



# DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS HIPOGLUCEMIAS

---

Gómez Gila, Ana Lucía  
González Díaz, Juan Pedro  
Potau Vilalta, Neus

*Coordinador del capítulo: **Gussinyé Cañadel, Miguel***



## INTRODUCCIÓN

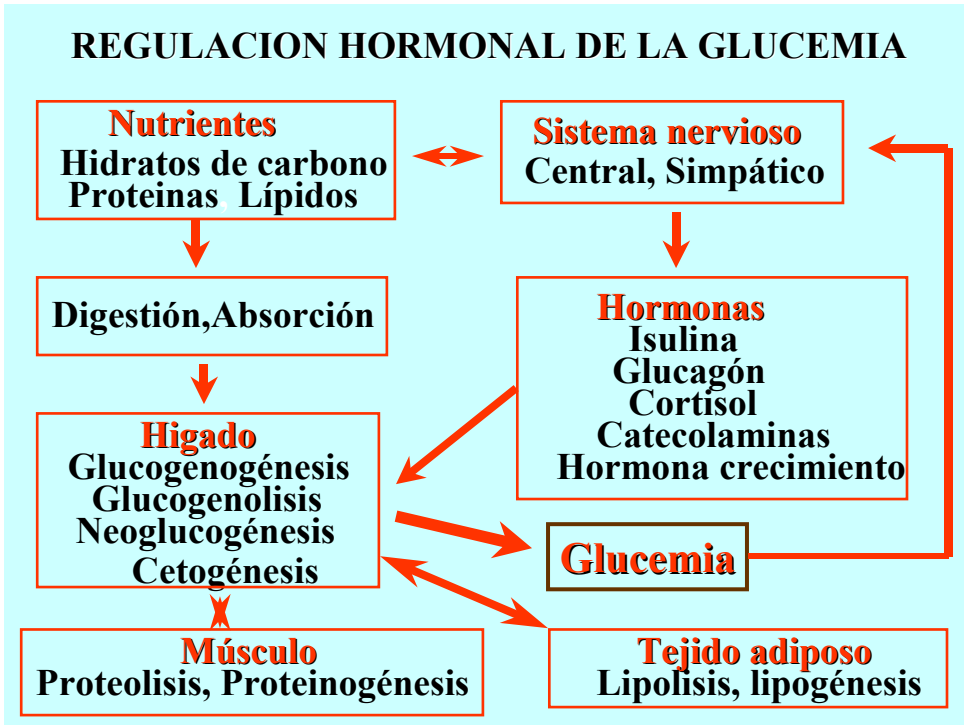
---

La hipoglucemia como trastorno bioquímico es conocida desde la introducción de la insulina en el tratamiento de la diabetes. Las primeras descripciones clínicas de los efectos de la hipoglucemia en el hombre aparecieron en 1922 junto con el manejo de la insulina. La sobredosificación de insulina es la causa más común de hipoglucemia.

En 1924 Seale Harris, habiendo presenciado en Toronto los síntomas clínicos por sobredosificación de insulina, postuló que síntomas semejantes ocurrían espontáneamente en ciertos pacientes y que compartirían un origen similar siendo debidos a un hiperinsulinismo endógeno. Por ello, durante mucho tiempo llegaron a ser sinónimos los términos hipoglucemia e hiperinsulinismo. En 1936, después de una pancreatometomía por hipoglucemia, al no mejorar el cuadro clínico, Whipple distingue diferentes tipos de hipoglucemia, las secundarias a hiperinsulinismo, que mejoran con la pancreatometomía, y las “otras”.

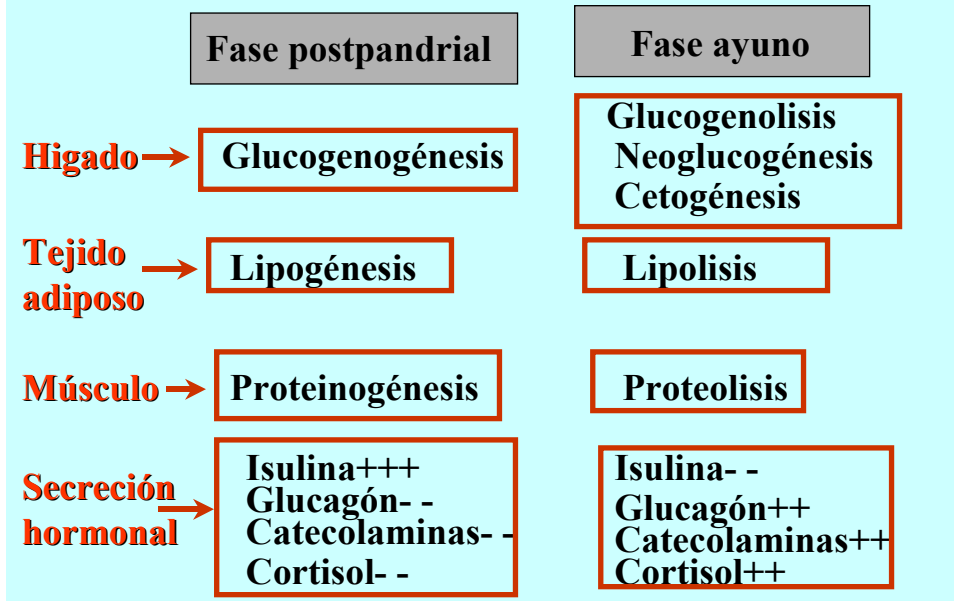
Actualmente conocemos múltiples causas de hipoglucemia, y probablemente hay muchas que aún desconocemos, sobre todo las reagrupadas en ese cajón de sastre que denominamos hipoglucemias cetogénicas.

La glucosa es la principal fuente energética para el sistema nervioso, su falta puede ocasionar lesiones irreversibles. Por esta causa existe un complejo e interrelacionado sistema (la ingesta de nutrientes, el hígado, el sistema nervioso y el sistema hormonal), que ha sido desarrollado en un único objetivo: el mantenimiento de la normoglucemia (Fig. 1-2).



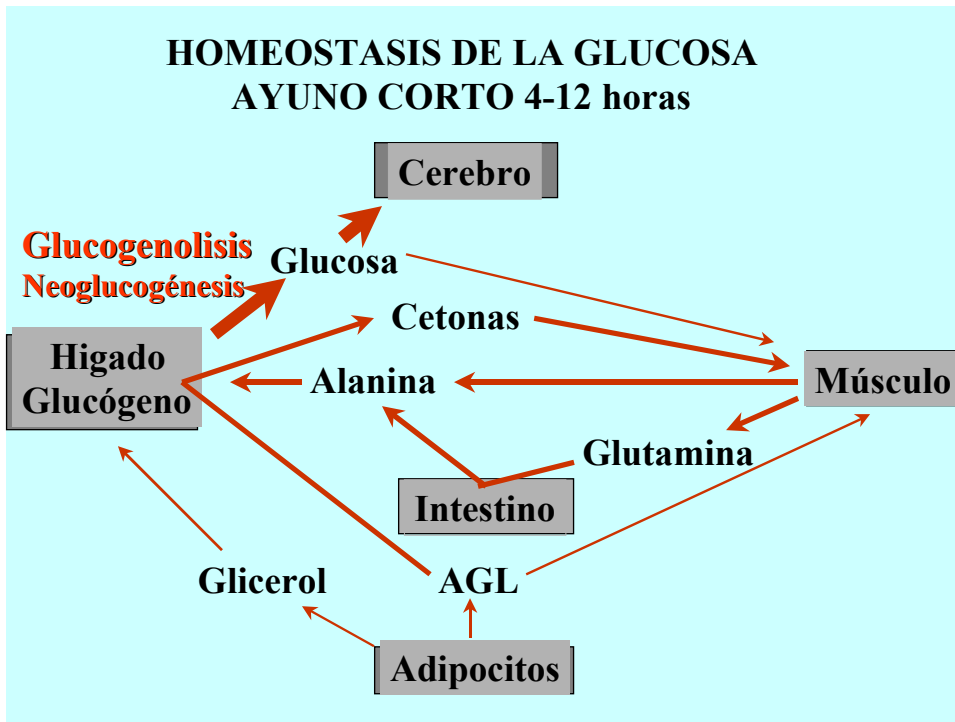
**Fig 1**  
Regulación  
de la glucemia

## METABOLISMO ENERGETICO Y CAMBIOS HORMONALES



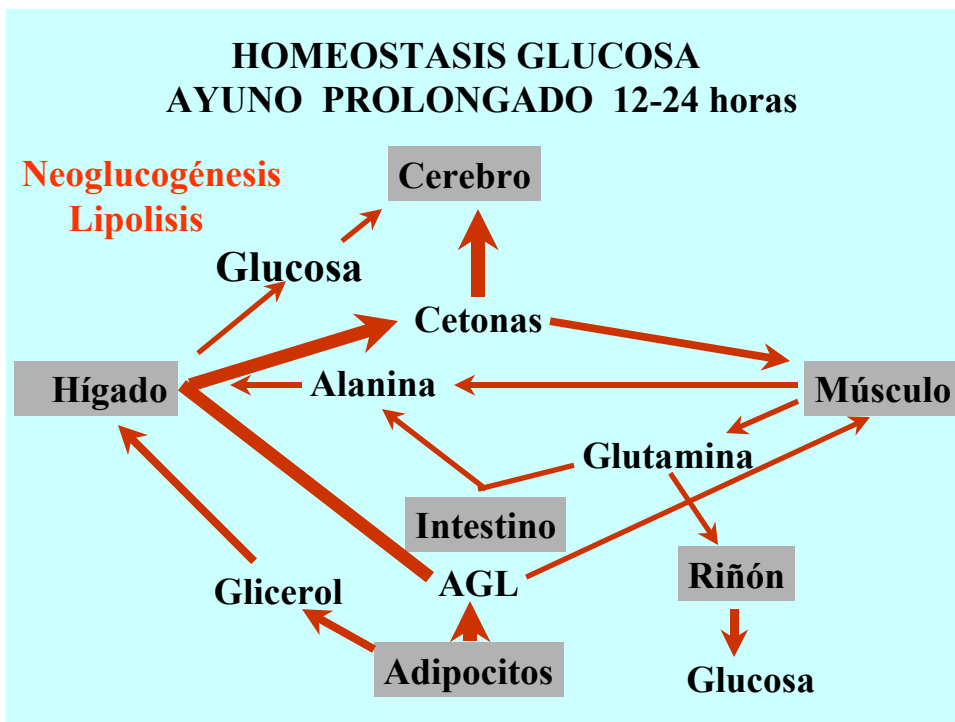
**Fig 2**  
Cambios  
en el período  
postprandial  
y ayuno

El hígado actúa como un tampón situado entre el intestino y la sangre. En la fase postprandial, tras llenarse los depósitos hepáticos de glucógeno, la glucosa llegará al músculo donde se constituirán los depósitos de glucógeno muscular y el exceso penetrará en el tejido adiposo, donde será almacenada tras metabolizarse a ácidos grasos. En las fases de ayuno (Fig. 3-4), el hígado, a través de la neoglucogénesis y de la glucogenolisis, aportará a la sangre las cantidades necesarias para mantenimiento de la normoglucemia, con objeto de que el aporte al sistema nervioso sea constante. Al mismo tiempo, otros tejidos como corazón, músculo y riñón, utilizarán sustratos provenientes del metabolismo de las grasas: ácidos grasos y cuerpos cetónicos, preservándose de esta manera la glucosa para los tejidos nobles como el sistema nervioso.



**Fig. 3**  
En un ayuno corto, lo más importante es la glucogenolisis neoglucogénesis

Un complejo sistema hormonal y enzimático regula la neoglucogénesis, la glucogenogénesis, la glucogenolisis y la lipólisis. La carencia de sustratos, el excesivo consumo periférico de glucosa, los déficits hormonales y alteraciones en los diversos pasos enzimáticos del metabolismo de la glucosa, lípidos y aminoácidos son el origen de situaciones de hipoglucemia.



**Fig. 4**  
En el ayuno prolongado, lo más importante es la neoglucogénesis y la lipólisis

Una única hormona, la insulina, previene la hiperglucemia. Sin embargo, cuatro hormonas previenen la hipoglucemia. Dos de éstas son de acción inmediata: el glucagón y las catecolaminas. Otras dos, son estimuladas más tardíamente: el cortisol y la hormona de crecimiento.

**Para mantener la normoglucemia se precisa una cantidad de sustratos endógenos glucogénicos suficientes, sistemas enzimáticos hepáticos funcionalmente activos y un sistema endocrino capaz de secretar las hormonas de contrarregulación.**

## **HIPOGLUCEMIA CONCEPTO**

---

La concentración sanguínea de glucosa es una de las constantes más estables del organismo. Los valores plasmáticos normales en ayunas están comprendidos entre 80 a 110 mg/dl. En la fase postprandial estos valores pueden alcanzar hasta 130 mg/dl.

Los valores en sangre total, sangre capilar son aproximadamente entre un 10%-15% inferiores, dependiendo del valor del hematocrito. Estos valores oscilan entre 70 mg/dl y 100 mg/dl en ayunas y no han de superar los 120 mg/dl postprandialmente.

La hipoglucemia se define como aquella situación clínica en la cual los valores sanguíneos, sangre venosa, de glucemia son inferiores a 45 mg/dl en todas las edades, incluido el período neonatal.

El mantenimiento de una glucemia estable es preciso para conservar el aporte energético al sistema nervioso, ya que la glucosa es prácticamente su única fuente, aunque en situaciones excepcionales de ayuno prolongado, puede utilizar también los cuerpos cetónicos y ácidos grasos

## SINTOMATOLOGIA CLINICA

---

En el niño mayor y adolescente la hipoglucemia se manifestará clínicamente por síntomas derivados de la falta de energía en diferentes órganos (síntomas glucopénicos) y por síntomas derivados de la secreción de hormonas de contrarregulación (síntomas adrenérgicos). La carencia de energía a nivel del sistema nervioso será responsable de la sintomatología neuroglucopénica, y a nivel del sistema muscular de los síntomas mioglucopénicos (Tabla I).

### SINTOMATOLOGIA

<u>Adrenérgica</u>	<u>Mioglucopénica</u>	<u>Neuroglucopénica</u>
<b>Taquicardia</b>	<b>Hipotonia</b>	<b>Incoordinación</b>
<b>Temblor</b>	<b>Hipotermia</b>	<b>Convulsión</b>
<b>Palidez</b>		<b>Coma</b>
<b>Sudoración</b>		

**Tabla I**  
**Sintomatología de**  
**la hipoglucemia**

Sin embargo, en el recién nacido y lactante esta sintomatología es muy difícil de apreciar. Cuanto más joven es el niño más inespecíficos son los síntomas y así, en el recién nacido, son totalmente inespecíficos confundiendo con los



de una sepsis o hemorragia cerebral. En nuestra casuística, las convulsiones (presentes en un 80% de los casos) son el síntoma más frecuente seguido de la hipotermia y la cianosis que están presentes en un 70% de los casos. La hipotonía, depresión del sensorio, letargia y rechazo del alimento están presentes en un 55% y 60% de los casos. Estos datos indican la necesidad de monitorizar los niveles de glucemia en todos los recién nacidos con riesgo para presentarla.

En el niño mayor y adolescente las manifestaciones neuroglucopénicas se observan en un 85% de los casos, las manifestaciones adrenérgicas en un 61% de los casos y la manifestaciones mioglucopénicas en un 9% de los casos (Tabla III).

## **ETIOLOGIA**

---

La hipoglucemia puede ser el resultado y observarse en cuatro situaciones fundamentalmente 1) Carencia de sustratos energéticos; 2) Defectos de producción de glucosa observados en el curso de hepatopatías o déficits enzimáticos; 3) Déficit de las hormonas contrarregulación, y 4) Exceso de consumo periférico secundario a hiperinsulinismo. Además el alcohol inhibiendo la glucogenolisis o el propranolol inhibiendo la glucogenolisis y estimulando la secreción de insulina (Tabla II).

## ETIOLOGIA DE LAS HIPOGLUCEMIAS

### Carencia de substratos

Intolerancia al ayuno ( cetogénica)

Malnutrición

Galactosemia

### Defectos de producción

Defectos enzimáticos

Glucogenolisis ( Glucogenosis )

Glucogenogénesis

Neoglucogénesis

Glucogenolisis-neoglucogénesis ( Fructosemia )

Metabolismo aminoácidos

Oxidación mitocondrial ácidos grasos

Hepatopatías

Síndrome de Reye-Fallo hepático agudo

Tabla II.  
Etiología  
hipoglucemias

### Déficits de Hormonas de contrarregulación

Panhipopituitarismo

Déficit de Cortisol y/o ACTH

### Consumo periférico excesivo HIPERINSULINISMO

Nesidioblastosis

Alt. gen SUR-KIR 6.2

Alt. gen Glucoquinasa

Alt. Gen GDH

Hiperplasia células Beta

Adenoma

Insulinoterapia

### Miscelania

Alcohol

Propanolol

## **Hipoglucemias en el recién nacido y prematuro**

En los recién nacidos las hipoglucemias pueden ser “transitorias”, cuando se presentan y se autolimitan durante los primeros siete días de vida, o “persistentes” cuando no se solucionan más allá de este período.

Las hipoglucemias transitorias son debidas a la existencia de unas reservas energéticas limitadas, a un excesivo consumo periférico con agotamiento precoz de las reservas energéticas y a una inmadurez del sistema hipotálamo-hipofisario responsable de la secreción de hormonas de contrarregulación (cortisol fundamentalmente).

Constituyen poblaciones de riesgo para el desarrollo de hipoglucemia transitoria en el período neonatal los siguientes grupos: 1º) Recién nacidos pretérmino y recién nacidos de bajo peso. En los primeros coexisten unas limitadas reservas energéticas junto a un cierto grado de inmadurez del sistema hipotálamo-hipofisario, con respuesta lentificada de las hormonas de contrarregulación; y los recién a término de bajo peso presentan bajas reservas energéticas 2º) Recién nacidos con hipoxia, hemorragia cerebral y síndrome meníngeo. En ellos existe una alteración funcional del sistema hipotálamo-hipofisario, con respuesta lentificada de las hormonas de contrarregulación; 3º) Recién nacidos con sepsis y distress respiratorio. Un aumento de las necesidades energéticas con agotamiento rápido de las reservas constituye un factor etiopatogénico importante, y 4º) Recién nacidos hijos de madre diabética, con eritroblastosis fetal y síndrome de Wiedemann-Beckwith. En este grupo, el hiperinsulinismo transitorio es responsable de la hipoglucemia,

Las hipoglucemias persistentes en el recién nacido y lactante obedecen a las causas etiológicas expuestas anteriormente. En los niños mayores y adolescentes han de tenerse en cuenta las mismas consideraciones etiológicas, estando resumidas en la Tabla II.

Las causas más frecuentes de hipoglucemia persistente en el recién nacido, lactante y durante los dos primeros años de vida son el hiperinsulinismo, los déficit de cortisol (primario o secundario) y déficits enzimáticos.

### **Hipoglucemia en el niño**

Las hipoglucemias más frecuentes en el periodo comprendido entre los dos y los ocho años de edad son la hipoglucemia cetogénica por intolerancia al ayuno siguiéndole, con mucha menos frecuencia, las secundarias a fallo hepático agudo e intoxicaciones. El hiperinsulinismo secundario a adenoma pancreático es muy infrecuente en esta edad.

Sin embargo a partir de los ocho años de edad y en los adolescentes, la presentación de crisis de hipoglucemia no secundarias a fallo hepático agudo o intoxicaciones y particularmente si estas crisis son repetitivas, son con mucha probabilidad secundarias a un adenoma pancreático.

## **PRUEBAS DIAGNOSTICAS**

---

El diagnóstico etiológico de las hipoglucemias no siempre es fácil y precisa de una metodología cuidadosa.

Las pruebas diagnósticas a realizar irán encaminadas a valorar los mecanismos de regulación de la homeostasis de la glucemia, bien en situación de hipoglucemia espontánea, que es la situación ideal, o en situación de hipoglucemia provocada mediante test de ayuno de doce a veinticuatro horas. En este test, se mantendrá durante toda la prueba un catéter venoso por si se

presentase hipoglucemia. La monitorización horaria de la glucemia a partir de la octava hora de ayuno será obligatoria, excepto cuando se sospeche la presencia de un hiperinsulinismo o alteración de la Beta oxidación, que se realizará desde la primera hora, ya que la hipoglucemia puede aparecer precozmente e incluso inmediatamente después de la ingesta de nutrientes en caso de hiperinsulinismo y a las 2-3 horas en el déficit de la Beta oxidación si el niño es muy pequeño.

Cuando la hipoglucemia se ha producido se tomarán muestras de sangre para cuantificar insulina y hormonas de contrarregulación: cortisol, hormona de crecimiento, glucagón y catecolaminas. Igualmente se cuantificarán los diferentes metabolitos indicativos de la glucogenolisis, neoglucogénesis y lipolisis: ácido láctico, alanina, beta-hidroxibutírico y ácidos grasos libres. (Tabla III)

## **ANALISIS A REALIZAR EN SITUACION DE HIPOGLUCEMIA**

### **NEONATOS**

**GLUCEMIA, CORTISOL, INSULINA, BETAHOBUTIRICO  
AGLP TOTALES: 4 cc DE SANGRE CON EDTA  
EN ORINA: AC. ORGAICOS Y AMINOACIDOS.**

### **MAYORES**

**GLUCEMIA, CORTISOL, ACTH, AGLP, BETAHOBUTIRICO,  
INSULINA, ALANINA, Ac. LACTICO: 10 cc DE SANGRE CON  
EDTA Y 10 cc SIN NADA.  
EN ORINA: Ac, ORGANICOS Y AMINOACIDOS.**

**Tabla III  
Análisis a  
realizar en  
situación de  
hipoglucemia**

## INTERPRETACIÓN DEL TEST DE AYUNO

### RESPUESTA NORMAL

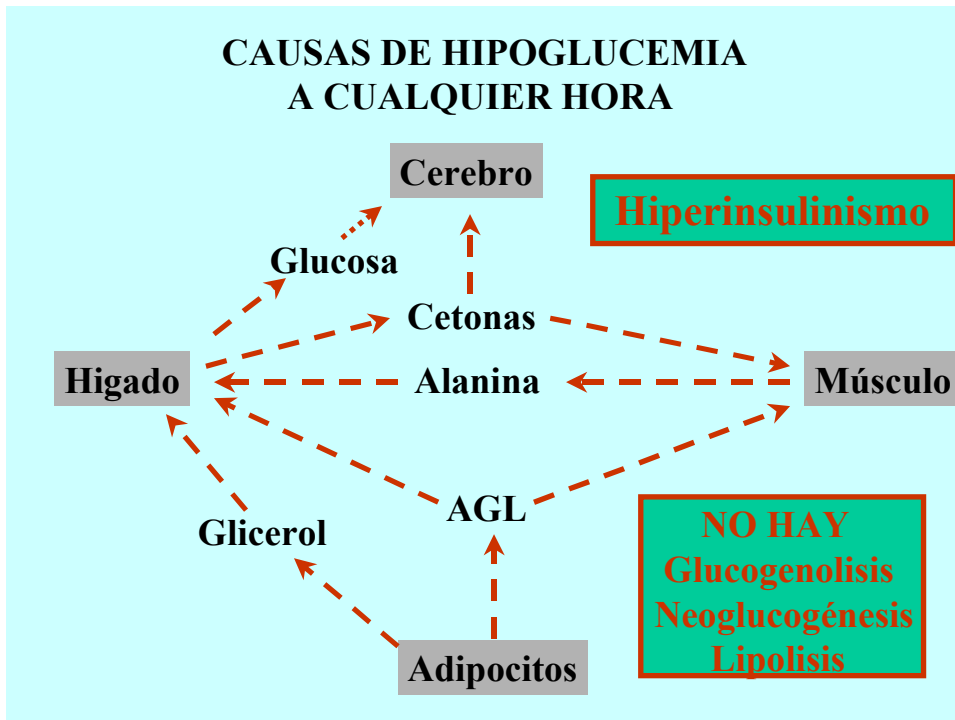
- a) Cociente glucemia/insulinemia >5
- b) Cortisol alto y hormona de crecimiento normal/alto
- c) Ácidos grasos libres y beta hidroxibutírico en plasma altos  
**(Lipólisis conservada)**
- d) Alanina aumentada (**Neoglucogénesis conservada**)

### RESPUESTA PATOLÓGICA

#### **1º Hiperinsulinismo.** (Fig. 5)

- a) Cociente glucemia/insulinemia <3.
- b) Cortisol alto y hormona de crecimiento normal/alto.
- c) Beta-hidroxibutírico, triglicéridos y ácidos grasos libres en plasma disminuidos (**lipolisis inhibida**).
- d) Alaninemia disminuida (**neoglucogénesis inhibida**).

**La única hipoglucemia que presenta inhibición de la lipolisis es el hiperinsulinismo.**



**Fig. 5**  
En el hiperinsulinismo la hipoglucemia se presenta en cualquier momento

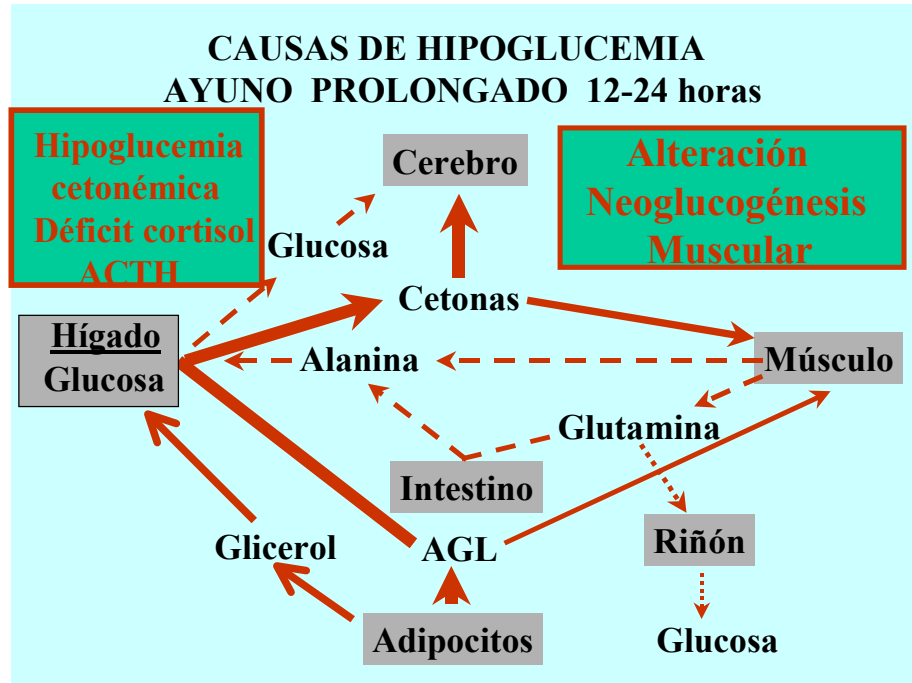
**2º) Déficit de las hormonas de contrarregulación: cortisol, ACTH y/o hormona de crecimiento. (Fig.6)**

- a) Cociente glucemia/insulinemia >5.
- b) Cortisol y/o hormona de crecimiento en plasma disminuidos.
- c) Triglicéridos y ácidos grasos libres en plasma elevados.  
**Lipólisis mantenida.**
- d) Alaninemia disminuida. **Neoglucogénesis disminuida**

Este tipo de respuesta metabólica y hormonal se presenta en el déficit de ACTH aislado o con panhipopituitarismo y en la insuficiencia suprarrenal.

En el recién nacido con hipoglucemia por panhipopituitarismo si es niño presentará un micropene (Fig 7), siendo relativamente fácil de diagnosticar, pero si es niña, mucho mas difícil el diagnóstico, se puede

recorrir a una ecografía suprarrenal que presentará una suprarrenales pequeñas por falta de estimulación de la ACTH en el período intrauterino.



**Fig. 6**  
La hipoglucemia por alteración de la neoglucogénesis muscular no se presenta

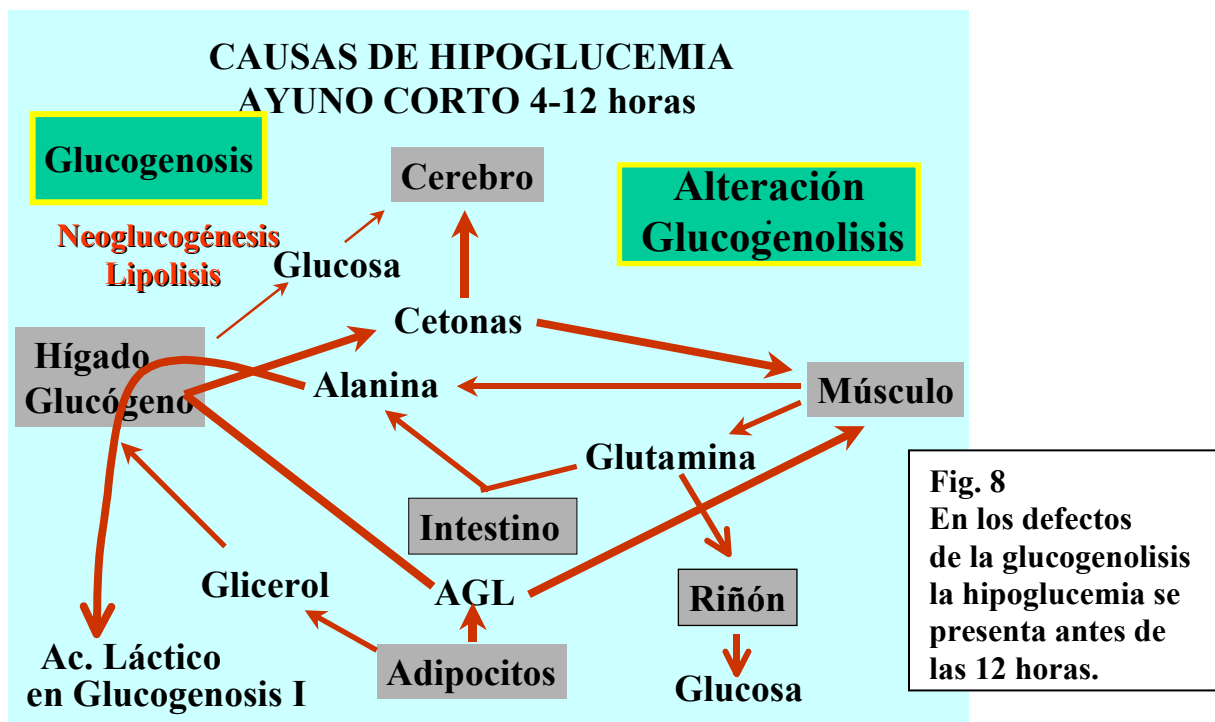


**Fig 7**  
Micropene en hipopituitarismo



**3º Alteraciones de las vías metabólicas de la glucogenolisis (glucogenosis) (Fig.8).**

- a) Cociente glucemia/insulinemia >5.
- b) Cortisol y hormona de crecimiento en plasma elevados.
- c) Triglicéridos y ácidos grasos libres en plasma elevados.  
**Lipólisis mantenida.**
- d) Alanina alta **Neoglucogénesis mantenida.**
- e) Beta-hidroxibutírico bajo o ligeramente elevado en las glucogenosis tipo I, y muy elevado en los otros tipos de glucogenosis hepáticas.  
Acidosis láctica en la glucogenosis Tipo I



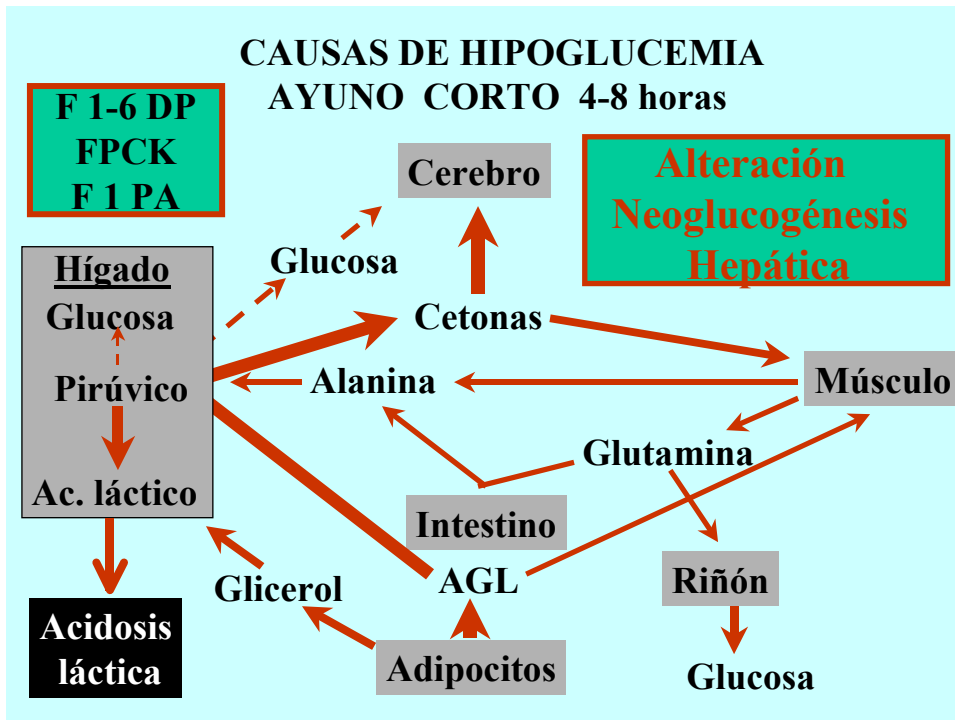
El diagnóstico etiológico de las causas de cada tipo de glucogenosis requiere la determinación de la actividad enzimática en hígado (en la glucogenosis tipo I es en el único sitio en que se puede determinar) y/o leucocitos.

#### **4º Alteraciones de las vías metabólicas de la neoglucogénesis.**

(Fig 6 y 9)

- a) Cociente glucemia/insulinemia >5.
- b) Cortisol y/o hormona de crecimiento en plasma elevados.
- c) Beta-hidroxibutírico, triglicéridos y ácidos grasos libres en plasma elevados. **Lipólisis conservada.**
- d) Alaninemia disminuida en la hipoglucemia cetogénica por falta de movilización de la alanina, y aumentada en los déficits de la neoglucogénesis hepática.
- e) Acido láctico plasmático normal en la hipoglucemia cetogénica y elevado en las alteraciones de la neoglucogénesis hepática (Glucogenosis tipo I, déficit de fructosa 1-6-difosfatasa, déficit de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, y en el déficit de fructosa-1-fosfatoaldolasa).

La inmensa mayoría de las hipoglucemias con este perfil de respuesta metabólica corresponden a las llamadas hipoglucemias cetogénicas, por falta de movilización de la alanina. En el resto de entidades que cursan con ácido láctico elevado en plasma en situación de hipoglucemia, es preciso realizar la valoración de la actividad enzimática en leucocitos, para realizar el diagnóstico etiológico.

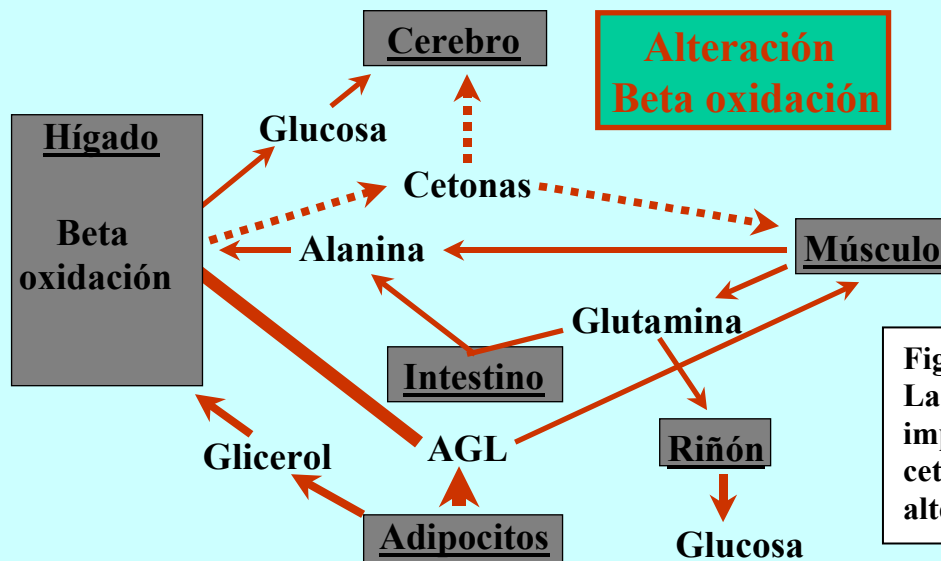


**Fig 9**  
Alteración de la Neoglucogénesis hepática cursa con acidosis láctica importante

**5º) Alteraciones de las vías metabólicas de la Beta-oxidación de los ácidos grasos. Fig 10**

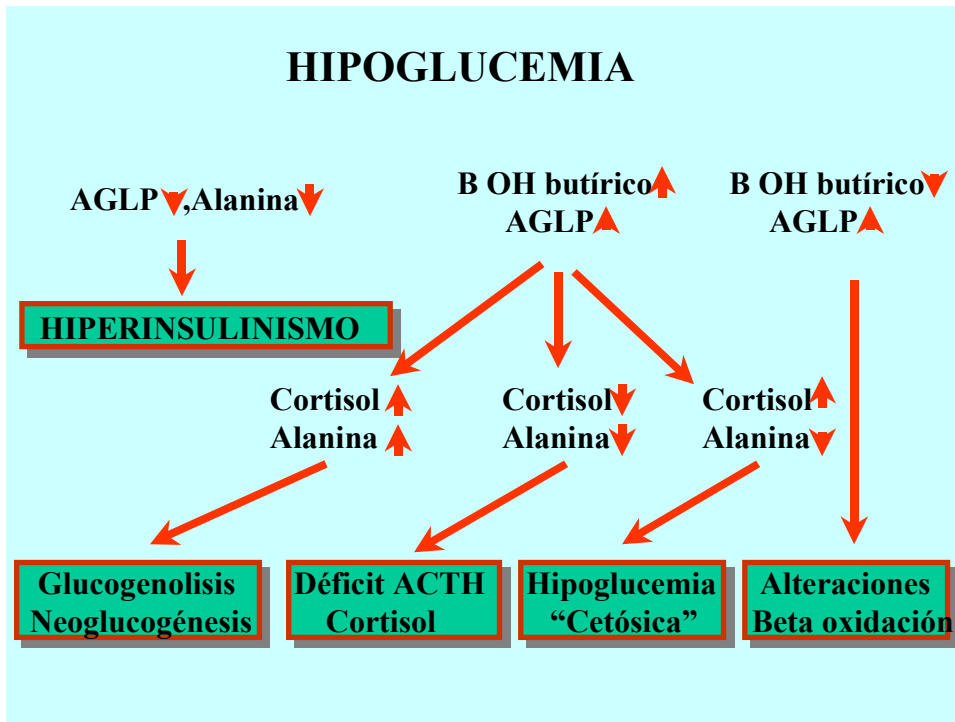
- a) Cociente glucemia/insulinemia >5.
- b) Cortisol y hormona de crecimiento en plasma elevados.
- c) Beta-hidroxibutirico en plasma disminuido con triglicéridos y ácidos grasos libres en plasma elevados. **Lipólisis mantenida.**
- d) Alaninemia elevada. **Neoglucogénesis mantenida.**
- e) Acido láctico plasmático normal o ligeramente elevado.
- f) Perfil de ácidos orgánicos en orina alterado con disminución de los ácidos dicarboxílicos.

## CAUSAS DE HIPOGLUCEMIA AYUNO DE 2-12 horas

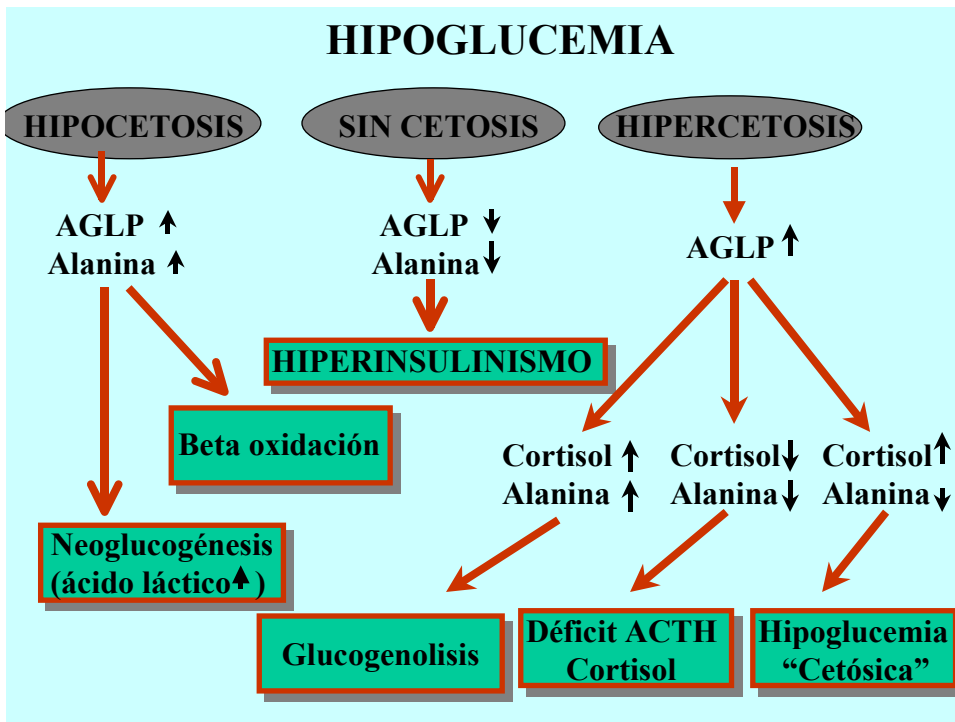


**Fig. 10**  
La hipoglucemia es muy importante al no tener cetonas como energía alternativa

Diagnostico diferencial lo podemos resumir en la figura 11, no es necesario la insulina para realizar el diagnóstico de hiperinsulinismo, la sola presencia de lipólisis disminuida nos descarta cualquier otro tipo de hipoglucemia. En la figura 12 pueden observar el mismo esquema partido si tienen cetosis o no.



**Fig. 11**  
Diagnóstico diferencial según los AGLP



**Fig 12**  
Diagnóstico diferencial según la cetosis

βOH butírico-Acetosis: 10-100 mmol/L, hipocetosis: 300-2000 mmol/L,  
Hiperacetosis: <2000 mmol/L

## **HIPOGLUCEMIA HIPERINSULINEMICA PERSISTENTE**

---

### **Etiopatogenia**

En las situaciones clínicas de hiperinsulinismo se produce una hipoglucemia por exceso de paso de glucosa a los tejidos periféricos, músculo y tejido adiposo fundamentalmente. La hipertrofia del tejido adiposo es una manifestación clínica acompañante en el periodo neonatal y de lactante; sin embargo, es poco frecuente en el niño mayor y adolescente.

Las hipoglucemias persistentes secundarias a hiperinsulinismo son la causa más frecuente de hipoglucemia en el primer año de la vida y al mismo tiempo las más graves, al no tener energía alternativa (no existe lipólisis ni neoglucogénesis), pudiendo dejar lesiones irreversibles. El hiperinsulinismo es secundario a un exceso no regulable de la producción de insulina por el páncreas. La hiperinsulinemia es responsable de la hipoglucemia y de la hipertrofia del tejido adiposo. El cuadro clínico debuta en el período neonatal inmediato o, mas tardíamente, durante el primer año de vida.

La presencia de hipoglucemias graves y mantenidas, junto a cierto grado de macrosomía, son las manifestaciones principales de este cuadro clínico. En nuestra casuística, durante el período neonatal, todos los recién nacidos presentaron glucemias inferiores a 20 mg/dl, siendo necesario un aporte de glucosa superior a 15 mg/Kg peso/minuto para mantener la normoglucemia.

### **Clasificación de las hipoglucemias por hiperinsulinismo.**

---

Podemos clasificarlas de dos formas que probablemente tienen relación entre ellas pero no está bien demostrado.

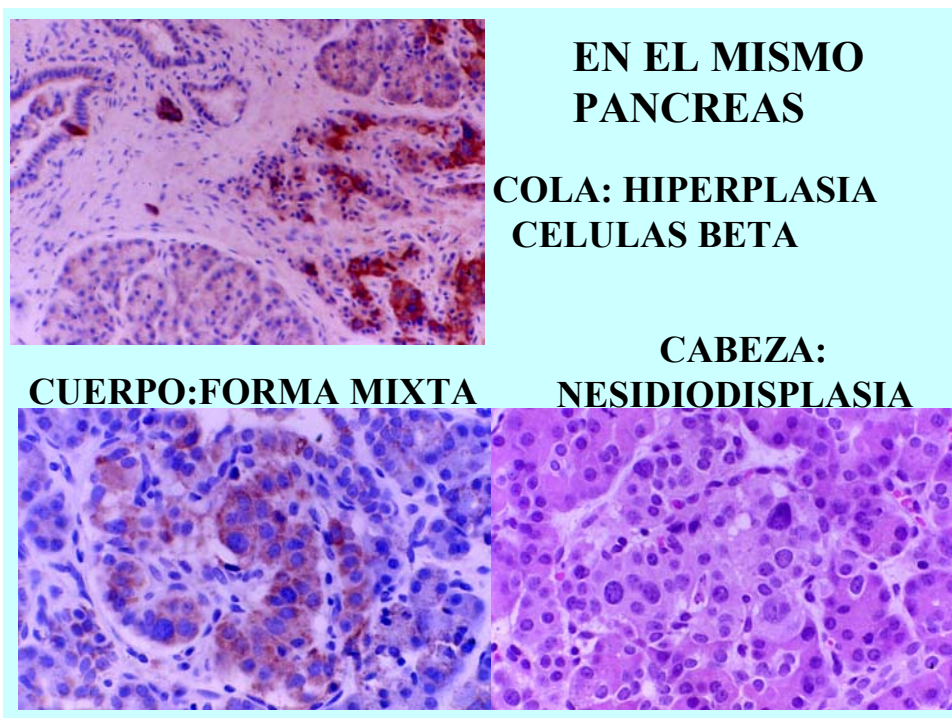
- 1) **MORFOLÓGICA.** Es la clasificación clásica.
- 2) **GENETICA**
- 3) **ENZIMATICA**

### **CLASIFICACION MORFOLOGICA**

Frente a la homogeneidad de las manifestaciones clínicas, el páncreas endocrino muestra lesiones morfológicas heterogéneas.

**a) Nesidiadisplasia:** El número de islotes es inferior a lo normal y las células beta se encuentran distribuidas de forma anárquica por todo el parenquima pancreático, parecido al páncreas de un feto de 18 semanas, como si se tratase de un páncreas inmaduro.

**b) Hiperplasia de las células beta:** Los islotes están aumentados en tamaño y número, algunas veces puede ser focal, localizándose sólo en una zona del páncreas. En la Figura 13 podemos observar todas las formas en un solo páncreas



**Fig. 13**  
**Las tres morfologías en un solo páncreas**

**c) Forma mixta:** Se combinan los islotes hiperplásicos con nesiodisplasia.

**d) Adenoma o insulinoma:** La presencia de un adenoma o insulinoma claramente diferenciado es muy poco frecuente en el período neonatal y en el lactante, aunque en nuestra casuística de 51 hiperinsulinismos neonatales encontramos dos adenomas. Prácticamente sólo se encuentra en niños mayores y adolescentes (Fig.14).

## HIPERINSULINISMO ADENOMA-ARTERIOGRAFIA



**Fig. 14**  
Insulinoma  
diagnosticado  
por arteriografía  
con hiperplasia  
células beta

### CLASIFICACION GENETICA

#### a) Mutación del gen del SUR y Kir 6.2

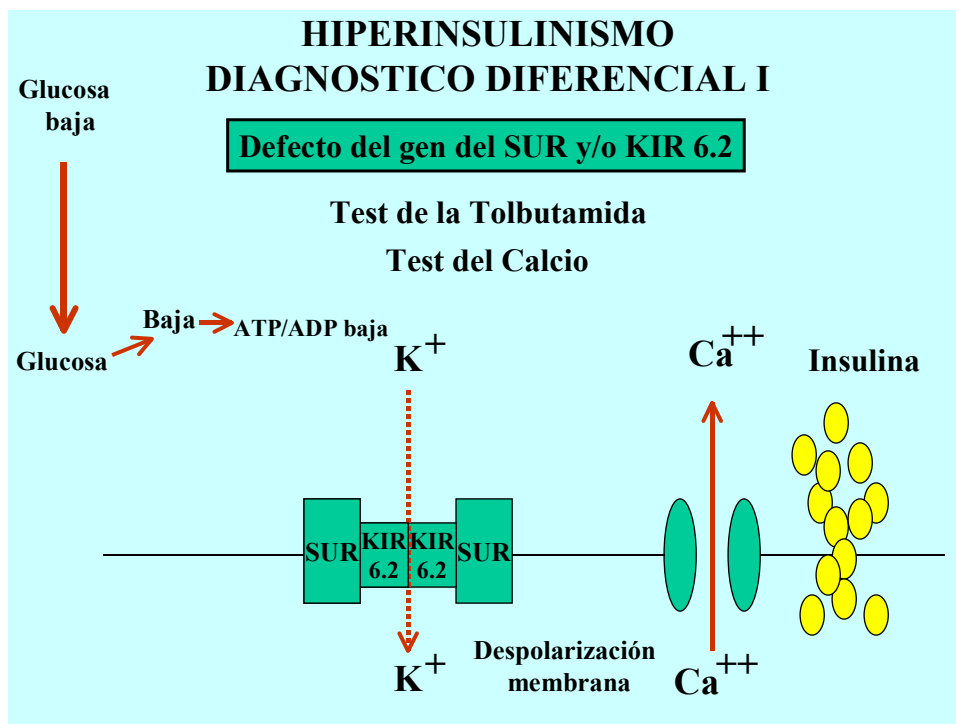
Es EL más frecuente de todos los hiperinsulinismos. Existe una inactividad del canal K-ATP, al estar alterado uno de los pilares del canal, el receptor de las



sulfonilureas (SUR o el Kir 6.2), despolarizando la membrana mitocondrial de las células beta, manteniendo el canal del potasio cerrado. El canal del calcio en esta citación estará permanentemente abierto, entrando el calcio dentro de la mitocondria, favoreciendo la secreción de insulina (Fig.15). **Son los no diazóxido sensibles.**

No responderá al test de la Tolbutamida, no aumenta la secreción de insulina al estar alterado el SUR, y si responde a la administración de calcio, 0.5 mg/Kg, en la arteria pancreática y se observa un gran incremento de la secreción de insulina en la vena esplénica. **El test de la Tolbutamida no se aconseja por peligroso.**

Es autosómica recesiva y se intenta, actualmente, relacionar los heterocigotos con las formas focales y los homocigotos con las formas difusas.



**Fig. 15**  
Obsérvese como se mantiene el canal del K cerrado

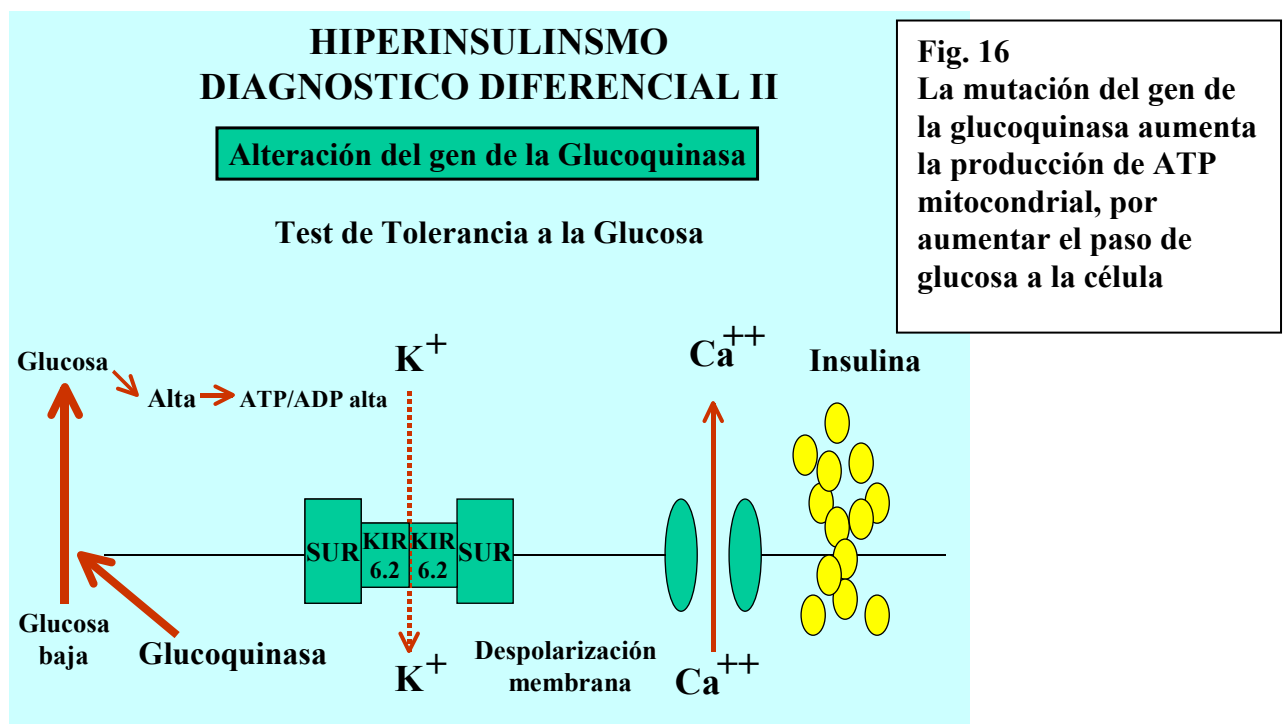
**b) Mutación del gen de la glucoquinasa**

La glucoquinasa es el enzima que favorece la entrada de la glucosa en la mitocondria, a más glucosa plasmática entrará mas glucosa a la mitocondria, habiendo mayor producción de ATP mitocondrial, cerrando el canal de K-ATP, despolarizando la membrana de la mitocondria, abriendo el canal del Ca, favoreciendo la secreción de insulina.

La mutación de la glucoquinasa en los hiperinsulinismos hace que esta sea más activa, entrando en la mitocondria de las células beta mas glucosa de la necesaria por la glucosa plasmática, aumentando la producción de ATP, Con la consiguiente despolarización de la membrana mitocondrial y aumento innecesario de secreción de insulina. (Fig.16)

Es autosómica dominante.

En la diabetes tipo Mody sucede totalmente a la inversa, la entrada de glucosa en la mitocondria esta disminuida con la consiguiente disminución de la secreción de insulina por las necesidades del organismo.



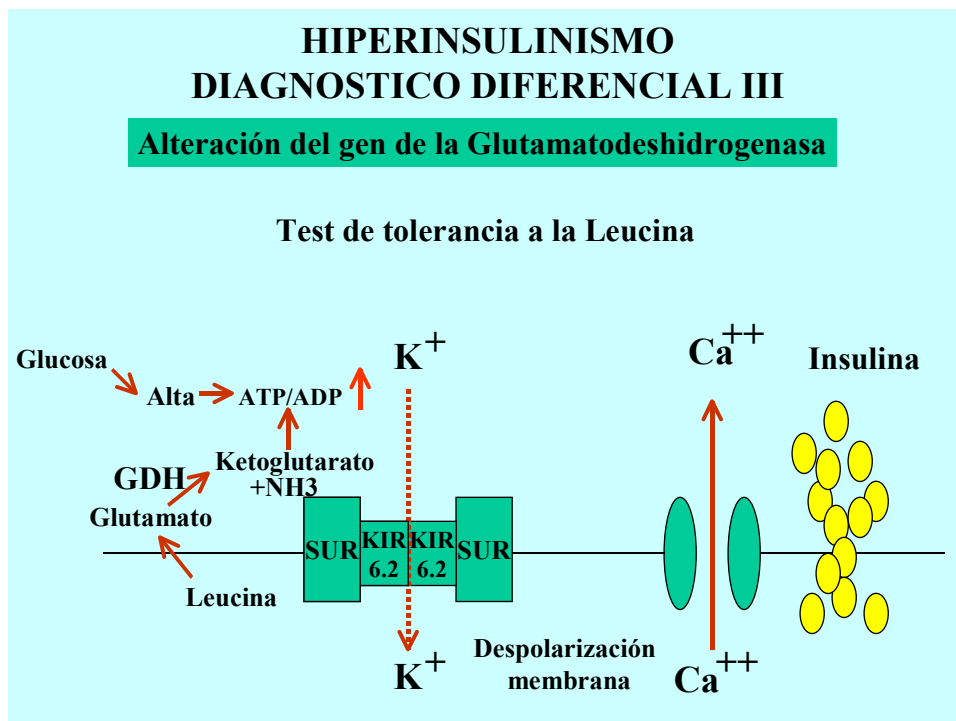
En el test de tolerancia endovenosa se produce un gran aumento de secreción de insulina que no se produce en los otros hiperinsulinismos, llegando a provocar hipoglucemia reaccional.

### Mutación del gen de la glutamatodeshidrogenasa

Produce un aumento en la metabolización de los aminoácidos por medio del glutamato en el interior de la mitocondria, con el aumento en la producción de ATP, despolarizando la membrana mitocondrial, abriendo el canal del Ca, favoreciendo la secreción de insulina superior a las necesidades del organismo (Fig. 17).

Este aumento en la degradación del glutamato da lugar a un aumento inmediato del amonio (**Hiperinsulinismo con hiperamoniemia**) aunque no siempre lo presentan.

Es autosómica recesiva.



**Fig 17**  
La mutación del gen de la GDH provoca un incremento del metabolismo de los aminoácidos. La sobrecarga de ellos aumenta la secreción de insulina.

El diagnóstico se realiza con el test de tolerancia oral a la leucina o a un concentrado de proteínas, que presentan un gran incremento en la secreción de insulina, con hipoglucemia reaccional.

## **DÉFICIT ENZIMÁTICO**

Sólo es conocido el déficit de la **Fosfo-manosa-isomerasa**, dentro de la familia de las alteraciones de la glucosilación proteica, es la forma tipo I, cursa con hepatopatía, con alteración desproporcionada de las pruebas de coagulación, enteropatía exudativa, es muy rara (21 pacientes descritos actualmente), debe pensarse en ella cuando coexisten hipoglucemia por hiperinsulinismo y otras alteraciones como la hepatopatía, la enteropatía, miocardiopatía..., responde relativamente bien al diazóxido y a la manosa.

**Es importante realizar el diagnóstico diferencial entre las diferentes formas de hipoglucemias hiperinsulinémicas persistentes, porque el Diazóxido no actúa si el SUR no está íntegro (mutación del receptor de las sulfonilureas), y sí en las otras mutaciones con dosis relativamente bajas (5-8 mg/Kg/día). La efectividad del Nifedipino es dudosa aunque parece ser superior en la mutación del SUR que en las otras.**

**RECUERDEN QUE LAS HIPOGLUCEMIAS MÁS IMPORTANTES EN LA INFANCIA POR ORDEN DE FRECUENCIA SON:**

---

**1º Hipoglucemia “cetósica”**

**2º Hiperinsulinismo**

**3º Déficit de ACTH y/o cortisol**

**4º Hepatopatías, Tóxicas**

**5º Metabolopatías**

**Glucogenosis**

**Alteraciones de la beta oxidación**

**Alteraciones de la neoglucogénesis**

## BIBLIOGRAFIA

Cornblath M, Schawwartz R. Disorders of Carbohydrates Metabolism in infancy. W.B. Saunders, Philadelphia 1976.

Ornblath M, Schwartz R, Aynsely-Geen A. Hypoglycemia in infancy: The need for a rational definition. *Pediatric* 1990;85:834-836.

M Gussinyé, N. Toran, A. Carrascosa. En: Tratado en endocrinología pediátrica y de la adolescencia. J. Argente, A. Carracosa, R. Gracia, F. Rodríguez Hierro. DOYMA Barcelona 2000.

M. Gussinyé, A. Carrascosa. Exploración funcional de la hipoglucemia. En: Sociedad española de endocrinología pediátrica. Exploraciones funcionales en endocrinología pediátrica. Ancora S:A: Barcelona 1996.

A. Ballabriga, A. Carracosa. Hipoglucemia en la infancia y adolescencia En: Nutrición en la infancia y adolescencia . Ergon S:A: Marid 2001.

Saudubray JM, de Lonlay P, Toutati G et als. Genetic hypoglycemia in infancy and childhood: Pathophysiology and diagnosis. *J Inher Metab Dis* 2000;237-246.

[Roe TF, Kogut MD.](#)

Idiopathic leucine-sensitive hypoglycemia syndrome: insulin and glucagon responses and effects of diazoxide. *Pediatr Res.* 1982 Jan;16(1):1-4.

[Perlman D, Southgate WM, Purohit DM.](#)

Neonatal hypoglycemia. *J S C Med Assoc.* 2002 Jun;98(3):99-104. Review. No abstract available.

[Cowett RM, Loughhead JL.](#)

Neonatal glucose metabolism: differential diagnoses, evaluation, and treatment of hypoglycemia. *Neonatal Netw.* 2002 Jun;21(4):9-19. Review.

[Cornblath M, Ichord R.](#)

Hypoglycemia in the neonate. Semin Perinatol. 2000 Apr;24(2):136-49.Review.

[Huopio H, Shyng SL, Otonkoski T, Nichols CG.](#)

K(ATP) channels and insulin secretion disorders.  
Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002 Aug;283(2):E207-16. Review

[Darendeliler F, Fournet JC, Bas F, Junien C, Gross MS, Bundak R, Saka N, Gunoz H.](#)

ABCC8 (SUR1) and KCNJ11 (KIR6.2) mutations in persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and evaluation of different therapeutic measures. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002 Jul-Aug;15(7):993-1000.

[Kloppel G, Reinecke-Luthge A, Koschoreck F.](#)

Focal and Diffuse Beta Cell Changes in Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy. Endocr Pathol. 1999 Winter;10(4):299-304.  
PMID: 12114766 [PubMed - as supplied by publisher]

[Chigot V, De Lonlay P, Nassogne MC, Laborde K, Delagne V, Fournet JC, Nihoul-Fekete C, Saudubray JM, Brunelle F.](#)

Pancreatic arterial calcium stimulation in the diagnosis and localisation of persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy. Pediatr Radiol. 2001 Sep;31(9):650-5.

PMID: 11512008 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Sempoux C, Guiot Y, Lefevre A, Nihoul-Fekete C, Jaubert F, Saudubray JM, Rahier J.](#)

Neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia: heterogeneity of the syndrome and keys for differential diagnosis.

J Clin Endocrinol Metab. 1998 May;83(5):1455-61.

PMID: 9589638 [PubMed - indexed for MEDLINE]