glucosa a partir de glucogen) i *gluconeogènesi* (formació de glucosa a partir de precursors que no són carbohidrats: alanina, làctic/pirúvic i glicerol) (Fig. 1). Mentre les dues primeres tenen lloc al fetge i al múscul, la gluconeogènesi és hepàtica i renal. Per últim, tenim la *glucòlisi*, via mitjançant la qual la glucosa es converteix en piruvat i entra en el cicle de Krebs, al mitocondri, per produir energia.

### Hormones

Una única hormona, la insulina, evita la hiperglucèmia. En canvi, quatre hormones anomenades de manera genèrica *hormones de contre regulació* ens protegeixen enfront la hipoglucèmia. En situació de dejú s'alliberen de manera cronològica: primer glucagó i adrenalina, i

en una segona fase cortisol i hormona de creixement (GH).

### Òrgans

#### Fetge

La glucosa, en la fase postprandial, s'emmagatzema en forma de glucogen (glucogenogènesi) primer al fetge i després al múscul. Una vegada omplerts aquests dipòsits, la glucosa passa a formar triglicèrids al teixit adipós. En la fase de dejú, mitjançant la glucogenolisi i la gluconeogènesi, el fetge aportarà a la sang la quantitat necessària de glucosa. El fetge és, a més, el lloc on de manera predominant es produeix la  $\beta$ -oxidació dels àcids grassos (AG), que provenen de la lipòlisi, i es formen cossos cetònics que són la font energètica alternativa per al múscul, el cor, el ronyó i, en situacions de dejú prolongat, per al cervell (Fig. 2).

#### Múscul

En el múscul la glucosa s'emmagatzema com glucogen (glucogenogènesi) i en situació de dejú la seva degradació (glucogenolisi) produeix energia d'utilització exclusivament muscular, ja que el múscul no disposa d'un dels últims enzims necessaris per alliberar glucosa a la sang. El mecanisme més important en què el

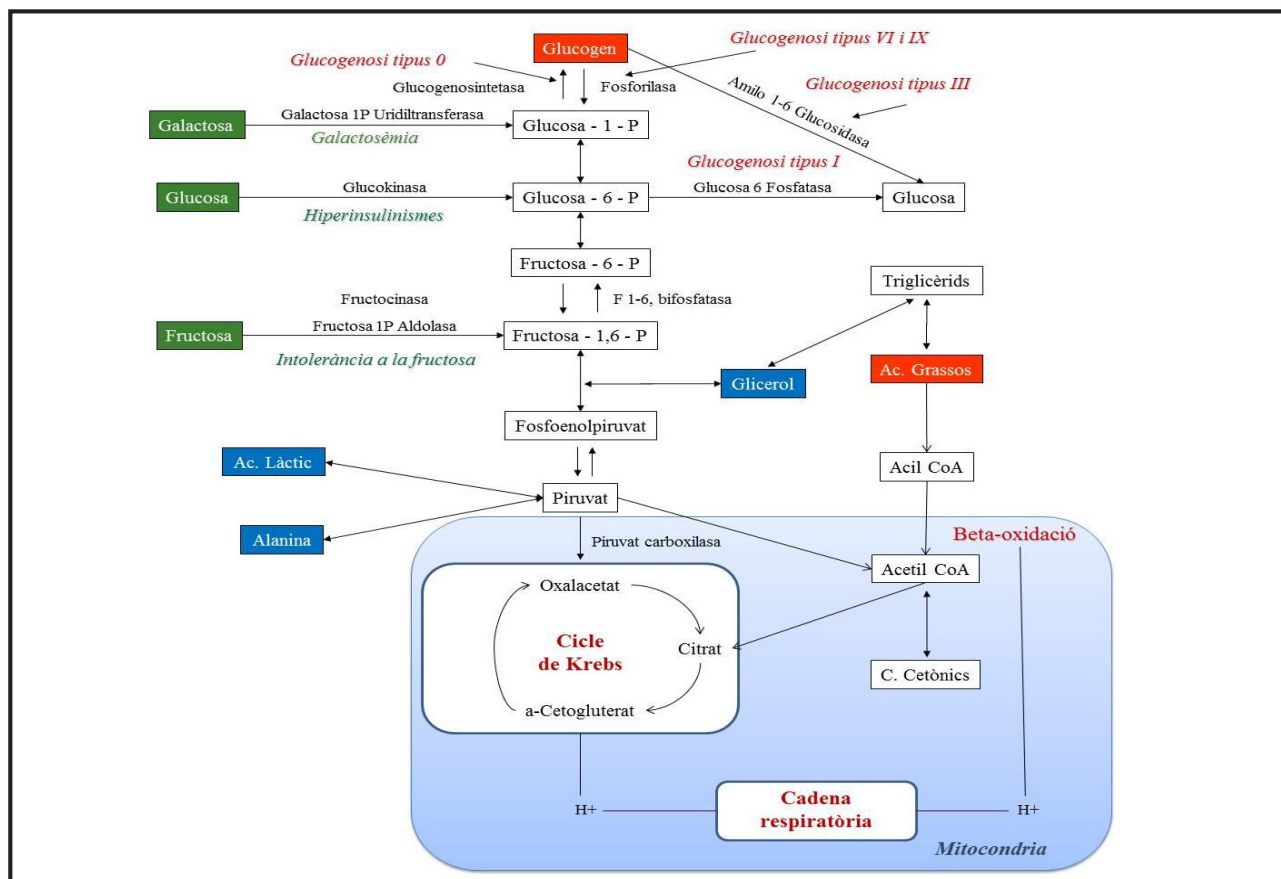


Fig. 1. Metabolisme de la glucosa, lípids i aminoàcids. Verd: els substrats de la glucogenogènesi. Blau: els substrats de la gluconeogènesi. Vermell: els substrats de la lipòlisi.

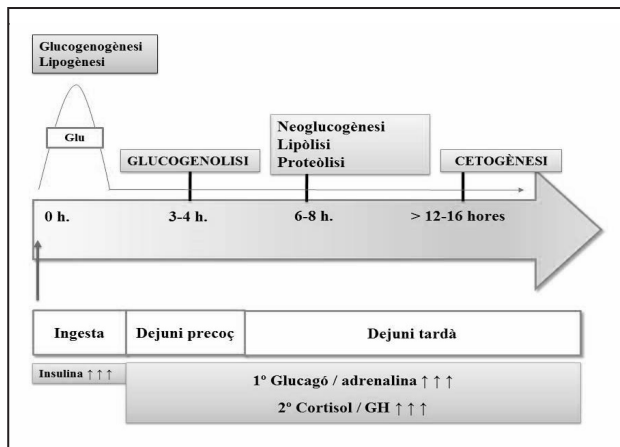


Fig. 2. Canvis hormonal i metabòlics en el període postprandial i en el dejuni.

múscul intervé per mantenir la glucèmia en situacions de dejú és aportant aminoàcids (proteòlisi) i lactat (glucofenòlisi) que s'utilitzaran en la gluconeogènesi.

### Teixit adipós

El teixit adipós aporta glicerol mitjançant la lipòlisi, substrat de la gluconeogènesi, i AG que es transformen, per  $\beta$ -oxidació, en cossos cetònics. La mobilització dels AG i el seu metabolisme tenen un paper molt important en el manteniment de la glucosa. Els AG i els cossos cetònics poden ser utilitzats per una gran varietat de teixits, i això fa que disminueixi la demanda de glucosa i es preservi la seva aportació a teixits nobles (per exemple, el cervell).

El cervell, que necessita una aportació de glucosa molt superior a la d'altres teixits, no pot utilitzar els AG de manera directa, perquè no poden travessar la barrera hematoencefàlica, i en canvi sí que poden fer-ho els cossos cetònics (àcid beta-hidroxibutíric i àcid acetoacètic), que supliran, en part, la demanda d'energia en el dejú prolongat.

Els infants toleren pitjor que els adults el dejú ja que els seus requeriments de glucosa són més alts per la mida més gran del cervell en relació amb la superfície corporal, als dipòsits més petits de glucosa en forma de glucogen hepàtic i a la reserva més baixa d'aminoàcids musculars.

## Homeòstasi neonatal. Hipoglucèmia transicional

**L'homeòstasi de la glucèmia en el fetus i en el nadó té algunes particularitats. En el fetus, la glucèmia depèn sobretot de la glucèmia materna. El nadó normal pot presentar de manera transicional valors disminuïts de glucosa. Aquesta tendència a la hipoglucèmia es pot agreujar en el cas d'un noutat malalt amb determinats factors de risc.**

El fetus utilitza com a font d'energia la glucosa que li aporta la mare a través de la placenta i la seva glucèmia depèn sobretot de la xifra de glucosa materna. El paper de la insulina en el fetus, més que regular la glucèmia, és sobretot afavorir el creixement fetal.

Al moment de néixer, amb el clamplatge del cordó umbilical, s'interromp aquest pas de glucosa i es pot produir un breu període d'hipoglucèmia que es coneix com *hipoglucèmia neonatal transicional* del nadó normal. Aquesta hipoglucèmia es caracteritza per valors baixos de glucosa relativament estables, és a dir, sense grans oscil·lacions, amb els valors més baixos el primer dia, que van augmentant progressivament entre el segon i el tercer dia fins arribar a les xifres normals de l'infant més gran. Els valors són relativament independents de l'inici de l'alimentació i de l'interval entre els àpats.

La hipoglucèmia neonatal transicional és una hipoglucèmia hipocetòsica amb resposta positiva (increment de la glucèmia) al glucagó. Es creu que és deguda a un hiperinsulinisme causat per la persistència d'una adaptació fetal dels illots pancreàtics que permet al fetus secretar suficient insulina per mantenir el creixement, fins i tot quan la glucosa fetal és baixa.

Altres factors addicionals que poden afavorir aquesta hipoglucèmia serien una disminució de l'expressió d'enzims que intervenen en la via de la glucofenòlisi, la gluconeogènesi o la cetogènesi.

Els nadons amb destret respiratori, asfíxia o xifres baixes d'Apgar, junt amb els noutats amb retard de creixement intrauterí són els que poden tenir xifres més baixes de glucèmia. Actualment sabem que l'estrès perinatal va relacionat amb hipoglucèmia per dues raons: per hiperinsulinisme (situació que pot durar diverses setmanes) i per l'alliberació de catecolamines fetals que esgoten les reserves de glucogen.

La majoria de les hipoglucèmies neonatals són transitories i es resolen en pocs dies. Malgrat tot, hi ha una sèrie de situacions que han de fer pensar en una malaltia endocrinometabòlica (Taula I).

A efectes pràctics, les recomanacions actuals són que durant les primeres 24-48 hores de vida l'objectiu ha de ser estabilitzar els nivells de glucèmia, ja que en aquest

TAULA I

### Dades de sospita de malaltia endocrinometabòlica davant la hipoglucèmia en el noutat

1. Hipoglucèmia simptomàtica en noutat a terme sense factors de risc.
2. Hipoglucèmia amb convulsions o disminució de la consciència.
3. Hipoglucèmia persistent més enllà de la setmana de vida o recurrent.
4. Requeriments de glucosa superiors a 10 mg/kg/min.
5. Antecedents familiars de mort sobtada, síndrome de Reye o retard psicomotor.
6. Hipoglucèmia en nadó amb anomalies físiques: hipotonia, hepatomegàlia, omfalocèle, etc.

moment de la vida és difícil diferenciar aquesta hipoglucèmia d'altres causes d'hipoglucèmia permanent.

## Causas d'hipoglucèmia i d'hipoglicoràquia

**Hi ha nombroses causes que provoquen un desequilibri entre l'aportació de glucosa i el seu consum. Aquest concepte és la base d'una de les classificacions de les causes d'hipoglucèmia.**

La classificació de la hipoglucèmia és difícil, tenint en compte la relació que hi ha entre el metabolisme intermediari d'aminoàcids, lípids i hidrats de carboni, i la complexitat de tots els mecanismes implicats en el seu control.

La classificació que presentem es basa en el fet que la hipoglucèmia apareix com a conseqüència d'un desequilibri negatiu entre l'aportació de glucosa al plasma i el seu consum. (Taula II) ( Fig. 1).

A continuació es detallen les característiques de les causes principals.

### Carència de substrats

#### Hipoglucèmia cetòsica de la infància

Apareix entre els 18 mesos i els 4 anys (encara que es pot donar fins als 7 o 8), sobretot en infants amb pes baix. La hipoglucèmia acostuma a presentar-se després d'un dejú prolongat (superior a 8-12 hores), generalment pel matí, de vegades coincidint amb processos intercurrents que dificulten l'alimentació.

S'acompanya de cetonèmia i cetonúria, AG elevats i alanina baixa. Els nivells d'hormones contrareguladores són normals i la insulina es troba adequadament suprimida.

És un diagnòstic d'exclusió i, per tant, és recomanable en cas d'hipoglucèmies reiteratives fer un estudi per excloure altres causes (endocrines/metabòliques). La tolerància al dejú millora amb l'edat, i això dona suport al diagnòstic que es tracta d'un procés fisiològic i no patològic. Com a prevenció és important aconsellar als pares d'infants amb aquestes edats evitar dejunis prolongats i oferir en situacions de malaltia i ingesta escassa, àpats freqüents amb hidrats de carboni.

### Falta de producció

En aquests casos, la hipoglucèmia és deguda a dèficits enzimàtics en el metabolisme intermediari.

#### Hidrats de carboni

##### Glucogenosi

Són un grup de malalties en què està alterat el metabolisme del glucogen. En les glucogenosis tipus I, III, VI i IX s'afecta la glucogenolisi i es presenten amb hipoglucèmia cetòsica (la tipus I és hipocetòsica), hepatome-

TAULA II

### Classificació d'hipoglucèmia i hipoglicoràquia

1. **Carència de substrats**
  - a. Malnutrició
  - b. Hipoglucèmia cetòsica idiopàtica
2. **Falta de producció**
  - a. Dèficits enzimàtics
    - i. Hidrats de carboni
      - a. Galactosèmia
      - b. Fructosèmia
      - c. En el metabolisme del glucogen (glucogenòlisi i glucogenogènesi)
      - d. A la via de la neoglucogènesi
    - ii. Aminoàcids
    - iii. Lípids: defectes en la via de la  $\beta$ -oxidació AG, dèficit de carnitina, defectes de la cadena respiratòria mitocondrial de la cetogènesi
  - b. Hepatopaties
3. **Dèficits d'hormones de contraregulació**
4. **Excés de consum perifèric**
  - a. Hiperinsulinismes
  - b. Sèpsia, hipotèrmia, policitèmia
5. **Defectes del transportador cel·lular de glucosa: GLUT1**
6. **Altres causes**
  - a. Fàrmacs: hipoglicèmians orals, etc.
  - b. Alcohol

gàlia (secundària a l'acumulació de glucogen), retard de creixement i hiperlipèmia. El tipus I (defecte en la glucosa-6-fosfatasa) és la més greu perquè, a més de la glucogenolisi, s'afecta també la gluconeogènesi, la hipoglucèmia apareix en dejunis curts (1-4 hores) i a diferència de les altres cursa amb acidosi làctica. En la glucogenosi tipus 0 (dèficit de glucogen-sintetasa) el que s'altera és la glucogenogènesi i es presenta com una hipoglucèmia cetòsica que apareix amb el dejuni, sense hepatomegàlia, i com que no es pot formar glucogen trobem hiperglucèmia i hiperlactacidèmia postprandials, i hiperlipidèmia.

#### Galactosèmia i fructosèmia

La galactosèmia (deficiència d'1-P uridiltransferasa) i la intolerància hereditària a la fructosa o fructosèmia (dèficit d'aldolasa B) cursen amb clínica greu a partir de la ingesta de lactosa o fructosa, respectivament, i són causa d'hipoglucèmia amb presència de cossos reductors en orina diferents a la glucosa.

Cap d'aquestes malalties es detecta amb el diagnòstic precoç ampliat actual.

#### Aminoàcids

*Acidèmies orgàniques: malaltia del xarop d'auró (MSUD), acidèmia metilmalònica, acidèmia propiònica, acidèmia isovalèrica i tirosinèmia tipus 1*

Després d'un interval lliure, les acidèmies orgàniques es presenten com episodis greus d'acidosi metabòlica

amb augment de l'anió gap. Solen ser infants amb retard pondoestatural o retard psicomotor, i que poden presentar descompensació metabòlica coincidint amb episodis d'augment del catabolisme, com ara malalties intercurrents, trauma o cirurgia. Avui en dia el seu diagnòstic forma part del diagnòstic precoç ampliat.

### *Defectes de la gluconeogènesi*

En els defectes de la gluconeogènesi (dèficit de piruvat carboxilasa, dèficit de fosfoenolpiruvat carboxicinas (PEPCK), dèficit de fructosa-1,6 bifosfatasa-FBP1, etc.) apareix hipoglucèmia en dejú, atesa la impossibilitat de sintetitzar glucosa a partir d'altres precursors una vegada s'ha consumit el glucogen hepàtic. Totes elles van amb acidosi làctica, poden debutar als primers dies de vida i el seu diagnòstic no forma part del diagnòstic precoç actual.

## Lípids

### *β-oxidació d'àcids grassos*

En situacions de dejuni prolongat o de grans requeriments energètics (exercici prolongat o infeccions) la β-oxidació que té lloc al fetge i al múscul supleix l'energia subministrada per la glucosa.

Els AG són transportats al citoplasma dels hepatòcits i dels miòcits, on s'acilen amb el coenzim A (CoA) citoplasmàtic i es formen els derivats acil-CoA d'AG. Després, mentre els acil-CoA d'AG de cadena curta i mitjana entren directament al mitocondri per ser oxidats, els de cadena llarga necessiten el sistema de transport de la carnitina per entrar-hi, i s'obtenen com a productes finals de la β-oxidació acetil-CoA i cossos cetònics.

Quan la β-oxidació està bloquejada, els acil-CoA acumulats als mitocondris s'uneixen a la carnitina, cosa que determina una deficiència de carnitina lliure i un augment de l'esterificada, i es formen substàncies tòxiques (acilcarnitines, acilglicines...). A causa del dèficit d'acetil-CoA no és possible l'activació de la neogluconeogènesi i del cicle de la urea ni la formació de cossos cetònics. Com a conseqüència, davant una situació de dejuni prolongat es pot produir una hipoglucèmia hipocetòsica amb acidosi làctica i hiperamonièmia.

El diagnòstic es fa determinant la carnitina i les acilcarnitines en plasma, i els àcids orgànics i les acilglicines en orina.

La clínica sol aparèixer en el lactant en situacions de dejuni prolongat o estrès metabòlic amb manifestacions clíniques relacionades amb els teixits que depenen de la β-oxidació en situació de dejuni: fetge (hepatomegàlia, esteatosi, increment de transaminases i d'amoni), múscul (rabdomiòlisi, augment de creatina fosfoquinasa (CK) i lactat), cor (arítmies que són causa de mort sobtada), encefalopatia (letargia, convulsions) i retinopatia pigmentària. El seu diagnòstic forma part del diagnòstic precoç ampliat.

### *Cetogènesi i cetòlisi*

Dèficits dels enzims que intervenen en la cetogènesi es manifestaran com una hipoglucèmia amb cossos cetònics baixos o absents. Per contra, els dèficits en la via de la cetòlisi solen cursar amb hiperacetosi i no acostumen a cursar amb hipoglucèmia.

## Dèficits d'hormones de contraregulació

### **Dèficit aïllat de GH, ACTH/cortisol, deficiència familiar de glucocorticoides, panhipopituïtarisme**

És la segona causa més freqüent d'hipoglucèmia persistent en el període neonatal. Apareix en la primera o segona hora de vida. És una hipoglucèmia greu, però fàcil de corregir amb aportacions enterals o parenterals de glucosa (6-10 mg/kg/min), a diferència de l'hiperinsulinisme. La facilitat del seu control, ja que pot desaparèixer en introduir l'alimentació enteral, fa que de vegades la hipoglucèmia es catalogui de transitòria i el diagnòstic es faci de manera tardana.

En el període neonatal, la hipoglucèmia pot cursar amb nivells d'AG lliures i cossos cetònics anormalment baixos, semblant a la hipoglucèmia de l'hiperinsulinisme, però sense resposta al glucagó. Fora del període neonatal és una hipoglucèmia que apareix amb el dejú prolongat i amb producció adequada de cossos cetònics.

El diagnòstic de panhipopituïtarisme s'ha de sospitar en tot nadó que presenti icterícia persistent, hipoglucèmia i micropenis, i, com a dades menys conegudes, anèmia o acidosi metabòlica.

Al diagnòstic s'hi arriba en detectar-se uns nivells baixos de cortisol (s'ha de tenir en compte que els nous nats amb hipoglucèmia per hiperinsulinisme no sempre presenten increment de cortisol) i de GH en situació d'hipoglucèmia.

## Excés de consum perifèric

### **Hiperinsulinisme**

En individus normals, la secreció d'insulina està regulada per la concentració de glucosa. L'increment de glucosa que es produeix després d'un àpat fa que la glucosa sigui transportada via GLUT2 a l'interior de la cèl·lula β-pancreàtica i metabolitzada per la via glucolítica. Això produeix un increment de la relació ATP/ADP que tanca els canal de K ATP-dependents, despolaritza la membrana, obre els canals de Ca<sup>+</sup> i s'allibera insulina.

Quan la secreció d'insulina es produeix sense relació amb la concentració de glucosa parlem d'hiperinsulinismes, que poden ser transitoris o permanents.

La hipoglucèmia produïda per hiperinsulinisme és l'única causa d'hipoglucèmia que cursa amb inhibició de la lipòlisi (cetonèmia i AG lliures en plasma baixos).

Es caracteritza per:

- Requerir aportacions altes de glucosa per mantenir la normoglicèmia (>12-15 mg/kg/min).
- Nivells d'insulina no suprimits durant la hipoglicèmia (quocient glucosa/insulina < 3). Aquest és el criteri a vegades més difícil d'obtenir, perquè la secreció d'insulina és pulsàtil i es metabolitza ràpidament al fetge.
- Bona resposta al glucagó (increment de glucèmia > 30 mg/dL després de l'administració de glucagó).

### Hipoglicèmia hiperinsulinèmica de la infància

La hipoglicèmia hiperinsulinèmica de la infància (HHI) engloba un grup de malalties genètiques que es caracteritzen per hipoglicèmia recurrent associada a nivells inapropiats d'insulina. És la causa més freqüent d'hipoglicèmia persistent en els primers mesos de vida i pot donar lloc a lesions neurològiques irreversibles, ja que la insulina inhibeix la lipòlisi, i per tant no es formen cossos cetònics, i inhibeix la secreció d'hormones de contraregulació.

### Altres causes d'hipoglicèmia hiperinsulinèmica

La hiperglicèmia materna (fill de mare diabètica), la insulina endògena (insulinoma) o exògena (tractament de diabetis tipus 1, maltractament) o síndromes com el de Beckwith-Wiedemann, Kabuki, Usher, Turner en mosaic i els defectes congènits de la glicosilació (CDG) són també altres causes d'hipoglicèmia hiperinsulinèmica.

### Altres causes d'excés de consum

Sèpsia, hipotèrmia o malalties com la policitemia.

## Defectes del transportador cel·lular de glucosa

### Dèficit de GLUT1

GLUT1 (gen SLC2A1) és un transportador de glucosa a través de la membrana hematoencefàlica, i la seva deficiència dóna lloc a hipoglicoràquia. Cal pensar en

TAULA III

### Clínica d'hipoglicèmia

Nadó	Lactant i infant gran	
	Simptomatologia adrenèrgica	Simptomatologia neuroglucopènica
Irritabilitat	Suor	Mal de cap
Tremolors	Taquicàrdia	Confusió
Flaccidesa	Pal·lidesa	Trastorns de conducta
Dificultats en l'alimentació	Dolor abdominal	Convulsions/coma
Taquipnea i apnea	Tremolor	
Cianosi	Sensació de nerviosisme	
Hipotèrmia	Gana	
Convulsions/coma		

aquest dèficit quan hi ha clínica neurològica (convulsions, atàxia) resistent al tractament, i amb valors normals de glucèmia coincidint amb valors baixos de glucosa en LCR (<40 mg/dL en més del 90% de casos).

### Altres causes

Ingesta accidental d'etanol (inhibeix la gluconeogènesi i frena la resposta de la GH i el cortisol a la hipoglicèmia), àcid acetilsalicílic, hipoglicemiants orals (sulfonilurees), bloquejadors  $\beta$ , tractament amb IGF-I (casos excepcionals de talla baixa) o algun quimioteràpic usat en tractament de leucèmia limfoblàstica aguda.

## Clínica

**Les manifestacions clíniques de la hipoglicèmia depenen de l'edat. En el nou-nat són inespecífiques. En el lactant i en l'infant més gran es produeixen signes a causa de la resposta adrenèrgica compensadora i també els resultants de la manca de substrat energètic per als teixits (glucopènia).**

Les manifestacions clíniques en el nou-nat són inespecífiques ja que els símptomes d'hipoglicèmia són comuns a altres patologies freqüents en aquest període de la vida. En el lactant i en l'infant més gran els símptomes es poden dividir en dues categories: els deguts a la resposta de les hormones de contraregulació (adrenèrgics) i els causats per la manca d'energia en diferents òrgans (miogluco-pènics i neurogluco-pènics) (Taula III).

Els símptomes adrenèrgics són els primers que apareixen i ho fan amb xifres més altes de sucre (40-70 mg/dl) que els neurogluco-pènics (10-50 mg/dl), que solen aparèixer més tard. La repetició de les hipoglicèmies condueix a vegades a la falta de resposta adrenèrgica, que constitueix un senyal d'alarma, a manifestar-se directament amb símptomes neurogluco-pènics o, fins i tot, cursar sense clínica; són el que s'anomenen *hipoglicèmies inadvertides*. Les hipoglicèmies greus, repetides i prolongades poden provocar dany cerebral permanent i fins i tot la mort.

## Actuació diagnòstica immediata

**Cal considerar la hipoglicèmia com una emergència. Davant la sospita clínica cal ser molt diligent i mesurar de manera immediata la glucèmia amb tira reactiva. Si la glucèmia és baixa, cal determinar la cetonèmia amb tira reactiva i extreure sang per confirmar la hipoglicèmia i fer altres estudis. En tot cas, s'ha d'iniciar el tractament sense esperar la confirmació del laboratori.**

## TAULA IV

## Estudi d'hipoglucèmia

**A. Estudis amb mostra en situació d'hipoglucèmia**

- Glucosa, ionograma, gasometria venosa, AST, amoni i làctic (laboratori d'urgències)
- $\beta$ -OH-butíric, acetoacetat i àcids grassos lliures (congelar 2 ml de sèrum)
- Cortisol, GH, insulina, pèptid C (congelar 3-4 ml de sèrum)
- Orina: cossos cetònics (tira reactiva), àcids orgànics (congelar orina)

**B. Altres estudis**

- ALT, CPK, triglicèrids, àcid úric
- Aminoàcids
- Carnitina total i esterificada
- Acilcarnitines
- Acilglicines (orina)

Davant qualsevol situació sospitosa, el més important és mesurar de manera immediata la glucèmia capil·lar amb tira reactiva. Si la glucèmia és baixa, farem la determinació de cetonèmia capil·lar (betahidroxibutirat) amb tira reactiva i extraurem sang (mostra crítica) per confirmar la hipoglucèmia amb glucèmia plasmàtica i tenir prou mostra de sang per estudiar-la. L'extracció de la mostra crítica mai ha d'endarrerir el tractament, que iniciarem sense esperar la confirmació del laboratori (Taula IV).

Com que els símptomes són inespecífics, és necessari verificar que aquests són deguts a un nivell baix de glucosa en plasma i que desapareixen amb la correcció de la hipoglucèmia (el que es coneix com a tríada de Whipple, nivells baixos de glucosa en sang, símptomes d'hipoglucèmia simultàniament als nivells baixos de glucosa en sang i desaparició dels símptomes en corregir la hipoglucèmia) abans de concloure que estem davant un trastorn hipoglucèmic.

Si no tenim prou mostra de sang per a totes les determinacions, el més important a demanar seria d'urgència: glucèmia, gasometria venosa, i guardar sang extreta en situació d'hipoglucèmia per determinar per via normal àcids grassos lliures i hormones (insulina, cortisol i GH). El valor d'hidroxibutirat en mostra capil·lar pot obviar el de sèrum. Les proves de funció hepàtica (incloent-hi l'amoni) es podrien determinar sense hipoglucèmia.

Cal recordar que una petita mostra de sang en paper de filtre (Dry-Spot) utilitzat per al diagnòstic precoç i que es pot recollir una vegada iniciat el tractament permet determinar les acilcarnitines i fer els estudis de biologia molecular.

És important recollir la primera orina després de la hipoglucèmia (un cop iniciat el tractament), en la qual mesurarem cossos cetònics i investigarem la presència de substàncies reductores diferents a la glucosa. L'orina s'haurà de congelar i guardar-la per si fos necessari fer un estudi toxicològic, d'àcids orgànics i acilglicines.

Si més endavant es creu necessari, recollirem LCR en el qual mesurarem glucosa i àcid làctic/pirúvic (sospita de dèficit de GLUT1 o de malaltia mitocondrial).

S'ha d'extreure sang en els tubs següents (s'aconsella confirmar-ho amb el laboratori de cada hospital o centre):

1. Tub de gasometria venosa (1 ml)
2. Tub de sèrum (tap groc):
  - a. glucosa, ionograma, àcid úric, transaminases, CK
  - b. hormones: insulina, cortisol, GH
  - c. àcids grassos lliures i aminoàcids, i eventualment acilcarnitines
3. Tub amb EDTA (tub del hemograma, tap lila) per amoni, 3-OH-butirat, acetoacetat
4. Tub gris (2 ml) amb fluorur per lactat (en cas d'acidosis metabòlica)
5. Congelar plasma-EDTA i orina

En el cas que no disposem de mostra de sang en hipoglucèmia, es podria plantejar la possibilitat de tests funcionals, entre els quals hi ha el test de dejuni (test de provocació d'hipoglucèmia controlada).

## Diagnòstic

### La història clínica, l'exploració física i el resultat del perfil bioquímic en situació d'hipoglucèmia ens ajudaran a fer el diagnòstic.

Les dades obtingudes de la història clínica, de l'examen físic i del perfil bioquímic en situació d'hipoglucèmia ens permetran orientar el diagnòstic etiològic i decidir, si cal, les proves que s'han de fer a continuació.

## Història clínica

- Informació exhaustiva sobre l'episodi i la seva relació amb el dejuni (hores de dejuni) o amb la ingesta i el tipus d'ingesta (llet, fruites, proteïnes...). Hem de fer-nos la pregunta: és una hipoglucèmia aïllada justificada per una malaltia intercurrent (per exemple, gastroenteritis) o no?
- Possibilitat d'ingesta accidental d'alcohol o fàrmac (interrogar sobre els medicaments que hi ha al domicili i el lloc on es guarden).
- L'edat de l'infant a l'inici de la clínica ens pot ajudar al diagnòstic. En el període neonatal i fins als dos anys hem de pensar en hiperinsulinisme, dèficits hormonals i errors congènits del metabolisme. Des dels dos anys fins als cinc, les causes més freqüents són la hipoglucèmia cetòsica de la infància, els dèficits hormonals i la possibilitat d'ingesta accidental de fàrmacs o substàncies tòxiques.
- Consanguinitat, antecedents a la família d'infants morts per causes desconegudes o afectats d'alguna malaltia metabòlica.

- Dades d'embaràs i part: la presència en la mare de preclàmpsia, fetge gras agut o síndrome HELLP (hemòlisi, elevació d'enzims hepàtics i plaquetopènia) ens ha de fer pensar en la possibilitat que es tracti d'una mare heterozigota i el seu fill homozigot per un defecte de la  $\beta$ -oxidació, en concret el dèficit de 3-hidroxiacilcoenzim A deshidrogenasa de cadena llarga (LCHAD).
- Pes en néixer i hipoglucèmia en el període neonatal.
- Resultat de la prova del taló (cribratge neonatal ampliat): a Catalunya, des de l'any 2013, a més de l'hipotiroïdisme congènit, la fenilcetonúria i la fibrosi quística s'ha ampliat a altres malalties del metabolisme (Taula V).
- Episodis previs suggestius d'hipoglucèmia que poden haver passat infradiagnosticats o diagnosticats d'altres malalties (per exemple, convulsions).

## Exploració física

Valoració de pes, talla i història de creixement:

- La macrosomia, el defecte de la paret abdominal (hèrnia umbilical) i les organomegàlies (macroglòssia, hepatomegàlia) poden indicar una síndrome de Beckwith-Wiedemann. Els infants afectats d'hiperinsulinisme solen ser macrosomes.
- La talla baixa pot indicar hipopituïtarisme o dèficit de GH. A vegades s'acompanya de micropenis, criptorquídia o defectes de la línia mitjana (llavi leporí, fenedura palatina, incisiu únic...).
- El creixement insuficient pot ser la manifestació d'una malaltia metabòlica (aminoàcids, àcids orgànics o carbohidrats). Un pes baix també pot ser un factor de risc de patir hipoglucèmia cetòsica de la infància. Per contra, els infants amb trastorns de la  $\beta$ -oxidació tenen un patró de creixement normal.

Altres aspectes que cal considerar en l'examen físic:

- Presència d'organomegàlies: l'hepatomegàlia suggereix una glucogenosi, defecte en la neogluco gensi, galactosèmia o intolerància hereditària a la fructosa.
- Alteracions del ritme cardíac.

TAULA V

### Cribratge neonatal ampliat

#### Trastorns del metabolisme dels aminoàcids

Hiperfenilalaninèmies/fenilcetonúria, malaltia del xarop d'auró, tirosinèmia tipus I, citrul·linèmia, homocistinúria.

#### Trastorns del metabolisme dels àcids orgànics

Acidúria glutàrica tipus I, acidèmia isovalèrica, acidèmia metilmalònica (CblA, CblB), acidèmia metilmalònica (CblC, CblD), acidèmia metilmalònica (Mut), deficiència de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-liasa, deficiència de  $\beta$ -cetotilasa, acidèmia propiònica.

#### Trastorns del metabolisme dels àcids grassos

Deficiència en la captació cel·lular de la carnitina (CUD), deficiència de carnitina palmitoiltransferasa 1 (CPT-1), deficiència de carnitina palmitoiltransferasa 2 (CPT-2), deficiència de carnitina-acilcarnitina translocasa (CACT), deficiència d'acil-CoA deshidrogenasa de cadena mitjana (MCAD), deficiència d'acil-CoA deshidrogenasa de cadena molt llarga (VLCAD), deficiència de 3-OH-acil-CoA deshidrogenasa de cadena llarga / deficiència de proteïna trifuncional mitocondrial (LCHAD/TFP), deficiència múltiple d'acil-CoA deshidrogenases (MADD).

- Valoració neurològica: hipotonia o clínica neurològica.
- Presència d'hiperventilació que pot suggerir acidosi metabòlica (o hiperamonièmia neonatal).

## Diagnòstic diferencial genèric

**La determinació inicial de cetonèmia permet classificar les hipoglucèmies en dos grans grups: hipoglucèmies cetòsiques i hipoglucèmies no cetòsiques.**

La determinació inicial de cetonèmia en sang capil·lar ens permet classificar les hipoglucèmies en dos grans grups: hipoglucèmies amb una adequada producció de cossos cetònics i hipoglucèmies sense una adequada producció de cossos cetònics. La diferenciació d'hipoglucèmia cetòsica o no basant-nos en la cetonúria no és exacta (Fig. 3; Taula VI).

Si la hipoglucèmia és cetòsica, hem de valorar si va acompanyada d'acidosi metabòlica important (amb diferència aniònica augmentada) i si aquesta acidosi és

TAULA VI

### Resposta hormonal i de productes metabòlics a la hipoglucèmia en diferents quadres clínics

	Insulina	Àcid làctic	Àcids grassos	$\beta$ -hidroxibutíric	Alanina	Cortisol, GH
Hiperinsulinisme	↑↑	N	N ↓	N ↓	N ↓	↑
Dèficit $\beta$ -oxidació	↓	N ↑	↑	N ↓	↑	↑
Panhipopituïtarisme	↓	N	↑	↑	N ↓	↓
Hipoglucèmia cetòsica	↓	N	↑	↑	↓	↑
Glucogenosi tipus I	↓	↑↑	↑	N ↑	↑	↑
Glucogenosi III, VI, IX	↓	N	↑	↑	↑	↑
Alteració gluconeogènesi	↓	↑	↑	↑	N ↓	↑

N: normal; ↑: augment; ↓: disminució; GH: hormona del creixement



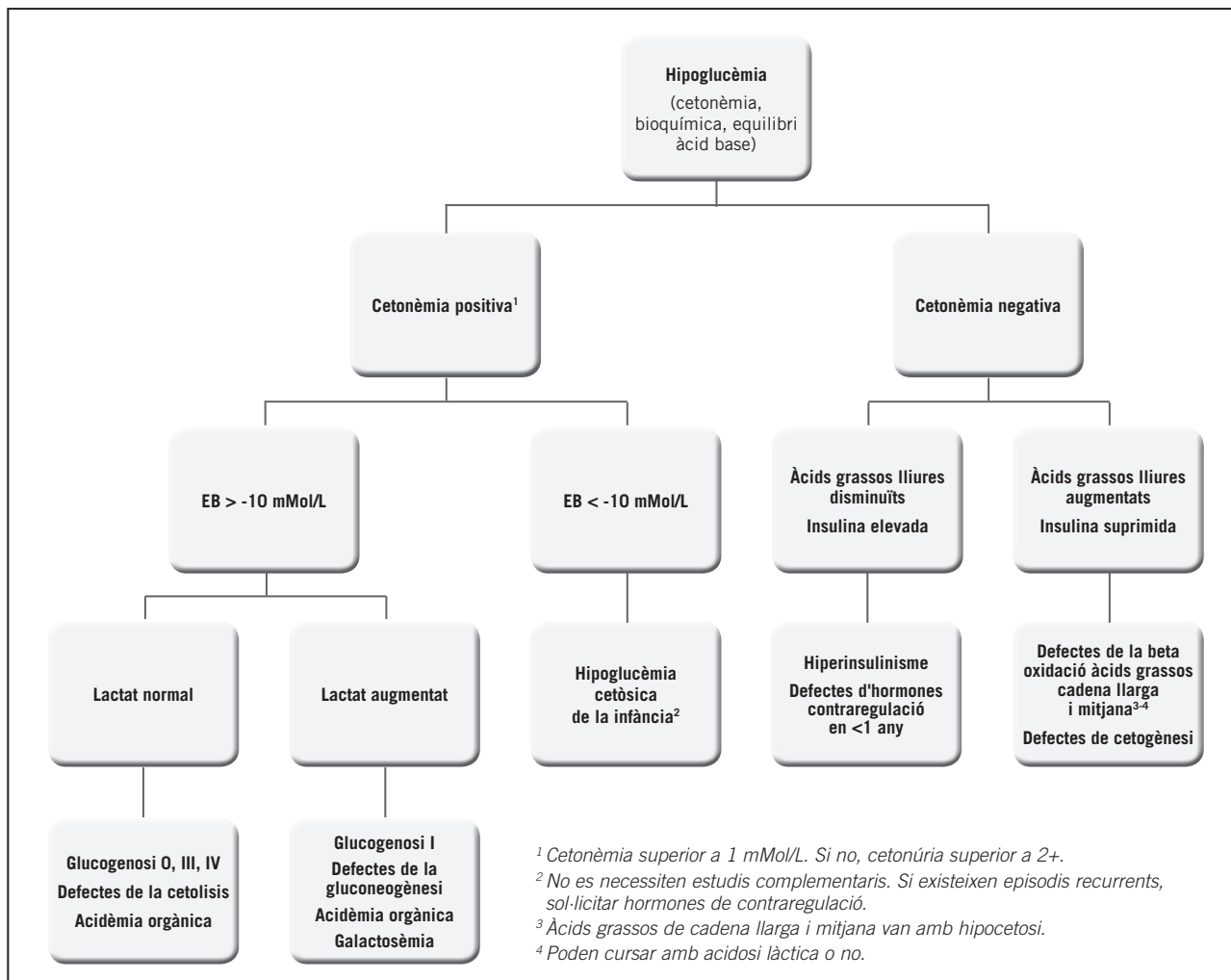


Fig. 3. Algoritme diagnòstic d'hipoglucèmia.

deguda als cossos cetònics o al lactat. Si la hipoglucèmia és hipocetòsica, els nivells d'AG lliures (AGL), augmentats o no, i la seva relació amb els cossos cetònics (CC) ens permetran diferenciar entre trastorns de la  $\beta$ -oxidació i hiperinsulinisme.

## Tractament

Cal considerar el tractament dels episodis aguts d'hipoglucèmia, la prevenció de la seva recurrència i el tractament etiològic. L'objectiu és aconseguir xifres de glucèmia superiors a 50 mg/dL en el nadó i a 60 mg/dL en el lactant i l'infant més gran. Les variables que cal considerar en el tractament d'aquests episodis són: edat, malaltia de base, presència de simptomatologia, capacitat per ingerir aliments i persistència d'hipoglucèmia malgrat l'aportació inicial de glucosa. En el nadó simptomàtic i en el lactant i l'infant més gran amb afectació neurològica, s'ha d'administrar glucosa al 10% per via endovenosa (2 mL/kg). De vegades cal recórrer a l'ús del glucagó.

## Nadó

L'objectiu és mantenir una glucèmia superior a 50 mg/dL.

- Si està **asimptomàtic**, cal iniciar alimentació per boca (llet materna o artificial) i mesurar la glucèmia 30-60 minuts després.
- Si està **simptomàtic**, la glucèmia és < 25 mg/dL, no pot menjar o té hipoglucèmia persistent malgrat l'alimentació freqüent, cal iniciar administració intravenosa (IV) de glucosa amb un bol de 200 mg/kg (2 mL/kg de solució de glucosa al 10%) durant 2-3 minuts seguit d'una infusió de glucosa a 6-8 mg/kg/min. Si sospitem que la hipoglucèmia és deguda a un possible hiperinsulinisme, és preferible una infusió contínua amb quantitats elevades de glucosa més que donar minibols de glucosat al 10%, ja que l'augment ràpid de glucosa pot induir una hipoglucèmia de rebot. Si es necessita una aportació de glucosa que excedeixi la concentració del 12%, s'haurà de col·locar un catèter venós central, per via umbilical o des d'una via perifèrica. Quan la glucosa es mantin-

gui estable anirem disminuint la perfusió progressivament a mesura que augmentem l'aportació oral.

- Si la hipoglucèmia persisteix més enllà de dos o tres dies amb infusió de glucosa >12-15 mg/kg/min, es pot considerar iniciar tractament amb **glucocorticoides** (hidrocortisona), després de l'extracció de mostres (cortisol, insulina...) i en espera dels resultats. Els corticoides estimulen la neoglucogènesi i inhibeixen la glucogenogènesi. És un tractament que es planteja de durada curta i que no està gaire difós en la pràctica habitual a les unitats neonatals.
- Si es necessiten quantitats elevades de glucosa IV per mantenir la glucèmia, hem de pensar en hiperinsulinisme i iniciar **diàzoxid**. Si després de 5 dies amb la dosi màxima d'aquest fàrmac (15-20 mg/kg/dia) la hipoglucèmia persisteix, es considera que no hi ha resposta i haurem de valorar altres tractaments farmacològics (octreotida, everolimús...).
- El **glucagó** (ampolles d'1 mg/mL) s'utilitza poc en el període neonatal. Es pot administrar IV (en forma de bols o en infusió contínua). Cal tenir present que no hi ha resposta en cas de glucogenosi i que no s'ha d'administrar en nounats de baix pes.

## Lactant i infant més gran

L'objectiu serà mantenir una glucèmia superior a 60 mg/dL.

- Si el **nen està conscient** i per tant pot empassar sense dificultat, se li donarà per boca un hicrat de carboni d'absorció ràpida (suc de fruita, mel, sucre). La quantitat serà de 10 a 20 g, cosa que representa uns 120 mL de suc de fruita, una culleradeta petita de mel o 10-15 g de sucre. Tot això es pot repetir als 10-15 minuts, si la clínica persisteix. Si la hipoglucèmia no es resol en 15-30 minuts, s'haurà d'administrar glucosa IV.
- Si el **nen està inconscient** o no és capaç d'empassar sense dificultat, haurem de donar glucosa IV en forma de bols de solució glucosada al 10% a 2 mL/kg de manera lenta, per evitar la hiperglucèmia que pot condicionar una hipoglucèmia de rebot. Posteriorment mantindrem un ritme d'infusió de glucosa d'entre 6-9 mg/kg/min en forma de solució glucosada amb electrolits. Si persisteix la hipoglucèmia, cal augmentar les aportacions IV fins a 10-15 mg/kg/min o fins i tot més. A partir de concentracions de glucosat superiors al 12% sol ser necessària una via central. Haurem de monitorar la glucosa cada 30-60 minuts i ajustar el ritme de perfusió fins a obtenir una

glucèmia estable d'entre 70-120 mg/mL. Una vegada aconseguit això, el control de glucèmia es pot espaiar cada 2-4 hores. Mentre es col·loca la via, o si no és possible canalitzar-la, si sospitem hiperinsulinisme, podem administrar glucagó subcutani o intramuscular a una dosi de 0,03 mg/kg (dosi màxima 1 mg). Una altra pauta seria segons l'edat: <2 anys ¼ vial; 2-8 anys ½ vial; >8 anys 1 vial. Inicia l'efecte al cap de 10 min i dura uns 30-60 min. El glucagó és efectiu com a tractament inicial de la hipoglucèmia provocada per hiperinsulinisme exogen (per exemple, infant diabètic tractat amb insulina) o endogen (en aquest cas pot servir com a prova diagnòstica). El glucagó estimula la glucogenòlisi i per tant no serà útil en infants en dejuni prolongat (hipoglucèmia cetòtica de la infància), perquè ja no hi haurà dipòsits de glucogen, o en malalties enzimàtiques en què s'afecti la glucogenolisi (glucogenosi). La perfusió de glucosa es disminuirà progressivament (no s'ha de suspendre una perfusió glucosada de manera brusca pel risc d'hipoglucèmia per hiperinsulinisme reactiu) a mesura que l'infant toleri l'alimentació oral o s'iniciï l'efecte de la teràpia etiològica.

S'ha de tenir present que en els defectes de GLUT1 l'únic tractament efectiu és la dieta cetogènica.

## Agraïment

Al Dr. Miquel Gussinyé, mestre en hipoglucèmia i en tants altres temes d'endocrinologia pediàtrica.

## Bibliografia

1. Borrás MV. Hipoglucèmia en el recién nacido y lactante. A: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica ed. Controversias en Endocrinología Pediátrica. XIX Curso postgrado. Málaga: Pulso Ediciones; 2013. p. 47-61.
2. García Jiménez MC, Beltrán S, García Íñiguez JP, Ruiz-Echarri MP, Baldellou A, et al.. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon; 2014.
3. Gussinyé M, Torán N, Carrascosa A. Metabolismo de los hidratos de carbono: hipoglucèmia. A: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez Hierro F, ed. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. Barcelona: Doyma; 2000. p. 1183-202.
4. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, et al. Re-evaluating "transitional neonatal hypoglycemia": mechanism and implications for management. J Pediatr. 2015;166(6):1520-5. e1.
5. Sunehag A, Haymond M. Etiology of hypoglycemia in infants and children [monografía a Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2015 [data de consulta: 27-07-2015]. Disponible a: <http://www.uptodate.com/contents/etiology-of-hypoglycemia-in-infants-and-children>
6. Sunehag A, Haymond M. Approach to hypoglycemia in infants and children [monografía a Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2015 [data de consulta: 27-07-2015]. Disponible a: <http://www.uptodate.com/contents/approach-to-hypoglycemia-in-infants-and-children>