

ENDOCRINOLOGÍA

ABORDAJE DE LA HIPOGLICEMIA EN PACIENTES NO DIABÉTICOS EN EDAD PEDIÁTRICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA

René Salazar Sandí*

Alejandra Acosta Gualandri**

Roberto Bogarin Solano***

SUMMARY

The presence of glucose levels below 40 mg/dl in a newborn and below 45 mg/dl in an adult, is considered hypoglycemia. It may have different etiologies, from prolonged fasting, endocrine disease, metabolic disease, intoxications, drugs, tumors, etc. Hypoglycemia is a medical emergency, which can lead to severe neurological symptoms, irreversible damage, and even death. A prompt evaluation and treatment are key to the management of a patient with hypoglycemia.

Key words: hypoglycemia, inborn error metabolism, endocrine disease, hyperinsulinism, glycogen.

INTRODUCCIÓN

Se define como hipoglicemia, a la disminución plasmática de la concentración de glucosa. Los niveles de glucosa en sangre menor a 45 mg/dl en cualquier edad, son considerados hipoglicemia.⁵¹ Si bien el organismo empieza a activar mecanismos para elevar la glicemia cuando esta es menor a 70 mg/dl, para fines diagnósticos, se utiliza un límite menor con el fin de evitar un sobre

diagnóstico de hipoglicemia, ya que en una muestra de sangre la concentración de glucosa tiende a ser entre un 10-15 % menor que en el plasma⁴⁹. Para fines terapéuticos, la meta es mantener una glicemia entre 70-100 mg/dl. En términos generales, la hipoglicemia se debe a una alteración en los mecanismos de homeostasis de la glucosa y su correcto abordaje depende de la edad de presentación del evento ya que las causas y el manejo

* Médico Asistente General, Plaza Médica Esparza, Puntarenas, Costa Rica. Redacción del manuscrito, adquisición y análisis de información.

** Pediatra- Servicio de Enfermedades Metabólicas y Genética, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja Costarricense de Seguro Social. Redacción del manuscrito, adquisición y análisis de información.

*** Endocrinólogo- Servicio de Endocrinología. Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Caja Costarricense de Seguro Social. Diseño del estudio, revisión crítica y aprobación de la versión final.

difieren entre neonatos e infantes.

FISIOLOGÍA

El metabolismo de la glucosa presenta variaciones en su regulación dependiendo de la edad, difiriendo el periodo fetal del neonato y este de la infancia. Durante el periodo fetal los seres vivos no regulan su glicemia y esta depende directamente del aporte glicémico materno por difusión facilitada a través de las proteínas transportadoras GLUT¹ ubicadas en la placenta.¹⁸ En la transición a la etapa neonatal se activa la respuesta adrenérgica, la que desencadena una supresión insulínica pancreática y eleva drásticamente los niveles de hormona de crecimiento (GH) y glucagón, con la finalidad de inducir glucogenólisis, gluconeogénesis y lipólisis con formación de cuerpos cetónicos para asegurar la disponibilidad de sustratos energéticos en la sangre, en el caso de la interrupción del aporte materno.⁴⁷ Los ácidos grasos producto de la lipólisis son una vía energética alternativa para el músculo, sin embargo el cerebro requiere principalmente de niveles sostenidos de glucosa plasmática para su desempeño, la cual ingresa a través de los GLUT³ en la membrana neuronal, los cuales no requieren mediación insulínica.^{20,27} La respuesta hormonal contra regulatoria en

el ayuno se encuentra limitada en los neonatos en comparación con los adultos, en parte debido a que poseen una menor reserva de glucógeno hepático, menos proteína muscular y una mayor masa cerebral respecto al peso corporal.⁶ Además, los niños a la edad de dos años igualan a los adultos en el consumo de glucosa cerebral por unidad de masa y lo superan progresivamente hasta llegar a duplicarlo a los 3-4 años de edad y mantienen esos mayores requerimientos hasta los nueve años cuando inician su declive hasta llegar a los niveles del adulto al final de la segunda década de vida.³⁶

ETIOLOGÍA

La comprensión de los procesos fisiológicos provee un marco diagnóstico con el que se puede anticipar el fenotipo de las diferentes causas de hipoglicemia, ya que la presentación se verá afectada si es producida por la deficiencia de los sustratos energéticos, el exceso de insulina, la deficiencia de hormonas, la alteración en la actividad enzimática o un defecto en los transportadores de glucosa. (Cuadro 1).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hipoglicemia puede llevar

a la aparición de síntomas y signos de alteración del estado mental. Los niveles de glicemia, en que un individuo puede presentar sintomatología son muy variables. Los síntomas de hipoglicemia son debidos a la activación simpática y a la disfunción del sistema nervioso central por descenso de los niveles de glucosa.³⁹ Los síntomas adrenérgicos generalmente se presentan antes que los síntomas neuroglicopénicos, por lo que son una advertencia importante para los individuos con una hipoglicemia. (Cuadro 2). Sin embargo, personas con episodios de hipoglicemias recurrentes, pueden no manifestar síntomas (hipoglicemia asintomática).

CLASIFICACIÓN DE HIPOGLICEMIAS

La causa más frecuente de hipoglicemias en el recién nacido (RN), son los problemas de adaptación a la alimentación, seguida de aquellas de índole hormonal, como lo son el hiperinsulinismo o hipopituitarismo.^{39,51} (Cuadro 1)

HIPOGLICEMIA NEONATAL TRANSITORIA

La presencia de hipoglucemia asintomática que no perdura más de 48 horas, en un recién nacido

Cuadro 1. Causas de Hipoglicemia

Ayuno prolongado o Inanición	Insulina endógena:
Enfermedades endocrinológicas:	Tumores pancreáticos y de células no beta páncreas
Hipoadrenalismo	Cirugías gastrointestinales
Hipopituitarismo	Gastrectomías
Déficit de Hormona de Crecimiento	Gastroyeyunostomias
Déficit de Glucagón	Vagotomías
Enfermedades metabólicas:	Piloroplastias
Acidemias orgánicas	Hipoglicemias autoinmunes
Defecto beta oxidación de ácidos grasos	Enfermedad hepática, cardíaca y renal crónica
Defectos en la glucogenólisis	Ejercicio
Defectos en la neoglucogénesis	Embarazo
Galactosemia	Error de laboratorio
Intolerancia hereditaria a la fructosa	Neonatales:
Tirosinemia	Prematuridad
Enfermedades mitocondriales con endocrinopatía	Retraso del crecimiento intrauterino
Medicamentos:	Macrosomía
Antidepresivos tricíclicos	Hipoxia-Isquemia perinatal
Clofibratos	Cadiopatía congénita
Fenilbutazona	Hipotermia
IECAS	Infección
Isoniazida	Policitemia
Insulina	Nutrición parenteral
Litio	
Organofosforados	
Salicilatos	
Sulfonamidas	
Tiazidas	
Trimetoprim	

de término, sano y con frecuente succión de leche materna, no implica sospecha de patología subyacente que deba ser intervenida farmacológicamente y es causada por la adaptación al ayuno.⁵⁰ Dentro de todas las causas de esta condición, se encuentra el hiperinsulinismo transitorio, que afecta a recién nacidos y es debido a factores de riesgo, como grandes para la edad gestacional e hijos de madre diabéticas con una duración aproximada del evento de uno a dos días.⁴² La hipoglucemia a esta edad se manifiesta con baja tolerancia al ayuno (<1 h) y síntomas inespecíficos como letargia, irritabilidad, débil succión o en caso de ser más grave la neuroglucopenia, síntomas más alarmantes como apnea, convulsiones o incluso coma.²⁶ Si existió hiperinsulinismo desde la etapa fetal, es frecuente encontrar secuelas como hepatomegalia secundaria al exceso de glucógeno

Cuadro 2. Síntomas sugestivos de hipoglicemia

	Lactantes, niños y adolescentes	
Recién nacidos	Síntomas vegetativos	Síntomas neuroglucopénicos
Taquipnea/apnea	Hambre	Debilidad
Palidez/cianosis	Criodiaforesis	Cefalea
Hipotermia	Temblor	Mareo
Hipotonía	Palidez	Parestesias
Desinterés por la alimentación	Ansiedad	Confusión
Irritabilidad	Náuseas	Irritabilidad
Llanto agudo		Alteración del comportamiento
Convulsiones		Psicosis
Coma		Convulsiones
		Coma

hepático y miocardiopatía hipertrófica.²² Por lo general, cuando la hipoglucemia se presenta en la etapa neonatal, los síntomas tienden a ser más graves que cuando son infantes con hipoglicemias hiperinsulinémicas de presentación tardía.⁴⁵

HIPOGLICEMIA NEONATAL PROLONGADA

Aquellos con antecedente de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), asfixia intraparto, prematuros y los pequeños para la edad gestacional, sufren de hiperinsulinismo inducido por el estrés.¹⁴ Estos recién nacidos requieren altos aportes de glucosa para mantener la euglicemia con una duración de esta condición que suele tardar desde una semana hasta algunos meses, en especial los inducidos por RCIU.^{16,40} Si bien los prematuros no tienen los mecanismos hormonales regulatorios suficientes para disminuir la insulinemia y aumentar los receptores de glucagón en el organismo, en los demás casos, todavía no se conoce bien la fisiopatología del hiperinsulinismo.

HIPOGLICEMIA CETÓSICA

La hipoglicemia cetósica ocurre

en recién nacidos sanos, con peso bajo, que por ende tienen menores reservas energéticas, pero con adaptación rápida al ayuno. Los síntomas se presentan con ayunos menores de 12 horas y requieren aportes bajos de glucosa para mantener la euglicemia, con resolución espontánea de esta condición a una edad máxima de nueve años. El diagnóstico es de exclusión luego de descartar errores innatos del metabolismo (EIM).³

HIPERINSULINISMO CONGÉNITO

La hipoglicemia por hiperinsulinismo es un trastorno heterogéneo y complejo causado por una no regulada secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas, que generalmente se puede clasificar según sus características histológicas en difuso, focal o atípico.⁴⁰

1. La variante difusa afecta al 50% de los pacientes, y se produce por una mutación autosómica recesiva de los genes *ABCC8* y *KCNJ11*, inactivando los canales de potasio de las células beta del páncreas, que culmina en la secreción desmedida de insulina.
2. En el caso de una etiología focal, presente en el 40% de los hiperinsulinismos

hipoglicémicos, la mutación ocurre en los mismos genes, sin embargo su herencia es paterna, esporádica y heterocigota, necesitando debido a esto otra mutación somática del alelo materno, lo que conlleva a una hiperplasia adenomatosa de las células de los islotes de Langerhans con complejos ductoinsulares rodeado de tejido pancreático sano.^{40,26}

3. La forma atípica responsable del 10% de los casos, no es bien entendida desde el punto molecular ni biológico.⁵⁰

Otras causas de hiperinsulinismo en orden de frecuencia son:

1. La mutación activadora de la enzima glutamato deshidrogenasa involucrada en el metabolismo del amonio y presente en páncreas, hígado y cerebro. En el páncreas esta enzima es estimulada por la ingesta proteica rica en leucina, produciendo más ATP y mayor secreción de insulina. En el hígado esta enzima induce una mayor producción de amonio y consecuente hiperamonemia. La hipoglicemia por lo general se detecta a partir de los dos años de edad o hasta la adultez.⁴⁸
2. La mutación activadora de la enzima glucoquinasa induce una mayor afinidad a la glucosa en la célula beta,

produciendo un umbral menor para la secreción de insulina ubicado fisiológicamente en 90 mg/dl pero en estos pacientes alrededor de 38 mg/dl. El inicio y la severidad de los síntomas varía mucho entre pacientes.^{34,21}

3. La mutación de la cadena corta L-3-hidroxiacyl CoA deshidrogenasa (SCHAD) representa un error enzimático de la oxidación de los ácidos grasos, pero sin la manifestación clínica característica de este grupo de enfermedades. Presenta hiperinsulinismo mecanismo desconocido con edad de presentación y severidad variable.¹³
4. En la infancia y principalmente en la adolescencia, se pueden detectar síntomas que se producen en períodos post-prandiales o ejercicio, siendo la causa más frecuente el insulinoma, por lo que se debe descartar neoplasias en otras glándulas, en específico, las descritas en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM 1).⁴⁵

DÉFICIT DE HORMONAS CONTRA REGULADORAS

El hipopituitarismo congénito es una enfermedad rara que puede cursar con hipoglicemia, en

especial cuando existe déficit de hormona de crecimiento (GH) y concomitantemente carencia de hormona adrenocorticotropa (ACTH). Dentro de las causas de esta enfermedad se encuentran las mutaciones en el gen de la GH de herencia autosómica dominante, recesiva o ligada al X, las mutaciones de factores de transcripción responsables del desarrollo hipofisario, las alteraciones en el desarrollo de la línea media y la displasia septo óptica causante de múltiples malformaciones; como paladar hendido, sindactilia, anosmia, hipertelorismo, atrofia óptica, deformidad de orejas e insuficiencia hipofisaria.²⁹ También se debe descartar hipopituitarismo adquirido en aquellos con antecedente de tumor cerebral tratado, leucemia, y otras malignidades del sistema nervioso central,⁴³ radiación, infección, hidrocefalia, anomalías vasculares y trauma. La presencia en los recién nacidos de ictericia junto con hipoglucemia persistente, debe no sólo guiar el diagnóstico hacia un trastorno innato del metabolismo, sino también se debe descartar hipopituitarismo congénito, ya que este es un diagnóstico clínicamente difícil, que por lo general se realiza tardíamente en edades de la infancia cuando ya presenta manifestaciones más evidentes como baja talla.¹²

El déficit de GH se manifiesta en la infancia con baja talla, micropene, obesidad, voz aguda e hipoglicemia y un tercio de ellos presentan antecedentes heredo familiares. En caso de asociar déficit de ACTH pueden presentar además, alteraciones en la homeostasis del sodio, hiperkalemia e hipotensión.¹² Si bien el hipoadrenalismo se puede producir por déficit de ACTH o de hormona estimuladora de la corticotropina, cuando es producido por causa primaria, este presenta hiperpigmentación, elevación de ACTH y mayor alteración hidroelectrolítica, así como virilización en la mayoría de las hiperplasias adrenales congénitas, sin embargo no representa un causal directo significativo de hipoglicemia.^{39,37} La manifestación y severidad de la hipoglicemia es mayor cuando existe déficit de múltiples hormonas hipofisarias, lo que es de gran importancia debido a que la hipoglicemia produce daño neurocognitivo,¹¹ siendo este efecto más severo en niños que en adultos¹⁷ y peor en caso de hipoglicemias recurrentes⁷. Brown et al. documentó en un estudio con diez niños tratados por déficit ya sea de GH o múltiples hormonas hipofisarias, que existe un menor coeficiente intelectual en estos pacientes cuando se comparan con el promedio de la población para la edad, así como

con sus hermanos⁸. Es debido a esto que el diagnóstico y el ajuste correcto del tratamiento se debe de realizar con prontitud.

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

En el caso de los EIM, la hipoglicemia se puede observar en defectos de diferentes vías metabólicas (carbohidratos, lípidos y proteínas), sin embargo son más frecuentes en los desórdenes del metabolismo de carbohidratos.³³ La presencia de hipoglicemia, acidosis metabólica, con brecha aniónica aumentada, cetosis e hiperamonemia se observa en las acidemias orgánicas.^{32,41} Entre los defectos del metabolismo de carbohidratos, unos de los más conocidos son las enfermedades de almacenamiento de glucógeno (EAG), exceptuando la enfermedad de Pompe.³³ En estos casos se debe a una incapacidad hepática de liberar glucosa del glucógeno, y se observa sobre todo en los periodos de ayuno.

En el caso de los defectos de la glucogenólisis (EAG) y neoglucogénesis como el déficit de fructosa 1,6 bifosfatasa (DF 1-6 DF), el RN presenta un peso normal al nacer, con hepatomegalia al examen físico y por lo general no requieren aportes de glucosa mayores a 6-7 mg/kg/min. Entre los hallazgos

de laboratorio, se observa acidosis metabólica, cetosis, brecha aniónica aumentada, elevación de lactato, con niveles de amonio normal.^{3,32,41} En el caso del DF 1-6 BF se pueden observar elevación de ácido úrico y en el perfil de lípidos durante un cuadro de descompensación.^{3,33} Los defectos de beta oxidación de ácidos grasos, se pueden manifestar con hipoglicemia. Son debidos a la incapacidad de utilizar las grasas como forma de energía durante los periodos de ayuno o una vez depletado el glucógeno almacenado. La producción de cuerpos cetónicos está limitada, por lo que estos pacientes, presentan hipoglicemias no cetósicas.³³ También se pueden manifestar como un síndrome similar a Reye con hipoglicemia, hiperamonemia, acidosis metabólica y elevación de transaminasas.²¹ El más común de los defectos es la deficiencia de Acil CoA deshidrogenasa de cadenas medias (MCAD). En el caso de la deficiencia de Acil CoA deshidrogenasa de cadenas muy largas (VLCAD), estos pacientes pueden presentar cardiomiopatía, arritmias y paro cardíaco.³³ Si la hipoglicemia se asocia a insuficiencia hepática, con elevación de transaminasas y bilirrubinas, se debe descartar Tirosinemia tipo I, y Galactosemia.³³

MANEJO

Es de vital importancia para disminuir las secuelas neurológicas y la muerte neonatal la identificación de los pacientes recién nacidos en riesgo, la prontitud de la toma de la muestra de sangre para determinar la glucemia, la intervención oportuna que incluye lactancia materna temprana, el contacto piel materna con piel del recién nacido y el inicio rápido del tratamiento médico.⁴⁶ Igualmente se debe de tamizar todo infante con síntomas sugestivos y al detectar un valor inferior a 60 mg/dl proceder a tomar muestreo venoso confirmatorio. Cuando se presenta una hipoglicemia, es recomendable realizar la toma de muestras de laboratorio previo a la corrección con glucosa, debido a que muchos metabolitos patológicos, pueden normalizar una vez instaurado el tratamiento.⁵¹ Los estudios de laboratorio solicitados durante hipoglicemia sintomática (muestra crítica) son:

Laboratorios Esenciales:^{51,39,3}

Glicemia: determinar la presencia real de una hipoglicemia.

Cetonemia o cetonuria: permite determinar si se puede realizar una adecuada oxidación y producción de cuerpos cetónicos, para orientar un diagnóstico

diferencial. Si se realiza una cetonuria esta debe ser la primera micción luego del evento de hipoglucémico. Se debe tener en cuenta que la cetosis, es la respuesta fisiológica al ayuno, pero esta no debe ser causante de acidosis metabólica.³²

Gases arteriales: permiten determinar la presencia de acidosis metabólica asociada.

Electrolitos: valorar por desbalances hidroelectrolíticos, enfermedad adrenal y además permite realizar el cálculo de la brecha aniónica.

Pruebas de función renal y hepática: determinar causas crónicas y daño hepático asociado.

CPK: elevado en ciertas formas de glucogenosis

Acido úrico: elevado en defectos de la neoglucogénesis, como el DF 1-6 BF

Perfil de lípidos: elevación de triglicéridos observados en los defectos de gluconeogénesis.

Hemograma y PCR: permiten descartar causas infecciosas asociadas.

Lactato (sangre): elevaciones pueden indicar daño hepático o limitación en la glicogenólisis/ gluconeogénesis, sin embargo también se puede encontrar elevado en casos de hipoxia tisular, convulsiones o

limitación en la toma de muestra.⁵¹

Amonio: elevado en daño hepático y en hiperinsulinismo con deficiencia de glutamato deshidrogenasa.⁵¹

Laboratorios específicos:^{51,39,3,44}

Perfil de acil carnitinas (sangre seca en papel filtro): detección de defectos de oxidación de ácidos grasos y acidemias orgánicas

Hormonas: insulina, péptido C, cortisol, hormona de crecimiento, permiten el diagnóstico de endocrinopatías.

Aminoácidos en plasma: útil para acidemias orgánicas y aminoacidopatías.

Ácidos orgánicos en orina: muchas acidemias orgánicas y EIM, pueden cursar con hipoglicemias y elevación de metabolitos en la muestra de orina.

Anticuerpos anti insulina

Considerar muestras por intoxicación.

Basado en la anamnesis y los laboratorios esenciales se puede realizar un abordaje diagnóstico práctico que discrimina entre las patologías más frecuentes y permite reservar los exámenes específicos para confirmar la enfermedad subyacente (Figura 1).

Los pacientes con hipoglicemias hiperinsulinémicas requieren aportes de glucosa mayores de

8-10 mg/kg/min.^{51,22} En ellos, el diagnóstico se establece con niveles altos de insulina y péptido C en relación con el evento hipoglucémico.²⁶ además no presentan acidosis metabólica, no hay cetosis, los niveles de lactato, amonio son normales y hay baja concentración de ácidos grasos libres.^{3,32} Esta combinación bioquímica es la que produce mayor daño neuronal en pacientes que perduran con esta condición por años,¹³ debido a esto, se debe iniciar con prontitud el tratamiento médico. En todos los casos de hipoglicemia por hiperinsulinismo, se debe descartar el raro síndrome autoinmune por insulina, debido a que son entidades de similar presentación clínica con la característica de que este síndrome presenta hipoglicemia al ayuno, reactiva, aumento de peso, no hay cetosis y los anticuerpos anti insulina son positivos.⁴⁴ Al instaurar el tratamiento médico en el hiperinsulinismo persistente, los pacientes que no responden a las dos primeras líneas de opciones farmacológicas (Diazóxido u octreótido) se deben estudiar para diferenciar si la lesión pancreática es difusa o focal, ya que esto va a definir el tipo de intervención quirúrgica. El estándar de oro es la tomografía computarizada (TC) junto con tomografía con emisión de positrones con fluorino-18L-3, 4-hidroxifenilalanina

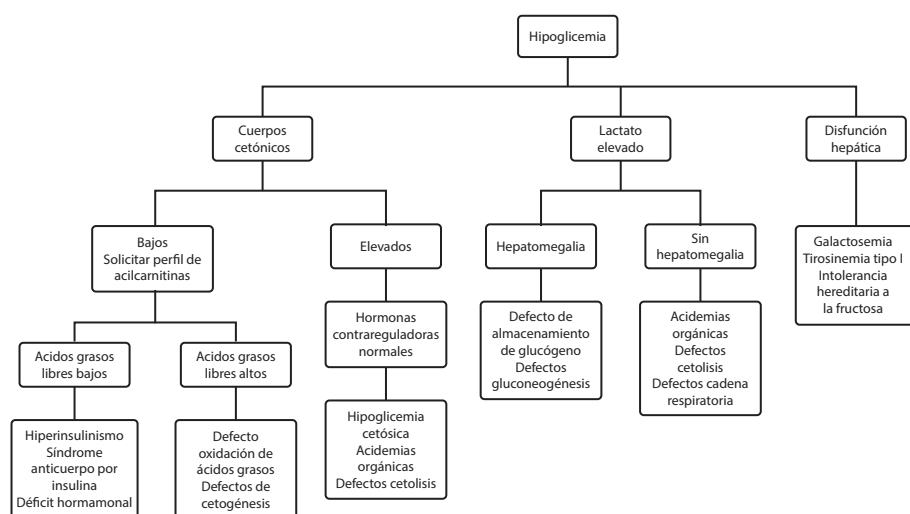


Figura 1. Algoritmo diagnóstico hipoglicemia

(18F-DOPA-PET) como biomarcador.³⁸ Si no se cuenta con accesibilidad a dicho estudio, se debe proceder a realizar los estudios clásicos como el TC o la resonancia magnética, sin embargo no son tan útiles en detectar lesión focal.³⁵ La muestra venosa de sangre portal hepática logra discernir lesión focal en un 70% de los casos.⁹ En el caso de pacientes neonatos con hipoglicemias persistentes e ictericia o en el contexto de infantes con baja talla e hipoglicemias recurrentes, se debe realizar lo antes posible una resonancia magnética hipotálamo-hipofisaria para descartar hipopituitarismo congénito.¹⁴ La evaluación de un infante por sospecha de déficit de GH se puede realizar con la determinación de bajos niveles de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) para la edad y confirmado por medio de una prueba dinámica

estimuladora a través de la vía alfa adrenérgica con el fármaco clonidina en dosis ajustada para el peso como se muestra en la tabla 2, luego se toman muestras sanguíneas para medir los valores de GH en plasma a los 60 y 90 minutos. Alternativamente se puede realizar este examen con insulina a dosis de 0.05-0.1 UI/kg y tomar la muestra si la glicemia cae a un 50% del valor inicial con mediciones cada 15 minutos por una hora y luego a los 30 minutos.³⁰ Esta prueba se puede realizar con mediciones concomitantes de cortisol en caso de necesidad de confirmar la etiología de un hipocortisolismo. Otra opción es el uso de glucagón 0.1 mg/kg sin sobrepasar la dosis máxima de 1 mg y realizando las tomas cada 15 minutos por una hora y luego cada 30 minutos por dos horas más.^{19,30} En caso de sospechar insuficiencia adrenal es primordial diferenciar

si la deficiencia de cortisol es primaria, o secundaria a un fallo hipotálamo hipofisiario, en los cuales siempre se debe descartar interrupción abrupta de un tratamiento con corticosteroides. Un punto cardinal es que la insuficiencia de ACTH no afecta significativamente el eje mineralocorticoide el cual es regulado principalmente por el sistema renina angiotensina aldosterona y por lo tanto no sufren de hiperkalemia.²⁸ El hipocortisolismo se define en la práctica como un nivel basal matutino en plasma menor a 3 µg/dl. Dentro de las pruebas dinámicas endocrinológicas para determinar la etiopatogenia del déficit, se debe realizar como segundo paso la prueba de estimulación con una dosis baja de un análogo de corticotropina. Este examen consiste en administrar 1 µg en 1 ml de suero fisiológico intravenoso de cosintropina o tetracosactrina bajo las prevenciones adecuadas para el lavado del tubo por medio del cual se infundirá la muestra y así evitar la adhesión del medicamento las paredes de este. Dentro de los siguientes 20-30 minutos se tomará una muestra de cortisol en plasma; un valor menor a 16 µg/dl diagnóstica insuficiencia adrenal central y una titulación mayor a 22 µg/dl la descarta. En caso de presentar un nivel dentro

del rango indeterminado es recomendable proceder a realizar los procedimientos de referencia como la prueba de hipoglicemia inducida por insulina y medir los niveles plasmáticos de cortisol a los 0, 60 y 90 minutos para valorar la respuesta a un estímulo fuerte del eje hormonal, este procedimiento se debe dejar preferiblemente en última posición debido a ser más cruenta, por lo que se debe realizar bajo estricta supervisión médica en busca de signos adrenérgicos o neurológicos graves y se encuentra contraindicada en niños con historia de convulsiones. La otra opción es realizar una prueba nocturna con metirapona, medicamento que bloquea el efecto supresor del cortisol y sirve para valorar la función hipofisaria. Sin embargo, este procedimiento puede desatar una crisis adrenal, así como es alterado por medicamentos como fenobarbital, rifampicina y fenitoína.²⁸

TRATAMIENTO

El tratamiento principal es la administración de glucosa intravenosa, con un aporte suficiente, para cubrir la producción hepática, que supla las demandas metabólicas del organismo⁵¹, sin embargo es importante recalcar que no hay evidencia que apoye la

intervención farmacológica en el caso de recién nacidos de término, sanos, asintomáticos que se alimentan bien y en quienes la hipoglicemia no se prolonga por más de 48 horas. En estos casos se debe reforzar la lactancia materna exclusiva a libre demanda y el contacto piel con piel entre madre e hijo por medio de la aplicación del método madre canguro para así corregir la hipoglucemia.^{1,23} La aplicación de solución glucosada, es la forma más efectiva y rápida de corregir la hipoglicemia. Se puede iniciar un bolus 2ml/kg de suero glucosado al 10% IV en casos de hipoglicemias severas, empero no se debe administrar más de 200 mg/kg y proceder según se detalla en el flujograma de tratamiento (Figura 2).^{51,3,32,45} En caso de que no haya un centro médico adecuado para administrar el aporte de glucosa por medio intravenoso, se puede optar como medida inicial previo a la referencia del paciente a otro centro, la aplicación de 0.2 g/kg de azúcar sublingual cada 20 minutos incluso en pacientes críticamente enfermos con edades desde los seis meses hasta los 15 años con resultados efectivos.²⁸ Generalmente estos aportes son suficientes, para remplazar la producción hepática de glucosa y para evitar el catabolismo en pacientes con EAG y en los defectos de la oxidación de los ácidos grasos (DOAG).³

Se debe valorar cuáles son los requerimientos de glucosa para mantener la euglicemia. Los aportes de glucosa >10 mg/kg/min indican hiperinsulinismo persistente o transitorio; a menos de que existan pérdidas de glucosa por otros medios (glucosuria).⁵¹ El tratamiento crónico del hiperinsulinismo congénito persistente es inicialmente nutricional y farmacológico. La parte nutricional contempla una dieta rica en calorías, glucosa, alto volumen y frecuente alimentación.⁴⁵ Por otro lado, como primera línea farmacológica se encuentra el diazóxido, el cual se une al SUR 1, receptor que forma parte del canal de potasio de la célula beta, abriéndolo y de esta forma impedir la despolarización de la membrana y así evitar la secreción de insulina (emiocitosis). Sin embargo, los pacientes con enfermedad difusa y mutaciones inactivadoras de este canal (ABCC8/KCNJ11), así como la mayoría de las mutaciones descritas para la lesión focal son resistentes al tratamiento. La dosis es de 5-20 mg/kg/d dividido en tres dosis VO, previniendo no exceder el límite de la dosis debido al riesgo aumentado de hipoglicemia paradójica. Dentro de los efectos secundarios se encuentra la retención hídrica, la cual es de mayor preocupación en neonatos, ya que puede producir insuficiencia cardíaca. Debido

a esto, se recomienda combinar con diuréticos tiazídicos y así aprovechar también el efecto inhibidor en la secreción de insulina de este medicamento.^{4, 24} La somatostatina tiene un efecto inhibidor tanto en la síntesis como en la secreción de insulina principalmente a través de la acción sobre el receptor SSTR5.¹⁵ Es debido a esto que los análogos sintéticos, ya sea el octreótido a dosis de 5-35 µg/kg/d dividido en 3-4 dosis SC ha mostrado ser un buen medicamento de segunda línea así como el lanreotide de larga acción im (intramuscular) de aplicación cada cuatro semanas, con creciente evidencia apoyando esta formulación.³¹ Es importante recalcar que los pacientes en tratamiento con octreótido generan tolerancia al fármaco y por esto se les debe escalar la dosis.²⁵ Además existe también la iniciativa de utilizar el antagonista del receptor del GLP-1, llamado Exendin-(9-39), ya que se ha demostrado que aumenta la glicemia del ayuno en enfermos de hipoglicemia hiperinsulinémica persistente del adulto.¹⁰ Si existe falla terapéutica y luego de diferenciar el subtipo histológico, se debe proceder a realizar extirpación quirúrgica del páncreas. En el caso de lesión focal, la cual en tamaño oscila entre 2-10 mm, se puede hacer una extirpación de la masa solamente, realizando idealmente

biopsias intraoperatorias de los márgenes hasta asegurar que solamente quede tejido sano. De esta forma se cura al paciente en casi todos los casos proveyendo protección a la función exo y endocrina del páncreas.² En contraste, la variante difusa resistente al tratamiento médico requiere pancreatectomía sub total, en la cual se extrae alrededor del 95-98% del órgano, dejando solamente un pequeño triángulo de tejido pancreático rodeando el duodeno y el conducto hepático común con un riesgo residual alrededor del 50% de padecer diabetes mellitus secundaria y disfunción exocrina. A ellos se les debe sustituir la insulina de por vida y adicionar enzimas pancreáticas a la dieta.⁵ Si a los pacientes con hipopituitarismo se les detecta una causa en la imagen por resonancia magnética ya sea hidrocefalia o un tumor encefálico, la intervención quirúrgica se encuentra indicada y previamente se inicia tratamiento con dexametasona a altas dosis para disminuir el exudado alrededor del tumor y a la vez tratar una posible insuficiencia suprarrenal. El déficit de otras hormonas hipofisarias puede tratarse luego de la cirugía excepto la diabetes insípida, sobre la cual se debe informar al anestesiólogo para su adecuado manejo intraoperatorio.¹⁹ Los

infantes con déficit de GH, se les debe de reemplazar con GH humana recombinante por vía subcutánea a dosis de 0.18 a 0.3 mg/kg/semana dividida en dosis diarias con administración de preferencia nocturna para simular el ciclo fisiológico.¹⁹ Es importante reajustar la dosis a la baja para la transición a la edad adulta así como reevaluar este grupo etario con pruebas dinámicas para valorar la necesidad de continuar con el tratamiento debido a que alrededor del 50% de los pacientes con déficit aislado de GH recuperan su función.³⁰ La dosis óptima de hidrocortisona para el tratamiento del hipocortisolismo se encuentra estimada entre 6-8 mg/m²/d, sin embargo tras el análisis de pacientes con monitoreo de glucosa intersticial, se ha determinado que principalmente aquellos que padecen concomitantemente deficiencia de GH, presentan una prevalencia mayor de hipoglucemias nocturnas asintomáticas, lo cual es alarmante debido al efecto nocivo neuronal y es debido a esto que en este grupo de pacientes se debe indicar una dosis de hidrocortisona cercana al 8-9 mg/m²/d.¹¹ El tratamiento a largo plazo en el caso de la mayoría de las condiciones metabólicas, que cursan con hipoglicemia, es de tipo nutricional. Se deben evitar los ayunos prolongados con la implementación de una dieta de

6 tiempos a base de carbohidratos complejos.⁵¹ Se debe tener cuidado con los aportes altos de glucosa, sobretodo en los defectos del complejo de la piruvato deshidrogenasa, ya que se puede desencadenar una acidosis láctica o en la enfermedad mitocondrial con diabetes.^{51,3} Se debe suspender aportes de otros azúcares que no sean glucosa, entre ellos la galactosa y fructosa que se encuentran presentes en la leche materna, formulas maternizadas o en jarabes y suspensiones azucaradas; debido a que estos azúcares pueden agravar el cuadro en pacientes con galactosemia, glucogenosis tipo I, intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) o en los DF 1-6 BF.³

CONCLUSIÓN

El abordaje de las hipoglicemias en edad pediátrica representa una gran responsabilidad por parte del equipo de salud y requiere prestar atención a las manifestaciones semiológicas concomitantes con la hipoglicemia, la cual por sí sola es muy inespecífica y se debe tamizar en todos los casos de inestabilidad neurocognoscitiva. Las causas en este grupo etario son extensas y la pericia clínica es fundamental para dirigir el diagnóstico en el camino correcto, requiriendo muchas veces un equipo multidisciplinario y un

nivel terciario de atención para su manejo. El diagnóstico y tratamiento temprano son claves para evitar la neuro degeneración, una complicación incapacitante para el desempeño deseado de una persona y que de prevenirse desde la edad pediátrica, representa el éxito de todos los esfuerzos que se ejercen en esta materia.

RESUMEN

La presencia de concentraciones séricas de glucosa por debajo de 40 mg/dl en un recién nacido y por debajo de 45 mg/dl en un adulto, es considerada hipoglicemia. Esta puede tener diferentes causas, desde un ayuno prolongado, enfermedad endocrina, metabólica, intoxicaciones, medicamentos, tumores, etc. La hipoglicemia, es una emergencia médica, que puede llevar a síntomas neurológicos severos, daños irreversibles y hasta la muerte. El realizar un diagnóstico diferencial, un abordaje y tratamiento oportuno son claves para el manejo de un paciente con hipoglicemia.

Palabras clave: hipoglicemia, error innato metabolismo, endocrinopatía, hiperinsulinismo, glucógeno

BIBLIOGRAFÍA

1. Achoki R, Opiyo N, English M. Mini-review: Management of

Hypoglycemia in Children Aged 0-59 Months. *J Trop Pediatr*. 2010 Aug; 56(4): 227-234

2. Adzick NS, Thornton PS, Stanley CA, Kaye RD, Ruchelli E. A multidisciplinary approach to the focal form of congenital hyperinsulinism leads to successful treatment by partial pancreatectomy. *J Pediatr Surg*. 2004; 39(3): 270-275
3. Antón I, Amartino H, Bidondo MP et al. Guía para pediatras. Sospecha de errores congénitos del metabolismo. *Arch Argent Pediatr* 2007;105:262-270
4. Arnoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, et al. Congenital hyperinsulinism: Current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6: 63-70
5. Beltrand J, Caquard JM, Arnoux JB, et al. Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care*. 2012; 35(2): 198-203
6. Bier DM, Leake RD, Haymond RW, Arnold KJ, Gruenke LD, Sperling MA, et al. Measurement of „true“ glucose production rates in infancy and childhood with 6,6-deuteroglucose. *Diabetes*. 1977; 26(11): 1016-1023
7. Blasetti A, Chiuri RM, Tocco AM, et al. The effect on recurrent severe hypoglycemia in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Journal of Child Neurology*. 2011; 26: 1383-1391.
8. Brown K, Rodgers J, Johnstone H, et al. Abnormal cognitive function in treated congenital hypopituitarism. *Archives of Disease in Childhood*. 2004; 89: 827-830.
9. Brunelle F, Negre V, Barth MO, Fekete CN, Czernichow P, Saudubray JM, et al. Pancreatic

- venous samplings in infants with primary hyperinsulinism. *Pediatr Radiol* 1989; 19: 100-103
10. Calabria AC, LI C, Gallagher PR, Stanley CA, De Leon DD. GLP-1 receptor antagonist exendin-(9-39) elevates fasting blood glucose levels in congenital hyperinsulinism owing to inactivating mutations in the ATP-sensitive K⁺ channel. *Diabetes*. 2012;61(10): 2585-2591
 11. Cambiaso P1, Schiaffini R, Pontrelli G, Carducci C, Ubertini G, Crea F, Cappa M. Nocturnal hypoglycaemia in ACTH and GH deficient children: role of continuous glucose monitoring. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Aug;79(2):232-7. doi: 10.1111/cen.12123. Epub 2013 May 6.
 12. Cavarzere P1, Biban P, Gaudino R, Perlini S, Sartore L, Chini L, et al. Diagnostic pitfalls in the assessment of congenital hypopituitarism. *J Endocrinol Invest*. 2014 Aug 1.
 13. Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, et al. Hyperinsulinism in short chain L-3 hydroxiacil CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest*. 2001; 108:457.
 14. De Baulny HO. Management and emergency treatments of neonates with a suspicion of inborn errors of metabolism. *Semin neonatol*. 2002;7:17-26
 15. Doyle ME, Egan JM. Pharmacological agents that directly modulate insulin secretion. *Pharmacol Rev*. 2003; 55(1): 105-131
 16. Fafoula O, Alkhayyat H, Hussain K. Prolonged hyperinsulinemic hypoglycemia in newborns with intrauterine growth retardation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. Ed 2006; 91: F467
 17. Flynkka-Gantenbein C. Hypoglycemia in childhood: long term effects. *Pediatric endocrinology reviews*. 2004; 1(Suppl. 3): 530-536.
 18. Fukumoto H, Seino S, Imura H, et al. Characterization and expression of human HepG2/erythrocyte glucose-transporter gene. *Diabetes*. 1988; 37:657
 19. Geffner ME. Hypopituitarism in childhood. *Cancer Control*. 2002 May-Jun;9(3):212-22.
 20. Girard J. Gluconeogenesis in late fetal and early neonatal life. *Biol Neonate*. 1986; 50:237.
 21. Glaser B, Kesavan P, Heyman M, et al. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med*. 1998; 338:226
 22. Gopal-Kothandapani, Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Role of fluorine-18L-3, 4 hydroxyphenylalaninepositron emission tomography scanning. *World J Radiol*. 2014 June 28; 6(6): 252-260
 23. Hewitt V, Watts R, Robertson J, Haddow G. Mursing and midwifery management of hypoglycemia in healthy term neonates. *Int J Evid Based Healthc*. 2005. Aug;3(7):169-205.
 24. Hu S, Xu Z, Jan J, et al. The treatment effect of Diazoxide on 44 patients with congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012; 25 (11-12): 1119-1122
 25. Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycemia of infancy. *Horm Res*. 2008; 69(1): 2-13
 26. Ismail D, Kapoor RR, Smith VV, Ashworth M, Blankenstein O, Pierro A, et al. The heterogeneity of focal forms of congenital hiperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: E94-E99.
 27. Kang L, Routh VH, Kuzhikandathil EV, et al. Physiological and molecular characteristics of rat hypothalamic ventromedial nucleus glucosensing neurons. *Diabetes*. 2004; 53:549.
 28. Kazlauskaitė R, Maghnie M. Pitfalls in the Diagnosis of Central Adrenal Insufficiency in Children. *Endocrine Dev*. 2010; 17: 96-107.
 29. Kelberman D, Rizzoti K, Lovell-Badge R, et al. Genetic regulation of pituitary gland development in human and mouse. *Endocrine reviews*. 2009; 30: 790-829.
 30. Ken K Y Ho. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157: 695-700
 31. Kühnen P, Marquard J, Ernert A, et al. Long-term Lanreotide treatment in six patients with congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr*. 2012; 78(2): 106-112
 32. Levy PA. Inborn errors of metabolism: part 1 overview. *Pediatr Rev* 2009;30:131-138
 33. Low LCK. Inborn errors of metabolism: clinical approach and management. *HKJM*. 1996;2: 274-281
 34. Matschinsky FM. Regulation of pancreatic bet-cell glucokinase: from basics to therapeutics. *Diabetes*. 2002; 51(3):S394
 35. Mohnike K, Blankenstein O, Christesen HT, De Lonlay J, Hussain K, Koopmans KP, et al.

- Proposal for a standardized protocol for 18F-DOPA-PET (PET/TC) in congenital hyperinsulinism. *Horm Res* 2006; 66: 40-42.
36. Nehling A. Cerebral energy metabolism, glucose transport and blood flow; changes in maturation and adaptation to hypoglycemia. *Diabetes Metab.* 1997; 23:18
 37. Piaggio LA. Congenital Adrenal Hyperplasia: Review from a Surgeon's Perspective in the Beginning of the Twenty-First Century. *Front Pediatr.* 2013; 1: 50.
 38. Pierro A, Nah SA, Surgical management of congenital hiperinsulinism of infancy. *Semin Pediatr Surg.* 2011;20(1): 50-53
 39. Prietsch V, Lindner M, Zschocke J, Nyhan L, Hoffmann GF. Emergency management of inherited metabolic disease. *J Inherit Metab Dis.* 2002; 25:531-546
 40. Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: a heterogeneous syndrome unrelated to nesidioblastosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* Ed. 2000; 82: F108-F112
 41. Raimann E, Cornejo V, Jiménez M. Aproximación al diagnóstico y tratamiento de los errores innatos del metabolismo. En: *Errores innatos en el metabolismo del niño.* 3ra ed. Chile: Editorial Universitaria; 2003
 42. Rineiro MJ, De Lonlay P, Delzescaux T, Boddaert N, Jaubert F, Bourgeois S, et al. Characterization of Hiperinsulinism in infancy assessed with PET and 18F-fluoro-L-DOPA. *J Nucl Med.* 2005; 46:560-566
 43. Rose SR, Lustig RH, Burstein S, Pitukcheewanont P, Broome DC, Burghen GA. Diagnosis of ACTH deficiency: comparison of overnight metyrapone test to either low-dose or high-dose ACTH test. *Horm Res.* 1999;52:73-79
 44. Savas-Erdeve S, Yilmaz Agladioglu S, Onder A, Peltek Kendirci HN, Bas VN, Saqsak E, Cetinkaya S, Aycan Z. An Uncommon Cause of Hypoglycemia: Insulin Autoimmune Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2014; 23(7).
 45. Shah P, Demirbilek H, Hussain K. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycemia in infancy. *Seminars in Pediatric Surgery.* 2014; 23:76-82
 46. Sharma A, Yak Ti-Fan T. PA.08 Neonatal Hypoglycaemia-A Quality Improvement Project to Improve Service Delivery Using a RHINO. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed. 2014 Jun;99 Suppl 1:A19. doi: 10.1136/archdischild-2014-306576.53.
 47. Sperling MA, Ganguli S, Leslie N, Landt K. Fetal-perinatal catecholamine secretion: role in perinatal glucose homeostasis. *Am J Physiol.* 1984; 247:E69
 48. Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY, et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med.* 1998; 338:1352
 49. Tustison WA, Bowen AJ, Crampton JH. Clinical interpretation of plasma glucose values. *Diabetes.* 1966; 15(11): 775-777.
 50. World Health Organization . Hypoglycaemia of the Newborn: Review of the Literature in Hypoglycaemia. WHO; Geneva: 1997
 51. Zschocke J, Hoffmann GF. *Vademecum Metabolicum. Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism.* 3rd ed. Germany: Milupa Metabolics GmbH & Co; 2011:5-6