

Hipoglicemia en neonatos, lactantes y niños: enfoque diagnóstico

Hypoglycemia in newborns, infants, and children: Diagnostic approach

Francisco J. Barón-Torres MD¹,
Rafael A. Rodríguez-Díaz Bact²

Resumen: *la hipoglicemia es el signo de presentación de una gran lista de desórdenes, entre los cuales se incluyen formas transitorias y permanentes causadas por trastornos metabólicos o endocrinos. La glucosa es el principal sustrato metabólico del cerebro humano y a concentraciones sanguíneas por debajo de 36 mg/dL su utilización cerebral supera el transporte hacia el interior de las células neuronales, por lo que el cerebro se queda sin el suministro suficiente de esta. La disminución progresiva de la glicemia genera una secuencia de respuestas fisiológicas típicas, las cuales se encuentran totalmente activas cuando la glicemia cae por debajo de 50 mg/dL. El análisis de estos cambios es el fundamento principal del enfoque diagnóstico de la hipoglicemia. Tradicionalmente la definición de hipoglicemia se basa en la triada de Whipple, la cual no aplica en lactantes y recién nacidos, quienes no pueden comunicar adecuadamente sus síntomas. De esta manera, el enfoque diagnóstico para establecer las causas de la hipoglicemia requiere la conjunción de datos obtenidos de la historia clínica, el examen físico y los hallazgos de laboratorio, específicamente, las respuestas hormonales y de sustratos que ocurren durante la adaptación al ayuno y que se analizan mediante la toma de una muestra crítica.*

Palabras clave: *glucemia, hipoglucemia, preescolar, lactante, neonato.*

Abstract: *Hypoglycemia is a presenting sign of a large list of disorders, which*

¹ Médico, especialista en Pediatría. Residente en Endocrinología Pediátrica, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Correo electrónico: fjavier732@yahoo.es

² Bacteriólogo, Hospital Local Ismael Roldán Valencia. Quibdó, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses
Medicina & Laboratorio 2016; 22: 311-326

Módulo 1 (La Clínica y el Laboratorio), número 117. Editora Médica Colombiana S.A. 2016®
Recibido el 06 de julio de 2016; aceptado el 12 de agosto de 2016

includes transient and permanent forms due to metabolic or endocrine disorders. Glucose is the principal metabolic fuel of the human brain. Brain glucose consumption will outstrip glucose transport to the interior of the neuronal cells at plasma glucose concentration below 36 mg/dL. At this time, neuronal cells will stay without sufficient glucose supply. A progressive decrease in glucose concentrations leads to sequential physiological responses, which will have fully engaged when blood glucose had fallen below 50 mg/dL. The analysis of these changes is the main basis of the diagnostic approach of hypoglycemia. Whipple's triad establishes the classic definition of hypoglycemia; however, not apply to infants and newborns who cannot communicate their symptoms adequately. A systematic diagnosis approach to establish the underlying causes of hypoglycemia requires a combination of clinical history data, physical examination and laboratory findings, specifically, hormonal and substrates responses analysis in a critical sample during fasting adaptation.

Key words: Blood glucose, hypoglycemia, preschool child, infant, neonate.

Barón-Torres FJ, Rodríguez-Díaz RA. Hipoglicemia en neonatos, lactantes y niños: enfoque diagnóstico. *Medicina & Laboratorio* 2016; 22: 311-326.

La hipoglicemia es una emergencia médica que de no ser tratada adecuadamente puede generar consecuencias catastróficas tales como convulsiones, daño cerebral permanente e incluso la muerte [1]. Además, es el signo de presentación de una gran lista de desórdenes entre los que se incluyen formas transitorias y formas permanentes que pueden ser causadas por trastornos metabólicos o endocrinos (véase [tabla 1](#)). De esta manera, un buen enfoque diagnóstico permite establecer la causa y el tratamiento específico que evite las consecuencias de la recurrencia de la hipoglicemia [2].

En este manuscrito se presentan algunas estrategias diagnósticas orientadas a realizar un abordaje etiológico de la hipoglicemia que permita establecer decisiones de manejo y tratamiento adecuados. No obstante, antes de hablar de un enfoque diagnóstico es importante reconocer el papel central que desempeña la glucosa en el metabolismo corporal, como se revisará a continuación.

Metabolismo corporal de la glucosa

El metabolismo de la glucosa representa aproximadamente la mitad de las necesidades energéticas basales del organismo y es el principal sustrato metabólico del cerebro humano [3]. La entrada de glucosa al cerebro se realiza por un proceso de difusión facilitada mediado por proteínas transportadoras de glucosa (Gluts), de las cuales se han descrito 14 tipos en los diferentes tejidos dependientes de glucosa [4]. Todas ellas han sido identificadas en el tejido cerebral; sin embargo, Glut 1 y 3 son utilizados por el cerebro como sus transportadores principales [5,6].

Tabla 1. Causas de hipoglicemia**A. Desórdenes de exceso o acción de insulina**

1. Hipoglicemia hiperinsulinémica:
 - a. Hiperinsulinismo perinatal inducido por estrés
 - b. Hiperinsulinismo monogénico:
 - i. K-ATP hiperinsulinismo
 - ii. Hiperinsulinismo por glutamato deshidrogenasa
 - iii. Hiperinsulinismo por deficiencia de SCHAD (3-hidroxi-acil-coA deshidrogenasa de cadena corta)
 - iv. Hiperinsulinismo por GCK (glucoquinasa)
 - v. Hiperinsulinismo por HNF4 alfa (factor nuclear 4 alfa de hepatocito)
 - vi. Hiperinsulinismo por UCP2 (proteína desacoplante-2)
 - c. Síndrome de Beckwith-Wiedemann
 - d. Hipoglicemia hiperinsulinémica después de funduplicatura
2. Gen *AKT2*

B. Defectos de la respuesta contrarreguladora

1. Hipopituitarismo
2. Deficiencia congénita de ACTH (*TBX19*)

C. Defectos en la glucogenólisis y gluconeogénesis (glucogenosis tipo I (GSD-I))**D. Defectos en la oxidación de ácidos grasos (acil-CoA-deshidrogenasa de cadena media (MCAD))****E. Defectos de los transportadores de glucosa (deficiencia de GLUT1 y GLUT2)**

El transporte de glucosa al interior de la célula neuronal depende exclusivamente de la concentración sanguínea de la misma, no depende del sodio, la energía o la insulina. De esto resulta que, a concentraciones normales de glucosa en sangre (entre 70 mg/dL y 128 mg/dL) el cerebro y el líquido cefalorraquídeo mantienen unos niveles de glucosa que oscilan entre 14 mg/dL y 41 mg/dL. A concentraciones sanguíneas por debajo de 36 mg/dL la utilización cerebral de la glucosa supera el transporte hacia el interior de las células neuronales, quedando sin suministro suficiente de glucosa [7,8].

Respuesta fisiológica a la hipoglicemia

Para evitar la caída abrupta de los niveles de glicemia en condiciones fisiológicas y evitar el deterioro de las funciones vitales que dependen del metabolismo cerebral se cuenta con un mecanismo de defensa muy bien elaborado, constituido por el sistema nervioso autónomo y diversas hormonas que, actuando de manera integrada, aumentan la producción de glucosa mediante la inducción enzimática de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis (véase **figura 1**), a la vez que limitan su uso periférico para permitir que la poca glucosa disponible se encuentre a merced de los tejidos que dependen exclusivamente de ella [3,9].

Cuando bajo alguna condición patológica se disminuyen los niveles de glicemia se genera una secuencia típica de respuestas (véase **figura 2**): a) la secreción de insulina disminuye rápidamente conforme los niveles de glicemia caen entre 80 mg/dL y 85 mg/dL y, prácticamente, se suprime totalmente cuando las concentraciones de glucosa caen por debajo de 50 mg/dL, b) las hormonas hiperglicemian-

tes contrarreguladoras (glucagón, epinefrina, hormona de crecimiento y cortisol) empiezan a aumentar cuando la glicemia alcanza valores entre los 65 mg/dL y 70 mg/dL, c) cuando los niveles caen por debajo de 60 mg/dL la respuesta auditiva y visual se hace prolongada y d) cuando alcanza niveles inferiores que 50 mg/dL o 45 mg/dL comienza a haber deterioro de la función cerebral [10].

El cerebro tiene un requerimiento obligado de glucosa; sin embargo, puede utilizar también las cetonas y el lactato como fuentes de energía si las concentraciones de estas sustancias están lo suficientemente elevadas [11].

Hormona contrarreguladora	Glicogenólisis	Gluconeogénesis	Lipólisis	Cetogénesis
Insulina	Inhibe	Inhibe	Inhibe	Inhibe
Glucagón	Estimula	Estimula		Estimula
Cortisol		Estimula		
Hormona de crecimiento			Estimula	
Epinefrina	Estimula		Estimula	Estimula

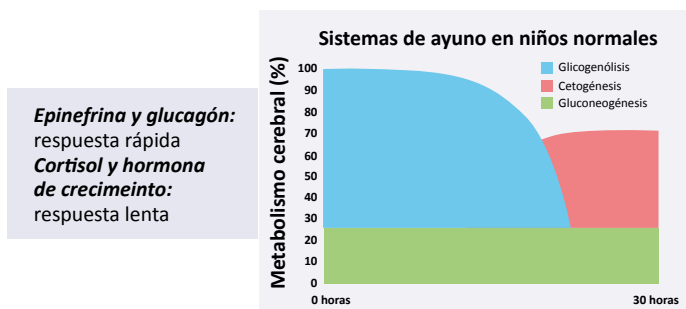


Figura 1. Principales respuestas de adaptación al ayuno por el sistema nervioso autónomo y cinco hormonas que regulan el metabolismo de la glucosa.

Hipoglicemia transicional

Durante la etapa fetal se estima que el 80% de la energía deriva de la glucosa. En este periodo no hay producción endógena; el aporte proviene en su totalidad del flujo sanguíneo materno por transferencia placentaria a través de un fenómeno de difusión facilitada mediado, principalmente, por Glut1 [12]. La interrupción abrupta de la transferencia placentaria hacia el feto en el momento del parto y el corte del cordón umbilical impone al recién nacido la necesidad de movilizar su glucosa endógena y hacer un ajuste de sus niveles de insulina de acuerdo a la concentración de glucosa sanguínea [13]. De igual manera, le exige realizar una transición desde un estado de exceso de glucosa y anabolismo, proveniente del flujo continuo de glucosa, a un estado alternante de exceso y déficit debido al inicio de la vía oral [14].

	Glicemia (mg/dL)	
Glicemia normal	70 - 100	100 Bien
Supresión secreción insulina	80 - 85	70 Cuidado
Aumento de secreción glucocágon y epinefrina	65 - 70	50 Peligro
Aumento de secreción hormona de crecimiento y cortisol	65 - 70	30
Prolongación de respuesta auditiva y visual	50 - 55	
Deterioro de la función cerebral	< 50	

Figura 2. Secuencia de respuestas fisiológicas a la hipoglicemia. Cuando disminuyen los niveles de glicemia se genera una secuencia típica de respuestas para mantener dentro de rangos normales las concentraciones sanguíneas de glucosa.

Esta transición es regulada por la interconurrencia de las hormonas y la inducción enzimática de los procesos metabólicos. Al momento del nacimiento la epinefrina y la norepinefrina aumentan entre 3 y 10 veces y son las responsables del cambio posterior en la proporción de los niveles de insulina y glucagón. Aproximadamente dos horas después del parto empiezan a aumentar las concentraciones de glucagón, las cuales se siguen incrementando durante las primeras 72 horas de vida. Los niveles de insulina, por su parte, disminuyen y se mantienen en los niveles basales durante varios días. Entre las 8 y las 12 horas después del parto empieza a establecerse la gluconeogénesis y a partir de las 12 horas de vida empieza la producción y utilización de los cuerpos cetónicos por parte del recién nacido [11,14].

Todos estos cambios mencionados conducen a que haya una caída fisiológica en los niveles de glicemia en los recién nacidos a una media de 56 mg/dL en las primeras dos horas de vida, lo cual se conoce como hipoglicemia transicional y, por definición, sucede solo en los recién nacidos normales. Esta hipoglicemia transitoria se debe diferenciar de la hipoglicemia permanente que sí tiene causas patológicas [13]. Conforme se establece la glucogenólisis y la gluconeogénesis los niveles de glicemia aumentan progresivamente a una media de 63 mg/dL.

Hipoglicemia neonatal

Como los niveles de glicemia habitualmente son bajos en los recién nacidos por la hipoglicemia transicional se hace difícil en este momento diferenciar cuáles neonatos tienen realmente una hipoglicemia patológica [15,16]. Se considera que están en riesgo de desarrollar hipoglicemia patológica los recién nacidos con antecedentes genéticos establecidos por el antecedente familiar de hipoglicemia congénita, los de tamaño aumentado para la edad gestacional, los nacidos con

retraso del crecimiento intrauterino y los prematuros, que en general traen pocas reservas de glucógeno al momento del nacimiento [15].

Los recién nacidos pequeños para la edad gestacional, además de la pobre reserva de glucógeno, presentan un hiperinsulinismo transitorio que les condiciona un riesgo de hipoglicemia [17,18]. Los hijos de madres diabéticas y los recién nacidos con cualquier tipo de estrés perinatal también pueden desarrollar hiperinsulinismo congénito y, por ende, un mayor riesgo de hipoglicemia patológica [11]. Estos neonatos deben ser monitorizados estrechamente de una forma apropiada para diagnosticar y tratar a los que presenten hipoglicemia por fuera del rango de la hipoglicemia transicional [19].

No se recomienda monitorizar a todos los recién nacidos, excepto aquellos que presenten signos y síntomas consistentes con hipoglicemia, los que no luzcan bien o los que presenten factores de riesgo. Los recién nacidos que estén sintomáticos o que no luzcan bien deben ser tratados cuando los niveles de glicemia estén por debajo de 50 mg/dL inicialmente con un bolo intravenoso de glucosa a una dosis de 200 mg/kg, seguido del inicio de una infusión que tenga un flujo metabólico de 4 mg/kg a 6 mg/kg minuto [11,15]. Los asintomáticos deben ser tratados si presentan glicemias menores de 30 mg/dL en las primeras dos horas de vida, si presentan glicemias menores de 40 mg/dL entre las dos y 24 horas de vida o si presentan glicemias menores de 50 mg/dL entre las 24 y 48 horas de vida [11,14] (véase **figura 3**).

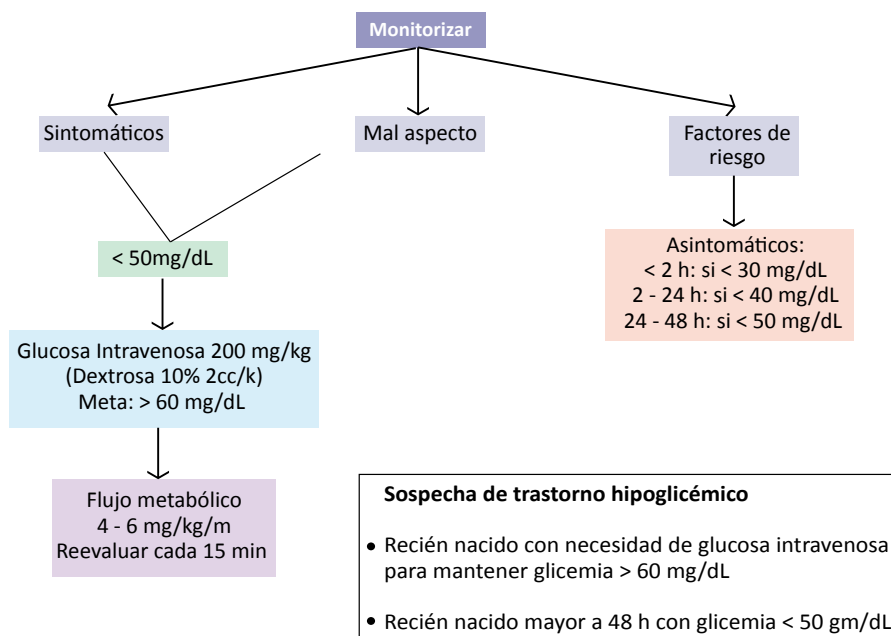


Figura 3. Recomendaciones de monitoreo y tratamiento de hipoglicemia neonatal de causa patológica.

No existe ningún método basado en la evidencia que permita diferenciar si los recién nacidos están teniendo una transición más severa o realmente presentan una patología que genera hipoglicemia [14,16,20]. Por lo tanto, se recomienda que tan pronto las condiciones clínicas lo permitan se intente reiniciar la vía oral y se disminuya gradualmente el flujo metabólico para identificar en quiénes el metabolismo ha retornado a la normalidad y en quiénes es necesario un tratamiento a largo plazo [21,22].

Los recién nacidos que tengan necesidad permanente de glucosa intravenosa para mantener una glicemia mayor de 60 mg/dL y los recién nacidos mayores de 48 horas de vida que tengan glicemias por debajo de 50 mg/dL son sospechosos de tener hipoglicemia patológica. Estos se deben estudiar e idealmente ser diagnosticados antes de ser dados de alta [11,15].

Mecanismos de adaptación al ayuno

Tres procesos metabólicos regulan la respuesta de adaptación al ayuno: la glucogenólisis hepática, la gluconeogénesis hepática y la oxidación de ácidos grasos más cetogénesis hepática. La regulación de estos procesos está dada por una disminución de insulina, que es la respuesta inicial durante el ayuno, seguido de un aumento balanceado en los niveles de glucagón, epinefrina, cortisol y hormona de crecimiento (hormonas contrarreguladoras) [3]. La insulina inhibe todos los procesos de respuesta fisiológica al ayuno, mientras que las cuatro hormonas regulatorias lo estimulan en diferentes grados. La epinefrina y el glucagón son hormonas de respuesta rápida, mientras que el cortisol y la hormona de crecimiento son más bien hormonas de respuesta lenta [9] (véase **figura 1**).

La glucogenólisis hepática puede cubrir los requerimientos de la glicemia durante las primeras horas de ayuno; cuando el ayuno se extiende entre 8 y 12 horas los niveles de glucosa empiezan a disminuir por el agotamiento de las reservas de glucógeno. En este momento se comienzan a utilizar los lípidos como principal sustrato energético con activación de la lipólisis y la cetogénesis. Dado que el cerebro no puede utilizar los ácidos grasos libres que se generan de la lipólisis se reemplaza el consumo de la glucosa por el de los cuerpos cetónicos, productos finales del metabolismo de los ácidos grasos [11] (véase **figura 1**).

Cuando los niveles de glucosa caen por debajo de 50 mg/dL se espera que todos estos mecanismos de respuesta al ayuno y las hormonas reguladoras estén activados. El análisis de estos cambios de adaptación al ayuno es el fundamento principal del enfoque diagnóstico de la hipoglicemia.

Definición de hipoglicemia

Tradicionalmente la definición de hipoglicemia consiste en la triada de Whipple: a) presencia de signos y síntomas consistentes con hipoglicemia, b) asociados a bajos niveles de glucosa sanguínea, c) que se resuelven una vez se mejoran los niveles de glicemia [11,15]. En el caso de los lactantes y los recién nacidos, que no pueden comunicar adecuadamente sus síntomas, no aplica esta triada, sino que la confirmación de la hipoglicemia se debe realizar a través de mediciones repetidas de los niveles de glicemia o a través de un test de ayuno [23].

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de hipoglicemia en los niños según el mecanismo desencadenante

Neuroglucopénicos (alteración de la función cerebral)	Neurogénicos (activación del sistema nervioso autónomo)
Letargia	Debilidad
Irritabilidad	Temblores
Pobre succión	Nerviosismos
Convulsiones	Taquicardia
Cianosis	Fatiga
Taquipnea	Palidez
Apnea	Hipotermia
Llanto débil y agudo	
Flacidez	
Desviación de la mirada	
Chupeteo	

Las manifestaciones clínicas de la hipoglicemia durante la infancia se pueden clasificar en dos grandes grupos según el mecanismo desencadenante: a) neurogénicas, cuando son generadas por la activación del sistema nervioso autónomo y b) neuroglucopénicas, cuando se generan por la alteración que ocurre en la función cerebral [11,15] (véase **tabla 2**).

Diagnóstico de hipoglicemia

El enfoque diagnóstico de la hipoglicemia en los neonatos consiste en la conjunción de datos obtenidos de la historia clínica, el examen físico y los hallazgos por el laboratorio, específicamente, las respuestas hormonales y de sustratos que ocurren durante la adaptación al ayuno. Estas últimas se analizan en una muestra de sangre tomada durante el episodio de hipoglicemia, que se conoce como muestra crítica [23].

La duración del ayuno que desencadena la hipoglicemia es una información muy orientadora. Si la hipoglicemia se presenta pocas horas después de la comida puede corresponder a un hiperinsulinismo o a una deficiencia de la glucosa-6-fosfatasa. Si se presenta tras un ayuno mayor de 10 horas se puede tratar más bien de defectos en la oxidación de los ácidos grasos [11].

Al examen físico puede sospecharse de un déficit de la ACTH, el cortisol o la hormona de crecimiento cuando existen malformaciones de la línea media, microftalmia o micropene. Un retraso en el crecimiento o hepatomegalia muy marcada se pueden asociar a deficiencia de la glucosa-6-fosfatasa y, en general, a las altera-

ciones de la glucogenosis [24]. Un perfil hepático normal asociado a hiperamoniemia puede también orientar hacia el diagnóstico de un desorden en la oxidación de los ácidos grasos [11,25].

De forma ideal, la muestra crítica debe tomarse durante una hipoglicemia espontánea; como en la mayoría de los casos esto no es posible se debe realizar un test de ayuno para provocar una hipoglicemia que permita tomar la muestra crítica y hacer el análisis de las respuestas de adaptación al ayuno [26].

Test de ayuno

Siempre que sea posible se debe descartar previamente al ayuno los defectos en la oxidación de ácidos grasos mediante un perfil de acilcarnitinas, un análisis de carnitina libre y total y los niveles de ácidos orgánicos en orina [23,27].

El test de ayuno consiste en provocar una hipoglicemia que permita tomar la muestra crítica y hacer el análisis de las respuestas de adaptación al ayuno. Este test se debe realizar de forma hospitalaria y con monitorización de los signos vitales [28]. De igual forma, hay que monitorizar los niveles de glicemia y los niveles de β -hidroxibutirato cada tres horas hasta que la glicemia caiga a niveles por debajo de 70 mg/dL. A partir de ese momento se deben evaluar cada hora hasta que la glicemia caiga por debajo de 60 mg/dL y luego cada 30 minutos hasta que finalice el test de ayuno [23,28].

El test finaliza cuando se cumple una de cuatro condiciones: a) se alcance el tiempo máximo de ayuno establecido para cada edad, b) los niveles de glicemia caigan por debajo de 50 mg/dL, c) los niveles de β -hidroxibutirato en dos muestras se encuentren por encima de 26 mg/dL (2,5 mmol/L) o d) el paciente presente síntomas de hipoglicemia. En este punto se debe tomar la muestra crítica y dar por finalizado el test [11,23] (véase **tabla 3**).

Tabla 3. Protocolo del test de ayuno

1. Previamente al ayuno realizar perfil de acilcarnitinas, carnitina libre y total y ácidos orgánicos en orina para descartar defectos en la oxidación de ácidos grasos
2. Hospitalizar al paciente
3. Monitorizar los signos vitales
4. Monitorizar la glicemia y el β -hidroxibutirato:
 - a. Cada 3 h hasta <70 mg/dL
 - b. Cada 1 h hasta <60 mg/dL
 - c. Cada 30 minutos
5. Finalizar el ayuno, cuando (una de cuatro):
 - a. Se alcance el tiempo de ayuno para la edad
 - b. Glicemia <50 mg/dL
 - c. β -hidroxibutirato >2,5 mmol/L x 2
 - d. Presencia de síntomas
6. Tomar muestra crítica
7. Realizar test de estimulación con glucagón si la glicemia <50mg/dL
8. Dar comida

En algunas ocasiones, dependiendo de la sospecha clínica, puede ser necesario realizar otras pruebas durante el test de ayuno. El péptido C se utiliza en caso de que se sospeche la administración de insulina exógena y el test de estimulación con glucagón se debe realizar cuando hay sospecha de hiperinsulinismo [11,23].

En un niño normal la duración del ayuno necesario para generar hipoglicemia oscila entre 24 y 36 horas. Una vez los niveles de glucosa caen por debajo de 50 mg/dL (2,8 mmol/L) se espera que los niveles de lactato estén entre 6,3 mg/dL y 13,5 mg/dL (0,7 mmol/L a 1,5 mmol/L), los de β -hidroxibutirato entre 20 mg/dL y 41 mg/dL (2 mmol/l a 4 mmol/L), los de insulina indetectables y los de cortisol y hormona de crecimiento mayores que 18 μ g/dL y 7,5 ng/mL, respectivamente. La administración de glucagón (1 mg intramuscular o intravenoso) no debe generar un aumento en la glicemia mayor que 30 mg/dL [11,23].

Las generalidades del enfoque etiológico de la hipoglicemia se presenta en la **tabla 4**.

Hipoglicemia por hiperinsulinismo

En la hipoglicemia generada por hiperinsulinismo la duración del ayuno es variable, aunque usualmente el periodo es muy corto. Cuando la glicemia cae por debajo de 50 mg/dL es característico encontrar un nivel de insulina mayor que 1 mg/dL; sin embargo, este valor de referencia varía dependiendo de la sensibilidad del test que se utilice para analizar la insulina. En términos generales, cualquier nivel detectable de insulina es anormal, puesto que la respuesta fisiológica ante un ayuno que genere hipoglicemia es la supresión total de la secreción de insulina [15,29]. En consecuencia, se encuentran niveles bajos de ácidos grasos libres y de β -hidroxibutirato debido a que la insulina inhibe la lipólisis y la cetogénesis hepática. También es característico una respuesta glicémica inapropiada al glucagón (aumento en los niveles de glicemia de más de 30 mg/dL) tras la administración de 1 mg de glucagón intramuscular o intravenoso [29,30].

El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglicemia en los recién nacidos y lactantes [31,32] y está conformado por un conjunto de alteraciones que causan una desregulación en la secreción de la insulina con persistencia en su secreción a pesar de la hipoglicemia. Tiene una incidencia de 1 a 50.000 recién nacidos vivos [33,34] y, aparte de ser la causa de hipoglicemia más frecuente, también es la que habitualmente produce mayor riesgo de daño cerebral debido a que altera la disponibilidad de los dos únicos sustratos que utiliza el cerebro: la glucosa y los cuerpos cetónicos.

El hiperinsulinismo congénito es causado por defectos en los genes involucrados en la regulación de la secreción de insulina por las células β -pancreáticas [32], principalmente en los genes *ABCC8* y *KCNJ11* que codifican para las dos subunidades (SUR1 y KIR6.2) del canal de potasio sensible a ATP [35,36]. Estas subuni-

Tabla 4. Enfoque etiológico de la hipoglicemia

Desorden	Duración del ayuno (h)	Sustratos plasmáticos al final del ayuno (mg/dL)			Hormonas plasmáticas al final del ayuno			Respuesta glicémica a glucagón (mg/dL)	Examen físico
		Glucosa	Lactato	Ácidos grasos libres	β-hidroxibutirato	Insulina (μU/mL)	Cortisol (μg/dL)		
Normal	24-36	50	6,3-13,5	42-70	20-41	Indetectable	> 18	> 7.5	-
Hipoglicemia hiperinsulinémica	Varía, muy corto	50	Normal	<14	<6,2	> 1	Normal	Normal	Bajo peso al nacer en hiperinsulinismo congénito, hemihipertrofia en síndrome de Beckwith-Wiedemann
Déficit de hormona de crecimiento o cortisol	10-16	50	Normal	Normal	Normal	Normal	Bajo	Bajo	Talla baja, defecto línea media, micropene
Alteración de la glucoenergética	4-16	50	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Hepatomegalia 4+
Alteración de la gluconeogénesis	2-12	50	36-72	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Hepatomegalia 4+
Defecto de la oxidación de ácidos grasos	10-16	50	Normal	>70	<15	Normal	Normal	Normal	-

Nota: los resultados del análisis de los sustratos metabólicos y las hormonas reguladoras en la muestra crítica permiten hacer una orientación diagnóstica de la causa de la hipoglicemia

dades ocasionan los casos más severos y usualmente no responden al tratamiento médico. Las mutaciones en los genes de la glucoquinasa, la glutamato deshidrogenasa y la acil coenzima A deshidrogenasa de cadena corta también son causa de hiperinsulinismo congénito [34,37-39].

Hipoglicemia por déficit de la hormona de crecimiento

La hipoglicemia generada por déficit de la hormona de crecimiento es poco frecuente y se caracteriza por una duración de ayuno más prolongado y una respuesta a la hormona de crecimiento anormalmente baja. Al examen físico se encuentra talla baja, defectos de la línea media o presencia de micropene [11,30].

Alteraciones de la glucogenólisis, gluconeogénesis y oxidación de los ácidos grasos

Las alteraciones de la glucogenólisis se caracterizan porque presentan una hepatomegalia muy marcada. En las alteraciones de la gluconeogénesis, cualquiera que sea el nivel enzimático donde se produzca la alteración, lo más característico es encontrar un aumento notable en los niveles de lactato puesto que es el sustrato que se acumula por encima del nivel del bloqueo [40]. Los defectos de la oxidación de los ácidos grasos, por su parte, presentan aumento en los niveles de ácidos grasos libres, que una vez derivados de la lipólisis no pueden ser utilizados periféricamente, de manera que no se producen cuerpos cetónicos y, por lo tanto, sus niveles van a estar también disminuidos [30,41].

En la **figura 4** se presenta un algoritmo diagnóstico de la hipoglicemia. El primer discriminante en la orientación etiológica es la presencia de acidosis, determinada por el pH, y los niveles de bicarbonato. Ante una acidosis por aumento de cuerpos cetónicos se puede considerar la posibilidad de ayuno prolongado, déficit aislado de la hormona de crecimiento o el cortisol, hipopituitarismo y glucogenólisis. Si la acidosis es causada por un aumento del ácido láctico puede ser ocasionada por alteración de la gluconeogénesis en cualquiera de sus niveles [11]. En ausencia de acidosis si los niveles de ácidos grasos libres están elevados se puede tratar de un defecto en la oxidación de los ácidos grasos, y si están disminuidos de un hiperinsulinismo.

Manejo de la hipoglicemia

El manejo del niño con hipoglicemia se debe dirigir a prevenir el daño cerebral de la hipoglicemia recurrente [42,43], establecer el tratamiento específico de acuerdo a la causa subyacente y asegurar una conducta alimentaria normal mientras se determina una tolerancia segura al ayuno.

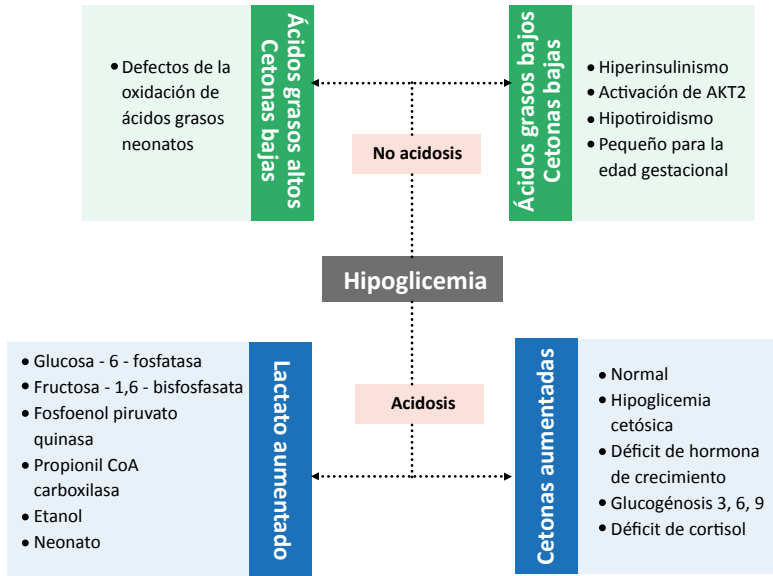


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de hipoglicemia. El primer discriminante en la orientación etiológica es la presencia de acidosis (determinada por el pH) y los niveles de bicarbonato.

El objetivo terapéutico es mantener la glucosa plasmática mayor que 70 mg/dL mientras se mantiene un programa de alimentación normal para la edad. El manejo agudo del lactante y el niño que se presenta con hipoglicemia sintomática incluye la restauración de la glicemia normal con un bolo de dextrosa de 200 mg/kg (2 cc/kg de dextrosa 10%) y la prevención de próximos episodios al iniciar una infusión intravenosa con dextrosa al 10% en tasa de mantenimiento [23,44]. El tratamiento de rescate puede incluir también otros agentes de acuerdo al diagnóstico sospechado.

El tratamiento a largo plazo se debe orientar según la causa específica. El uso de supresores de insulina tales como diazóxido u octreótido se indican para el manejo de niños con hipoglicemia hiperinsulinémica [45,46]. Característicamente los niños con hiperinsulinismo congénito requieren flujos metabólicos muy altos, hasta cinco veces el requerimiento normal [11,44]. El diazóxido estimula los canales de potasio dependientes de ATP y se considera de primera línea en el manejo de hiperinsulinismo a dosis entre 5 mg/kg/día y 15 mg/kg/día [31,47]. Dado que este medicamento necesita la presencia de canales de potasio dependientes de ATP funcionales, los casos generados por mutaciones que alteran funcionalmente este canal no responden al uso de diazóxido. El efecto adverso más frecuente del tratamiento con este medicamento es la retención de fluidos [48].

La segunda línea para el tratamiento definitivo es el uso de octreótido, un análogo de la somatostatina que inhibe la secreción de insulina al bloquear los canales de calcio estimulados por voltaje [11]. Este medicamento se utiliza a una dosis de 5

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ a $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de forma subcutánea, pero está limitado principalmente por dos grandes efectos adversos: el desarrollo rápido de taquifilaxia y un mayor riesgo de desarrollo de enterocolitis necrosante [49]. En los casos de hiperinsulinismo congénito no respondedores a tratamiento médico y en los que pueden ser curados con escisión de un insulinoma o lesión focal se indica pancreatectomía [50].

Cuando la hipoglicemia es causada por deficiencia de la hormona de crecimiento o cortisol, el reemplazo hormonal se debe iniciar rápidamente. La terapia nutricional con fécula de maíz no cocida es la terapia de elección para los desórdenes del metabolismo del glucógeno tales como las glucogenosis 0, I, III, VI y IX [51]. Por su parte, los niños con desórdenes de la oxidación de ácidos grasos se manejan evitando periodos largos de ayuno [52] y aquellos con hipoglicemia posprandial después de funduplicatura se manejan con medidas dietéticas e inhibición de la absorción de carbohidratos con inhibidores de α -glucosidasa [53].

Conclusiones

En general, la hipoglicemia es una manifestación de una gran lista de desórdenes metabólicos y endocrinos, ya sean permanentes o transitorios, para la cual hacer una aproximación diagnóstica requiere un esfuerzo clínico atento y dirigido a los diferentes hallazgos en determinados pacientes. La utilización de las diferentes estrategias diagnósticas permitirá dirigir la atención hacia un diagnóstico específico y buscar las mejores opciones terapéuticas disponibles para el manejo de estos casos difíciles.

Bibliografía

1. **Fishman RA.** The glucose-transporter protein and glucopenic brain injury. *N Engl J Med* 1991; 325: 731-732.
2. **Rozance PJ, Hay WW.** Hypoglycemia in newborn infants: Features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate* 2006; 90: 74-86.
3. **Cryer PE.** Hypoglycemia. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen R, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology* (ed 13a). Filadelfia, Estados Unidos: Elsevier, Inc.; 2016: 1582-1607.
4. **Stringer DM, Zahradka P, Taylor CG.** Glucose transporters: cellular links to hyperglycemia in insulin resistance and diabetes. *Nutr Rev* 2015; 73: 140-154.
5. **Zhang S, Zuo W, Guo XF, He WB, Chen NH.** Cerebral glucose transporter: the possible therapeutic target for ischemic stroke. *Neurochem Int* 2014; 70: 22-29.
6. **Shah K, Desilva S, Abbruscato T.** The role of glucose transporters in brain disease: diabetes and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 12629-12655.
7. **Gruetter R, Ugurbil K, Seaquist ER.** Steady-state cerebral glucose concentrations and transport in the human brain. *J Neurochem* 1998; 70: 397-408.
8. **Choi IY, Lee SP, Kim SG, Gruetter R.** In vivo measurements of brain glucose transport using the reversible Michaelis-Menten model and simultaneous measurements of cerebral blood flow changes during hypoglycemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 653-663.
9. **Vora S, Chandran S, Rajadurai VS, Hussain K.** Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infancy: Current Concepts in Diagnosis and Management. *Indian Pediatr* 2015; 52: 1051-1059.
10. **Cryer PE.** Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest* 2007; 117: 868-870.
11. **De-León DD, Thornton PS, Stanley CA, Sperling MA.** Hypoglycemia in the newborn and infant. En: Sperling MA, ed. *Pediatric Endocrinology* (ed 4a). Filadelfia, Estados Unidos:

- Elsevier Saunders; 2014: 157-185.
12. **Larque E, Ruiz-Palacios M, Koletzko B.** Placental regulation of fetal nutrient supply. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013; 16: 292-297.
 13. **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: 1520-1525 e1521.
 14. **Adamkin DH.** Metabolic screening and postnatal glucose homeostasis in the newborn. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 385-409.
 15. **Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al.** Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr* 2015; 167: 238-245.
 16. **Adamkin DH, Polin R.** Neonatal hypoglycemia: is 60 the new 40? The questions remain the same. *J Perinatol* 2016; 36: 10-12.
 17. **Mehta A.** Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in small for dates babies. *Arch Dis Child* 1991; 66: 749.
 18. **Hawdon JM, Weddell A, Aynsley-Green A, Ward Platt MP.** Hormonal and metabolic response to hypoglycaemia in small for gestational age infants. *Arch Dis Child* 1993; 68: 269-273.
 19. **Adamkin DH.** Neonatal hypoglycemia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016.
 20. **Greenhill C.** Paediatric endocrinology: Defining treatment thresholds for neonatal hypoglycaemia[mdash]how low is too low? *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 687-687.
 21. **Canadian Paediatric Society.** Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health* 2004; 9: 723-740.
 22. **Adamkin DH.** Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011; 127: 575-579.
 23. **De-León DD.** Hypoglycemia in Infants and Children. En: Wysham CH, Cornier M-A, eds. 2015 Meet-The-Professor: Endocrine Case Management. Washington D.C., Estados Unidos: Endocrine Society; 2015.
 24. **Santos BL, Souza CF, Schuler-Faccini L, Refosco L, Epifanio M, Nalin T, et al.** Glycogen storage disease type I: clinical and laboratory profile. *J Pediatr (Rio J)* 2014; 90: 572-579.
 25. **Kluge S, Kuhnelt P, Block A, Merkel M, Gocht A, Lukacs Z, et al.** A young woman with persistent hypoglycemia, rhabdomyolysis, and coma: recognizing fatty acid oxidation defects in adults. *Crit Care Med* 2003; 31: 1273-1276.
 26. **Bonnefont JP, Specola NB, Vassault A, Lombes A, Ogier H, de Klerk JB, et al.** The fasting test in paediatrics: application to the diagnosis of pathological hypo- and hyperketotic states. *Eur J Pediatr* 1990; 150: 80-85.
 27. **Burrage LC, Miller MJ, Wong LJ, Kennedy AD, Sutton VR, Sun Q, et al.** Elevations of C14:1 and C14:2 Plasma Acylcarnitines in Fasted Children: A Diagnostic Dilemma. *J Pediatr* 2016; 169: 208-213 e202.
 28. **Morris AA, Thekekara A, Wilks Z, Clayton PT, Leonard JV, Aynsley-Green A.** Evaluation of fasts for investigating hypoglycaemia or suspected metabolic disease. *Arch Dis Child* 1996; 75: 115-119.
 29. **Guemes M, Hussain K.** Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 1017-1036.
 30. **de Lonlay P, Giurgea I, Touati G, Saudubray JM.** Neonatal hypoglycaemia: aetiologies. *Semin Neonatol* 2004; 9: 49-58.
 31. **Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray JM, Nihoul-Fekete C, De Lonlay-Debeney P, et al.** Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82: F98-F107.
 32. **Rozenkova K, Guemes M, Shah P, Hussain K.** The Diagnosis and Management of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015; 7: 86-97.
 33. **De Leon DD, Stanley CA.** Mechanisms of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 57-68.
 34. **James C, Kapoor RR, Ismail D, Hussain K.** The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet* 2009; 46: 289-299.
 35. **Thomas PM, Cote GJ, Wohllk N, Haddad B, Mathew PM, Rabl W, et al.** Mutations in the sulfonylurea receptor gene in familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Science* 1995; 268: 426-429.
 36. **Thomas P, Ye Y, Lightner E.** Mutation of the pancreatic islet inward rectifier Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1809-1812.
 37. **Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY, Burlina AB, Greenberg CR, Hopwood NJ, et al.** Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med* 1998; 338: 1352-1357.
 38. **Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, Edginton M, Hussain K, Krywawych S, et al.** Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secre-

- tion. *J Clin Invest* 2001; 108: 457-465.
39. **Glaser B, Kesavan P, Heyman M, Davis E, Cuesta A, Buchs A, et al.** Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med* 1998; 338: 226-230.
 40. **Ozand PT.** Hypoglycemia in association with various organic and amino acid disorders. *Semin Perinatol* 2000; 24: 172-193.
 41. **Ferraz C, Reis ME, Lopes MM, Cardoso ML, Barbosa CR.** [Hypoglycaemia without ketosis. A case report]. *Rev Neurol* 2005; 41: 349-353.
 42. **Steinkrauss L, Lipman TH, Hendell CD, Gerdes M, Thornton PS, Stanley CA.** Effects of hypoglycemia on developmental outcome in children with congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Nurs* 2005; 20: 109-118.
 43. **Thornton PS.** Neonates at risk for hypoglycemia: associated neurological outcomes. *J Pediatr* 2016; 170: 343-344.
 44. **Langdon DR, Stanley CA, Sperling MA.** Hypoglycemia in the toddler and child. En: Sperling MA, ed. *Pediatric Endocrinology* (ed 4a). Filadelfia, Estados Unidos: Elsevier Saunders; 2014: 920-955.
 45. **Lord K, De Leon DD.** Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia: current insights into the pathogenesis and management. *Int J Pediatr Endocrinol* 2013; 2013: 3.
 46. **Mohamed Z, Arya VB, Hussain K.** Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012; 4: 169-181.
 47. **Dayton PG, Pruitt AW, Faraj BA, Israili ZH.** Metabolism and disposition of diazoxide. A mini-review. *Drug Metab Dispos* 1975; 3: 226-229.
 48. **Arnoux J-B, Saint-Martin C, Montravers F, Verkarre V, Galmiche L, Télion C, et al.** An update on congenital hyperinsulinism: advances in diagnosis and management. *Expert Opin Orphan Drugs* 2014; 2: 779-795.
 49. **Thornton PS, Alter CA, Katz LE, Baker L, Stanley CA.** Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr* 1993; 123: 637-643.
 50. **Fekete CN, de Lonlay P, Jaubert F, Rahier J, Brunelle F, Saudubray JM.** The surgical management of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 267-269.
 51. **Wolfsdorf JI, Weinstein DA.** Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4: 95-102.
 52. **Stanley CA, Hale DE.** Genetic disorders of mitochondrial fatty acid oxidation. *Curr Opin Pediatr* 1994; 6: 476-481.
 53. **Tack J, Arts J, Caenepeel P, De Wulf D, Bisschops R.** Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 583-590.



Lago Llanquihue y Volcan Osorno
Puerto Varas, Región de los Lagos, Chile. 2017
Johana Velásquez Hoyos. johavela@hotmail.com