

Diagnóstico diferencial de las hipoglucemias

R. Albero Gamboa y A. Sanz París

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

El diagnóstico diferencial de la hipoglucemia es complejo, ya que las características del proceso plantean dificultades o controversias respecto a aspectos conceptuales, bioquímicos, clínicos y etiológicos. En los últimos años se han ido modificando algunos de ellos, por lo que vamos a hacer especial hincapié en estos nuevos criterios.

El primer problema a resolver es el concepto o definición de la hipoglucemia.

Nunca ha estado excesivamente claro el límite a partir del cual se puede empezar a hablar de hipoglucemia, y por esa razón, en ocasiones, se ha definido con un criterio clínico, más que bioquímico, estricto. Así todavía se sigue utilizando la tríada de Whipple, descrita por este autor en 1938, que define la hipoglucemia como un síndrome clínico caracterizado por una glucemia plasmática baja, que produce un cortejo sintomático que revierte al normalizar la glucemia. Pero es evidente que hay que marcar unos límites cuantitativos, que en los textos clásicos de endocrinología¹ se han situado en 50 mg/dl. Sin embargo, actualmente, está ganando adeptos la idea de una definición más conservadora², que sitúa el umbral entre 55 y 60 mg/dl, nivel a partir del cual aparecen las primeras manifestaciones clínicas, secundarias a estimulación neurógena. Pero hay autores que lo establecen todavía más alto, en 75 mg/dl³, ya que con ese nivel de glucemia se pone en marcha el primer mecanismo contrarregulador, que es la supresión de la secreción endógena de insulina. Además de estos límites, que sirven para el estado post-absortivo o tras una noche de ayuno, se establece en 45 mg/dl en el hombre y en 35 mg/dl en la mujer en el ayuno prolongado y en 50 mg/dl tras una comida mixta⁴.

Todos estos valores corresponden a la glucemia determinada en plasma venoso. La glucemia capilar medida con tiras reactivas ofrece valores inferiores en un 15% aproximadamente. Hay que descartar la presencia de policitemia vera, leucemia y crisis hemolíticas, capaces de dar hipoglucemias espurias, hecho que ocurre también si no se añade a la muestra de sangre extraída un agente antiglicolítico y se demora la realización del análisis.

Desde el punto de vista de las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia⁵ también pueden surgir situaciones confusas. En primer lugar, con un umbral de glucemia de 60 mg/dl, aproximadamente, se produ-

ce una descarga del sistema nervioso autónomo y secreción de glucagón, catecolaminas, hormona del crecimiento y cortisol, lo que da lugar a la aparición de temblor, palpitaciones, ansiedad, hiperhidrosis, hambre y parestesias, complejo denominado clínica secundaria a estimulación neurógena. Si no revierte la hipoglucemia y prosigue el proceso, al llegar a 50 mg/dl, el déficit de glucosa en el cerebro produce irritabilidad, somnolencia, cefalea, incapacidad para concentrarse, fatiga, pérdida de conciencia, movimientos primitivos de succión, espasmos clónicos, espasmos tónicos, signo de Babinski, espasmos extensores, respiración superficial, bradicardia, miosis, hemiplejía, ausencia de respuesta pupilar a la luz, hipotermia, atonía, pudiendo llegar a la muerte, constituyendo todo ello la clínica secundaria a neuroglucopenia. En ocasiones se va produciendo el cortejo sintomático de una manera muy evidente y no hay dificultades para identificar el cuadro correctamente. Pero no siempre es así y puede ser difícil interpretar que la clínica sea sugestiva de hipoglucemia. En primer lugar, la serie de eventos descrita no sigue siempre estrictamente dicho orden, ya que existe una sensibilidad individual diferente e, incluso, en un mismo enfermo puede adoptar distinta clínica con el paso del tiempo. Otra complicación añadida es la posibilidad de que el paciente entre directamente en la fase de neuroglucopenia, sin reconocimiento de la fase de estimulación neurógena; esta circunstancia ocurre en diabéticos con neuropatía autonómica, en tratados con bloqueadores beta, se puede inducir por episodios previos de hipoglucemia, tanto en sanos como en diabéticos y también puede aparecer en pacientes con insulinoma⁶. También puede ocurrir que el enfermo haya ido progresando en la intensidad del proceso sin que nadie haya observado la evolución, y cuando el médico lo examina se encuentra en una fase avanzada de afectación neurológica, capaz de enmascarar totalmente el cuadro. Otro factor que puede modificar la clínica es la presencia de enfermedades subyacentes del sistema nervioso central⁷ o la edad avanzada, que hace que aparezcan déficits neurológicos, convulsiones o alteraciones mentales con niveles de glucemia bien tolerados por otros pacientes sin estos problemas. Por el contrario, se ha observado que en el ayuno muy prolongado se tolera la hipoglucemia gracias a que el elevado nivel de cuerpos cetónicos existentes en dicha situación sirven de combustible al cerebro⁸. Asimismo, en los diabéticos tipo 1 con mal control metabólico, el umbral para la clínica de hipoglucemia es más alto que en los no diabéticos⁹ y en los diabéticos con terapia intensiva, más bajo¹⁰. Como se acaba de exponer, la clínica de la hipoglucemia puede ser enormemente

Correspondencia: R. Albero Gamboa.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Miguel Servet.
Paseo Isabel la Católica, 1-3.
50009 Zaragoza.

Aceptado para su publicación el 28 de septiembre de 2000.

abigarrada, con gran variedad en la intensidad y en el tipo de manifestaciones, por lo que estamos obligados a valorar la posibilidad de hipoglucemia en muchos síndromes, ya que puede remedarlos: a) síndromes psiquiátricos (histeria, neurosis, astenia neurocirculatoria, síncope por hiperventilación, depresión endógena, esquizofrenia, demencia presenil y demencia senil); b) endocrinopatías (hipoparatiroidismo, tirotoxicosis, feocromocitoma); c) intoxicaciones (alcoholismo agudo, barbitúricos, morfina, monóxido de carbón, uremia); d) síndromes neurológicos (gran mal, pequeño mal, narcolepsia, tumor cerebral, meningitis, jaqueca, insuficiencia carotídea, hemiplejía, neuropatía periférica, coma), y e) síndromes circulatorios (ángor, ataques vasovagales, síncope del seno carotídeo, hipotensión ortostática, síndrome de Stokes-Adams). En nuestra experiencia constan diagnósticos de hipoglucemias, de diferentes etiologías, en varios casos con clínica de hemiplejía, con diagnóstico y tratamiento de epilepsia, etiquetados de intoxicación etílica, de drogadicción o de diferentes cuadros psiquiátricos. Estas consideraciones no deben llevar a diagnosticar en exceso y erróneamente la hipoglucemia, atribuyéndole la causa de cualquier síndrome de los enumerados más arriba, a pesar de que ha trascendido al público, sobre todo en América, la «frecuencia e importancia de la hipoglucemia» como responsable de multitud de problemas cotidianos como ansiedad, cansancio, cefaleas, palpitaciones, pérdida de potencia sexual, etc., situación que ha sido denominada síndrome de *no hipoglucemia*, en el que incluso por un efecto placebo se obtiene mejoría con ingestión de azúcar, pero sin que se confirme previamente la existencia de hipoglucemia bioquímica¹¹.

Si tras la sospecha clínica se comprueba bioquímicamente la existencia de hipoglucemia, según los criterios expuestos más arriba, está hecho el diagnóstico sindrómico de hipoglucemia, pero el siguiente paso es adscribirlo a su causa, es decir, hay que realizar el *diagnóstico etiológico, que constituye la fase final del diagnóstico diferencial*. Ha habido múltiples intentos de clasificación de las hipoglucemias, pero se han ido desechando por plantear inexactitudes o dificultades de interpretación. Así ha ocurrido con la clasificación fisiopatológica, que distinguía entre hipoglucemias por aporte disminuido o por consumo aumentado, con la clasificación de hipoglucemia por hiperinsulinismo o hipoinsulinismo y con la más utilizada hasta hace poco, la clasificación clínica en hipoglucemia de ayuno e hipoglucemia reactiva. En este último modelo se le daba una importancia excesiva a la hipoglucemia reactiva, basada en la prueba de sobrecarga oral de glucosa larga, durante cinco horas, que se ha demostrado poco reproducible e inexacta. En la actualidad debemos seguir la clasificación clínica propuesta por Service¹², que divide las hipoglucemias en dos grandes grupos: a) pacientes que aparentan estar sanos; b) pacientes con apariencia de enfermedad (tabla 1).

Las características de las hipoglucemias de estos dos grupos son claramente diferentes⁴. En los pacientes

TABLA 1
Clasificación clínica de las hipoglucemias

Pacientes con apariencia de salud

- a) Sin enfermedad
 - a.1. Drogas
 - Alcohol
 - Salicilatos
 - Quinina
 - Haloperidol
 - a.2. Insulinoma
 - a.3. Nesidioblastosis/ hiperplasia de los islotes
 - Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente en la infancia
 - Síndrome de hipoglucemia pancreatogénica, no insulinoma (NIPHS)
 - a.4. Hipoglucemia facticia por insulina o sulfonilureas
 - a.5. Ejercicio intenso
 - a.6. Hipoglucemia cetósica
- b) Enfermedad coexistente compensada
 - b.1. Fármacos
 - Error de administración
 - Disopiramida
 - Bloqueadores beta
 - Fármacos con grupos sulfidrilo o tiol con síndrome autoinmune a la insulina
 - Ingestión de hipoglicina (fruto verde del akee) y malnutrición

Pacientes con apariencia de enfermedad

- a) Fármacos
 - a.1. Pentamicina y neumonía por pneumocistis
 - a.2. Trimetoprim más sulfametoxazol y fallo renal
 - a.3. Propoxifeno y fallo renal
 - a.4. Quinina y malaria cerebral
 - a.5. Quinina y malaria
 - a.6. Salicatos tópicos y fallo renal
- b) Enfermedad predisponente
 - b.1. Niño pequeño para la edad gestacional
 - b.2. Síndrome de Beckwith-Wiedemann
 - b.3. Eritroblastosis fetal
 - b.4. Hijo de madre diabética
 - b.5. Enfermedad de almacenamiento del glucógeno
 - b.6. Defecto del metabolismo de los aminoácidos y de los ácidos grasos
 - b.7. Síndrome de Reye
 - b.8. Enfermedad cardíaca congénita cianótica
 - b.9. Hipopituitarismo
 - b.10. Deficiencia aislada de GH
 - b.11. Deficiencia aislada de ACTH
 - b.12. Enfermedad de Addison
 - b.13. Galactosemia
 - b.14. Intolerancia hereditaria a la fructosa
 - b.15. Deficiencia de carnitina
 - b.16. Transportador tipo 1 defectuoso en el cerebro
 - b.17. Enfermedad hepática adquirida grave
 - b.18. Tumor grande no beta
 - b.19. Sepsis
 - b.20. Fallo renal
 - b.21. Insuficiencia cardíaca congestiva
 - b.22. Acidosis láctica
 - b.23. Ayuno
 - b.24. Anorexia nerviosa
 - b.25. Tras exéresis de feocromocitoma
 - b.26. Hipoglucemia por anticuerpos antirreceptor de insulina
- c) Paciente hospitalizado
 - c.1. Enfermedad predisponente a la hipoglucemia
 - c.2. Nutrición parenteral total y terapia insulínica
 - c.3. Interferencia de quelantes con absorción de glucocorticoides
 - c.4. Shock

GH: hormona de crecimiento; ACTH: hormona adrenocorticotrófica. Tomada de Service FJ¹².

con apariencia de enfermedad hay una larga lista de procesos y de fármacos¹³ que producen hipoglucemia

mia y, además, en los enfermos hospitalizados se puede producir iatrogenia. Una adecuada historia clínica y exploración deben encasillar al enfermo en alguna de esas categorías, sin que se requiera una investigación posterior de la hipoglucemia, suficientemente explicada por el contexto general del enfermo, cuando está correctamente diagnosticado. Por el contrario, en los pacientes con apariencia de salud, se impone una investigación clínica (fig. 1) en busca de posible ingestión de alcohol o de fármacos, hay que descartar insulinoma, hiperplasia o nesidioblastosis pancreática, síndrome de hipoglucemia pancreatogena no insulinoma (NIPHS), hipoglucemia facticia

por insulina o sulfonilureas, ejercicio intenso e hipoglucemia cetósica. De una manera general, en estos casos, se debe determinar glucemia, insulinemia, péptido C y sulfonilureas en el momento de la supuesta crisis hipoglucémica. Si durante el estudio no aparecen episodios de forma espontánea, se tiene que realizar una valoración programada que puede incluir una prueba de ayuno de 72 horas con estímulo con glucagón a su finalización, prueba de supresión del péptido en comida mixta y determinación de anticuerpos antiinsulina. En el ayuno prolongado se da por finalizada la prueba, en el caso de que sólo se quiera evaluar la posibilidad de hiperinsulinismo, al haber

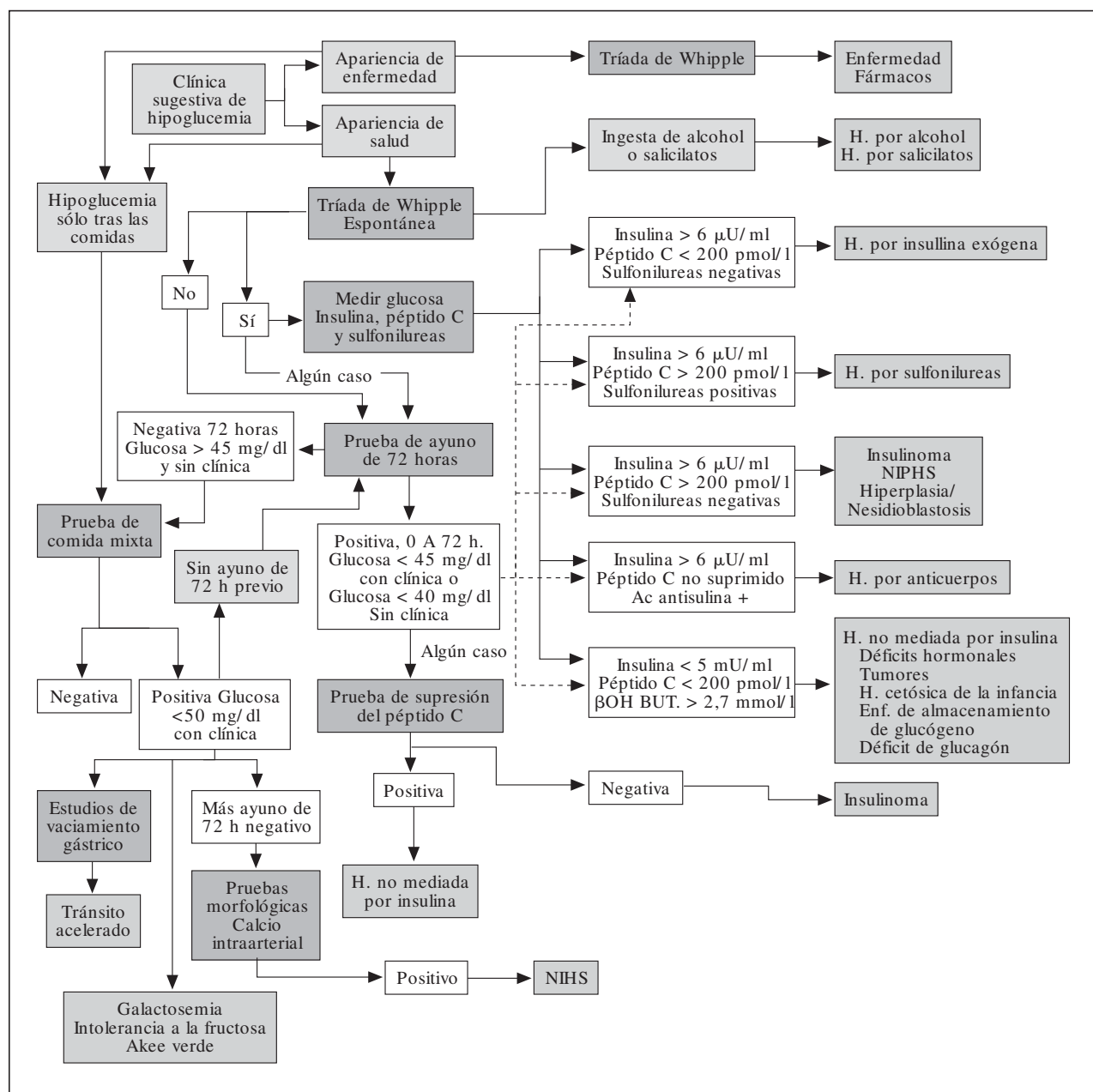


Fig 1. Protocolo diagnóstico de las hipoglucemias. Azul: situaciones clínicas; verde: pruebas o estudios; amarillo: resultados; rosa: diagnósticos. NIPHS: síndrome de hipoglucemia pancreatogena, no insulinoma.

constancia previa de episodios de hipoglucemia, con 55 mg/dl, nivel más que suficiente para ofrecer hiperinsulinemia inapropiadamente alta, si es que la hay, ya que su inhibición fisiológica comienza con glucemias del orden de 76 a 72 mg/dl; si se realiza para provocar hipoglucemia, sin episodios anteriores observados, o tras una comida mixta con resultado positivo (en este último caso cabe la posibilidad de insulinoma), se interrumpe con glucemia de 45 mg/dl y clínica o con 40 mg/dl sin clínica, en caso contrario se prolonga hasta las 72 horas. Para interpretar si la hipoglucemia se debe a hiperinsulinismo ya no se emplean ni el índice corregido de Turner ni el índice insulina/glucosa; es de más valor el nivel absoluto de insulinemia; usando un radioinmunoanálisis con sensibilidad de 5 µU/ml, las personas sanas o con hipoglucemia no mediada por insulina presentan, con niveles de glucemia de 50 mg/dl o menos, insulinemias de 5 µU/ml o menos; por el contrario, insulinemias de 6 µU/ml o superiores son compatibles con hipoglucemia por hiperinsulinismo. A continuación de esta prueba de ayuno se puede administrar 1 mg intravenoso de glucagón; si la hipoglucemia es debida a hiperinsulinismo la glucemia se incrementa en 25 mg/dl o más debido a la existencia de reservas de glucógeno hepático, circunstancia que no ocurre en las hipoglucemias no mediadas por insulina.

Como conclusión, podemos recordar que la hipoglucemia no es una enfermedad sino una manifestación secundaria a múltiples procesos. Su presentación clínica puede ser engañosa, por lo que hay que tener la mente abierta para sospecharla en multitud de cuadros clínicos. Recientemente se han introducido nuevas clasificaciones clínicas, así como nuevos criterios bioquímicos que facilitan su diagnóstico. Pero tampo-

co debemos perder de vista el hecho de que las hipoglucemias más frecuentes se dan en diabéticos en tratamiento con insulina o con sulfonilureas, de las que la glibenclamida ocupa el primer lugar¹⁴ y que en la población no diabética el alcohol es el responsable más frecuente, y a considerable distancia aparecen otras causas como sepsis, cáncer terminal, hipocorticismo, hepatopatías, insulinoma, etc., por lo que en ocasiones el diagnóstico puede ser bastante obvio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shamon H. Hypoglycemia. En: Felig P, ed. *Endocrinology and metabolism*. Nueva York: MacGraw-Hill Inc, 1995; 1:251-1.269.
2. Virally ML, Guillausseau BJ. Hypoglycemia in adults. *Diabetes Metab* 1999; 25:477-490.
3. Bolli GB, Fanelli CG. Physiology of glucose counterregulation to hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28 (3):467-493.
4. Service FJ. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28 (3):519-532.
5. Cryer PE. Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28 (3):495-500.
6. Davis MR, Shamon H. Deficient counterregulatory hormone responses during hypoglycemia in a patient with insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:788-792.
7. Marks V, Rose FC. *Hypoglycemia*. Oxford: Ed. Oxford Blackwell, 1981.
8. Owen OE, Morgan AO, Kemp HG, Sullivan JM, Herrera MG, Cahill GF. Brain metabolism during fasting. *J Clin Invest* 1967; 46:1.589-1.596.
9. Boyle P, Schwartz NS, Shah E, Cluter WE, Cryer PE. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl Med* 1988; 318: 1.487-1.493.
10. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1998; 37:901-906.
11. Cahill GF, Soeldner JS. A non-editorial on non-hypoglycemia. *N Engl J Med* 1974; 291:905-906.
12. Service FJ. Classification of hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28 (3):501-517.
13. Marks V, Teale JD. Drug-induced hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28 (3):555-577.
14. Van Staa T, Abenhaim L, Monette J. Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas. *J Clin Epidemiol* 1997; 50 (6):735-741.