

T. Durá Travé\*, M. Moya Benavent\*\*

*An Esp Pediatr 1999;51:77-80.*

### Hipoglucemia recurrente postprandial. ¿Hipoglucemia reactiva en la infancia? Utilidad de la acarbosa

#### Introducción

El mantenimiento de unos niveles de glucemia que permitan un aporte energético continuo a los tejidos gluco-dependientes, especialmente al sistema nervioso central, requiere de un complejo sistema metabólico y hormonal; siendo imprescindible la integridad funcional de todos aquellos mecanismos enzimáticos de la glucogenólisis, neoglucogénesis, lipólisis y oxidación de los ácidos grasos, así como de las hormonas relacionadas con la homeostasis de la glucemia<sup>(1)</sup>.

La hipoglucemia, salvo en el período neonatal, es una situación poco frecuente en la edad pediátrica, cuyo diagnóstico etiológico precisa de una metódica evaluación y, en muchas ocasiones, de un alto grado de suspicacia<sup>(2,3)</sup>. Generalmente, se debe bien a una carencia de sustratos, bien a un excesivo consumo periférico de glucosa, bien a carencias hormonales contrarreguladoras, o bien a alteraciones enzimáticas del metabolismo de la glucosa, lípidos o aminoácidos, siendo excepcional la hipoglucemia funcional reactiva o postprandial en la edad pediátrica<sup>(2,4)</sup>.

La hipoglucemia reactiva se ha descrito preferentemente en adultos, siendo una entidad nosológica muy controvertida<sup>(5,6)</sup> que se ha relacionado con una labilidad beta-adrenérgica exacerbada<sup>(7)</sup> o con una falta de respuesta contrarreguladora, especialmente de glucagón<sup>(8)</sup>.

Se presenta un paciente, en edad escolar, con hipoglucemias recurrentes postprandiales de larga evolución, analizándose la metodología diagnóstica y tratamiento.

#### Caso clínico

Niño remitido a la edad de 5,6 años por presentar -desde siempre- crisis súbitas de sudoración profusa con temblores, palidez y confusión, de las que se recuperaba instantáneamente con la ingestión de líquidos azucarados. Estas crisis no guardaban relación con períodos de ayuno cortos o prolongados, sino más bien se presentaban por las tardes tras una merienda habitual; y últimamente se estaban presentando casi todas las tardes de los sábados tras una copiosa merienda. No referían ninguna otra sintomatología coadyuvante y/o intercrítica. La madre le ofre-

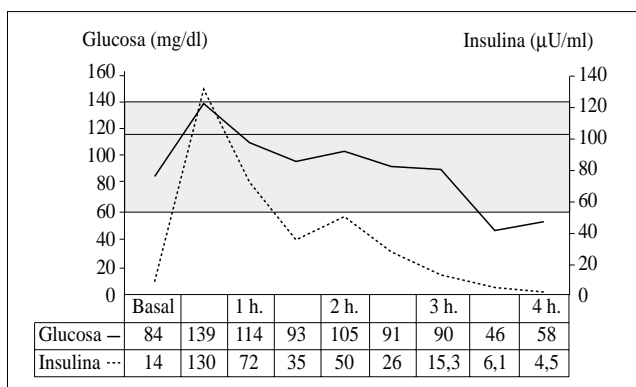
cía asiduamente alimentos y/o líquidos azucarados ante el temor de nuevas crisis, que el niño tomaba y toleraba bien. Antecedentes familiares: padres y hermano sanos. Abuelo materno fallecido por cetoacidosis diabética. Antecedentes personales: embarazo y parto normales. Pesó al nacer 3.600 g. Desarrollo psicomotor normal. Alimentación (lactancia materna, artificial y beikost) sin intolerancias. A los 2-3 años de edad precisó ingreso hospitalario por episodios de pérdida de conciencia, sin diagnóstico concluyente. Escolaridad normal con buen rendimiento. Exploración física: talla: 120 cm (P90-97). Peso: 30,6 kg. (>P97). IMC%: 131 (VN: 90-110). TA: 100/50 mm Hg. Buen aspecto general. Atento y reactivo. Auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen normal, sin visceromegalias. Locomotor y raquis normal. Sistema nervioso normal. Genitales masculinos normales. Exámenes complementarios: EEG y ECG normales. Se confirmaron las hipoglucemias en varias crisis mediante tiras reactivas (low). En condiciones basales (12 horas de ayuno), CK, AST, ALT, GGT y LDH eran normales, cociente insulina/glucosa (I/G): 0,16 (V.N.: < 0,3), ácido úrico: 2,98 mg/dl, triglicéridos: 60 mg/dl, lactato: 0,6 mmol/L (V.N.: 0,5-2,2), beta-hidroxibutirato: 0,3 mg/dl (V.N. < 3,1), amonio: 15,0 µmol/L (V.N.: 11-35), aminograma normal, IGF-1: 234,0 ng/ml (V.N.: 100-350), FT4: 1,3 ng/dl (V.N.: 0,8-2,0), TSH: 2,2 µU/ml (V.N.: < 5,0), prolactina: 8,6 ng/ml (V.N.: 2-20), cortisol (a.m.): 30 µg/ml (V.N.: 6-30) y ACTH (a.m.): 20,3 pg/ml (V.N.: < 50). Al paciente se le mantuvo en ayunas durante un periodo prolongado (test de ayuno) que toleró muy bien, sin presentar hipoglucemias (control mediante tiras reactivas); a las 20 horas de ayuno se determinaron glucosa: 84 mg/dl, insulina: 8,0 mU/ml (V.N.: 5-15), péptido-C: 0,9 ng/ml (V.N.: 0,5-2,0) y beta-hidroxibutirato: 3,6 mg/dl. Test de glucagón (glucosa), (b) 90, (5') 92, (15') 116, (30') 114, (45') 88, y (60') 73 mg/dl. Test de Glucagón (insulina): (b) 10,0, (5') 93,4, (15') 33,8, (30') 15,6, (45') 8,6, y (60') 5,8 µU/ml. Test de Hipoglucemia Insulínica: respuesta de ACTH (96,5 pg/ml), cortisol (28,9 µg/dl) y GH (16,4 ng/ml) normales. Ecografía y TAC abdominal normales. TAC craneal (hipotálamo-hipófisis) normal. Test de tolerancia oral de glucosa prolongada (TTOG) (Fig. 1): a las 3-4 horas presentó una hipoglucemia (46 mg/dl) sintomática (sudoración, palidez, temblores, malestar general, etc.), determinándose en ese momento insulina (6,1 µU/ml), triglicéridos (39 mg/dl), lactato (0,3 mmol/L), beta-hidroxibutirato (0,6 mg/dl), cortisol (17,5 mcg/dl) y GH (12,7 ng/ml). Ac-antiinsulina (AAI) y anticuerpos antiislotos

Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra\*. Universidad Miguel Hernández. Elche\*\*.

Correspondencia: T. Durá. Av. Pío XII, 10 -8°C. 31008 Pamplona (Navarra)

Recibido: Diciembre 1998

Aceptado: Abril 1999



**Figura 1.** Hipoglucemia (46 mg/dl) en el test de tolerancia oral a la glucosa prolongado.

(ICA) negativos. **Evolución:** se prescribió dieta fraccionada sin azúcares refinados, disminuyendo significativamente la frecuencia de las crisis a una o dos al trimestre. Posteriormente (a los 2,5 años de evolución) se añadió acarbosa (50 mg, en las principales comidas), y en los últimos 12 meses tan solo ha tenido dos nuevas crisis (sudoración profunda y somnolencia, sin movimientos anormales) tras la merienda de dos sábados en una hamburguesería con recuperación inmediata con la ingesta de miel o zumos edulcorados. Actualmente el paciente tienen 8.9 años, su crecimiento es normal (Talla: 141,5 cm, SDS: +1,4) y su rendimiento escolar excelente; siendo su analítica basal normal (AST: 26,8 U/L, ALT: 19,8 U/L, GGT: 11,7 U/L, CK: 78 U/L, lactato: 0,5 mmol/L, amonio: 7 µmol/L, cociente I/G: 0,14, ACTH: 17,5 pg/ml, cortisol: 16 µg/dl, PRL: 7,2 ng/ml). ICA y AAI negativos.

## Discusión

Los datos anamnésticos (sintomatología adrenérgica y recuperación inmediata con la administración de líquidos azucarados), hicieron sospechar que se tratara de crisis hipoglucémicas recurrentes postprandiales, lo que se confirmó mediante la utilización de tiras reactivas proporcionadas a la familia bajo la complicidad y/o vigilancia de una enfermera pediátrica cuya vivienda era contigua a la del paciente. La totalidad de las crisis habían tenido lugar en situación postprandial, e incluso parecían más previsibles cuando la ingesta era relativamente más copiosa, lo que hacía pensar en la posibilidad de que más bien se tratara de una alteración reactiva y/o funcional en contraposición con las hipoglucemias preprandiales que suelen corresponder a enfermedades orgánicas, y que se manifiestan primordialmente por síntomas neuroglicopénicos<sup>(6,9)</sup>.

Al confirmarse las hipoglucemias se pretendió determinar en plena crisis la insulinemia y hormonas contrarreguladoras (cortisol y hormona de crecimiento), así como los principales sustratos de las diferentes vías metabólicas implicadas en la homeostasis de la glucosa, tales como ácido láctico, ácido úrico, alanina, amonio, beta-hidroxiacetato y ácidos grasos libres. Habitualmente es difícil (en este caso no fue posible) llegar a

determinar estos parámetros en la situación ideal de hipoglucemia espontánea, y entonces cabe someter al paciente a un ayuno prolongado, para provocar y/o facilitar la aparición de hipoglucemia y, de este modo, valorar la integridad de los mecanismos de regulación de la glucemia.

La intolerancia al ayuno o hipoglucemia cetogénica es una causa relativamente frecuente de hipoglucemia en la edad preescolar, como consecuencia de una carencia de sustratos energéticos. Se trata de episodios recurrentes que suelen darse en pacientes, entre 2 y 7 años, con escasa masa muscular, tras un período de ayuno (entre 8-12 horas), generalmente, condicionado por una infección intercurrente de las vías aéreas. No parece que los episodios hipoglucémicos recurrentes del paciente pudieran deberse a esta causa, ya que sus parámetros nutricionales eran óptimos, toleraba perfectamente una situación de ayuno prolongado y sus crisis hipoglucémicas eran postprandiales.

La hipoglucemia puede ser una de las primeras manifestaciones clínicas de diversas enfermedades metabólicas. Se han descrito diversos trastornos del metabolismo de los aminoácidos, especialmente de los ramificados (acidemias orgánicas, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, etc.) que pueden cursar con hipoglucemias, aunque en todos ellos existe un grave deterioro hepático y/o neurológico y, generalmente, un aminograma alterado. Los trastornos en el transporte y beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos también pueden dar lugar a hipoglucemias que se acompañan de hiperamonemia, acidosis láctica, hipocetosis e hipertrigliceridemia, con afectación hepática y neurológica progresivas. Las glucogenosis constituyen un conjunto de enfermedades en las que existe una alteración en la degradación del glucógeno, siendo la hipoglucemia (en los tipos I, III, VI y IX) una de las principales manifestaciones clínicas, incluso desde el período neonatal inmediato. En la glucogenosis tipo I (déficit de glucosa-6-fosfatasa) la hipoglucemia suele aparecer ante mínimos períodos de ayuno (entre 1 y 4 horas) con hipertrigliceridemia, hiperuricemia, acidosis láctica y cetosis; mientras que en los tipos III, VI y IX, las crisis hipoglucémicas aparecen tras un período de ayuno más prolongado (entre 8 y 12 horas), sin hiperlactacidemia ni hiperuricemia; las glucogenosis cursan con hepatomegalia progresiva y, en menor grado, con afectación muscular y cardíaca. En la deficiencia de fructosa 1,6-difosfatasa la neoglucogénesis es imposible, dando lugar a hipoglucemias con aumento de la síntesis de lactato, piruvato, alanina y cuerpos cetónicos, activándose la degradación de los nucleótidos (hiperuricemia); caracterizándose por la aparición -en los primeros días o meses de vida- de hipotonía, coma, hiperventilación, apneas, etc., siendo la acidosis láctica, la hiperuricemia y la cetonemia los datos básicos para su sospecha diagnóstica. Por último, la deficiencia de galactosa-1-fosfato uridil transferasa (galactosemia) o de fructosa-1-fosfato aldolasa (intolerancia a la fructosa), también dan lugar a hipoglucemias, pero se caracterizan por cuadros clínicos muy severos a partir de la ingesta de lactosa o fructosa, respectivamente<sup>(1,4)</sup>. Obviamente, las características clínicas (crecimiento, desarrollo y rendimiento escolar normales, etc.) y ana-

líticas del paciente, permitieron descartar cualquiera de los defectos metabólicos referidos como causa de las crisis hipoglucémicas.

El hiperinsulinismo es la causa más frecuente de hipoglucemias persistentes durante el primer año de vida, siendo la nesidioblastosis la patología más común<sup>(10)</sup>. En cambio, en el niño más mayor y el adolescente el hiperinsulinismo puede deberse a adenomas pancreáticos, las hipoglucemias suelen ser más esporádicas, y muchas veces se hace necesario recurrir a un test de ayuno para objetivarlas. En estos casos, la hipoglucemia suele aparecer precozmente, generalmente a partir de las primeras horas de ayuno, siendo el cociente insulina/glucemia superior a 0,3<sup>(2)</sup>. En este paciente, además de una buena tolerancia al ayuno, las técnicas de imagen (ecografía y TAC abdominales) fueron normales y el cociente insulina/glucemia ha sido siempre inferior a 0,3.

Las denominadas hormonas contrarreguladoras son segregadas durante la fase de ayuno y protegen del riesgo de hipoglucemia. Aunque es una patología poco frecuente en la infancia, la hipoglucemia podría ser el primer síntoma clínico de un panhipopituitarismo o insuficiencia suprarrenal<sup>(4,11)</sup>. No obstante, las respuestas de ACTH-cortisol y GH, tanto a la hipoglucemia insulínica, como a la hipoglucemia espontánea (test de tolerancia oral a la glucosa), permitieron descartar una deficiencia de estas hormonas.

Una vez descartadas toda una serie de enfermedades metabólicas y hormonales que, generalmente, son la causa de las hipoglucemias recurrentes en la edad pediátrica; dadas las características clínicas del paciente (crecimiento y desarrollo normales, rendimiento escolar excelente, etc.) y la presentación exclusivamente postprandial, especialmente cuando la ingesta era copiosa, se planteó la posibilidad de que se tratara -a pesar de su excepcionalidad en la infancia- de hipoglucemias funcionales reactivas<sup>(2,12)</sup>. La hipoglucemia funcional reactiva, descrita casi exclusivamente en el adulto, suele presentarse después de la ingesta de alimentos y para su diagnóstico clásicamente se ha utilizado el TTOG prolongado, aunque actualmente se tiende a utilizar el test del desayuno hiperglucémico, ya que resulta más específico como prueba diagnóstica de la hipoglucemia funcional<sup>(13)</sup>. Diferentes autores han llegado a considerar que podría tratarse de pacientes con una gran labilidad adrenérgica y/o emocional, ya que en muchas ocasiones no se llegan a objetivar cifras bajas de glucemia coincidiendo con la sintomatología<sup>(7,14)</sup>; sin embargo, la confirmación de hipoglucemias con tiras reactivas en el propio domicilio del paciente y la hipoglucemia sintomática detectada a las 3-4 horas de la sobrecarga oral de glucosa, confirmarían la hipoglucemia funcional reactiva, lo que, junto a la evidencia de unos valores de insulina plasmáticos superiores a 100 mU/ml, tanto en el TTOG, como en el de glucagón, apoyarían la idea de que en estos pacientes existiría una secreción exagerada de insulina ante determinados estímulos<sup>(15)</sup>. También el síndrome hipoglucémico funcional reactivo se ha relacionado con la existencia de anticuerpos antiinsulina, cuyo mecanismo patogénico se explicaría bien por una disociación espontánea de la insulina unida a los anticuerpos, o bien porque éstos prolon-

gasen la vida media de la insulina en el plasma<sup>(16,17)</sup>. Se ha descrito un síndrome hipoglucémico funcional reactivo con alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus insulino dependiente en sujetos con anticuerpos antiisletos pancreáticos positivos<sup>(18)</sup>; no obstante, la negatividad de los AAI e ICA en el paciente descarta ambas entidades como causa del síndrome hipoglucémico.

El tratamiento de la hipoglucemia recurrente postprandial es dietético, básicamente se trata de evitar comidas con abundantes hidratos de carbono y/o azúcares refinados e incrementar la fibra en la dieta; de hecho, con estas simples medidas dietéticas los pacientes suelen experimentar una mejoría en la frecuencia de crisis hipoglucémicas, tal y como ocurrió en este paciente. No obstante, fue la administración de la acarbosa lo que contribuyó a que la vida del paciente y su familia se normalizaran significativamente<sup>(19,20)</sup>. La acarbosa inhibe las alfa-glucosidasas de la mucosa intestinal retrasando la digestión hidrocarbonada y, por tanto, disminuyendo la glucemia e insulinemia postprandial; siendo muy utilizada en pacientes diabéticos adultos, junto al tratamiento dietético y medicamentoso. Aunque se han descrito efectos secundarios gastrointestinales (diarrea, flatulencia, etc.), e incluso un aumento reversible de transaminasas, suele tolerarse muy bien<sup>(21)</sup>, tal y como ocurrió con el paciente que ya lleva un período relativamente prolongado sin molestias clínicas y controles analíticos normales.

En suma, aunque la hipoglucemia reactiva es una posibilidad etiológica excepcional de hipoglucemia recurrente en la infancia, convendría que los pediatras y/o endocrinólogos la tuvieran presente, sobre todo en aquellos pacientes con hipoglucemias postprandiales; siendo la utilización de la acarbosa muy positiva, ya que al disminuir las fluctuaciones postprandiales de glucemia e insulina contribuye significativamente a la mejoría sintomática de la enfermedad.

## Bibliografía

- 1 Howell RP, Williams JC. The glycogen storage diseases. En: The metabolic basis of inherited disease. Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS. Mc Graw-Hill Book Company. 5ª ed. 1983.
- 2 Haymond MW. Hypoglycemia in infants and children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; **18**:211-252.
- 3 Morris AAM, Thekekara A, Calyton PT, Leonard JV, Grenn AA. Evaluation of fasts for investigation of hypoglycaemia or suspected metabolic disease. *Arch Dis Child* 1996; **75**:115-119.
- 4 Gussinyé M, Torán N, Carrascosa A. Hipoglucemia. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica y del Adolescente. Argente J. y cols. EDIMSA. Madrid. 1995. pp 927-942.
- 5 Hofeldt FD. Reactive hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; **18**:185-201.
- 6 Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 1995; **332**:1144-1152.
- 7 Berlin I, Grimaldi A, Landalult C, Cesselin F, Ouech AJ. Suspected postprandial hypoglycemia is associated with beta-adrenergic hypersensitivity and emotional distress. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; **79**:1428-1433.
- 8 Leonetti F, Morviducci L, Giacari A, et al. Tamburrano G. Idiopathic reactive hypoglycemia: a roles for glucagon?. *J Endocrinol Invest* 1992;

- 15:273-278.
- 9 Lehmann R, Spinass GA. Assessment of hypoglycemia. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; **124**:1155-1161.
  - 10 Martín G, Rey del Castillo C, González I, y cols. Hiperinsulinismo en la infancia. Revisión de 23 casos. *An Esp Ped* 1994; **40**:29-34.
  - 11 Velasco R, Pavía C, Valls C, Pueyo MJ. Enfermedad de Addison en la infancia: nuestra experiencia. *Acta Ped Esp* 1995; **53**:8-10.
  - 12 Hofeldt FD. Reactive hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; **18**:185-201.
  - 13 Brun JF, Fedou C, Bouix O, Raynaud E, Orsetti A. Evaluation of a standardized hyperglucidic breakfast test in postprandial reactive hypoglycaemia. *Diabetologia* 1995; **38**:494-501.
  - 14 Service FJ. Hypoglycemia and the postprandial syndrome. *New Engl J Med* 1989; **23**:1472-1474.
  - 15 Owada K, Wasada T, Miyazono Y, et al. Highly increased insulin secretion in a patient with postprandial hypoglycemia: role of glucagon-like peptide -1(7-36) amide. *Endocr J* 1995; **42**:147-151.
  - 16 Discher T, Seipke G, Friedman E, Velcovsky HG, Federlin K. Recurrent hypoglycemia in the insulin autoimmune syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 1990; **115**:1955-1959.
  - 17 Burh HB, Clement S, Sokol MS, Landry F. Reactive hypoglycemic coma due to insulin autoimmune syndrome: case report and literature review. *Am J Med* 1992; **92**:681-685.
  - 18 Cabrera-Rode E, Molina G, Díaz-Horta O, et al. Anticuerpos antiislotos pancreáticos (ICA) y antiinsulina (AAI) en el síndrome hipoglucémico funcional reactivo. *Av Diabetol* 1996; **12**:38-47.
  - 19 Lefebvre PJ, Scheen AJ. The use of acarbose in the prevention and treatment of hypoglycaemia. *Eur J Clin Invest* 1994; **24**(Suppl 3):40-44.
  - 20 Richard JL, Rodier M, Monnier MI, et al. Effect of acarbose on glucose and insulin response to sucrose load in reactive hypoglycemia. *Diabet Metab* 1988; **14**:114-118.
  - 21 Zurro J, Ergueta P, Fernández y cols. Estudio de la tolerancia digestiva a la acarbosa en 202 pacientes con DM tipo II. *Av Diabetol* 1997; **13**:116-119.