

# Hipoglucemia

Isabel Leiva Gea<sup>(1)</sup>, José Miguel Ramos<sup>(2)</sup>, Victoria Borrás Pérez<sup>(3)</sup>, Juan Pedro López Siguero<sup>(4)</sup>

<sup>(1)</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno Infantil Regional de Málaga. Málaga

<sup>(2)</sup>Unidad de Neurología. Hospital Materno Infantil Regional de Málaga. Málaga

<sup>(3)</sup>Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital General de Granollers. Barcelona.

<sup>(4)</sup>Unidad de Endocrinología. Hospital Materno Infantil Regional de Málaga. Málaga

Leiva Gea I, Ramos JM, Borrás Pérez V, López Siguero JP. Hipoglucemia. Protoc diagn ter pediatri. 2019;1:171-82.



## RESUMEN

La hipoglucemia es el trastorno metabólico más frecuente en la infancia y representa una urgencia médica que constituye un reto diagnóstico y requiere un abordaje terapéutico urgente. Es necesaria una actuación sistemática para llegar a su etiología y tratamiento adecuado en el menor tiempo posible. Cuanto menor es la edad del lactante, más inespecíficas son las manifestaciones y graves sus consecuencias.

Es fundamental la toma de muestra crítica para su diagnóstico antes del inicio del tratamiento inicial. La capacidad para sintetizar cuerpos cetónicos durante la hipoglucemia las clasifica en cetósicas y no cetósicas. La hipoglucemia cetósica benigna de la infancia es la causa más frecuente a la edad comprendida entre 18 meses y 5 años y es considerada un diagnóstico de exclusión.

El tratamiento y seguimiento de la hipoglucemia a largo plazo estará en relación a la enfermedad de base que la ocasione.

**Palabras clave:** hipoglucemia; urgencia.

## Hypoglycaemia

### ABSTRACT

Hypoglycaemia is the most frequent metabolic disorder in childhood, it represents a medical emergency that constitutes a diagnostic challenge and requires an urgent therapeutic approach. A systematic action is necessary to reach its etiology and adequate treatment in the shortest possible time. In younger age as infants, symptoms are nonspecific and serious its consequences.

It is essential to take a critical sample for diagnosis before the start of initial treatment. The ability to synthesize ketone bodies during hypoglycaemia classifies them as ketotic and non-ketotic. Idiopathic ketotic hypoglycaemia is the most frequent cause at the age between 18 months and 5 years and is considered a diagnosis of exclusion.

The long-term treatment and follow-up of hypoglycaemia will be related to the underlying disease that causes it.

**Key words:** hypoglycaemia; emergency.

## 1. INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia es el trastorno metabólico más frecuente en la infancia. Los potenciales efectos deletéreos y secuelas cerebrales de la hipoglucemia hacen necesario un manejo cuidadoso por parte del pediatra, con el propósito de identificar la hipoglucemia persistente, orientar su diagnóstico y llevar a cabo un abordaje efectivo<sup>1</sup>.

Cuanto menor es la edad del niño, mayores son sus demandas de glucosa en relación con las etapas posteriores de la vida. Fuera del periodo transicional de los 2 primeros días de vida, el equilibrio euglucémico se logra mediante un ajuste regulado entre el consumo periférico y la producción hepática de la glucosa. En su regulación están implicadas la insulina, como principal hormona anabólica posprandial, y las contrarreguladoras (glucagón, catecolaminas, hormona del crecimiento [GH] y cortisol).

La homeostasis de la glucosa durante el ciclo alimentación-ayuno puede ser dividida en 5 fases teóricas:

- **La fase I** es el estado posabsortivo, en el que la glucosa proviene de los carbohidratos de

la dieta. La secreción de insulina promueve la entrada en la célula y evita la lipólisis mientras la glucemia sea superior a 85 mg/dl.

- **La fase II** se produce cuando es agotado el suministro exógeno posabsortivo y se inicia la glucogenólisis hepática para mantener la glucemia mediante la activación adrenérgica y de glucagón.
- En la **fase III**, la neoglucogénesis a partir de lactato, glicerol y alanina para mantener la glucemia a medida que se agota el glucógeno. Suele acontecer antes cuanto más pequeño es el lactante (entre las 2-6 horas).
- La **fase IV** acontece tras ayuno prolongado y la glucemia se mantiene por neoglucogénesis hepática y renal, que experimentan un aumento significativo. Los ácidos grasos en el hígado, son catabolizados en la  $\beta$ -oxidación para generar acetil-CoA, que participa tanto en la neoglucogénesis como en la síntesis de cuerpos cetónicos. También en la activación del ciclo detoxificador de la urea. Los cuerpos cetónicos, principalmente  $\beta$ -OH butirato, incrementan su concentración y pueden ser usados por el cerebro para satisfacer las necesidades energéticas de este tejido.

- La **fase V** aparece después de inanición muy prolongada y se caracteriza por una dependencia menor con respecto a la neoglucogénesis. En esta fase, las necesidades energéticas de prácticamente todos los tejidos son satisfechas en una mayor proporción por la oxidación de ácidos grasos o cuerpos cetónicos.

El cerebro tiene unos requerimientos obligados de glucosa, pero también puede usar cuerpos cetónicos y lactato como fuente de energía alternativa si las concentraciones de estos sustratos son lo suficientemente elevadas.

## 2. DEFINICIÓN DE HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia es definida como una concentración de glucemia plasmática lo suficientemente baja para producir signos o síntomas compatibles con alteración de la función cerebral.

No puede ser definida con una concentración de glucemia plasmática aislada, ya que el umbral a partir del cual se altera la respuesta cerebral no solo depende del rango de glucosa plasmática, sino de la presencia de sustratos alternativos como cuerpos cetónicos.

Las guías de adultos enfatizan en el valor de la triada de Whipple para la definición de hipoglucemia que consiste en: signos y síntomas compatibles, cifra plasmática de glucosa baja y situación que revierte tras la administración de glucosa.

En población pediátrica esta triada es útil para niños con capacidad de comunicar síntomas. En neonatos, lactantes y niños que nos son

capaces de comunicar síntomas, obliga a establecer un punto de corte de glucemia plasmática para iniciar evaluación y manejo, con las limitaciones que esto conlleva.

El punto de corte está establecido en 50 mg/dl de glucemia plasmática venosa, este punto se reduce a 40 mg/dl en el caso de neonatos, aunque este valor continúa sometido a debate actualmente<sup>2,3</sup>.

En el periodo neonatal la hipoglucemia es clasificada en transitoria y permanente (aquella que persiste después de 7 días de vida).

Es necesario identificar antes del alta los recién nacidos en riesgo de hipoglucemia persistente que son: 1) aquellos que han presentado un episodio de hipoglucemia grave (episodio de hipoglucemia sintomática o la necesidad de glucosa intravenosa para tratamiento de hipoglucemia); 2) incapacidad para mantener concentraciones de glucemia preprandial superiores a 50 mg/dl (2,8 mmol/l) en las primeras 48 h de vida o superiores a 60 mg/dl después de las 48 horas; 3) historia familiar de hipoglucemia genética y 4) síndromes congénitos asociados a hipoglucemia o características físicas que puedan hacer sospechar una entidad asociada a hipoglucemia<sup>4</sup>.

## 3. ETIOLOGÍA

La clasificación etiológica de las hipoglucemias se muestra en la **Tabla 1**.

Tiene enorme interés tener en cuenta la etiología que prevalece en los distintos grupos de edad para llevar a cabo el abordaje diagnóstico adecuado (**Tabla 2**). Las causas más frecuentes

**Tabla 1.** Clasificación etiológica de la hipoglucemia

<b>1. Carencia de sustratos: hipoglucemia cetósica benigna de la infancia</b>
<b>2. Alteración en la producción de glucosa</b>
En el metabolismo de los hidratos de carbono:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucogenosis: 0a, Ia, III, VI, IXa1 y IXb-d</li> <li>• Galactosemia</li> <li>• Intolerancia hereditaria a la fructosa</li> <li>• Defectos en la gluconeogénesis: déficit de fructosa 1-6 difosfatasa, déficit de PEPCCK, déficit de piruvato carboxilasa</li> </ul>
En el metabolismo de los aminoácidos:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acidurias orgánicas: metilmalónica, propiónica y aciduria glutárica tipo 1</li> <li>• Aminoacidopatías: tirosinemia, leucinosis, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce</li> </ul>
En el metabolismo de los ácidos grasos:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defectos primarios de la <math>\beta</math>-oxidación</li> <li>• Defectos de la carnitina</li> <li>• Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial</li> <li>• Defectos en la síntesis/utilización de cuerpos cetónicos: déficit de HMG CoA sintasa, déficit de HMG CoA Liasa, déficit Succinil CoA: 3-oxoacid Co-A transferasa (SCOT)</li> </ul>
Enfermedades hepáticas:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatitis crónicas</li> </ul>
<b>3. Déficits de hormonas contrarreguladoras</b>
ACTH/cortisol
GH aislado o asociado (panhipopituitarismo)
Glucagón
<b>4. Exceso de consumo de glucosa a nivel periférico</b>
Hiperinsulinismo:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transitorio: hijos de madre con diabetes, grandes y pequeños para la edad gestacional, asfisia perinatal, policitemia, nutrición parenteral, incompatibilidad RH, fármacos maternos (simpaticomiméticos, <math>\beta</math>-bloqueantes, antidepresivos tricíclicos, clorpropamida...). Síndromes de Widemann-Beckwith, Kabuki, Sotos, Costello, Usher, Timothy Perlmann, Ondine, trisomía 13, síndrome Turner mosaico, lepreuchanismo, déficit congénito de la glicosilación (CDG-Ia, CDG Ib)</li> <li>• Permanente</li> <li>• Enfermedades sistémicas: sepsis, malaria, insuficiencia renal, quemaduras, shock, cardiopatías, hipotermia</li> <li>• Miscelánea: hipoglucemia hiperinsulínica posprandial, mutación en el receptor de la insulina, síndrome de dumping, facticia</li> </ul>
<b>5. Alteración en el transporte (déficit de GLUT1)</b>
<b>6. Iatrogénica:</b> sobredosificación de fármacos (insulina, antidiabéticos orales, $\beta$ -bloqueantes...)
<b>7. Miscelánea:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intoxicaciones</li> <li>• Síndrome de Munchausen por poderes</li> </ul>

**ACTH:** hormona adrenocorticotropa; **GH:** hormona del crecimiento.

**Tabla 2.** Hipoglucemias en relación con la edad

<b>1. Recién nacido &gt;7 días</b>
De aporte
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperinsulinismo (transitorio o permanente)</li> <li>• Hipopituitarismo</li> <li>• Errores innatos del metabolismo</li> <li>• Enfermedades metabólicas (galactosemia)</li> </ul>
<b>2. Menores de 2 años</b>
Hiperinsulinismo
Enfermedad metabólica congénita
<b>3. Pacientes de 2 a 8 años</b>
Hipoglucemia cetósica benigna del ayuno
Fallo hepático
intoxicaciones
<b>4. Pacientes mayores de 8 años</b>
Adenoma/insulinoma pancreático
Intoxicaciones
Fallo hepático

de hipoglucemia persistente en periodo neonatal y de lactante son el hiperinsulinismo y el hipopituitarismo.

#### 4. CLÍNICA

En general, la hipoglucemia en los lactantes tiende a ser sintomática respecto al periodo neonatal, donde con mayor frecuencia es asintomática. Cuanto más pequeños son los lactantes, más inespecíficas son las manifestaciones. Los síntomas son la consecuencia de una respuesta neurogénica con descarga simpática o parasimpática. Así son frecuentes la hipotonía, palidez, apneas, llanto débil, temblores gruesos e irritabilidad. Los niños de mayor edad pueden manifestar cefalea, nerviosismo, ataxia, disartria y síntomas vegetativos adrenérgicos:

sudoración, palidez, taquicardia, náuseas, dolor abdominal y vómitos. En un umbral más bajo, los síntomas neuroglucopénicos pueden conducir a las convulsiones, letargia y coma. La utilización de glucosa cerebral empieza a limitarse a partir de concentraciones de glucemia plasmática de 55-65 mg/dl (3,0-3,6 mmol/l). Los síntomas neurogénicos son percibidos en concentraciones de glucemia inferior a 55 mg/dl (<3,0 mmol/l), momento en el que niños con capacidad de comunicarse piden ayuda o piden comida, siendo una herramienta importante para combatir la hipoglucemia. La alteración neurocognitiva (neuroglucopenia) se detecta en concentraciones de glucemia inferiores a 50 mg/dl (<2,8 mmol/l)<sup>5</sup>.

Es importante señalar que la exposición repetida a la hipoglucemia disminuye el umbral de aparición de síntomas neurogénicos, los síntomas autonómicos asociados a la hipoglucemia están ausentes, lo que dificulta el diagnóstico y tratamiento precoz. Es lo que se denomina **alteración en la regulación autonómica de la hipoglucemia** que ocurre en pacientes con hipoglucemias de repetición. Este fenómeno puede ocurrir durante las 24 horas siguientes a un episodio. Algo parecido puede suceder en las hipoglucemias durante el sueño o el ejercicio. No ocurre con los síntomas neuroglucogénicos, que son más estables a pesar de la presencia de episodios repetidos.

#### 5. DIAGNÓSTICO

Una hipoglucemia es una urgencia médica que constituye un reto diagnóstico y requiere un abordaje terapéutico urgente. Es necesaria una actuación sistemática para llegar a su etiología y tratamiento adecuado en el menor tiempo posible.

## 5.1. Historia clínica

Para un diagnóstico adecuado, es importante prestar atención a la historia clínica, que debe incluir detalles del embarazo y parto, peso al nacimiento, edad gestacional, puntuación del test de Apgar, antecedentes de asfisia perinatal o crecimiento intrauterino retardado.

Es necesario hacer una buena anamnesis para relacionar estos episodios con la ingesta de determinados alimentos, así como con el tiempo de ayuno previo a la clínica de hipoglucemia en relación a la edad del niño, para establecer relación con el mecanismo homeostático deficitario.

La hipoglucemia que ocurre tras un periodo corto de ayuno (3-6 h) puede sugerir alteración en los depósitos de glucógeno (glucogenosis 0, III, VI y IX) y alteración en la neoglucogénesis.

La hipoglucemia que acontece tras un periodo prolongado de ayuno (8-12 h) nos orienta hacia hipoglucemia cetósica del ayuno, trastorno de la  $\beta$ -oxidación, alteración de la cetogénesis y acidurias orgánicas. La hipoglucemia posprandial tras ingesta de leche puede indicar galactosemia o defecto metabólico que afecte ácidos orgánicos. En el caso de la intolerancia hereditaria a la fructosa, ocurre tras la ingesta de azúcar, frutas, cereales o medicamentos con excipientes que contengan fructosa.

En el hiperinsulinismo hiperamoniémico (hiperfunción de la enzima GDH), la hipoglucemia tiene un carácter posprandial tras la ingesta de proteínas. En el síndrome de *dumping*, que ocurre en niños con antecedentes de cirugías gástricas o esofágicas, la hipoglucemia es posprandial, posterior a una hiperglucemia.

Las hipoglucemias que suceden sin relación con ingesta, son más probables por deficiencias de hormonas contrarreguladoras (cortisol, GH) e hiperinsulinismo.

Es preciso recoger antecedentes de ejercicio muscular, intensidad y duración del mismo.

Se ha de tener en cuenta la posible relación con la administración accidental o voluntaria de medicamentos o tóxicos como insulina, ácido acetil salicílico,  $\beta$ -bloqueantes, antidiabéticos orales, alcohol, etc. Recoger los antecedentes familiares de muertes súbitas en etapa neonatal en ocasiones etiquetadas erróneamente de sepsis que pueden orientar el diagnóstico de trastornos metabólicos hereditarios.

## 5.2. Exploración

En la exploración clínica, hay que prestar atención al fenotipo general del niño (**Tabla 3**), la presencia o no de organomegalias o macrosomías (en especial hepatomegalia), como expresión de depósito de las glucogenosis, galactosemia, fructosemia<sup>6</sup>.

También puede observarse la presencia de hepatomegalia moderada, debido al acúmulo de glucógeno en neonatos con hiperinsulinismo, que precisa aportes elevados de glucosa intravenosa para mantener la normoglucemia. Valorar la presencia de alteraciones de ritmo cardíaco como en los defectos de la  $\beta$ -oxidación por el acúmulo de acilcarnitinas arritmogénicas y alteraciones neurológicas y retinianas. Las relacionadas con hipopituitarismo pueden asociar hipogonadismo con genitales poco desarrollados, hipocrecimiento y defectos de línea media, así como la presencia de genitales ambiguos en el caso de la hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa.

**Tabla 3.** Signos clínicos relacionados con hipoglucemia

Hallazgos	Enfermedad
Talla baja	Hipopituitarismo, deficiencia de GH
Fallo de medro	Metabolopatías (carbohidratos, ácidos orgánicos o aminoácidos)
Taquipnea	Metabolopatías con acidosis
Malformación mediofacial (labio leporino, paladar hendido)	Hipopituitarismo, deficiencia de GH
Nistagmo	Hipopituitarismo, deficiencia de GH
Ceguera (atrofia óptica)	Displasia óptica
Criptorquidia microcefalia	Hipopituitarismo, deficiencia de GH
Hiperpigmentación Dolor abdominal Anorexia	Insuficiencia adrenal
Macrosomía, macroglosia, hernia umbilical	Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Hepatomegalia	Glucogenosis (I, III, VI, IX y XI), galactosemia, alteraciones de la gluconeogénesis, intolerancia a la fructosa
Genitales ambiguos	Hiperplasia suprarrenal congénita (déficit de 21-hidroxilasa)

### 5.3. Laboratorio

Ante un paciente con clínica de hipoglucemia, se impone en primer lugar una determinación capilar de glucosa y cuerpos cetónicos ( $\beta$ -hidroxibutirato), por la rapidez de su obtención. El uso de un sencillo algoritmo diagnóstico (**Figura 1**) permite en la mayoría de los casos orientar su etiología con el apoyo de la anamnesis y exploración.

Teniendo en cuenta que el diagnóstico requiere el apoyo de la medición de glucemia capilar, es importante conocer las limitaciones a las que está sujeto este test. Será preciso confirmar en plasma la certeza de hipoglucemia ya que la glucemia capilar puede ser hasta un 15% más baja que la determinada en plasma y la venosa hasta un 10% menor que la arterial.

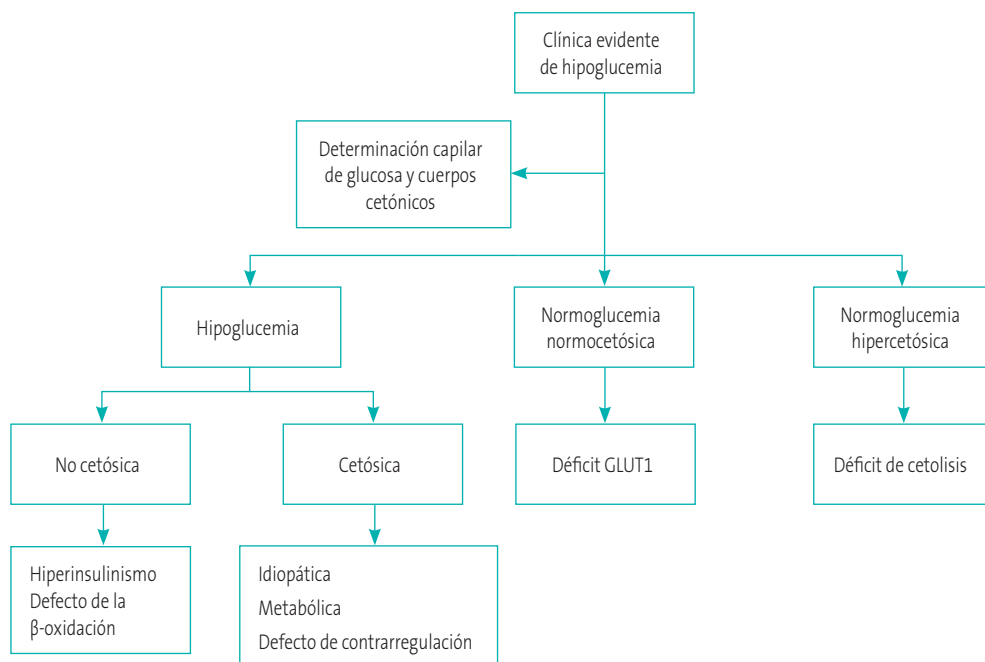
Las determinaciones de glucemia en sangre capilar son imprecisas en concentraciones bajas

de glucemia, dependerán de la arterialización de la muestra, así como de la metodología empleada y deben considerarse meramente orientativas para ser comprobadas en plasma, cuando la situación lo requiera. El retraso en el análisis también puede comprometer la fiabilidad ya que desciende 6 mg/dl/hora el nivel de glucemia en sangre total<sup>7</sup>.

La capacidad para sintetizar cuerpos cetónicos durante la hipoglucemia las clasifica en cetósicas y no cetósicas.

La distinción clásica mediante la presencia o ausencia de cetonuria puede ser inexacta, ya que pacientes con defectos de la  $\beta$ -oxidación pueden presentar cetonuria coincidente con la hipoglucemia con cetonemia negativa. La cuantificación de los niveles plasmáticos de cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres en sangre es mucho más fiable para determinar si un paciente tiene o no cetosis en el momento de la hipoglucemia.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de hipoglucemia



La ausencia de cuerpos cetónicos se presenta en el hiperinsulinismo (por la acción antilipolítica de la insulina) y en los trastornos de la  $\beta$ -oxidación, déficit de carnitina y su transporte, donde no se genera acetyl-CoA de forma adecuada, sustrato para la cetogénesis y para la activación del ciclo de la urea, por lo que en los trastornos de la  $\beta$ -oxidación el amonio tiende a elevarse. La capacidad para la producción de cuerpos cetónicos está presente en el resto de hipoglucemias, al mantener intacta su capacidad de producción de acetyl-CoA y cuerpos cetónicos, a excepción del periodo neonatal, donde la capacidad de producir cuerpos cetónicos es limitada, por lo que la ausencia de estos no nos deber hacer excluir las entidades en las que se presupone su positividad<sup>8</sup>.

La ausencia en la producción de cuerpos cetónicos apunta a la posibilidad de un hiperinsulinismo o defecto de la  $\beta$ -oxidación. La presencia de cuerpos cetónicos bajos y ácidos grasos libres aumentados sugiere defecto de  $\beta$ -oxidación. En los casos con producción normal de cuerpos cetónicos nos encontraremos ante una alteración de la contrarregulación o un defecto metabólico.

La coexistencia de niveles bajos de ácidos grasos libres (<600 mmol/l) y de cuerpos cetónicos (<0,1 mmol/l), sugiere la existencia de hiperinsulinismo. En esta situación la insuline-mia debe ser superior a 2 mU/ml y el cociente insulina/glucosa  $\geq 0,3$ .

La mayoría de los pacientes con **hiperinsulinismo** tienen menos de un año, su presentación es



más frecuente antes de las primeras 72 h y en forma de convulsión. Presentan escasa tolerancia al ayuno, precisando altos aportes de glucosa intravenosa (>10 mg/kg/min) y respuesta positiva al glucagón (>30 mg/dl a la dosis de glucagón de 0,03 mg/kg). La mayoría presentan niveles plasmáticos disminuidos de IGFBP-1 y respuesta positiva al octeotrido subcutáneo o intravenoso<sup>9</sup>.

Ante la sospecha de un hiperinsulinismo congénito, es útil el empleo de paneles genéticos para detectar las mutaciones más frecuentemente implicadas en su etiopatogenia (*ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *HNF1A*, *HNF4A*, *SLC16A1*, *UCP2*, *HK1*, *PGM1*, *PMM2*, *FOXA2*, *CACNA 1D*).

También existen hiperinsulinismos reactivos (síndrome de *dumping* tardío) y enfermedad de Hirata.

La **hipoglucemia cetósica benigna** del ayuno es la causa más frecuente a la edad comprendida entre 18 meses y 5 años, y es considerada un diagnóstico de exclusión. La presencia de cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres elevados es típica de hipoglucemia cetósica benigna, aunque también ocurre en algunas glucogenosis y déficit de hormonas contrarreguladoras<sup>10</sup>.

La determinación e interpretación de los test de laboratorio durante una hipoglucemia son la clave para el diagnóstico.

En caso de clínica persistente sugestiva de hipoglucemia con normoglucemia, se debe pensar en las circunscritas al sistema nervioso central (SNC) por defecto de transportador GLUT1, cuyo diagnóstico se basa en la demostración de hipoglicorraquia relativa al nivel de glucemia plasmática.

Los estudios en sangre antes de la corrección de la hipoglucemia y la bioquímica de la primera orina tras el episodio son la clave para el diagnóstico. En raras ocasiones será necesario el empleo de pruebas funcionales. Actualmente es muy difícil justificar la práctica de un test de ayuno para reproducir la situación de hipoglucemia debido al avance en la tecnología diagnóstica, como la utilidad de los sensores continuos de glucemia intersticial.

En la **Tabla 4** se muestran las pruebas necesarias de lo que se denomina “muestra crítica” para el diagnóstico de la hipoglucemia. La correcta recogida de esta muestra y su ulterior interpretación (**Tabla 5**) son la clave para el diagnóstico definitivo.

Para la determinación de insulina, péptido C, ACTH, cortisol, GH y ácidos grasos libres (AGL) se precisan 5 ml en un tubo de suero con gel y conservar frío hasta procesamiento. Para la determinación de amonio, ácido láctico y pirúvico se requieren 5 ml en un tubo de EDTAK2 con gel y enviar muestra congelada.

## 6. TRATAMIENTO

El tratamiento de la hipoglucemia tiene dos vertientes, el tratamiento inicial para recuperar al paciente de la hipoglucemia y el tratamiento a largo plazo para evitar la recidiva.

### 6.1. Tratamiento inicial

Por un lado, hay que asegurar la estabilización ABC del paciente, sobre todo en casos donde se presente una emergencia, como puede ser una hipoglucemia grave en forma de convulsión o pérdida de conciencia.

**Tabla 4.** Pruebas de laboratorio y muestras en hipoglucemia

Test en sangre (plasma venoso)	Orina	LCR (opcional)	Qué extraer
Tubo EDTAK2: 3 ml; conservar frío hasta procesamiento			
Hemograma	Cuerpos cetónicos	Glucosa	• 1 ml suero: glucosa iones y transaminasas, CK
Insulina	Glucosa	Láctico pirúvico	• 1 ml de plasma (con hielo) para lactato y amonio
Péptido C	Sustancias reductoras		• 1 ml jeringa heparinizada en sangre venosa o capilar para equilibrio ácido-base y GAP
Cortisol	Ácidos orgánicos		• Tira de cetonemia ( $\beta$ -hidroxibutirato)
GH	Acil-glicinas		• Congelar 2-3 ml de suero para insulina, cortisol, GH y ácidos grasos libres
Ácidos grasos libres			• Sangre seca en papel para carnitina libre y acilcarnitinas
$\beta$ -OH-butirato			• Orina: cuerpos reductores, ácidos orgánicos, acilcarnitinas y acilglicinas (10 ml)
Ácido láctico			
Amonio			
Equilibrio ácido-base			
Anion GAP			
Aminotransferasas			
<b>Opcional:</b>			
Tóxicos: alcohol, salicilatos...			
Ácido úrico			
Acido pirúvico			
Aminoácidos			
Carnitinas y acilcarnitinas			

CK: creatinina; GH: hormona del crecimiento; LCR: líquido cefalorraquídeo.

El tratamiento agudo no debe demorarse tras la extracción de la muestra crítica y hay que asegurar vías de acceso venoso que en casos graves deberán ser dos.

La reversión de la hipoglucemia puede hacerse con glucosado al 33%, al 25% o al 10%, con una dosis de 0,5 a 1 g/kg (de 2 a 6 ml/kg según la concentración de glucosa) en una infusión en bolo, seguida de una perfusión que asegure las necesidades de glucosa en mg/kg/minuto según de la edad del niño para mantener cifras

de glucemia adecuadas. De 7 a 9 mg/kg/min durante el primer año de vida, de 6 a 7 mg/kg/min entre los 2 y los 6 años, de 5 a 6 mg/kg/min entre los 7 y 14 años, de 4 a 5 mg/kg/min entre los 15 y 18 años. El ritmo de perfusión en mg/kg por minuto se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Ritmo de perfusión (mg/kg por minuto)} = \frac{[\text{porcentaje de glucosa en la solución} \times 10 \times \text{ritmo de perfusión (ml/hora)}]}{[60 \times \text{peso (kg)}]}$$

**Tabla 5.** Aproximación al tratamiento de la hipoglucemia según la etiología

Etiología	Tratamiento dietético	Tratamiento farmacológico
Glucogenosis Alteraciones de la neoglucogenesis	Aporte glucosa liberación lenta (maíz, arroz...) Restricción proteica mínima Aceites de pescado	Alopurinol: 10-15 mg/kg/día GCSF: 2 mg/kg/día Captopril: 1 mg/kg/día Vitamina D: 400 UI/día Calcio: 0,5 g/día Trasplante hepático
Alteración de la contrarregulación	Aporte de glucosa	Terapia de sustitución
Hiperinsulinismo	Aportes de glucosa	Diazóxido: 8-15 mg/k/día Hidroclorotiazida: 2 mg/k/día Nifedipino: 1-2 mg/k/día Somatostatina: 10-25 g/k/día Pancreatectomía
Falta de combustible alternativo (Beta-oxidación y similares)	Aporte glucosa	Restricción de grasas en algunos casos MCT en LCHAD/VLCAD Carnitina en déficit CTD Riboflavina
Idiopática cetogénica	Aporte glucosa de liberación lenta y alanina en la dieta	
Intolerancia hereditaria a la fructosa	Eliminación fructosa de la Dieta	
Galactosemia	Restricción de galactosa	

Se sospechará hiperinsulinismo cuando sea preciso un alto ritmo de perfusión de glucosa (>10 mg/kg por minuto) para mantener glucemia.

En caso de no observar respuesta y mientras se establece el diagnóstico etiológico una vez extraídas las muestras necesarias, se puede administrar tratamiento sustitutivo con hidrocortisona en previsión de un déficit en la contrarregulación (ACTH, cortisol)

En caso de que la vía intravenosa no sea posible y el paciente sea incapaz de utilizar la vía oral,

se puede administrar glucagón intravenoso, intramuscular o subcutáneo (habitualmente 0,02 mg/kg/dosis o 5-10 µg/kg/h). Además, una respuesta glucémica positiva, con incremento de la glucemia >20-30 mg/dl en los primeros 10-20 minutos, sugiere el diagnóstico de hiperinsulinismo.

## 6.2. Tratamiento a largo plazo

El tratamiento y seguimiento de la hipoglucemia a largo plazo estará en relación a la enfermedad de base.

En casos de hiperinsulinismo conviene saber si la afectación es difusa o focal en el páncreas, mediante la realización de una tomografía por emisión de positrones marcada con 18-flúor-dihidroxifenilalanina antes del posible tratamiento quirúrgico<sup>11,12</sup>.

En la **Tabla 5** se expone un breve resumen del tratamiento de las patologías más frecuentes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Borrás-Pérez MV, López-Siguero JP. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en la infancia. *Endocrinología y Nutrición* 2006;53:493-509.
2. 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(2):238-45.
3. Adamkin DH, Committee on Fetus and Newborn Clinical Report. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*. 2011;127:575-9.
4. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr*. 2012;161:787-91.
5. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopment outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics*. 2008;122:65-74.
6. Luzuriaga C, Guerra JL, Pérez de Nanclares G. Hipoglucemia. En: Pombo M (ed.). *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 4.ª ed. Madrid: McGraw Hill-Interamericana; 2009. p. 732-9.
7. Cotterill A, Cowley D, Greer R. Hypoglycemia: assessment and management. En: Brook C, Clayton P, Brown R (eds.). *Clinical Pediatric Endocrinology*. 6.ª ed. Londres: Wiley Blackwell; 2009.
8. Ros Pérez P. Urgencias endocrinológicas en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr*. 2011;1:268-8.
9. Buraczewska B, Kopacz K, Myśliwiec M. Hyperinsulinism as a common cause of hypoglycemia in children - pathogenesis, diagnosis and treatment. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2013;19(1):24-8.
10. Daly LP, Osterhoudt KC, Weinzimer SA. Presenting features of idiopathic ketotic hypoglycemia. *J Emerg Med*. Jul 2003;25(1):39-43.
11. Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(4):1017-36.
12. Kim-Hanh Le Quan Sang, Jean Baptiste Arnoux, Asma Mamoune, Cecile Saint-Martin, *et al*. Successful treatment of congenital hyperinsulinism with long acting release octreotide. *Eur J Endocrinol*. 2012;166:333-9.