

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPOGLUCEMIA EN EL NIÑO

MV Borrás Pérez⁽¹⁾, I Hernández⁽¹⁾, JP López Sigüero⁽²⁾

⁽¹⁾Hospital General de Granollers. Barcelona

⁽²⁾Hospital Infantil Carlos Haya. Málaga

Borrás Pérez MV, Hernández I, López Sigüero JP. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en el niño. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011;1:141-9

INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia es uno de los trastornos metabólicos más frecuentes durante la infancia y una manifestación común a diferentes entidades. La mayor fuente de glucosa cerebral proviene del plasma; así, si la glucosa plasmática es insuficiente, puede conducir a alteraciones neurológicas. El diagnóstico precoz es fundamental para el tratamiento de la hipoglucemia. Esto requiere conocer los mecanismos homeostáticos que mantienen la concentración de glucosa plasmática dentro de un margen estrecho entre 2,5 y 7,5 mmol/l durante los periodos de ayuno y postabsortivos, a través de un equilibrio bien controlado entre la producción de glucosa y su utilización. El tratamiento racional de la hipoglucemia se basa en el conocimiento de la enfermedad específica que la origina y esto constituye un reto diagnóstico desde el punto de vista bioquímico, radiológico y genético a cualquier edad.

DEFINICIÓN

Se denomina hipoglucemia a la existencia de cifras de glucosa en sangre inferiores a las consideradas normales, es decir, valores de glucemia plasmática por debajo de 45 mg/dl (2,5

mmol/l) a partir de las 24 horas de vida. En el recién nacido, se define hipoglucemia cuando los niveles de glucemia son inferiores a 25 mg/dl en neonatos con peso inferior a 1000 g, o a 30 mg/dl con peso superior.

Algunos autores consideran hipoglucemia unas cifras de glucemia plasmáticas inferiores a 50 mg/dl, siendo el objetivo terapéutico mantener niveles de glucosa en plasma por encima de 60 mg/dl. Hay que tener en cuenta que el nivel de glucosa en sangre total es un 15% inferior al valor sérico o plasmático, debido a la menor concentración de glucosa en los eritrocitos, y que la concentración en sangre venosa es un 10% inferior a la capilar o arterial.

Desde un punto de vista clínico, el diagnóstico de hipoglucemia exige tres requisitos: cifras bajas de glucosa en sangre, que ocasionen síntomas o no, y que estos desaparezcan cuando se corrige la hipoglucemia con la administración de glucosa.

ETIOLOGÍA

La hipoglucemia puede observarse en diversas situaciones: carencia de sustratos energéticos

por falta de aporte de glucosa endógena al torrente circulatorio en hepatopatías o déficit enzimáticos; déficit de las hormonas de la contrarregulación, exceso de consumo periférico secundario a hiperinsulinismo, así como defectos del transporte celular de glucosa o falta de combustible alternativo. Su origen por tanto es variado. En la **tabla 1** se resume la clasificación de las hipoglucemias según su etiología.

Las causas de hipoglucemia también difieren según la edad de aparición de los síntomas (**tabla 2**).

La hipoglucemia en el recién nacido ocurre generalmente de forma transitoria durante los

primeros 5-7 días de vida. Se debe a la existencia de unas reservas energéticas limitadas, a un excesivo consumo periférico con agotamiento precoz de estas reservas de energía y a una inmadurez del sistema hipotálamo-hipofisario responsable de la secreción de hormonas de contrarregulación (cortisol y hormona de crecimiento, fundamentalmente). Las hipoglucemias neonatales transitorias son mucho más frecuentes en prematuros, recién nacidos de bajo peso, hijos de madre diabética, recién nacidos con sepsis, hipoxia y dificultad respiratoria.

La hipoglucemia persistente en periodo neonatal (definida como aquella que persiste más allá de la semana de vida) y en niños menores de

Tabla 1. Clasificación etiológica de las hipoglucemias.

<p>1. CARENCIA DE SUSTRATOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malnutrición/malabsorción • Hipoglucemia cetósica benigna de la infancia
<p>2. ALTERACIÓN EN LA PRODUCCIÓN DE GLUCOSA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En el metabolismo de los hidratos de carbono: <ul style="list-style-type: none"> – Glucogenosis – Galactosemia – Intolerancia hereditaria a la fructosa • En el metabolismo de los aminoácidos: <ul style="list-style-type: none"> – Acidurias orgánicas: metilmalónica y propiónica – Aminoacidopatías: Tirosinemia, leucinosis, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce • En el metabolismo de los ácidos grasos: <ul style="list-style-type: none"> – Defectos primarios de la betaoxidación – Defectos de la carnitina – Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial • Enfermedades hepáticas: <ul style="list-style-type: none"> – Hepatitis agudas y crónicas
<p>3. DÉFICITS DE HORMONAS CONTRARREGULADORAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACTH/cortisol • GH aislado o asociado (panhipopituitarismo) • Glucagón
<p>4. EXCESO DE CONSUMO DE GLUCOSA A NIVEL PERIFÉRICO:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperinsulinismo: mutaciones genéticas: gen SUR, KIR, GCK, AD • Insulinoma/adenoma • Enfermedades sistémicas: sepsis, insuficiencia renal, quemaduras, <i>shock</i>
<p>5. IATROGÉNICAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobredosificación de fármacos: insulina, hipoglucemiantes orales, ácido acetilsalicílico • Intoxicación por alcohol

Tabla 2. Clasificación etiológica de las hipoglucemias por edad.

1. RECIÉN NACIDO (DESPUÉS DE UNA SEMANA) <ul style="list-style-type: none"> Hiperinsulinismo (transitorio o permanente)
2. MENORES DE DOS AÑOS <ul style="list-style-type: none"> Hiperinsulinismo Déficits enzimáticos: aminoacidopatías, glucogenosis, galactosemia, fructosemia, betaoxidación... Déficits de hormonas contrarreguladoras: panhipopituitarismo, GH, cortisol, etc.
3. PACIENTES DE DOS A OCHO AÑOS <ul style="list-style-type: none"> Hipoglucemia cetósica benigna de la infancia Otros: fallo hepático, intoxicaciones (salicilatos, etanol) e hiperinsulinismo
4. PACIENTES MAYORES DE OCHO AÑOS <ul style="list-style-type: none"> Adenoma/insulinoma pancreático Intoxicaciones Hiperinsulinismo

dos años suele deberse a hiperinsulinismo, hipopituitarismo o enfermedades metabólicas.

Entre los dos y los ocho años, la causa más frecuente es la hipoglucemia benigna cetósica, que se presenta tras el ayuno prolongado y que se resuelve espontáneamente a partir de los ocho años de edad. Los episodios se presentan coincidiendo con procesos intercurrentes que les llevan a disminuir la ingesta. El horario más frecuente es a primera hora de la mañana y la clínica suele ser neurológica. Se asocia con cetosis y debe ser un diagnóstico de exclusión, aunque el más frecuente a esta edad.

A partir de los ocho años y en los adolescentes, la presentación de crisis de hipoglucemia no secundarias a fallo hepático agudo o intoxicaciones, en especial si las crisis son repetitivas, son con mucha probabilidad secundarias a un adenoma pancreático.

CLÍNICA

La clínica de la hipoglucemia es inespecífica y viene determinada tanto por los efectos direc-

tos de la disminución del aporte energético al sistema nervioso central (SNC) como por la respuesta adrenérgica. En ocasiones puede ser asintomática.

En los neonatos los síntomas son muy inespecíficos: letargia, flacidez, apneas, llanto débil, temblor, irritabilidad, convulsiones y coma, llegando incluso a confundirse con otras patologías como la hemorragia cerebral o la sepsis.

La tríada clásica de la hipoglucemia la conforman: **síntomas neuroglucopénicos** (cefalea, trastornos de la visión, disartria, ataxia, somnolencia, estupor, convulsiones y coma), **síntomas mioglucopénicos** (hipotonía, debilidad, calambres, bradicardia y trastornos del ritmo) y **síntomas adrenérgicos** (sudoración, palidez, taquicardia, ansiedad, náuseas, dolor abdominal y vómitos).

Según la etiología, pueden existir signos algo más característicos. En el hiperinsulinismo, sobre todo del recién nacido o del lactante, es frecuente la macrosomía. También puede haber visceromegalias, onfalocelo y macroglosia, hemangioma facial (conformando el síndrome de

Beckwith-Wiedeman). En el déficit de hormonas contrarreguladoras podemos encontrar micropene, defectos de la línea media, aumento de grasa subcutánea y facies de muñeca.

El cuadro clínico en general depende de varios factores, como son:

- **La intensidad:** tres estadios sucesivos. *Estadio 1* o hipoglucemia leve, con cansancio, malestar general, hambre imperiosa y cefalea. *Estadio 2* o hipoglucemia moderada, con los síntomas anteriores más intensos y además confusión mental, marcha inestable, lenguaje incoherente y ansiedad. *Estadio 3* o hipoglucemia grave, intensa obnubilación, convulsiones, hemiplejía, paraplejía y coma. En la exploración física se puede observar piel fría, sudoración, hipotensión, hipotermia, arreflexia y taquicardia.
- **La rapidez de presentación:** si la presentación es muy rápida aparecen síntomas adrenérgicos más llamativos. Si la presentación es más lenta predominan los síntomas neuroglucopénicos.
- **La edad del paciente:** en el recién nacido los síntomas más constantes son la apnea con cianosis y la letargia; también se puede observar irritabilidad, temblores, convulsiones, hipotonía, llanto agudo y dificultad para alimentarse. En el lactante y el niño mayor los síntomas son más típicos, iniciando con agitación, llanto sin causa aparente, decaimiento, palidez, sueño inestable, trastorno de la marcha, dolor abdominal y hambre imperiosa. Neurológicamente presentan lipotimia, palidez, sudoración, convulsiones y coma.

- **La hora de presentación:** si la hipoglucemia ocurre durante la noche puede manifestarse con síntomas que pueden ir desde sudoración intensa, cefalea matutina y pesadillas recurrentes hasta convulsiones matutinas.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

El diagnóstico etiológico de la hipoglucemia no siempre es fácil y precisa una metodología cuidadosa. Se basa en la correcta interpretación del perfil bioquímico en el momento de la crisis; en la práctica de algunas pruebas funcionales en situaciones concretas; en la investigación de la actividad de las enzimas implicadas en el control de la glucemia; y en la determinación de los genes relacionados con la hipoglucemia. En la actualidad, no suele estar justificado ni ser necesario provocar la situación de crisis metabólica mediante el test de ayuno, a causa del peligro que entraña y debido al avance experimentado en la tecnología diagnóstica.

En la exploración clínica hay que buscar la presencia o no de organomegalias (en especial hepatomegalia), alteraciones del ritmo cardiaco, neurológicas y retinianas.

Se deben relacionar estos episodios con la ingesta de determinados alimentos (fructosa: azúcar, frutas, cereales, galactosa, etc.), el tiempo de ayuno y la edad de comienzo, el ejercicio muscular, la administración de medicamentos como la insulina, el ácido acetilsalicílico, los antidiabéticos orales, etc., y los antecedentes familiares (muertes súbitas, muertes neonatales etiquetadas de sepsis, diabetes, etc.).

La hipoglucemia puede interpretarse adecuadamente solo si se conoce la concentración simultánea de otros metabolitos y hormonas. La prueba más rentable para el diagnóstico diferencial es la obtención de sangre en el momento de la hipoglucemia, la llamada **muestra crítica**. La muestra (suero/plasma y orina) debe ser recogida antes de iniciar cualquier tratamiento y remitida al laboratorio (tabla 3). En general, lo más sencillo es almacenar a 4° (un día) o congelar (más de un día) la muestra de suero (3-5 ml) y orina (primera micción tras hipoglucemia).

Es importante tanto la determinación de la glucemia venosa como la demostración de la capilar (para no retrasar el tratamiento) y de cuerpos cetónicos capilares plasmáticos (beta-OH-buti-rato) en la muestra crítica (las tiras reactivas deben estar en cualquier planta del hospital) para una investigación etiológica posterior.

Si no es posible obtener muestras para todas las determinaciones, por lo menos se deben cuantificar los siguientes parámetros (por este orden):

- Glucemia, pruebas de función hepática (incluir amonio), cuerpos cetónicos capilares, ácidos grasos libres, hormonas (insulina, cortisol y hormona del crecimiento).

- La muestra de sangre para acilcarnitinas en papel de filtro se puede recoger tras la recuperación del episodio.
- Muestra de orina.

Estas determinaciones permitirán diferenciar tres grupos de situaciones clínicas:

1. 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 insulinemia debe ser superior a 5 mU/ml, aunque a veces es difícil de determinar en una sola muestra. La mayoría de los pacientes con hiperinsulinismo tienen menos de un año, hipoglucemias graves y repetidas, precisan altas aportes de glucosa IV y responden positivamente al glucagón (aumento > 40 mg en la glucemia a los 30-45 minutos después de una inyección de 0,03 mg/kg de glucagón IV, máximo 1 mg).
2. La presencia de niveles elevados de ácidos grasos libres y bajos de cuerpos cetónicos sugiere una **alteración de la betaoxidación de los ácidos grasos**. La insulina suele estar suprimida. Suele concurrir una afectación

Tabla 3. Determinaciones en hipoglucemia.

A. URGENCIA (MUESTRA CRÍTICA EN HIPOGLUCEMIA)

1. Tiras reactivas para glucemia y cetonemia (beta-OH-butírico)
2. Amonio, EAB, lactato, piruvato y transaminasas
3. Ácidos grasos libres y beta-OH-buti-rato (guardar 2 ml de suero y congelar)
4. Congelar 3-4 ml de suero (no sangre) en previsión para hormonas: insulina, GH, cortisol
5. Recoger orina para cuerpos reductores, ácidos orgánicos, conjugados de glicina y derivados de carnitina

B. VÍA NORMAL

1. Aminoácidos
2. Cartinina total y esterificada
3. Perfil de acilcarnitinas

sistémica, tanto clínica (hipotonía, rabdomiolisis, miocardiopatía...) como bioquímica (hiperuricemia, elevación de transaminasas y CPK...).

3. La presencia de niveles elevados de ácidos grasos libres y de cuerpos cetónicos constituye el perfil más característico de la **hipoglucemia cetósica benigna**, aunque también ocurre en algunas **glucogenosis (tipos 0 y III)** y en las **deficiencias de hormonas contrarreguladoras**. Importante determinar un EAB, y el ácido láctico (su elevación sugiere glucogenosis tipo I, deficiencia de fructosa 1-6 difosfatasa u oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga).

Para el diagnóstico es fundamental la determinación inicial de cetonemia en tiras reactivas en el momento de la hipoglucemia, como se puede observar en las **figuras 1 y 2**. La distinción clásica entre hipoglucemia cetósica y no cetósica mediante la presencia o la ausencia de cetonuria puede ser inexacta, ya que muchos pacientes con defectos de la betaoxidación presentan cetonuria coincidente con la hipoglucemia. La cuantificación de los niveles plasmáticos de cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres es mucho más fiable para determinar si un paciente tiene o no hipocetosis en el momento de la hipoglucemia. De esta forma, la medición de β -hidroxibutirato en sangre capilar con un reflectómetro proporciona una valiosa información.

TRATAMIENTO

El objetivo fundamental del tratamiento es prevenir la aparición de la hipoglucemia mediante las medidas dietéticas y terapéuticas

indicadas en cada paciente, evitando ayunos prolongados y situaciones de catabolismo aumentado que pongan en peligro la homeostasis de la glucosa. La hipoglucemia requiere en todos los casos la recuperación inmediata de los niveles normales de glucosa en sangre.

El tratamiento inicial y fundamental de la hipoglucemia es el aporte de glucosa por vía oral o parenteral. Si el paciente está consciente administrar 20-30 g de sacarosa disuelta en agua por vía oral. Si el paciente no está consciente aportar glucosa IV en una dosis de 0,5 a 1 g/kg en forma de Glucosmón al 33% durante 15-20 minutos. Posteriormente, continuar con aportes parenterales de mantenimiento: 7-9 mg/kg/minuto durante el primer año de vida, 6-7 entre el primer año y los seis años, y 5-6 entre los seis y los 14 años.

Una vez superado el episodio agudo, es preciso evaluar el específico de la hipoglucemia según las primeras investigaciones etiológicas:

En la **tabla 4** se muestran las características de los fármacos de utilidad en el hiperinsulinismo.

Sospecha de hiperinsulinismo

- Iniciar alimentación de forma continua (NEDC).
- Diazóxido oral (Proglycen®) en dosis de 5-10 mg/kg/día, distribuido en 3-4 dosis.
- Nifedipino en dosis de 0,25-2,5 mg/kg/día dividido en tres dosis.
- Octeótrido (Sandostatín®) en dosis de 5-20 μ g/kg/día, en 3-4 dosis SC.

Figura 1. Algoritmo de la hipoglucemia cetósica.

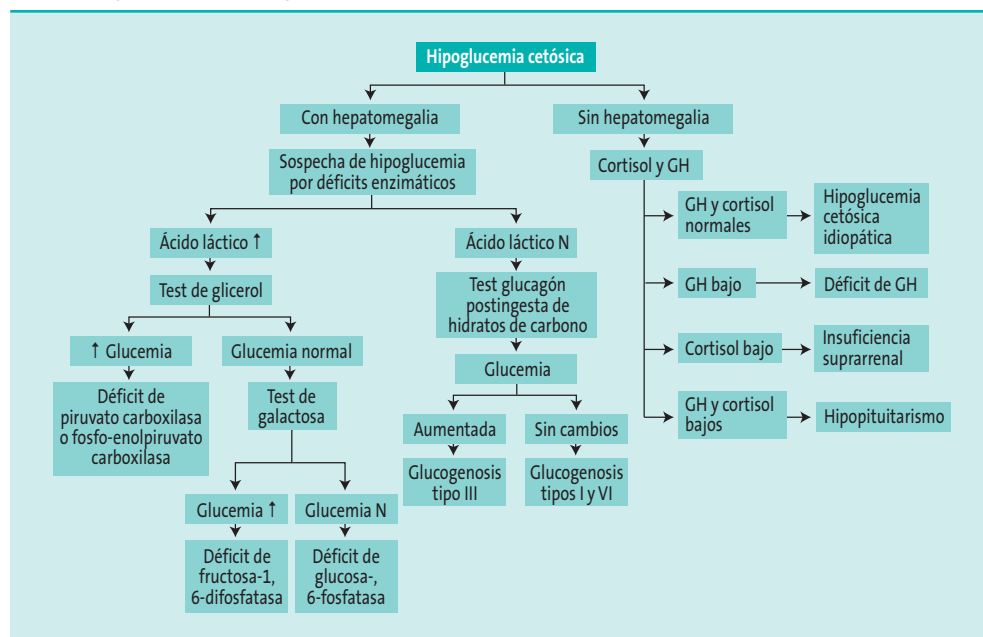


Figura 2. Algoritmo de la hipoglucemia no cetósica.

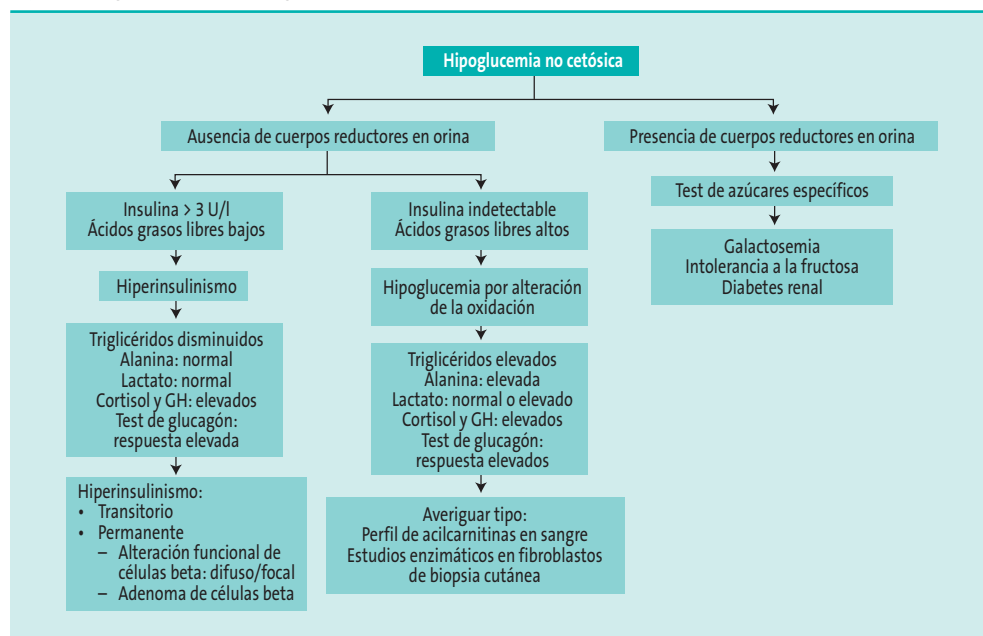


Tabla 4. Fármacos de utilidad en el hiperinsulinismo.

	NOMBRE GENÉRICO	TIPO DE FÁRMACO	DOSIS	PRESENTACIÓN	EFFECTOS ADVERSOS	CONTRAINDICACIONES
Fármaco 1	Diazóxido	–	5-20 mg/kg/día	Comprimidos de 25 mg	Retención de líquidos	Hipotensión
Fármaco 2	Nifedipino	Bloqueante canales de calcio	0,25-0,5 mg/kg/día	Comprimidos de 20, 30, 60 mg y cápsulas de 10 mg	Hipotensión	–
Fármaco 3	Octeótrido	Análogo de somatostatina	5-20 µg/kg/día	Viales de 0,05 y 0,01 mg/ml	Inhibe GH, TSH, ACTH	–
Fármaco 4	Glucagón	Aumento de la glucogenólisis	1-20 µg/kg/hora	Viales de 1 mg	Aumento contractilidad cardiaca	–

- Glucagón (Glucagen Hypokit®) en dosis de 1 a 20 µg/kg/hora en perfusión IV continua.

Sospecha de enfermedades metabólicas

- Eliminar la alimentación por vía oral y aportar exclusivamente glucosa IV para mantener la glucemia.
- Corregir las alteraciones metabólicas (especialmente la acidosis).

Sospecha de deficiencia de hormonas contrarreguladoras

Administrar hidrocortisona IV (Actocortina®) en una dosis de 2-5 mg/kg/dosis, en cuatro dosis diarias.

CONCLUSIONES

En conclusión, el diagnóstico etiológico de las hipoglucemias en edad pediátrica no siempre es fácil y precisa de una metodología cuidadosa. Hay que tener en cuenta que la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en el recién nacido es el hiperinsulinismo, y en el niño la hipoglucemia cetósica, el hiperinsulinismo y la hipoglucemia por déficit de ACTH y/o cortisol. El retraso en el diagnóstico y en el establecimiento de un tratamiento adecuado puede ocasionar daño neurológico irreversible. Es imprescindible, además de la determinación de las muestras en situación de hipoglucemia, la corrección inmediata de los valores de glucemia.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Borrás-Peréz MV, López-Siguero JP. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en la infancia. *Endocrinología y Nutrición*. 2006;53:493-509.
- Cotterill A, Cowley D, Greer R. Hypoglycemia: Assessment and Management. En: Brook Ch, Clayton P, Brown R (eds.). *Clinical Pediatric Endocrinology*, 6th ed. Londres: WileyBlackwell; 2009. p. 505-29.

- Ferrer A, Torres M, Rodríguez Hierro F. Hipoglucemia. Algoritmos diagnóstico-terapéuticos en endocrinología pediátrica. Editorial Semfar; 1998. p. 233-48.
- Henwood MJ, Kelly A, MacMullen C, Bhatia P, Gangully A, Thorton P *et al.* Genotype-phenotype correlations in children with congenital hyperinsulinism due to recessive mutations of the adenosine triphosphate-sensitive potassium channel genes. *J Clin Endocr Metab.* 2005; 90:789-94.
- Luzuriaga C, Guerra JL, Pérez de Nanclares G. Hipoglucemia. En: Pombo M (ed.). *Tratado de Endocrinología Pediátrica*, 4.ª ed. Madrid: McGraw Hill-Interamericana; 2009:732-9.
- Quintero S. Hipoglucemia: concepto y clasificación. *Hormona y Factores de Crecimiento.* 2008; 11;2-8.
- Riaño I, Suárez JI. Hipoglucemia. *Protocolos de Endocrino-Metabolismo. Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León.* 2006;46(Supl 1):69-75.
- Rubio O, Argente J. Metodología diagnóstica de la hipoglucemia en la infancia. *Hormona y Factores de Crecimiento.* 2008;11:9-22.
- Sperling MA, Menon RK. Differential diagnosis and management of neonatal hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am.* 2004;51:703-23.