

# *Puesta al día: pruebas de laboratorio en endocrinología y nutrición*

## **DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HYPOGLYCEMIA IN INFANTS AND CHILDREN**

Adequate knowledge of the physiopathology of glucose homeostasis is essential to make an early diagnosis and avoid the severe neurological sequelae caused by hypoglycemia in infants and children. We define hypoglycemia as less than 2.5 mmol/l (45 mg/dl) of glucose in blood at any age, with special considerations in neonates and premature infants. The symptoms of hypoglycemia are related to activation of the autonomic nervous system and neurologic deficit, although many patients are asymptomatic. The present review briefly discusses the main causes of hypoglycemia in the pediatric age group. Among the most frequent causes are the following:

*Ketotic hypoglycemia:* this form of hypoglycemia is the most common form of childhood hypoglycemia, and constitutes a relatively physiologic process that occurs after a relatively short period of fasting. The prognosis is benign.

*Hyperinsulinism:* hyperinsulinism is the most frequent cause of persistent hypoglycemia in infants and causes the greatest neurological damage. Diagnosis is based on the finding of an inappropriate insulin level and its effects (inhibition of lipolysis) for low blood glucose levels. The genetic studies required to determine the etiology are described.

*Panhypopituitarism:* panhypopituitarism is the most frequent cause of hypoglycemia after hyperinsulinism. This disorder presents early and is often transitory as it can be easily controlled by glucose intake. Blood sampling at the time of hypoglycemia (critical sample) is essential to diagnosis, in addition to taking a detailed history – including family history – and carrying out a physical examination. Functional tests, such as fasting study, stimulation and loading tests, are sometimes also required to achieve an etiologic diagnosis. The aim of treatment is to increase blood glucose levels with oral or parenteral glucose intake and to avoid recurrence with dietetic or drug therapy, depending on the etiology.

*Key words:* Hypoglycemia. Diagnosis. Newborn. Child.

# **Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en el niño**

MARÍA VICTORIA BORRÁS PÉREZ<sup>a</sup>  
Y JUAN PEDRO LÓPEZ SIGUERO<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*Servicio de Pediatría. Hospital General de Granollers. Granollers. Barcelona. España.*

<sup>b</sup>*Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil «Carlos Haya». Málaga. España.*

El adecuado conocimiento fisiopatológico de la homeostasis de la glucosa es fundamental para realizar un diagnóstico precoz y evitar las graves consecuencias neurológicas derivadas de la hipoglucemia en el niño. Definimos hipoglucemia como un nivel de glucosa en sangre inferior a 2,5 mmol/l (45 mg/dl) a cualquier edad, con consideraciones particulares para los recién nacidos y prematuros. La clínica que produce la hipoglucemia se relaciona con la activación del sistema nervioso autónomo y con el déficit neurológico, aunque en numerosas ocasiones es asintomática. En esta revisión se consideran brevemente las principales causas de la hipoglucemia en la edad pediátrica. Entre ellas las más frecuentes son:

*Hipoglucemia cetósica:* es la forma más común de hipoglucemia en la infancia. Es un proceso relativamente fisiológico ante un periodo corto de ayuno. El pronóstico es benigno.

*Hiperinsulinismo:* es la primera causa de hipoglucemia persistente en el lactante y la que causa mayor daño neurológico. El diagnóstico se basa en el hallazgo de valores inadecuados de insulinemia y sus efectos (inhibición de la lipólisis) para las concentraciones bajas de glucemia. Se describen los estudios genéticos precisos para determinar la etiología.

*Panhypopituitarismo:* sigue en frecuencia al hiperinsulinismo. Se presenta de forma precoz y se cataloga muchas veces de transitoria debido a su fácil control con aportes de glucosa.

En la aproximación diagnóstica de la hipoglucemia es esencial la extracción de muestras en el momento de la hipoglucemia (punto crítico), además de una cuidadosa anamnesis, la búsqueda de antecedentes familiares y la exploración física. A veces es preciso realizar pruebas funcionales, como tests de ayuno o pruebas de estimulación y sobrecarga para llegar al diagnóstico etiológico. El objetivo terapéutico consiste en recuperar la glucemia con aportes orales o parenterales de glucosa y evitar su repetición, con medidas dietéticas o farmacológicas dependiendo de la etiología.

*Palabras clave:* Hipoglucemia. Diagnóstico. Recién nacido. Niño.

## **INTRODUCCIÓN**

Debido a que la glucosa es esencial para el metabolismo cerebral y a que la mayor fuente de glucosa cerebral es el suministro plasmático, su insuficiencia en plasma puede conducir a graves alteraciones neurológicas. El diagnóstico precoz es

Correspondencia: Dra. M.V. Borrás Pérez.  
Hospital General de Granollers.  
Avda. Francesc Ribas, s/n. 08400 Granollers. Barcelona. España.  
Correo electrónico: vicky.borras@deinfo.es

Manuscrito recibido el 29-6-2005 y aceptado para su publicación el 16-1-2006.

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 períodos de ayuno y después de la absorción, mediante un equilibrio bien controlado entre la producción de glucosa y su utilización.

En las últimas décadas se han realizado diversas investigaciones que han incrementado el conocimiento de las causas y los mecanismos de muchas hipoglucemias genéticas.

Durante la alimentación, la energía se almacena en el hígado en forma de glucógeno y posteriormente en el tejido adiposo. En los períodos de ayuno se liberan glucosa y cuerpos cetónicos. Que las concentraciones de glucemia se mantengan normales depende: del funcionamiento intacto de los sistemas enzimáticos de las vías de la glucogenólisis y gluconeogénesis; que haya un suministro adecuado de sustratos gluconeogénicos endógenos (aminoácidos, glicerol y lactato); un suministro de energía (que proviene de la betaoxidación de los ácidos grasos) para sintetizar glucosa y cuerpos cetónicos, y que más tarde son exportados a los tejidos periféricos para ser utilizados como combustible alternativo de la glucosa, y por último, se requiere de un sistema endocrino intacto, capaz de modular todos estos procesos.

La homeostasis de la glucosa se puede dividir en 5 fases dependiendo de su origen<sup>1</sup>: en la primera, la glucosa proviene principalmente de la fuente exógena de los carbohidratos de la dieta. Las concentraciones de insulina y glucosa están elevadas y el glucagón inhibido. El exceso de glucosa se almacena inicialmente en forma de glucógeno en el hígado y el músculo y posteriormente el sobrante se transforma en grasa. Es la única fase en la que el hígado es el principal órgano implicado en la captación de la glucosa. Las hipoglucemias que ocurren en este período son indicativas de hiperinsulinismo. La segunda fase se produce 3-4 h después de la ingestión de glucosa (fase postabsorción o de ayuno temprano). La insulina retorna a su valor basal, el glucagón aumenta y el hígado produce glucosa derivada del glucógeno almacenado. El cerebro utiliza la glucosa especialmente en este período, al oxidar glucosa en exclusivo. La médula renal y los hematíes también utilizan glucosa a partir de la glucólisis. El glucógeno almacenado en el hígado tras una noche de ayuno (90 g en el adulto y 20-25 g en un niño de 10 kg) es sólo suficiente para mantener los requerimientos periféricos durante medio día. Las hipoglucemias que se presentan en esta etapa son indicativas de glucogenosis. La tercera fase, denominada de ayuno intermedio, se inicia a las 12-16 h del ayuno. En este período, el principal suministro de glucosa es la gluconeogénesis. Los depósitos de glucógeno están deplecionados y el cerebro no ha empezado todavía a utilizar los cuerpos cetónicos en cantidades significativas. Este período se inicia

inmediatamente después del ayuno nocturno fisiológico. La hipoglucemia que ocurre en este período es indicativa de alteración de la gluconeogénesis. La energía que proviene de los ácidos grasos es esencial para esta vía metabólica. En la cuarta fase (período de ayuno prolongado) intervienen los ácidos grasos en el suministro de energía. La hipoglucemia se asocia con fallo multiorgánico por déficit agudo de adenosintrifosfato (ATP). Se describe en las alteraciones de la betaoxidación de los ácidos grasos. Por último, independientemente del período de ayuno o de postabsorción, se precisa de un sistema endocrino efectivo (somatotropina, glucagón, IGF1, catecolaminas) que regule las vías metabólicas de la glucosa. Cualquier déficit o alteración de las hormonas contrarreguladoras tendrá como consecuencia la hipoglucemia.

Literalmente se denomina hipoglucemia a la existencia de cifras de glucosa en sangre inferiores a las consideradas normales. Desde un punto de vista clínico, el diagnóstico de hipoglucemia exige 3 requisitos<sup>2</sup>: cifras bajas de glucosa en sangre, que ocasionen síntomas, y que éstos desaparezcan cuando se corrige la hipoglucemia con la administración de glucosa. En general, los neonatos sanos a término pueden mantener la concentración de glucosa en sangre, por encima de 40 mg/dl a partir de las 12 h de vida. Los recién nacidos de bajo peso y aquellos con enfermedad de asfixia tienen mayor riesgo de presentar hipoglucemia debido a la inmadurez de los mecanismos de la glucogénesis y la cetólisis, a los menores depósitos de glucógeno y al hiperinsulinismo persistente.

Hay controversia en la definición de hipoglucemia. Según Bonham<sup>3</sup>, toda glucemia de plasma venoso menor a 45 mg/dl (2,5 mmol/l), a cualquier edad, debe considerarse como hipoglucemia. Hay que tener en cuenta que la glucemia puede determinarse también en sangre total venosa, considerando hipoglucemia, en este caso, cifras menores de 41mg/dl (2,3 mmol/l). Otros autores<sup>4</sup> definen la hipoglucemia con cifras de glucemia plasmáticas inferiores a 50 mg/dl, y el objetivo terapéutico es mantener las concentraciones de glucosa en plasma por encima de 60 mg/dl<sup>3</sup>.

La hipoglucemia en el recién nacido ocurre generalmente de forma transitoria, y se limita a los primeros 5-7 días de vida. Se debe a unas reservas energéticas limitadas, un excesivo consumo periférico con agotamiento precoz de estas reservas de energía y una inmadurez del sistema hipotálamo-hipofisario, que causa la secreción de hormonas de contrarregulación (cortisol y somatotropina, fundamentalmente). Las hipoglucemias neonatales transitorias son mucho más frecuentes en prematuros, recién nacidos de bajo peso, hijos de madre diabética y recién nacidos con sepsis, hipoxia y dificultad respiratoria.

Los recién nacidos de madres con diabetes mellitus presentan hipoglucemia secundaria al

hiperinsulinismo y disminución de la respuesta al glucagón. A pesar de que suelen ser macromoléculas, no pueden movilizar los depósitos de glucógeno y grasa debido a los efectos de la hiperinsulinemia. Algunos neonatos con retraso de crecimiento intrauterino o con asfisia al nacer también pueden presentar hiperinsulinemia inapropiada a la hipoglucemia<sup>5</sup>. Responden en general al tratamiento con diazóxido aunque la mayoría se puede controlar con aportes de glucosa y alimentación frecuente. En estos casos la hipoglucemia se resuelve hacia los 7 meses aunque se han descritos casos excepcionales de 2,5 años de duración.

La hipoglucemia también puede persistir, y es causa de morbilidad importante. En la clasificación etiológica que podemos observar en la tabla 1, las causas más frecuentes de hipoglucemia persistente en el recién nacido, lactante y durante los primeros 2 años de vida son el hiperinsulinismo, los déficits enzimáticos y las deficiencias de hormonas de contrarregulación.

Los signos y síntomas de hipoglucemia deben alertar acerca de su presencia. En el recién nacido son muy inespecíficos: letargia, apatía, flacidez, apnea, llanto débil, temblor, irritabilidad, convulsiones y coma. Después del período neonatal, los síntomas de

hipoglucemia se atribuyen principalmente a dos mecanismos. El primero es la activación del sistema nervioso autónomo con la liberación de hormonas contrarreguladoras, en respuesta a la hipoglucemia, que produce síntomas de sudación, palidez, taquicardia, ansiedad, náuseas, dolor abdominal y vómitos. Posteriormente, los síntomas son secundarios a la privación de glucosa cerebral y se manifiestan como cefalea, trastornos de la visión, disartria, ataxia, irritabilidad, somnolencia, estupor, convulsiones y coma. La glucopenia muscular también puede manifestarse en niños mayores en forma de hipotonía, debilidad, calambres, bradicardia y trastornos del ritmo.

A continuación se describen las principales entidades que cursan con hipoglucemia en la edad pediátrica.

## HIPOGLUCEMIA HIPERINSULÍNICA

El hiperinsulinismo de la infancia (HI) representa un grupo de problemas heterogéneos desde el punto de vista clínico, genético, morfológico y funcional. Aunque la enfermedad es rara (con una incidencia aproximada de 1/50.000) en la mayoría de las comunidades, tiene mayor frecuencia (1/2.500) en algunos países árabes, en los que se han descrito formas familiares con una herencia autosómica recesiva.

El HI es la primera causa de hipoglucemia persistente o recurrente en el lactante y es una causa mayor de daño neurológico para los supervivientes. Entre el 40 y el 45% tiene secuelas neurológicas (la mitad, graves)<sup>7</sup>, proporción que ha cambiado poco en los últimos años, en relación con las escasas alternativas terapéuticas.

**TABLA 1. Clasificación etiológica de las hipoglucemias**

<p>Por aumento en la utilización de la glucosa: hiperinsulinismos (hipoglucemia no cetósica)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Secundario a hiperglucemia materna (diabetes)</li> <li>De producción endógena: nesidioblastosis, adenoma de islotes pancreáticos, síndrome de Wiedemann-Beckwith, hiperinsulinismo transitorio</li> <li>De administración exógena</li> </ul> <p>Alteración en la gluconeogénesis o en la glucogenólisis (hipoglucemias normocetósicas y cetósicas)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Déficit de la glucógeno sintetasa (cetósica)</li> <li>Glucogenosis: I, III, VI y IX</li> </ul> <p>Alteración en la síntesis de acetyl-CoA (defectos de la betaoxidación mitocondrial) y de la cetogénesis (hipoglucemias hipocetósicas)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alteración en el transporte de los ácidos grasos libres a la membrana mitocondrial: déficit de carnitinas</li> <li>Alteración en la betaoxidación de los ácidos grasos libres intramitocondriales: déficit de acil-CoA deshidrogenasas</li> <li>Alteración en la síntesis de cuerpos cetónicos a partir del acetyl-CoA: déficit de 3-OH-3 metilglutaril CoA-liasa</li> </ul> <p>Alteración en la utilización de los cuerpos cetónicos (hipoglucemias hipercetósicas)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Déficit de la succinil-CoA acetoacetyl transferasa</li> <li>Déficit de la B cetotiolasa</li> <li>Déficit de los complejos III y IV de cadena respiratoria</li> </ul> <p>Alteración en la gluconeogénesis (hipoglucemias normocetósicas)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Déficit enzimáticos: piruvato carboxilasa, fructosa-1-6 difosfatasa, etc.</li> <li>Alteraciones endocrinológicas que interfieran en la gluconeogénesis</li> </ul> <p>Alteraciones metabólicas que interfieran en la regulación de la glucosa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Acidemias orgánicas: normocetósicas o hipercetósicas, acidemia propiónica y metilmalónica, jarabe de arce, etc.</li> <li>Alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono: intolerancia hereditaria a la fructosa y la galactosa</li> </ul>
---

**TABLA 2. Causas de hiperinsulinismo**

<p>Hiperinsulinismo transitorio</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diabetes materna</li> <li>Síndrome de Wiedemann-Beckwith</li> <li>Eritroblastosis fetal</li> <li>Recién nacido pequeño para la edad gestacional</li> <li>Sepsis</li> <li>Anoxia</li> <li>Hemorragia cerebral</li> <li>Iatrogenia</li> </ul> <p>Hiperinsulinismo persistente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Adenoma de células beta</li> <li>Hiperplasia focal de células beta (pérdida de 11p15 materno y mutación - paterna)</li> <li>Hiperplasia difusa (antigua nesidioblastosis)</li> <li>Autosómica dominante <ul style="list-style-type: none"> <li>Mutación en el gen para glucocinasa</li> <li>Mutación del gen para glutamato deshidrogenasa (GLUD1)</li> </ul> </li> <li>Otras</li> <li>Autosómica recesiva <ul style="list-style-type: none"> <li>Mutaciones en el gen para SUR1 (ABCC8)</li> <li>Mutaciones en el gen para Kir6.2 (KCNJ11)</li> <li>Mutaciones en el gen para SCHAD (asociada a defecto en betaoxidación)</li> </ul> </li> <li>Otras</li> </ul>
--

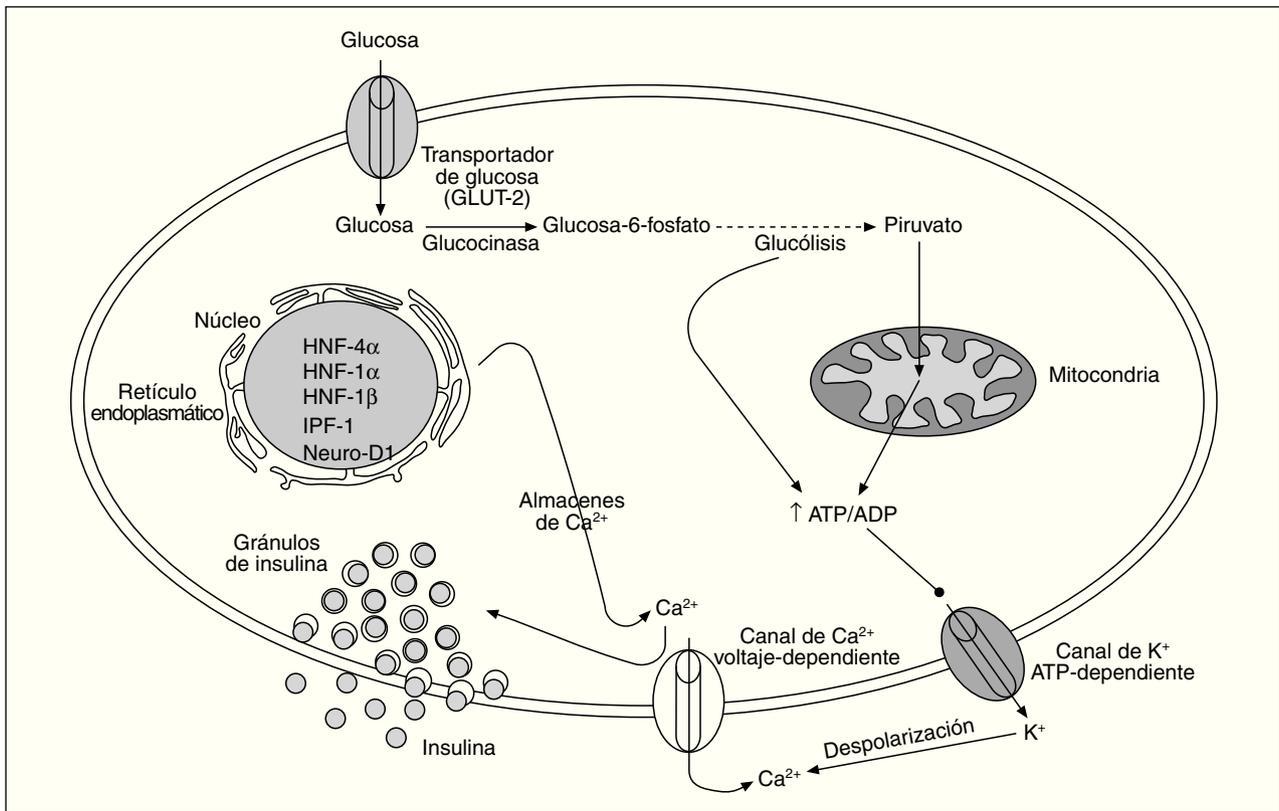


Fig. 1. Célula betapancreática. ADP: adenosindifosfato; ATP: adenosin trifosfato (tomado de Cuesta-Muñoz et al<sup>13</sup>).

En la tabla 2 se muestra la clasificación de las causas de HI. En este capítulo no se tratará sobre las formas transitorias y se refieren casi todas a problemas neonatales, aunque, como veremos más adelante, algunas causas transitorias pueden tener una base genética.

Ya que las concentraciones de insulina rara vez están elevadas significativamente, el hiperinsulinismo se puede definir más correctamente como una liberación inapropiada de insulina para el nivel de glucemia, como una situación funcional, más que una hipersecreción de insulina *per se*. El diagnóstico clínico está basado en la evidencia de los efectos del exceso de insulina, que incluyen hipoglucemia, inapropiada supresión de la lipólisis y la cetogénesis y también una inapropiada respuesta glucémica al glucagón.

Las primeras manifestaciones clínicas de HI incluyen hipotonía, temblores, mala alimentación y letargia. Posteriormente pueden evolucionar con convulsiones, coma e incluso muerte.

Los pacientes suelen tener macrosomía y se asemejan a los hijos de madre diabética, pero no todos los niños tienen el mismo aspecto, incluso algunos pueden tener bajo peso.

La definición de los requerimientos de glucosa para mantener normoglucemia es una clave diagnóstica, así como un paso terapéutico en el HI.

Los criterios diagnósticos de HI son los siguientes:

- Requerimientos de glucosa superiores a 8 mg/kg/min (en general por encima de 15) para mantener la glucemia superior a 2,6 mmol/l.
- En condiciones de hipoglucemia (inferior a 2,6 mmol/l): a) concentraciones de insulina (en general por encima de 3 mU/l) y de péptido C detectables; b) valores bajos de ácidos grasos libres y de cuerpos cetónicos; c) respuesta de la glucemia superior a 2 mmol/l tras glucagón (0,1 mg/kg hasta un máximo de 1 mg), y d) ausencia de cetonuria o cetonemia.

Otro parámetro, como la medida del factor de crecimiento insulinoide (IGF-BP1)<sup>8</sup>, se ha propuesto como marcador adicional de la acción insulínica, aunque no es útil en la práctica. La estimulación con calcio IV produce una mayor respuesta insulínica en pacientes con HI secundaria a alteración de los canales de potasio (SUR 1), que después trataremos, aunque un resultado negativo no descarta esa posibilidad<sup>9</sup>. La mayoría de los pacientes manifiestan los síntomas durante los primeros días de vida posnatal, algunos durante el primer año y muy rara vez después.

Hasta hace pocos años la patogenia del HI permanecía como un enigma, pero en la última década se han conocido las bases genéticas, los mecanismos moleculares y la patogenia de muchos de estos

trastornos<sup>10,11</sup>. Estas investigaciones no sólo han dado luz sobre la fisiopatología, sino también sobre bases terapéuticas. Sin embargo, entre el 50 y el 60% de los casos de HI permanecen sin causa genética conocida. Siguiendo la clasificación de la figura 1 se describen brevemente las entidades más frecuentes:

1. Ganancia de función de glucocinasa<sup>12</sup>. Herencia dominante y muy poco frecuente. Se caracteriza por presentar una clínica relativamente tardía, leve (aunque en ocasiones se han descrito casos graves<sup>13</sup>) y con buena respuesta al diazóxido.

2. Síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia<sup>14</sup>. Herencia dominante y más frecuente que la anterior. Se caracteriza por valores de amoniemia elevados (3-5 veces por encima de la normalidad), y también una clínica relativamente tardía, leve y con buena respuesta al diazóxido. Se puede identificar con la entidad denominada antiguamente HI sensible a la leucina. El aumento de oxidación del glutamato y el alfacetoglutarato produce una activación exagerada del ciclo de Krebs y una elevación del cociente ATP/adenosindifosfato (ADP) en la célula beta, con el consecuente aumento de la liberación de insulina.

3. Pérdida de función del canal de potasio (KATP) en la membrana de la célula beta<sup>15</sup>. Es la forma más común y grave de HI. El canal está compuesto por dos subunidades que se codifican por dos genes adyacentes en el cromosoma 11p: el del receptor de sulfonilureas SUR 1 (ABCC8) y su regulador Kir 6.2 (KCNJ11). El cierre del canal por la elevación del ATP que sigue a la estimulación por glucosa produce la entrada del calcio y la liberación de insulina. La pérdida completa de actividad del gen lleva a la forma recesiva y grave de la enfermedad (forma difusa), aunque también se han descrito formas dominantes<sup>16</sup>. La correlación fenotípica en niños con HI por mutaciones en el canal KATP evidencia que algunos pacientes mantienen una funcionalidad parcial del canal y pueden responder al tratamiento médico<sup>17</sup>. Además de la difusa, hay una forma focal<sup>18</sup>, que parece ser más frecuente (se estima en 2/3 partes de los casos de HI por pérdida del canal de potasio). La patogenia se relaciona con la pérdida de heterocigosidad del cromosoma 11p, por falta del alelo materno y mutación en el paterno. Las lesiones focales aparecen como islotes adenomatosos de 2 a 5 mm de diámetro. Esta mutación somática ocurre sólo en las células afectadas, que pueden sufrir apoptosis y producir una desaparición de la hipoglucemia e incluso si el área apoptótica es grande, una intolerancia hidrocarbonada o diabetes<sup>19</sup>.

**TABLA 3. Fármacos en el tratamiento médico del hiperinsulinismo**

Diazóxido: 5-20 mg/kg y día (3-4 dosis), vía oral
Clorotiazida: 7-10 mg/kg/día (2 dosis), vía oral, sinérgico con diazóxido
Nifedipino: 0,25-2,5 mg/kg/día (3 dosis), vía oral
Glucagón: 1-10 µg/kg/h en infusión continua
Octeótrido: 5-20 µg/kg/día, vía subcutánea

Las formas focales y difusas comparten la presentación clínica y bioquímica. Sin embargo, el abordaje quirúrgico y el pronóstico son completamente diferentes<sup>20</sup>. De ahí que éste ha sido y es uno de los principales retos con estos pacientes. La localización de los focos adenomatosos por medio del muestreo pancreático selectivo<sup>21</sup> es un método útil, aunque técnicamente complejo que además requiere que el paciente se mantenga en hipoglucemia durante la intervención. Por ello continúan los esfuerzos para encontrar una técnica alternativa. Los tests farmacológicos que miden la respuesta aguda insulínica tras inyección de glucosa, calcio o tolbutamida no han dado resultado<sup>22</sup>, aunque la combinación de una evaluación preoperatoria, que incluya estimulación con calcio arterial, toma de muestras venosas para insulina, análisis histopatológico intraoperatorio cuidadoso y un experto cirujano, puede tener éxito en la corrección de la hipoglucemia en el 86% de los pacientes con HI focal<sup>23</sup>. Una publicación reciente pone alguna esperanza en el diagnóstico y el tratamiento laparoscópico en estos pacientes<sup>24</sup>.

4. Deficiencia de deshidrogenasa de L-3-hidroxiacil-CoA de cadena corta (SCHAD)<sup>25</sup>. Se describe un caso aislado en el que se asocian defecto de betaoxidación e hiperinsulinismo. La paciente se controló bien con diazóxido e hidroclorotiazida.

El objetivo del tratamiento es mantener la glucemia por encima de 3 mmol/l para evitar el daño neurológico. Inicialmente los aportes de glucosa deben ser continuos (alimentación enteral continua añadiendo carbohidratos de liberación lenta o intravenosa con aportes suficientes), y añadir los fármacos necesarios (tabla 3) de forma secuencial<sup>26</sup>. Ante la ineficacia del tratamiento médico (que ocurre en cerca del 80% de las formas recesivas), se plantea la opción quirúrgica con pancreatometomía casi total (formas difusas) o parcial (formas focales).

En la figura 2 se puede observar las principales vías metabólicas de síntesis y degradación del glucógeno, la neoglucogénesis y la producción de cuerpos cetónicos procedentes de la oxidación de ácidos grasos para una mejor comprensión de los errores innatos del metabolismo causantes de hipoglucemia que se comentan a continuación.

## DEFECTOS DE LA GLUCONEOGÉNESIS

Este grupo de enfermedades incluye las deficiencias de glucosa-6-fosfatasa (véase glucogenosis), fructosa-1-6 difosfatasa, piruvatocinasa (encefalopatía necrosante subaguda de Leigh) y fosfoenolpiruvato carboxicinas. Las últimas 2 entidades son relativamente raras. En todas ocurre una acidosis láctica, pero la hipoglucemia con hepatomegalia sólo ocurre de forma constante en la deficiencia de glucosa-6-fosfatasa y fructosa-1-6 difosfatasa (F16D).

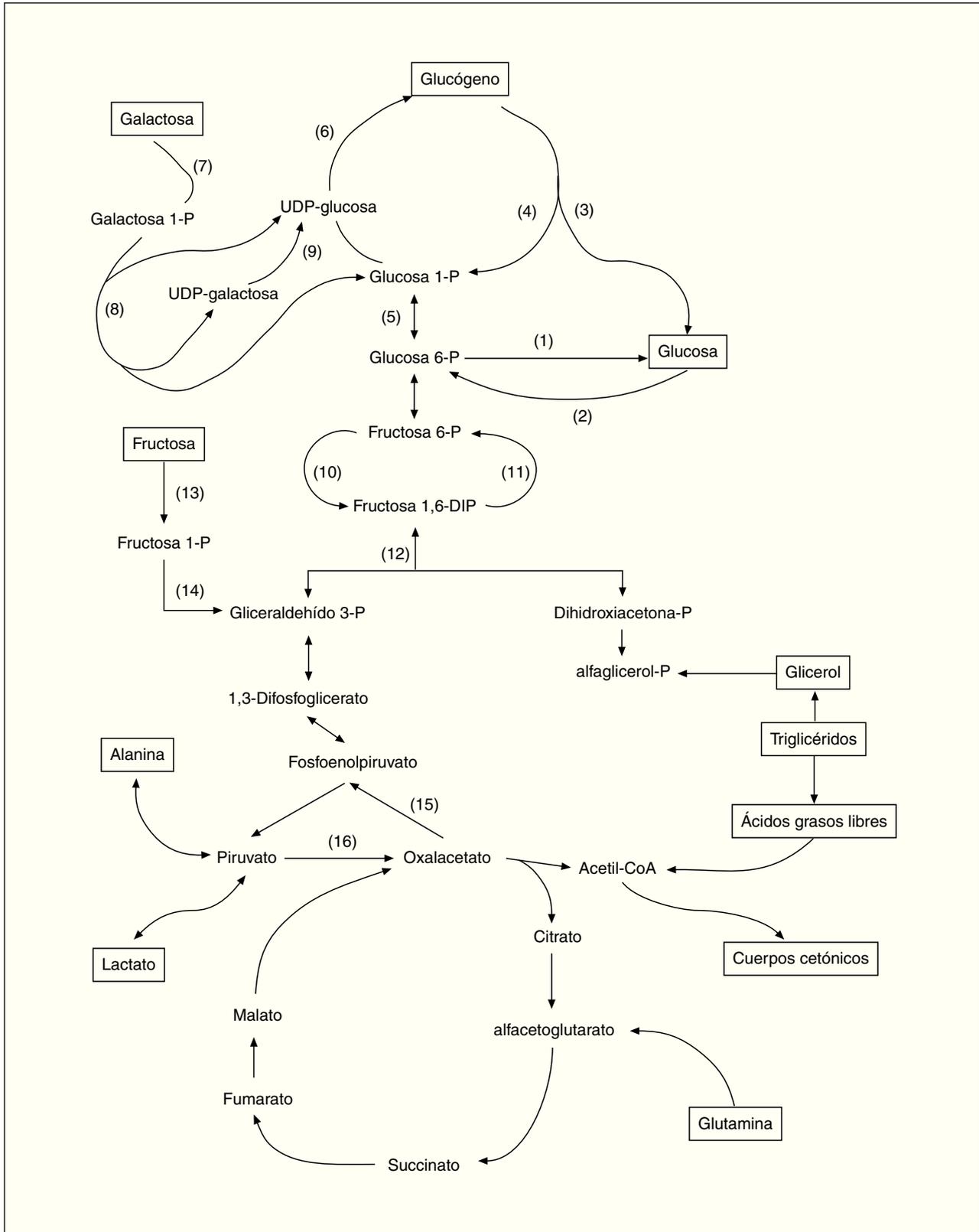


Fig. 2. Principales vías metabólicas en la síntesis, degradación del glucógeno y gluconeogénesis (tomado de Pagliara AS, J Pediatr. 1973). (1) Glucosa-6-fosfatasa. (2) Glucocinasa. (3) Amilo-1,6-glucosidasa. (4) Fosforilasa. (5) Fosfoglucomutasa. (6) Glucógeno sintetasa. (7) Galactocinasa. (8) Galactosa-1-fosfato uridil transferasa. (9) Uridin difosfogalactosa-4-epimerasa. (10) Fosfofructocinasa. (11) Fructosa 1,6-difosfatasa. (12) Fructosa 1,6-difosfato aldolasa. (13) Fructocinasa. (14) Fructosa 1-fosfato aldolasa. (15) Fosfoenolpiruvato carboxicinas. (16) Piruvato carboxilasa.

En todas las entidades, la hipoglucemia en ayunas es constante y grave, debido a la imposibilidad de sintetizar glucosa a partir de precursores carbonados (alanina, lactato, piruvato y glicerol).

### Deficiencia de fructosa-1-6 difosfatasa

Es una enfermedad hereditaria, con transmisión autosómica recesiva. El gen se localiza en el cromosoma 9 (9q22.2-q22.3). En pacientes caucásicos hay una importante heterogeneidad de mutaciones que dificulta el diagnóstico molecular.

Los pacientes con F16D pueden tener 2 formas de presentación:

- Forma neonatal: caracterizada por hipoglucemia y acidosis láctica grave, que puede acabar en una situación letal. Se asocia con frecuencia hipotonía y hepatomegalia. La administración de glucosa y bicarbonato resuelve el cuadro, que puede recidivar ante una nueva situación catabólica. Estos cuadros disminuyen con la edad y el pronóstico es bueno.

- Forma infantil: más leve y precipitada por un cuadro febril que se acompaña de rechazo del alimento y vómitos. No hay aversión por alimentos dulces.

Para mantener la glucemia, los pacientes dependen exclusivamente de la ingesta de glucosa, galactosa y reservas de glucógeno. Cuando están limitadas, se produce la hipoglucemia y el aumento de los principales precursores gluconeogénicos: ácido láctico, glicerol, glicerol 3 fosfato y alanina. El cociente láctico/pirúvico aumenta. Aunque en general hay una cetosis intensa, se han descrito casos acetósicos que se pueden confundir con los trastornos de la betaoxidación.

El análisis de orina revela un aumento de ácido láctico, alanina y cuerpos cetónicos (en general), y presencia de glicerol, glicerol-3-fosfato y ácido 2-cetoglutarico. Estos últimos datos ayudan en el diagnóstico diferencial con los demás defectos de la gluconeogénesis.

La prueba de sobrecarga con fructosa puede ser útil, pero nunca se debe realizar en el episodio agudo.

El diagnóstico definitivo requiere la medición de la enzima en tejidos: hígado, corteza renal y yeyuno. La actividad enzimática varía entre 0 y 30%, lo que explica la variabilidad clínica.

El tratamiento tiene como objetivos evitar la hipoglucemia, reducir la necesidad de gluconeogénesis y proveer reservas adecuadas de glucógeno. Durante los episodios de crisis son necesarios aportes de glucosa intravenosos, así como bicarbonato. Después se utilizan polímeros de glucosa orales, pero hay que evitar la fructosa, la sacarosa y el sorbitol en la dieta. Cuando el niño mejora, es posible introducir progresivamente una dieta normal. En periodos intercrisis, se debe alimentar al lactante cada 4 h, y evitar una ingesta alta de fructosa. En ocasiones

son necesarios aportes orales de bicarbonato. A los niños mayores se les debe suministrar carbohidratos de absorción lenta, especialmente por la noche. Disminuir la ingesta de grasa compensa el exceso calórico de los carbohidratos. El pronóstico a largo plazo es benigno.

### GALACTOSEMIA

El término galactosemia significa que hay concentraciones elevadas de galactosa en sangre, y se utiliza generalmente para describir la alteración genética en la que la actividad de la galactosa-1-fosfato uridil transferasa (fig. 2) es deficiente. Esta enzima cataliza el paso de galactosa a glucosa 1 fosfato por lo que su ausencia produce un déficit en la producción de glucosa y una acumulación de galactosa en los tejidos. La localización genética de esta enzima está en el cromosoma 9. Es una entidad poco frecuente con una incidencia de 1/60.000-100.000 recién nacidos.

El niño con galactosemia tiene una apariencia normal al nacer, y las manifestaciones clínicas se presentan después del inicio de la alimentación láctea con episodios de hipoglucemia, vómitos, pérdida de peso y, ocasionalmente, diarrea. La hepatomegalia es el hallazgo físico más común. La ictericia también es frecuente y persiste hasta la instauración del tratamiento dietético. A pesar de que se puede hacer un diagnóstico presuntivo de galactosemia según los datos clínicos, la confirmación del diagnóstico depende de la determinación enzimática en los eritrocitos. La presencia de galactosa en la orina no proporciona en sí misma el diagnóstico. El test de tolerancia a la galactosa no está indicado, ya que puede producir hipoglucemia e hipocaliemia grave. El tratamiento incluye la eliminación de galactosa o lactosa de la dieta. Los hidrolizados de caseína, los preparados a base de carne y las fórmulas de soja pueden utilizarse como sustitutos de la leche.

### GLUCOGENOSIS

Las glucogenosis son un grupo de enfermedades secundarias a defectos de las enzimas reguladoras de la degradación y/o síntesis del glucógeno, y que se caracterizan por la acumulación de glucógeno en los distintos tejidos; el glucógeno es anormal en cantidad o calidad. Presentan una gran heterogeneidad tanto genética como clínica y una incidencia de entre 1/20.000-60.000 recién nacidos vivos. Las formas más frecuentes son las de tipo I, II, III y VI. Su transmisión es, en su mayoría, de tipo autosómico recesivo, excepto en el caso de la tipo IX, que presenta 6 subtipos, 3 de ellos con una transmisión ligada al cromosoma X.

La clasificación más extendida de las glucogenosis se basa en si el órgano predominantemente afectado es

el músculo o el hígado. Las glucogenosis hepáticas incluyen el tipo Ia (enfermedad de Von Gierke) y Ib, tipo II (enfermedad de Pompe), tipo IIIa (enfermedad de Cori o Forbes), tipo IIIb, tipo IV (enfermedad de Andersen), tipo VI (enfermedad de Hers), tipo IX, déficit de glucógeno sintetasa y déficit de transportador 2 de la glucosa (síndrome de Fanconi-Bickel). Las glucogenosis musculares están constituidas por la tipo V (enfermedad de Mc Ardle), VII (enfermedad de Tauri), el déficit de fosfoglicerato mutasa y lactato deshidrogenasa.

Clínicamente cursan con hipoglucemia, retraso de crecimiento, hepatomegalia y debilidad muscular en grado variable según la forma clínica.

La hipoglucemia es un hallazgo típico de las glucogenosis tipos I, III, VI, IX y del déficit de glucógeno sintetasa, por lo que nos referiremos a ellas.

### Glucogenosis tipo I

Es la más frecuente. Se produce por la ausencia o el déficit de la actividad glucosa-6-fosfatasa en hígado, riñón y mucosa intestinal con acumulación de glucógeno en estos órganos. Una forma menos frecuente, la tipo Ib, es causada por un defecto en el transportador de la glucosa-6-fosfato (G-6-P) a través de la membrana microsomal (translocasa). La falta de esta actividad enzimática en el hígado causa una falta de conversión de G-6-P a glucosa a través de las vías de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, y se produce una dependencia total del aporte de glucosa externo<sup>1</sup>.

Los pacientes afectados pueden presentar hipoglucemia ya en el período neonatal; sin embargo, más frecuentemente se diagnostica a partir de los 3 o 4 meses de edad con hepatomegalia y/o convulsiones hipoglucémicas coincidiendo con la discontinuidad de la alimentación nocturna. Clínicamente presentan cara redonda (de muñeca) con mejillas abultadas, abdomen protuberante debido a la hepatomegalia, extremidades delgadas y talla baja. Durante la pubertad pueden desarrollar adenomas hepáticos. Los riñones también están aumentados de tamaño; la proteinuria, la hipertensión y la alteración del filtrado glomerular son complicaciones del adulto.

La glucogenosis tipo Ib, que tiene una presentación similar que la de tipo Ia, asocia neutropenia y alteración de la función de los neutrófilos que predisponen a infecciones bacterianas recurrentes, más frecuentemente en la piel, la región anorrectal y el tracto urinario. Algunos pacientes presentan ulceración de la mucosa oral y enteritis regional.

En el retraso de crecimiento que presentan estos pacientes también influye el exceso de producción de cortisol y de otras hormonas contrarreguladoras en respuesta a hipoglucemias prolongadas. Las infecciones de repetición del tipo b pueden contribuir negativamente en el crecimiento y desarrollo.

La etiología exacta de la neutropenia y la disfunción de los neutrófilos es desconocida. Algunos pacientes tienen una alteración de la granulopoyesis, y la maduración queda detenida en el estadio mielocítico. Otros autores postulan que la alteración ocurre en la liberación de los granulocitos maduros<sup>27</sup>. El tratamiento con granulocitos humanos recombinantes reduce la incidencia de infecciones, y mejora la calidad de vida de estos pacientes.

La hipoglucemia, la hiperlipemia (colesterol y triglicéridos), la hiperuricemia y la hiperlactacidemia son hallazgos típicos en estos pacientes. La hipoglucemia con incremento de ácido láctico ocurre tras un período corto de ayuno. La administración de glucagón o epinefrina no incrementa la glucemia, en cambio aumenta el lactato de forma significativa. La hiperlipemia se asocia con elevación de triglicéridos y colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), apolipoproteínas (Apo) B, C y E, y con disminución de Apo A y D. Todo ello confiere un riesgo de pancreatitis y aterosclerosis. La frecuencia de epistaxis se debe a alteración de la agregación y la adhesión plaquetaria. La coagulación generalmente es normal.

Un test funcional útil en la evaluación de esta glucogenosis es la resonancia magnética espectroscópica que permite, de forma no invasiva, medir la producción y el reciclado de los hidratos de carbono hepáticos. El diagnóstico definitivo requiere que la biopsia hepática muestre la deficiencia de la actividad de la glucosa-6-fosfatasa o de la translocasa.

El tratamiento va dirigido a mantener una concentración de glucosa que corrija la mayoría de las anomalías metabólicas. El objetivo es evitar las hipoglucemias e inhibir la gluconeogénesis. Debe evitarse el ayuno prolongado. La base del tratamiento es la nutrición enteral mediante gastroclisis nocturna y el aporte de cantidades importantes de hidratos de carbono durante el día. El aporte necesario de glucosa varía según la edad del paciente, desde 4-6 mg/kg/min en los lactantes a 2-4 mg/kg/min a partir de los 2-4 años. Si con la fórmula habitual del lactante no se puede obtener el aporte necesario de hidratos de carbono, está la posibilidad de enriquecerla con polímeros de glucosa.

Con la edad las complicaciones metabólicas disminuyen y a menudo se puede controlar la hipoglucemia con tomas frecuentes de alimentos ricos en hidratos de carbono.

### Glucogenosis tipo III

Está causada por el déficit de la enzima desramificadora (amilo 1,6 glucosidasa). Se produce la acumulación de un polisacárido con una estructura semejante a la dextrina. Afecta a diferentes órganos. Se divide en tipo IIIa cuando hay afección muscular además de hepática y tipo IIIb cuando la afección es exclusivamente hepática.

Durante la infancia, clínicamente es indistinguible de la de tipo I; la hepatomegalia, la hipoglucemia y el retraso de crecimiento son los síntomas más frecuentes. En la forma muscular, en el período del adulto, las manifestaciones hepáticas mejoran y se desarrolla una miopatía progresiva que ocasiona una atrofia muscular. A veces se asocia cardiomiopatía.

Analíticamente, en la edad pediátrica se encuentra hipoglucemia, hiperlipemia e incremento de transaminasas hepáticas. A diferencia de la de tipo I, las concentraciones de lactato y ácido úrico en plasma son normales en situación de hipoglucemia, y se puede observar una elevación del lactato en período postabsorción. La creatinfosfocinasa es útil para identificar a los pacientes con afección muscular. La administración de glucagón a las 2 h de una comida con hidratos de carbono provoca un incremento de la glucemia plasmática. Esta respuesta hiperglucémica secundaria a la administración de glucagón no se observa tras un período de ayuno.

El tratamiento es sintomático, basado en el aporte de glucosa, igual que en la glucogenosis tipo I. Si hay afección muscular, una dieta también rica en proteínas puede mejorar la resistencia muscular.

El pronóstico a largo plazo de la forma exclusiva hepática (tipo IIIb) parece ser bueno, ya que la hipoglucemia y la hepatomegalia mejoran con la edad. Tras la pubertad el tamaño hepático se normaliza, y puede alcanzar una talla normal.

### Glucogenosis tipo VI y tipo IX

La glucogenosis tipo VI está causada por el déficit de fosforilasa, y la tipo IX, por la carencia de actividad fosforilasa betacinasas, enzimas que participan en la degradación del glucógeno, y cuya alteración supone un bloqueo parcial de la glucogenólisis con conservación de la gluconeogénesis. Ambas son formas benignas de glucogenosis.

El cuadro clínico es semejante al del tipo I pero más leve. Clínicamente se manifiestan en niños de entre 1 y 5 años en forma de distensión abdominal con hepatomegalia. Frecuentemente presentan retraso de crecimiento con escasa afectación psicomotriz. Analíticamente, es frecuente una ligera elevación de las transaminasas, la hiperlipemia es variable, no hay incremento del ácido úrico ni del lactato y la hipoglucemia se produce tras un período de ayuno más largo. Estos últimos datos las diferencian del tipo I. El tratamiento está basado en los síntomas, con un aporte alto de hidratos de carbono, frecuentemente se puede mantener concentraciones de glucosa normales.

La tipo IX incluye una serie de cuadros clasificados en función de su herencia y de si hay o no afectación muscular: 3 formas ligadas al cromosoma X y varios subtipos de transmisión autosómica recesiva<sup>28</sup>. La forma más frecuente es la de tipo IX-XLG1, cuya alteración radica en la subunidad hepática. Las demás

formas son poco frecuentes y pueden afectar al músculo o el corazón.

El diagnóstico de la entidad se realiza, al igual que en las otras glucogenosis, mediante la medición de la actividad enzimática en el tejido afectado.

El pronóstico de estos pacientes es bueno, con recuperación de la curva ponderal y resolución espontánea en la pubertad. Los adultos generalmente están asintomáticos a pesar de la persistencia del déficit enzimático.

### Déficit de la enzima glucógeno sintetasa

Esta enzima cataliza la síntesis del glucógeno a partir de la glucosa-1-fosfato en el hígado, el músculo y otros tejidos. Es una entidad muy poco frecuente pero puede estar infradiagnosticada; fácilmente pasa inadvertida ya que los pacientes no presentan hepatomegalia ni un fenotipo especial que la caracterice, como en el caso de la glucogenosis tipo I<sup>29</sup>.

Los síntomas clínicos son los relacionados con la hipoglucemia, incluidos episodios convulsivos tras el ayuno nocturno. El diagnóstico requiere del estudio analítico en período de ayuno y tras la ingesta. En fase de ayuno se desarrolla una marcada hipoglucemia cetósica con concentraciones de lactato plasmático y alanina disminuidos. Con la alimentación, los pacientes presentan hiperglucemia, ya que la glucosa en exceso no puede almacenarse en forma de glucógeno y se convierte en lactato aumentando las concentraciones de ácido láctico en plasma.

El test de glucagón es importante para realizar el diagnóstico diferencial con las demás hipoglucemias cetósicas más frecuentes<sup>28</sup>. En el caso del déficit enzimático, no se observa incremento de la glucemia con la administración de glucagón en período de ayuno y en cambio hay una respuesta hiperglucémica y del lactato después de una alimentación rica en hidratos de carbono. Esto no se observa en la frecuente hipoglucemia cetósica del niño pequeño secundaria al ayuno prolongado. La mayoría de los pacientes mantienen un crecimiento y un desarrollo psicomotor normal. En muchos casos se asocia esteatosis hepática<sup>30</sup>.

El diagnóstico definitivo requiere confirmación del déficit enzimático en hígado, ya que esta enzima no se expresa en el músculo, la sangre o los fibroblastos.

El tratamiento es semejante al de las anteriores glucogenosis citadas; el pronóstico es bueno y la tolerancia a la hipoglucemia mejora con la edad del paciente.

### DEFECTOS DE LA BETAOXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS

La betaoxidación de los ácidos grasos (AG) representa una importante fuente de energía, sobre todo en situaciones de ayuno y estrés metabólico

(ejercicio intenso, infecciones, alteraciones térmicas, etc.), una vez los depósitos de glucosa han sido agotados. El corazón, el músculo esquelético y el hígado son particularmente dependientes de esta vía metabólica. El cerebro, en períodos prolongados de ayuno, usa los cuerpos cetónicos formados en el hígado por la betaoxidación de los AG.

El proceso de oxidación de los AG se subdivide en 3 sistemas: ciclo de la carnitina, sistema de la membrana mitocondrial y sistema de la matriz mitocondrial. Los dos primeros se implican en la degradación de los AG de cadena larga para lo que se requiere carnitina. El sistema de matriz mitocondrial oxida los AG de cadena corta (que no requiere carnitina).

Estos trastornos son de base genética, con carácter autosómico recesivo. Su verdadera incidencia está probablemente subestimada, ya que muchos casos pasan inadvertidos (se estima que ocurren en 1 de cada 15 a 18.000 recién nacidos), por lo que se debe sospechar este grupo de enfermedades ante determinadas situaciones clínicas, como hipoglucemia hipocetósica, miopatía, síndrome de Reye *like*, rbdomiólisis, mioglobulinuria, hepatopatía fulminante, cardiomiopatía, arritmias cardíacas, muerte súbita (en el 3-5% de ellas), vómitos cíclicos, curva de peso plana, coma, etc.<sup>31</sup>. Con frecuencia los síntomas tienen carácter cíclico y son desencadenados por las circunstancias metabólicas de estrés mencionadas anteriormente.

En el recién nacido, la hipoglucemia aparece durante las primeras 72 h de vida, en niños, por otra parte normales, que además tienen hipotonía, apnea o disnea, rechazo alimentario y shock. En todos los casos es frecuente la afección cardíaca (cardiomiopatía o arritmias), hepatomegalia moderada, acidosis metabólica, hiperlactacidemia, hiperamoniemia y elevación discreta de transaminasas.

En el lactante, la hipoglucemia surge como hecho aislado en circunstancias de estrés metabólico y con síntomas similares al síndrome de Reye.

La hipoglucemia resulta de la disminución de producción de glucosa por el hígado, asociada a consumo periférico elevado por la incapacidad de estos tejidos de oxidar los AG libres y la falta consecuente de cuerpos cetónicos.

Desde las primeras descripciones, el déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media y de carnitina palmitoil transferasa hepática ha llegado a ser una de las principales causas genéticas de hipoglucemia de ayuno. En una serie de 107 casos de defectos de oxidación de AG se observó hipoglucemia hipocetósica en el 60% de los casos y ésta fue el síntoma revelador en el 50%<sup>1</sup>.

### Diagnóstico bioquímico

La aproximación diagnóstica debe realizarse con determinaciones en sangre y orina coincidiendo con el estrés metabólico agudo.

Análítica básica: glucemia, ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos, pH, ácido láctico, ácido pirúvico, amonio, ácido úrico, transaminasas, creatinina, electrolitos, urea, creatinina, mioglobina en sangre y orina. Los resultados muestran una elevación moderada o intensa de estos parámetros, aunque su normalidad no los excluye.

Análisis específicos: niveles de carnitina en sangre, determinación de ácidos dicarboxílicos en orina (excepto cuando sólo se ingiere AG de cadena media) y sobre todo los perfiles de acilcarnitinas en sangre (que también puede diagnosticar los trastornos de aminoácidos ramificados).

Actualmente el cribado neonatal con espectrofotometría de masas en tándem, que se realiza en sangre seca, permite la detección simultánea de 34 trastornos que afectan a la betaoxidación de AG y metabolismo de aminoácidos<sup>32</sup>. Los únicos problemas de betaoxidación no detectados por este método son los defectos de transportador y los de carnitina palmitoil transferasa I, ya que ninguno produce un patrón específico de acilcarnitinas.

La determinación de insulina y la demostración de hiperinsulinismo podrían ser útiles para el diagnóstico de la deficiencia de deshidrogenasa de cadena corta de L-3-hidroxiacil-CoA (SCHAD), único ejemplo de asociación de defecto de betaoxidación con hiperinsulinismo<sup>25</sup>.

Análisis *in vitro*: está basado en la determinación de acilcarnitinas específicas por espectrofotometría de masas en tándem producidas cuando los AG precursores marcados con isótopos se incuban con células en presencia de exceso de carnitina. Ya que las condiciones pueden ser previamente seleccionadas, el diagnóstico siempre será aparente como diferencia del que se realiza en sangre. Otra ventaja de esta técnica es la capacidad de correlacionar los fenotipos bioquímicos con el cuadro clínico. Esta distinción de fenotipos es especialmente útil para el diagnóstico y el pronóstico prenatal.

Análisis molecular: el diagnóstico específico de los defectos de oxidación de AG está limitado a las deficiencias de deshidrogenasas de acil-CoA de cadena media (MCAD) y larga (LCHAD) y en menor extensión de carnitina palmitoil transferasa II (CPT II)<sup>33</sup>.

### Tratamiento<sup>34</sup>

La medida terapéutica principal es evitar el ayuno y las situaciones desencadenantes y si esto no es posible, proveer energía en forma de carbohidratos para evitar la acumulación de metabolitos intermediarios. Aportes de glucosa intravenosa (8-10 mg/kg/min) o de almidón de maíz oral (1-2 g/kg/dosis) podrían ser suficientes.

El consumo de grasas debería reducirse al mínimo de los requerimientos nutricionales recomendados para la edad. En la práctica, una meta realista podría ser un 25% de las calorías totales.

En pacientes con defectos en el metabolismo de AG de cadena larga, los aportes de grasa deben ser con triglicéridos de cadena media. Es preciso descartar la deficiencia de MCAD, en los que éstos son tóxicos.

La carnitina en dosis de 300 mg/kg/día puede revertir completamente los síntomas de la deficiencia de transportador de carnitina. Una dosis menor (100 mg/kg/día) es suficiente para conseguir la repleción de las concentraciones de carnitina en los casos de deficiencia secundaria.

El tratamiento con glicina (300 mg/kg/día) se ha propuesto para pacientes con deficiencia de deshidrogenasas múltiple, aunque podría ser tóxica. También la riboflavina (200 mg/kg/día) se ha demostrado útil en la deficiencia de deshidrogenasas acil-CoA y en los defectos del metabolismo de riboflavina.

## HIPOGLUCEMIA CETÓSICA

Clásicamente se ha considerado la hipoglucemia cetósica como la forma más común de hipoglucemia. Es un proceso fisiológico en el cual los niños pueden experimentar episodios variables de hipoglucemia después de un período relativamente corto de ayuno. Se presenta a una edad de entre 18 meses y 5 años, y remite espontáneamente antes de los 8 o 9 años.

Se ha realizado diversas investigaciones fisiopatológicas encaminadas a buscar la etiología de esta entidad, sin encontrar alteraciones en la gluconeogénesis, la glucólisis, la regulación de la respuesta de la insulina en períodos de ayuno y en la utilización de la glucosa cerebral. Así, los estudios efectuados en estos niños muestran una respuesta glucémica normal al test del glucagón en período de alimentación, lo que indica la presencia de glucógeno hepático y actividad normal de las enzimas de la glucogenólisis; las perfusiones de fructosa y glicerol muestran un incremento precoz de las concentraciones de glucemia, lo que indica actividad normal de las enzimas 1,6-difosfatasa y glucosa-6-fosfatasa; las concentraciones plasmáticas de glicerol son normales, la concentración de insulina plasmática está adecuadamente disminuida y las concentraciones de glucagón y cortisol aumentadas durante la hipoglucemia.

La hipoglucemia sintomática y la cetonemia se desarrollan dentro de las 8 a 16 h de iniciar una dieta hipocalórica y cetogénica (1.200 kcal/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal: el 63% lípidos, el 17% proteínas y el 15% hidratos de carbono). Aunque los niños normalmente presentan hipoglucemia y cetonemia entre las 32 y 36 h de iniciar este tipo de dieta, no manifiestan síntomas clínicos de hipoglucemia. Se ha observado que las concentraciones de lactato y piruvato plasmático son similares en niños susceptibles respecto a controles, en cambio la alanina plasmática está disminuida en los niños que presentan

hipoglucemia cetósica. La etiología del descenso de la alanina plasmática es desconocida. Aunque la función hipofisaria y adrenal es normal, podría haber una respuesta disminuida de las catecolaminas a la hipoglucemia inducida por insulina.

La hipoglucemia frecuentemente se presenta por la mañana después de un ayuno prolongado nocturno de entre 10 y 16 h. Estos niños a menudo presentan una infección intercurrente, generalmente de vías respiratorias altas, que les hace más susceptibles a la hipoglucemia. Los síntomas de la hipoglucemia cetósica incluyen debilidad, palpitaciones, temblores, náuseas, sudores, dolor de cabeza, ansiedad e incluso letargia. Estas manifestaciones son motivo de consulta frecuente en los servicios de urgencias de pediatría. En una serie en la que se estudió la hipoglucemia cetósica en los niños<sup>35</sup>, se observó mayor porcentaje de hipoglucemia en pacientes varones, de raza caucásica y con peso por debajo del percentil 25; la hipoglucemia cetósica representó el 31,5% de las hipoglucemias observadas en ese servicio de urgencias.

El tratamiento es profiláctico evitando el ayuno prolongado. Se recomienda una alimentación frecuente y fraccionada (4 o 5 comidas al día) de alimentos ricos en hidratos de carbono y proteínas.

## PANHIPOPITUITARISMO

La hipoglucemia neonatal secundaria a panhipopituitarismo sigue al hiperinsulinismo en orden de frecuencia. Esta hipoglucemia aparece precozmente en la primera o segunda hora de vida; es intensa pero fácil de controlar con un aporte enteral o parenteral de hidratos de carbono de 6 a 10 mg/kg/min, lo que la diferencia del hiperinsulinismo que precisa aportes superiores de glucosa. La facilidad de su control, ya que al introducir la alimentación normal generalmente desaparece, conlleva que muchas veces se catalogue como transitoria y que el diagnóstico se haga tardíamente con graves consecuencias (déficit neurológicos e incluso muerte)<sup>36</sup>. La hipoglucemia del panhipopituitarismo cursa habitualmente con cetonuria y sin respuesta al glucagón, dado el bajo depósito de glucógeno hepático<sup>37</sup>. A partir del período neonatal inmediato, se trata de una hipoglucemia que aparece en situaciones de ayuno prolongado. La hipoglucemia es secundaria a la deficiencia de cortisol y en segundo término a la de hormona de crecimiento. Tanto el cortisol como la hormona de crecimiento (GH) aumentan la glucemia al facilitar por un lado la utilización periférica de glucosa y por otro estimulando la neoglucogénesis. En el déficit aislado de GH la hipoglucemia es un síntoma poco frecuente (< 20%)<sup>1</sup>. Niños con ausencia congénita y selectiva de GH por delección del gen codificador para la GH se han desarrollado con una

inteligencia normal, lo que hace presumir que no sufrieron hipoglucemias graves. En cambio, sí que es un riesgo seguro el déficit combinado de corticotropina (ACTH) y GH, especialmente en el período neonatal, durante los primeros 5 años de vida y cuando hay un período previo de ayuno prolongado<sup>38</sup>.

La etiología del panhipopituitarismo puede ser idiopática o secundaria a defectos anatómicos de la línea media que cursan con aplasia y/o hipoplasia hipofisaria, puede acompañarse de neurohipófisis ectópica e interrupción del tallo hipofisario.

El diagnóstico de panhipopituitarismo debe tenerse en cuenta en la valoración de todo recién nacido con ictericia persistente, hipoglucemia y micropene. Manifestaciones menos conocidas, como anemia y acidosis metabólica, pueden confundir y retrasar el diagnóstico<sup>39</sup>.

En un estudio epidemiológico reciente americano<sup>40</sup>, que analizaba a 169 niños con hipoglucemia que iniciaron terapia con GH antes de los 6 meses de vida. Se hallaron anomalías estructurales del sistema nervioso central en más de un tercio de los pacientes, micropene en el 55% de los niños y la mayoría de los pacientes, 89%, necesitaron sustitución hormonal múltiple. La clave diagnóstica es la valoración hormonal (GH y cortisol) en el punto crítico de la hipoglucemia. Antes del primer mes un valor inferior a 10 ng/ml de GH en cualquier situación es muy indicativo de deficiencia si hay algún otro signo asociado.

La urgencia diagnóstica y terapéutica, en muchos casos de hipoglucemia neonatal secundaria a panhipopituitarismo por aplasia hipofisaria, se dirige a evitar los graves daños neurológicos que pueden derivar de la hipoglucemia y del hipotiroidismo, en una entidad que puede ser más frecuente de lo referido hasta la fecha<sup>37</sup>.

La conducta terapéutica es similar a la de cualquier cuadro de hipoglucemia neonatal. El tratamiento hormonal sustitutivo del panhipopituitarismo se inicia reemplazando en primer lugar el cortisol, seguido por tiroxina y, si es necesario, posteriormente hormona de crecimiento.

## EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Los episodios de hipoglucemia pueden ser el resultado de una o varias causas, por lo que llegar al diagnóstico se hace imperativo, por su frecuencia y porque muchas veces es el síntoma guía de una enfermedad grave. La investigación de su etiología muchas veces es un auténtico reto diagnóstico.

Cuando se sospecha el diagnóstico de hipoglucemia por los síntomas clínicos y por una determinación en tira reactiva, se debe realizar las extracciones de sangre en el momento en que hay hipoglucemia (punto crítico), inmediatamente antes de iniciar la intervención

terapéutica y por vía venosa. Los resultados en situación de normoglucemia en muchas ocasiones no son valorables.

El reflectómetro ofrece la ventaja de aportar una lectura instantánea de muestras sanguíneas extraídas de un pinchazo de la yema de un dedo o del talón. El método es barato y fácil de utilizar, pero no es preciso. Siempre es necesario confirmar el resultado en el laboratorio por métodos enzimáticos que utilicen la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o la glucosa oxidasa específica para glucosa. El conocimiento del método de recogida de la muestra también es importante. Los valores de la glucosa en sangre total son aproximadamente un 15% menores que los de suero y plasma. La sangre venosa tiene una concentración de glucosa un 10% más baja que la sangre arterial. La muestra capilar puede carecer de fiabilidad cuando la circulación periférica está alterada. El tubo de recogida de la muestra debería contener fluoruro para inhibir la glucólisis. Es aconsejable extraer<sup>6</sup>:

1. Una gota para glucemia con aparato reflectante (sospecha de hipoglucemia).

2. 10 ml en tubo con heparina de litio en hielo que se centrifugará inmediatamente en frío separando el plasma en pequeñas porciones aisladas del aire y congeladas hasta la determinación bioquímica para: *a*) urgente inmediato (en 15 min): glucemia, lactato y amonio (0,5 ml plasma), y *b*) urgente (24-48 h máximo), indispensables:

– FFA (0,5 ml), beta-hidroxiacético (0,4 ml), acetoacetato (0,5 ml).

– Carnitina, aminoácidos, acilcarnitinas, ácidos orgánicos (2 ml de plasma para todo, en laboratorio especializado).

3. 4 ml en tubo seco con gel. Centrifugar con separador, separar el suero en alícuotas de:

– 0,5 ml para CPK, úrico, transaminasas (menor tiempo posible).

– El resto (3,5 ml): para insulina, péptido C, GH y cortisol (menor tiempo posible).

La cuantificación de beta-hidroxiacético en sangre mediante tira reactiva tiene la ventaja de su sencillez y orienta sobre la situación de los cuerpos cetónicos.

Se colocará también una bolsa de recogida de orina para investigar en la primera orina que emita: acetoacetato en tira reactiva de orina (indicativo no cuantitativo), ácidos orgánicos patológicos (específicos para cada enfermedad metabólica) y aminoácidos, guardando la orina congelada hasta su estudio.

La presencia o no de cuerpos cetónicos en orina constituye un dato inicial orientativo que permite clasificar la hipoglucemia en cetósica o no cetósica. En las figuras 3 y 4 están representados los algoritmos diagnósticos de la hipoglucemia según cetosis.

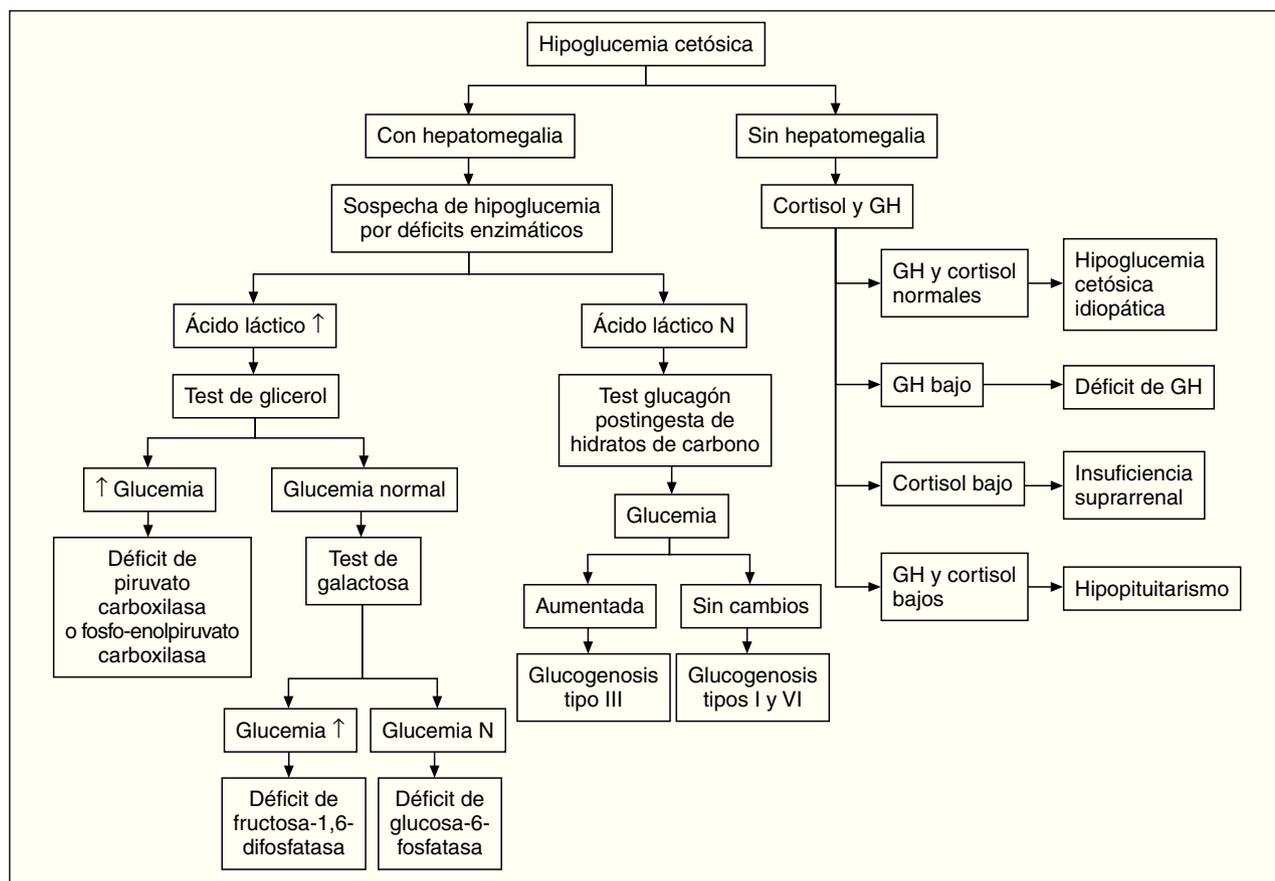


Fig. 3. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia cetósica. GH: somatotropina.

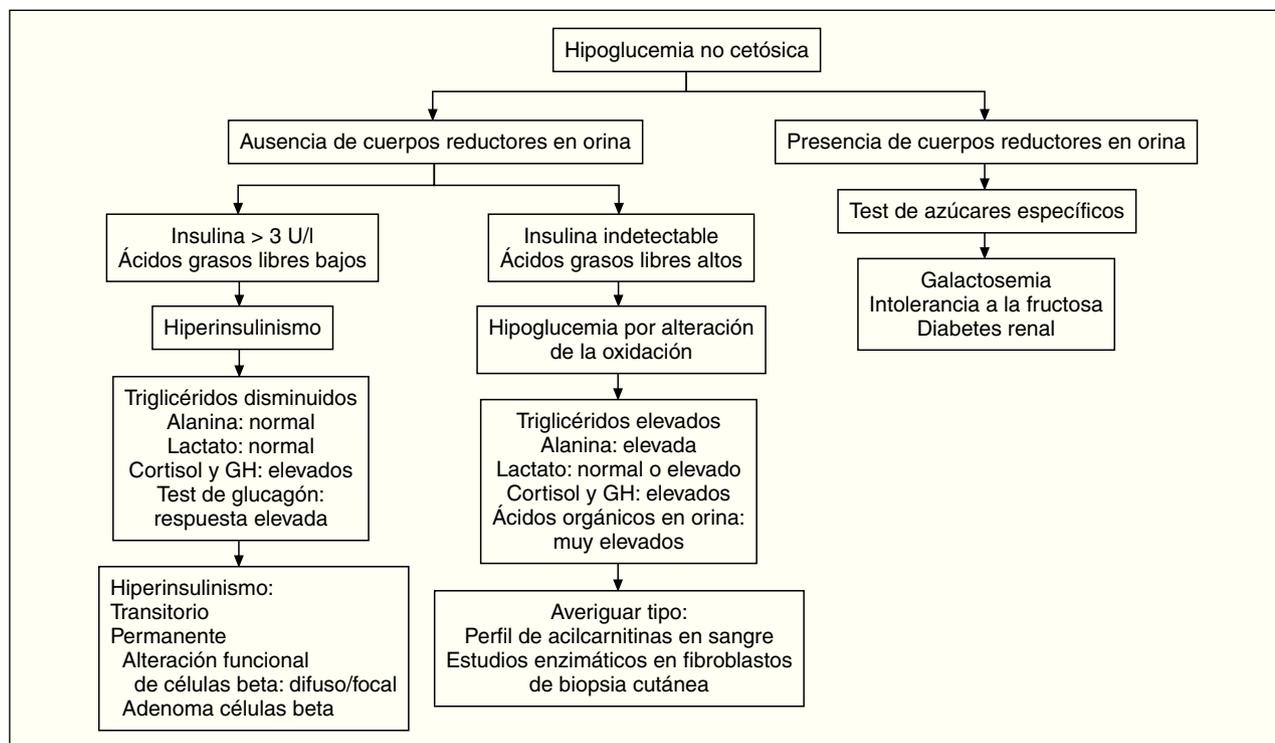


Fig. 4. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia no cetósica. GH: somatotropina.

Para realizar un diagnóstico etiológico es fundamental una anamnesis detallada que incluya los antecedentes familiares y descripción de los síntomas junto con una exploración física completa. Hay que hacer hincapié en la presencia o no de organomegalias (en especial hepatomegalia), alteraciones del ritmo cardíaco, alteraciones neurológicas y retinianas.

### **Datos de interés relacionados con la hipoglucemia que pueden ser de gran ayuda para orientar el diagnóstico**

- Muertes en hermanos (hipoglucemias, acidemias o deshidratación): enfermedad metabólica genética.
- Afecciones familiares causantes de hipoglucemia: enfermedad endocrino-metabólica genética.
- Alteraciones psicológicas en la familia: hipoglucemia facticia.
- Macrosomía neonatal: hiperinsulinismo, síndrome de Wiedemann-Beckwith.
- Parto distócico: hipopituitarismo.
- Hepatomegalia: glucogenosis, galactosemia, síndrome de Wiedemann-Beckwith.
- Retraso de crecimiento: déficit de GH, glucogenosis.
- Hiperpigmentación cutánea: insuficiencia suprarrenal.
- Diarrea: carencia de disacaridasas intestinales.
- Defectos de la línea media, fisura palatina: hipopituitarismo.
- Falta de sudación y taquicardia en las crisis: insuficiencia suprarrenal, intoxicación por alcohol.
- Acidosis: descompensación diabética, acidosis láctica, glucogenosis, insuficiencia suprarrenal.
- Insuficiencia cardíaca o cardiopatía: trastornos de betaoxidación.

A partir del período neonatal, es importante anotar la edad del comienzo de los síntomas, y se debe prestar atención a la relación temporal de los síntomas con las comidas, alimentos especiales o períodos de intolerancia al ayuno. En la galactosemia, los síntomas se inician con la administración de lactosa, ya sea por medio de leche de fórmula como de leche materna. En la intolerancia a la fructosa, el comienzo de los síntomas se asocia con la introducción de fructosa o sacarosa en la dieta (azúcar, frutas, cereales). La ingestión de fructosa también puede provocar manifestaciones en el caso de deficiencia de fructosa-1,6-difosfatasa.

El grado de intolerancia al ayuno es típicamente muy corto (2-4 h) en las enfermedades por almacenamiento del glucógeno tipo I y puede ser más largo (6-24 h) en la deficiencia de glucógeno sintetasa, deficiencias enzimáticas de las vías gluconeogénicas, deficiencias hormonales y en la hipoglucemia cetógena.

### **Pruebas funcionales para el diagnóstico de las hipoglucemias**

En general, las pruebas funcionales no son siempre lo suficientemente sensibles y específicas, pero pueden ayudar en ocasiones al diagnóstico diferencial, apoyar un diagnóstico etiológico antes de la determinación enzimática o ser útiles en los casos en que el estudio directo de la mutación resulta imposible. Sin embargo, no se debe practicarlas siempre que se las pueda sustituir por determinaciones más discriminativas.

Las principales pruebas funcionales utilizadas en el diagnóstico de la hipoglucemia son las siguientes: test de ayuno; test de glucagón: glucogenosis, hiperinsulinismos; sobrecarga de fructosa: intolerancia hereditaria a la fructosa, déficit de fructosa-1,6-difosfatasa; sobrecarga de galactosa: glucogenosis; sobrecarga de glicerol: piruvato carboxilasa, fosfoenolpiruvato carboxilasa.

*Prueba de ayuno.* En algunas ocasiones está indicado llevar a cabo un ayuno diagnóstico provocador de hipoglucemia en condiciones controladas. Esta prueba puede ser peligrosa: produce arritmias cardíacas severas en los defectos de la betaoxidación. En el caso de lactantes y niños pequeños a quienes se da de comer cada 4-6 h, el ayuno supone sólo omitir una o más comidas. Para los niños de más edad, el ayuno se inicia después de la cena, de esta forma el riesgo de hipoglucemia ocurrirá entre las 10 de la mañana y las 6 de la tarde, cuando estén despiertos. Se debe mantener una vía con solución salina heparinizada. Hay que controlar la glucemia desde el momento en que fuera a tener la siguiente comida en el caso del lactante y a partir de 6-8 h en el niño mayor de 1 año. Se debe monitorizar la glucemia a intervalos horarios y estar atentos a los posibles síntomas de hipoglucemia del paciente.

Cuando se detecta hipoglucemia, se toma muestra para la determinación de todas las hormonas y metabolitos listados y se corrige ésta con glucosa oral o intravenosa.

*Prueba de glucagón.* En situación de hipoglucemia (punto crítico), se administra glucagón 0,03-0,1 mg/kg (máximo, 1 mg) por vía intravenosa o intramuscular. Se determina la glucemia a los 5, 15, 30, 45, 60 y 90 min. Se considera una respuesta normal un incremento de alrededor de 2 mmol/l a partir de los 10-20 min de administrado.

Interpretación de resultados:

- En el caso de hipoglucemia cetósica no se observa hiperglucemia.
- Una respuesta hiperglucémica exagerada refleja un inapropiado secuestro de glucógeno hepático e indica hiperinsulinismo o déficit de glucagón.
- Habrá poca o ninguna elevación de la glucosa plasmática en la glucogenosis tipo I y en cambio sí se elevan las concentraciones de ácido láctico.

– Los pacientes con glucogenosis tipo III y con déficit de sintetasa pueden movilizar el glucógeno cuando están alimentados. Así, la administración de glucagón produce un aumento de la glucemia en este estado, pero no se observa ningún efecto después del ayuno.

– En la glucogenosis tipo VI no se produce ningún cambio de la glucosa sanguínea en ninguno de los dos estados, de ayuno o alimentación.

*Prueba de sobrecarga.* Los defectos enzimáticos de la gluconeogénesis hepática tienen una presentación clínica similar (hepatomegalia y acidosis metabólica) y se pueden diferenciar utilizando sustratos precursores de la glucosa. Estas pruebas se debe realizar con control médico. Si se produce hipoglucemia sintomática, se debe interrumpir la prueba y corregir la hipoglucemia con glucosa intravenosa.

– Se administra alanina intravenosa como solución al 10%, 250 mg/kg, y se mide las concentraciones de lactato y glucosa sanguínea a intervalos de 10 min durante una hora. La respuesta normal es una elevación rápida (> 2 mmol/l) de la glucemia.

– Administración de fructosa por vía intravenosa en solución al 25% en una dosis de 250 mg/kg, con medición de concentraciones de glucosa, fructosa, lactato y fosfato (este último en el caso de la intolerancia hereditaria a la fructosa) cada 10 min durante una hora.

– Administración de galactosa intravenosa, 500 mg/kg. Se mide las concentraciones de glucosa, galactosa y lactato, a intervalos de 20 min durante 2 h. En la galactosemia, la sobrecarga de galactosa está contraindicada, ya que puede causar hipoglucemia severa y exacerbar más la toxicidad de la galactosa-1-fosfato.

– Administración de glicerol vía oral, 1 g/kg. Se mide la glucosa y el lactato a los 10, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 min. Su uso es muy restringido debido a sus potenciales efectos colaterales graves, que incluyen hemólisis, hemoglobinuria e insuficiencia renal.

No se recomienda la sobrecarga de leucina para el diagnóstico del hiperinsulinismo por el riesgo de producir hipoglucemia sintomática grave tras la liberación de insulina

Interpretación de resultados (véase fig. 2):

– En la deficiencia de glucosa-6-fosfatasa (1) no hay ninguna respuesta glucémica, pero se puede observar hiperlactacidemia marcada después de la administración de todos los precursores.

– En la deficiencia de fructosa-1,6-difosfatasa (11) no se observa ninguna respuesta glucémica a la alanina y a la fructosa, pero hay una elevación normal de las concentraciones de glucosa sanguínea después de la administración de galactosa.

– En las deficiencias de piruvato carboxilasa (16) y fosfoenolpiruvato carboxinasa (15) no ocurre ninguna respuesta glucémica a la alanina, pero se observa una elevación normal de las concentraciones de glucosa sanguínea después de la administración de fructosa y galactosa. También aumenta la glucemia tras la sobrecarga con glicerol.

– En la intolerancia hereditaria a la fructosa, la fructosa intravenosa produce hipoglucemia e hipofosfatemia.

## ORIENTACIÓN TERAPÉUTICA

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 valores normales de glucosa en sangre.

### Tratamiento de la hipoglucemia en el recién nacido

En los recién nacidos con riesgo de presentar hipoglucemias (recién nacidos de bajo peso, hijos de madre con diabetes, asfixia, etc.) se debe iniciar la alimentación de forma precoz con lactancia materna o leche de fórmula cada 2-3 h, y es necesaria la monitorización de la glucemia antes de las tomas.

En caso de glucemia < 40 mg/dl o hipoglucemia sintomática, iniciar perfusión con solución glucosada al 10% a 5 ml/kg a un ritmo de 1-2 ml/min. Continuar con perfusión asegurando un aporte de glucosa de 5 a 10 mg/kg/min a ritmo constante con bomba de infusión.

En casos de hipoglucemia persistente se puede utilizar fármacos hiperglucemiantes: diazóxido, glucagón, corticoides y somatostatina.

Debe realizarse el tratamiento etiológico en el caso de sepsis desencadenante o endocrinopatía y el tratamiento de las complicaciones derivadas de la hipoglucemia como hipocalcemia, acidosis, alteraciones del potasio, etc.

### Tratamiento de la hipoglucemia en el niño

Si el niño está consciente, se le puede administrar glucosa por vía oral diluyendo 20-30 g de azúcar en medio vaso de agua. Si está inconsciente, se recurre a la administración de glucosa por vía intravenosa: 0,5-1 g/kg de suero glucosado al 33% a pasar en 10 min, seguido de una perfusión que asegure las necesidades de glucosa, en función de la edad del niño. De 7 a 9 mg/kg/min durante el primer año de vida; de 6 a 7 entre los 2 y 6 años; de 5 a 6 entre los 7 y 14 años; de 4 a 5 entre los 15 y 18 años, y entre 2 y 4 mg/kg/min posteriormente.

Una vez superado el episodio agudo, el tratamiento a largo plazo depende de la etiología de la hipoglucemia.

### Tratamiento genérico de la hipoglucemia

Una vez corregida la hipoglucemia con glucosa, se comentan las medidas terapéuticas a emplear en espera de tener una orientación diagnóstica más precisa.

En presencia de una hipoglucemia grave o repetida, en primer lugar se suspende la alimentación oral durante un período mínimo de 12 h, manteniendo aportes intravenosos de glucosa (6-8 mg/kg/min). Una vez estabilizada la glucemia se puede iniciar la alimentación con aportes discontinuos o continuos a través de sonda nasogástrica si hay sospecha de hiperinsulinismo o glucogenosis, manteniendo como carbohidrato la glucosa o la dextrinomaltoza. En todo caso es necesario evitar ayunos mayores de 4 h.

Si no es posible estabilizar la glucemia, se puede añadir hidrocortisona a una dosis de 2,5 mg/kg cada 4-6 h. La utilización aguda de glucagón intravenoso (0,03 mg/kg; mínimo, 0,1 mg) normalizará la glucemia en el caso de hiperinsulinismo, pero con el riesgo posterior de un efecto rebote.

En el caso de que los cuerpos cetónicos sean negativos, y con posibilidades diagnósticas de hiperinsulinismo o defectos de betaoxidación, se inicia terapia con diazóxido (10-20 mg/kg/día, vía oral). Si no se observa respuesta al diazóxido, está indicado el tratamiento con carnitina, riboflavina u octeótrido para conseguir elevar y mantener la glucemia dentro del rango normal.

### CONCLUSIONES

En conclusión, el diagnóstico etiológico de las hipoglucemias en el niño no siempre es fácil y precisa de una metodología cuidadosa. Debe tenerse en cuenta que la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en el recién nacido es el hiperinsulinismo, y en el niño, hipoglucemia cetósica, hiperinsulinismo e 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

1. De Lonlay P, Giurgea I, Touati G, Saudubray JM. Neonatal hypoglycaemia: etiologies. *Semin Neonatol.* 2004;9:49-58.
2. Ferrer A, Torres M, Rodríguez Hierro F. Hipoglucemia. Algoritmos Diagnóstico-Terapéuticos en endocrinología pediátrica. Madrid: Editorial Semfar; 1998. p. 233-48.

3. Bonham JR. The investigation of hypoglycaemia during childhood. *Ann Clin Biochem.* 1993;30:238-47.
4. Sperling MA, Menon RK. Differential diagnosis and management of neonatal hypoglycemia. *Pediatr Clin N Am.* 2004;51: 703-23.
5. Stanley CA, Barker L. The causes of neonatal hypoglycemia. *N Engl J Med.* 1999;340:1200.
6. Martínez-Pardo M. Hipoglucemias de etiología metabólica. *Anales Esp Ped.* 2000;52 Supl 1:S1-18.
7. Meissner T, Wendel U, Burgard P, Schaetzle S, Mayatepek E. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:43-51.
8. Katz L, Lorraine E, Satin-Smith MS, Collett-Solberg P, Thornton PS, Baker L, et al. Insulin-like growth factor binding protein-1 levels in the diagnosis of hypoglycaemia caused by hypoinsulinism. *J Pediatr.* 1997;131:193-9.
9. Houpio H, Jääskeläinen J, Komulainen J, Miettinen R, Kärkkäinen P, Laakso M, et al. Acute insulin response test for the differential diagnosis of congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4502-7.
10. Cosgrove KE, Shepherd RM, Fernández EM, Natarajan A, Lindley KJ, Aynsley-Green A, et al. Genetics and pathophysiology of hyperinsulinism in infancy. *Horm Res.* 2004;61:270-88.
11. Glasser B, Thornton P, Otonkoski T, Junten C. Genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82:F79-86.
12. Glasser B, Kesavan P, Herman M, Davis E, Cuesta A, Buchs A, et al. Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med.* 1998;338:226-30.
13. Cuesta-Muñoz A, Huopio H, Otonkoski T, Gómez-Zumaquero JM, Nänito-Salonen K, Rahier J, et al. Severe persistent hyperinsulinemic hypoglycemia due to a de novo glucokinase mutation. *Diabetes.* 2004;53:2164-8.
14. Stanley CA, Lieu YK, Hsu BY, Burlina AB, Greenberg CR, Hopwood NJ, et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med.* 1998;338:1352-7.
15. Shepherd RM, Cosgrove KE, O'Brien RE, Barnes PD, Ammala C, Dunne MJ. Hyperinsulinism of infancy: towards an understanding of unregulated insulin release. European Network for research into Hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82:F87-97.
16. Huopio H, Reimann F, Ashfield R, Komulainen J, Lento HL, Rahier J, et al. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1. *J Clin Invest.* 2000;106:897-906.
17. Henwood MJ, Kelly A, MacMullen C, Bhatia P, Ganguly A, Thornton 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 Endocrinol Metab.* 2005;90:789-94.
18. De Lonlay P, Fournet JC, Rahier J, Gross-Morand MS, Poggi-Travert F, Foussier V, et al. Somatic deletion of the imprinted 11p15 region in sporadic persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy is specific of focal adenomatous hyperplasia and endorses partial pancreatectomy. *J Clin Invest.* 1997;100: 802-7.
19. Glaser B, Ryan F, Donath M, Landou H, Stanley CA, Baker L, et al. Hyperinsulinism caused by paternal-specific inheritance of a recessive mutation in the sulfonylurea receptor gene. *Diabetes.* 1999;48:1652-7.
20. Menni F, De Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigné C, Barbier V. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics.* 2001;107: 476-9.
21. Dubois J, Brunelle F, Touati G, Sebag G, Nuttin C, Thach T, et al. Hyperinsulinism in children: diagnostic value of pancreatic

- venous sampling correlated with clinical, pathological, and surgical outcome in 25 cases. *Pediatr Radiol.* 1995;25: 512-6.
22. Giurgea I, Laborde K, Touati G, Bellanné-Chantelot C, Nassogne MC, Sempoux C, et al. Acute insulin responses to calcium and tolbutamide do not differentiate focal from diffuse congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89: 925-9.
  23. Stanley CA, Thornton PS, Ganguly A, MacMullen C, Underwood P, Bhatia P, et al. Preoperative evaluation of infants with focal or diffuse congenital hyperinsulinism by intravenous acute insulin response test and selective pancreatic arterial calcium stimulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:288-96.
  24. De Vroede M, Bax NMA, Brusgaard K, Dunne MJ, Groenendaal F. Laparoscopic diagnosis and cure of hyperinsulinism in two cases of focal hyperplasia in infant. *Pediatrics.* 2004;114: 520-2.
  25. Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, Edginton M, Hussain K, Krywawych S, et al. Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of  $\beta$ -oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest.* 2001;108: 457-65.
  26. Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray JM, Nihoul-Fékété C, De Lonlay P, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000; 82:F98-107.
  27. Kannourakis G. Glycogen storage disease. *Semin Hematol.* 2002;39:103-6.
  28. Soler Palacín P, Tomasa Wörner N, Sánchez de Toledo Sancho J, Yeste Fernández D, Gussinye Canadell M, Carrascosa Lezcano A. Hepatomegalia, distensión abdominal e hipoglucemia en un lactante: expresión clínica de la glucogenosis tipo IX. *An Pediatr.* 2004;61:438-41.
  29. Rutledge SL, Atchinson J, Bosshard NU, Steinmann B. Case report: liver glycogen synthase deficiency a cause of ketotic hypoglycemia. *Pediatrics.* 2001;108:495-7.
  30. Laberge AM, Mitchell GA, Van de Werve G, Lambert M. Long-term follow-up of a new case of liver glycogen synthase deficiency. *Am J Med Genet A.* 2003;120:19-22.
  31. Sanjurjo P, Baldellou, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hereditarias. Madrid; 2001.
  32. Roe RR. Inherited disorders of mitochondrial fatty acid oxidation: a new responsibility for the neonatologist. *Semin Neonatol.* 2002;7:37-47.
  33. Gregersen N, Andersen BS, Bross P. Prevalent mutations in fatty acid oxidation disorders: diagnostic considerations. *Europ J Pediatr.* 2000;159:S213-8.
  34. Vockley J, Whiteman DAH. Defects of mitochondrial  $\beta$ -oxidation: a growing group of disorders. *Neuromuscul Disord.* 2002; 12:235-46.
  35. Daly LP, Osterhoudt KC, Weinzimer SA. Presenting features of idiopathic ketotic hypoglycaemia. *J Emerg Med.* 2003; 25:39-43.
  36. Gussinye M, Torán N, Carrascosa A. Metabolismo de los hidratos de carbono: hipoglucemia. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia. 2.ª ed. Barcelona: Doyma; 2000. p. 1183-202.
  37. Scommegna S, Galeazzi D, Picote S, Farinelli E, Agostino R, Bozzao A, et al. Neonatal identification of pituitary aplasia: a life-saving diagnosis. *Hormon Res.* 2004;62:10-6.
  38. Ferrández Longas A, Fernández Arenas MP. Deficiencias hormonales e hipoglucemias. *An Esp Pediatr.* 2000;52 Supl 1: 17-20.
  39. Bonet M, López N. Panhipopituitarismo congénito. *Endocrinología pediátrica y del adolescente.* Gracia R, editor. Barcelona: Doyma; 2005.
  40. Bell JJ, August GP, Blethen S, Baptista J. Neonatal hypoglycaemia in a growth hormone registry: incidence and pathogenesis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17:629-35.

### Preguntas de evaluación

1. La hipoglucemia que se produce en el panhipopituitarismo se debe sobre todo a:
  - a) Bajas reservas de glucógeno en el recién nacido
  - b) Déficit de hormona de crecimiento (GH)
  - c) Déficit de cortisol
  - d) Déficit de GH y cortisol
2. ¿Cuál es el dato más relevante en el hiperinsulinismo?
  - a) Insulinemia elevada en hipoglucemia
  - b) Ausencia de cetosis
  - c) Hipoglucemias graves y frecuentes en los primeros días de vida
  - d) Macrosomía neonatal
3. La hipoglucemia con aumento del lactato tras un período corto de ayuno en un lactante pequeño con hepatomegalia nos debe hacer pensar en:
  - a) Glucogenosis tipo I
  - b) Glucogenosis tipo III
  - c) Glucogenosis tipo VI
  - d) Déficit de sintetasa
4. En un recién nacido con hipoglucemia, hipotonía, insuficiencia cardíaca y acidosis, ¿cuál sería el diagnóstico más probable?
  - a) Glucogenosis tipo II
  - b) Defecto de betaoxidación de ácidos grasos
  - c) Hiperinsulinismo
  - d) Defecto de gluconeogénesis