

Errores innatos del metabolismo

HIPERAMONIEMIAS DE ORIGEN METABÓLICO *pág. 276*

Puntos clave

Consideradas en conjunto, las hipoglucemias de origen metabólico son el trastorno metabólico agudo más frecuente de la infancia.

Las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia son muy inespecíficas en el neonato, por lo que hay que sospechar su existencia ante todo recién nacido que «no se ve bien». En el niño mayorcito, los síntomas dependen de la glucopenia cerebral (síntomas de alteración neurológica), osteomuscular (impotencia funcional), de la del músculo cardíaco (cardiomiopatía) y de los efectos secundarios de los factores de contrarregulación (palidez, sudación, taquicardia, etc.).

La hipoglucemia en el niño se define por valores inferiores a 2,6 mmol/l (47,27 mg/dl), incluidos los nacidos a término y pretérminos, de cualquier edad gestacional, después de las 2 o 3 primeras horas de vida.

La aplicación de un sencillo algoritmo que se inicia por la cuantificación de glucosa y cuerpos cetónicos en el plasma permite dividir las hipoglucemias en «cetóticas» o «no cetóticas» y, a partir de este punto, orientar el diagnóstico etiológico en la gran mayoría de los casos.

Hipoglucemias de causa metabólica

ANTONIO BALDELLOU Y MARÍA PAZ RUIZ-ECHARRI

Servicio de Pediatría. Unidad de Enfermedades Metabólicas.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.
abaldellou@salud.aragob.es

La glucosa es el combustible más importante que el organismo utiliza para la producción de adenosintrifosfato (ATP), la divisa energética que precisa para asegurar el mantenimiento de las necesidades vitales celulares. Un complejo mecanismo de regulación-contrarregulación se ocupa de mantener en todo momento un nivel de glucemia estable, pero debido a unas necesidades de glucosa relativamente más elevadas en el niño que en el adulto y a las características del metabolismo intermedio en esta época de la vida; la hipoglucemia es el trastorno metabólico agudo más frecuente de la infancia. El uso de un sencillo algoritmo diagnóstico permite en la mayoría de los casos identificar su mecanismo de producción. El diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado en cada caso son capaces de asegurar la integridad anatómica y funcional de los niños afectados.

Metabolismo de la glucosa

La glucosa exógena procede fundamentalmente de los hidratos de carbono de los alimentos, que suponen aproximadamente el 50% de la ración calórica de los individuos en los países desarrollados. El almidón de los cereales y tubérculos y el glucógeno de las carnes son hidrolizados intraluminalmente a glucosa. La maltasa, la lactasa y la sacarasa son hidrolizadas en el borde en cepillo intestinal y convertidas en glucosa, galactosa y fructosa (estas dos últimas son captadas por el hígado, donde son incorporadas a la vía de la glucogénesis o de la glucólisis). Mediante un complejo sistema de transportadores repartidos por los distintos tejidos del organismo y con funciones específicas para cada uno de ellos, los 3 monosacáridos son absorbidos a

través del intestino, pasan al torrente circulatorio y son introducidos en las células diana correspondientes¹⁻³. Los transportadores SGLT1 y SGLT2, son dependientes del sodio y están presentes en las células epiteliales absortivas del intestino delgado y del riñón. Otro grupo de transportadores está formado por una familia de cinco isoformas (GLUT1 a GLUT5) que facilitan el paso de glucosa y fructosa a través de las diferentes membranas mediante un sistema de «difusión facilitada». Cada uno de ellos está codificado por un gen distinto, tiene una expresión tisular diferente, y unos sistemas de regulación propios, con el fin de asegurar el adecuado suministro de glucosa en las distintas situaciones fisiológicas⁴.

La homeostasis general de la glucosa exige un equilibrio permanente entre su consumo celular y su almacenamiento en forma de glucógeno durante los períodos posprandiales; y su producción endógena y la de combustibles alternativos durante los períodos de ayuno. En estado posprandial el objetivo fundamental es el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno. El aumento de la glucemia y de ciertos aminoácidos en el plasma, junto con estímulos nerviosos de células betapancreáticas y el efecto del polipéptido gastrointestinal y del enteroglucagón, da lugar al aumento de insulina (que es la hormona fundamental en esta fase metabólica) que estimula la síntesis de glucógeno hepático y muscular, la síntesis proteica muscular y la lipogénesis del tejido graso, a la vez que inhibe la glucogenólisis hepática. Simultáneamente se produce una inhibición de la secreción de glucagón, catecolaminas, cortisol y somatotropina (GH), que favorece asimismo estas funciones.

En la situación de ayuno «nocturno normal» el objetivo fundamental es estabilizar los niveles

de glucosa sanguíneos y asegurar el débito cerebral de glucosa o de combustibles alternativos. La disminución de la glucemia produce una inhibición de la secreción de insulina y un aumento de glucagón, cortisol, GH, y catecolaminas causantes del estímulo de la glucogenólisis y de la neoglucogénesis y la cetogénesis hepáticas (mediante la liberación de ácidos grasos libres y glicerol del tejido adiposo y de alanina a partir de la proteólisis muscular). Si el ayuno se mantiene en exceso, se inicia el ahorro de proteínas mediante el uso de los ácidos grasos libres como combustible por los tejidos y de cuerpos cetónicos por el cerebro, la disponibilidad de aminoácidos glucoformadores disminuye y la neoglucogénesis se mantiene sólo a partir del reciclado de ácido láctico y glicerol. La glucosa es utilizada por los tejidos dependientes de la glucosa para producir ATP mediante la glucólisis, de tal modo que la oxidación de una molécula de glucosa por las células vivas da lugar al siguiente balance metabólico:



Cuando el organismo recibe cantidades superiores a las necesarias, es acumulada como reserva energética en forma de glucógeno en el hígado, el músculo y el riñón; o convertida en ácidos grasos para la síntesis de triglicéridos en el tejido adiposo⁵⁻⁹.

Manifestaciones clínicas de la hipoglucemia

En función de la etiología y la patogenia de la hipoglucemia, y de la edad del individuo afecto, existe una gran variabilidad en su expresión clínica, que puede oscilar desde una práctica ausencia de síntomas hasta las manifestaciones más severas que ponen en peligro la vida del paciente. En general, ni durante el período neonatal ni en edades posteriores de la vida existe una buena correlación entre los valores de glucemia y las manifestaciones clínicas de los pacientes.

El recién nacido posee un escaso repertorio de respuestas ante las distintas agresiones y en él los síntomas clínicos de hipoglucemia son inespecíficos y comunes con otras patologías frecuentes en esta edad de la vida: letargia, apatía, flacidez, apnea, cianosis, llanto débil o estridente, dificultades para la alimentación, temblor, irritabilidad, convulsiones y coma¹⁰. Después del período neonatal la glucopenia cerebral se manifiesta en forma de cefalea, trastornos de la visión, disartria, ataxia, dificultades

para la alimentación, irritabilidad, somnolencia, estupor, convulsiones y coma; la osteomuscular, como hipotonía, debilidad, calambres e intolerancia al ejercicio, y la del músculo cardíaco, con bradicardia y trastornos del ritmo. La secreción de los factores contrarreguladores, especialmente las catecolaminas, dan lugar a sudación, palidez, taquicardia, ansiedad, náuseas, dolor abdominal y vómitos⁷.

Diagnóstico

No existe ninguna urgencia metabólica de la infancia que exija, como lo hace la hipoglucemia, realizar simultáneamente el diagnóstico bioquímico urgente, el tratamiento inmediato y la adopción de las medidas necesarias para su diagnóstico etiológico, por lo que es necesaria una cierta destreza en el manejo de estas situaciones para alcanzar simultáneamente y de un modo razonado todos estos objetivos.

Diagnóstico de hipoglucemia

La sospecha clínica de hipoglucemia debe ser comprobada con rapidez en todos los casos mediante la lectura de la glucemia con tiras reactivas, por determinación de laboratorio, e incluso en situaciones dudosas mediante la observación del efecto terapéutico de la administración de glucosa.

Las tiras reactivas para glucemia son un buen instrumento en manos de un observador habituado, y resultan muy útiles para la identificación de hiperglucemias; pero no son lo suficientemente sensibles para el diagnóstico de hipoglucemia, ya que para niveles inferiores a 3 mmol/l (60 mg/dl) tienden a ofrecer valores inferiores a lo normal, por lo que toda hipoglucemia detectada por este método debe ser comprobada inmediatamente en el laboratorio mediante un analizador de glucosa⁹. Los valores de glucosa en sangre total son un 15% inferiores a los valores séricos o plasmáticos, a causa de la menor concentración de la glucemia en los eritrocitos, y la concentración en sangre venosa es un 10% inferior a la capilar o arterial.

Con un criterio bioquímico, la hipoglucemia en el niño se define por valores inferiores a 2,6 mmol/l (glucosa en mg/dl \times 0,055 = mmol/l), incluidos los nacidos a término y pretérmino, de cualquier edad gestacional, después de las 2 o 3 primeras horas de vida^{7,9-12}.

En contraposición a esta rígida definición, y desde un punto de vista fisiológico, hipoglucemia es todo valor de glucosa sanguínea incapaz de cubrir los mínimos requerimientos celulares de glucosa. Desde esta perspectiva más racional y flexible, su diagnóstico exige la detección de valores sanguíneos inferiores a 2,6 mmol/l, la

Lectura rápida



Introducción

La glucosa es el combustible más importante que el organismo utiliza para la producción de ATP, y un complejo mecanismo de regulación-contrarregulación se ocupa de mantener en todo momento un nivel de glucemia estable.

Debido a unas necesidades de glucosa relativamente más elevadas en el niño que en el adulto y a las características del metabolismo intermedio en esta época de la vida, la hipoglucemia es el trastorno metabólico agudo más frecuente de la infancia.



Lectura rápida



Manifestaciones clínicas de la hipoglucemia

En el recién nacido los síntomas clínicos son inespecíficos y comunes con otras afecciones frecuentes en esta edad de la vida: letargia, apatía, flacidez, apnea, cianosis, llanto débil o estridente, dificultades para la alimentación, temblor, irritabilidad, convulsiones y coma.

Después del período neonatal la glucopenia cerebral se manifiesta en forma de cefalea, trastornos de la visión, disartria, ataxia, dificultades para la alimentación, irritabilidad, somnolencia, estupor, convulsiones y coma; la osteomuscular, en forma de hipotonía, debilidad, calambres e intolerancia al ejercicio, y la del músculo cardíaco, en forma de bradicardia y trastornos del ritmo. La secreción de los factores contrarreguladores, especialmente las catecolaminas, da lugar a sudación, palidez, taquicardia, ansiedad, náuseas, dolor abdominal y vómitos.

presencia de manifestaciones clínicas compatibles y la respuesta terapéutica inmediata tras la administración de la glucosa⁷.

Diagnóstico etiológico de la hipoglucemia

El diagnóstico etiológico se basa en la correcta interpretación del perfil bioquímico de los pacientes en el momento de la crisis; en la práctica de algunas pruebas funcionales en situaciones muy seleccionadas; en la investigación de la actividad de las enzimas y hormonas implicadas en el control de la glucemia; y en los exámenes de las anomalías génicas causantes¹³.

La recogida de muestras debe practicarse a ser posible siempre antes de iniciar el tratamiento (tabla 1). La cuantificación de ácido 3OH-butírico en sangre mediante el uso de una tira reactiva tiene la ventaja de su sencillez y orienta a la cabecera del enfermo acerca de la situación de los cuerpos cetónicos. La muestra de sangre seca en papel de filtro (Dry-Spot) puede ser enviada por correo a temperatura ambiente, para determinar las acilcarnitinas y para los estudios de biología molecular. El plasma y la sangre total recogida con etilen-diamino-tetraacético deben guardarse congelados para futuras determinaciones de ácidos grasos libres específicos, carnitinas, etc., y para reserva de células y estudios enzimáticos o de biología molecular.

Es muy importante la muestra de orina, y puede estar justificado sondear al paciente o practicar una punción suprapúbica en caso necesario, pero sirve la recogida inmediatamente después del tratamiento. Siempre hay que guardar congela-

das muestras de antes y después del tratamiento para investigar el perfil de ácidos orgánicos.

El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) sólo se realizará cuando se considere necesario, y es importante recordar que la cuantificación de ácido láctico suele ser más fiable que en sangre. Si es necesario, puede guardarse congelado para cuantificar los aminoácidos.

En general, las pruebas funcionales no son siempre lo suficientemente sensibles y específicas, pero en ocasiones pueden ayudar al diagnóstico diferencial y apoyar un diagnóstico etiológico antes de la determinación enzimática, o son útiles en los casos en que no es posible el estudio directo de la mutación: sobrecarga de glucosa y de galactosa en las glucogenosis; sobrecarga de fructosa en la intolerancia hereditaria a la fructosa y en el déficit de fructosa-1,6-bifosfatasa, el test de glucagón en glucogenosis e hiperinsulinismos y la sobrecarga de leucina en hiperinsulinismos con hiperaminiemia. En general, hay que procurar evitar las que pueden provocar una hipoglucemia en el paciente⁷⁻¹⁴.

Si la evolución clínica del paciente ha impedido el diagnóstico en vida, la recogida de muestras biológicas inmediatamente después del fallecimiento es una adecuada alternativa metodológica (tabla 2).

Con estas elementales determinaciones analíticas es posible dividir las hipoglucemias en dos grandes grupos: hipoglucemias con adecuada producción de cuerpos cetónicos e hipoglucemias sin producción adecuada de cuerpos cetó-

Tabla 1. Perfil bioquímico a investigar durante la crisis de hipoglucemia

Muestra	Practicar	Conservar
Sangre	Glucosa Gases, anión GAP Ácido láctico/pirúvico Ácidos grasos libres Ácido 3OH-butírico/acetoacético Insulina Cortisol, GH, ACTH Amonio Carnitina Perfil de acilcarnitinas	Dry Spot 2 ml plasma 10 ml sangre EDTA
Orina	Cuerpos cetónicos Cuerpos reductores Iones, pH	Recoger muestras antes y después de cualquier tratamiento
LCR	Glucosa Ácido láctico/pirúvico	2 ml

ACTH: corticotropina; GH: somatotropina; LCR: líquido cefalorraquídeo; EDTA: etilen-diamino-tetraacético.

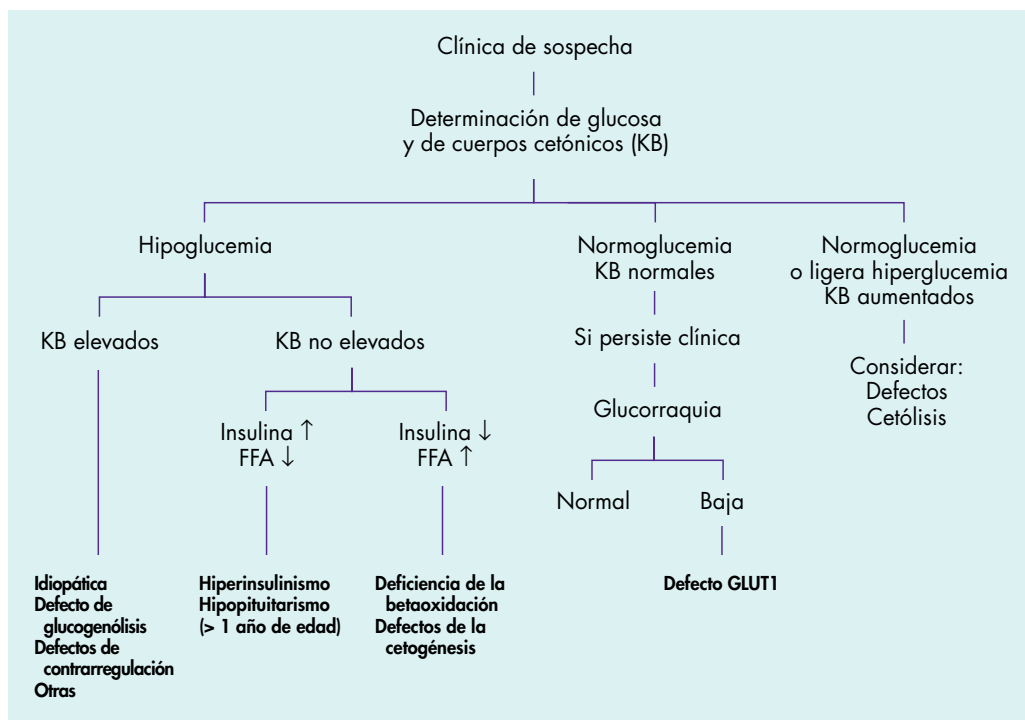


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de las hipoglucemias metabólicas. FFA: ácidos grasos libres.

nicos¹⁵ (fig. 1). A partir de este punto, la aplicación de un sencillo algoritmo diagnóstico es capaz de orientar correctamente el diagnóstico etiológico de la gran mayoría de los pacientes (tabla 3).

Dentro del grupo de las hipoglucemias por falta de aporte de glucosa endógena al torrente circulatorio, las glucogenosis hepáticas suelen acompañarse de hepatomegalia y de acidosis láctica en ayunas (tipo I) o tras sobrecarga de glucosa (tipo 0, III y IX), y estos datos, junto a la respuesta al test de glucagón en ayunas y tras ingesta, permiten una orientación diagnóstica razonable, y justifican el estudio enzimático o molecular. Los defectos de la neoglucogénesis suelen cursar con hipoglucemia severa, acidosis

láctica y patrón de ácidos orgánicos alterado en la orina. En la intolerancia hereditaria a la fructosa la hipoglucemia se desencadena por la ingesta oral de fructosa, y puede ponerse en evidencia mediante el test de sobrecarga de fructosa por vía intravenosa, y comprobarse por estudio enzimático o molecular^{7,13,16}.

Las deficiencias de los sistemas de contrarregulación se presentan con más frecuencia en la edad neonatal, y en ella suelen cursar con ácidos grasos libres (FFA) y cuerpos cetónicos (KB) anormalmente bajos para la hipoglucemia. En edades posteriores de la vida son menos frecuentes y entonces se acompañan de una adecuada producción de cuerpos cetónicos.

Tabla 2. Diagnóstico de hipoglucemias. Toma de muestras post mortem

Muestra	Modo de recogida
Sangre	1 ml heparinizada Punción cardíaca Separar plasma y hematíes y conservar congelados por separado
Muestra de Dry Spot	Conservar a temperatura ambiente
Orina	Puede obtenerse por sondaje o por punción suprapúbica Guardar congelada
Biopsia de piel para cultivo de fibroblastos	De la cara interna del brazo
Muestra de hígado y músculo	300 mg envueltos en papel de plata Conservar en nitrógeno líquido

Lectura rápida



Diagnóstico de la hipoglucemia

No existe ninguna urgencia metabólica de la infancia que exija, como lo hace la hipoglucemia, realizar simultáneamente el diagnóstico bioquímico urgente, el tratamiento inmediato y adoptar medidas necesarias para su diagnóstico etiológico.

La hipoglucemia en el niño se define por valores inferiores a 2,6 mmol/l (glucosa en mg/dl \times 0,055 = mmol/l), incluidos los nacidos a término y pretérminos, de cualquier edad gestacional, después de las primeras 2 o 3 h de vida.

Desde un punto de vista fisiológico, hipoglucemia es todo valor de glucosa sanguínea incapaz de cubrir los mínimos requerimientos celulares de glucosa y desde esta perspectiva, su diagnóstico exige la detección de valores sanguíneos inferiores a 2,6 mmol/l, la presencia de manifestaciones clínicas compatibles y la respuesta terapéutica inmediata tras la administración de glucosa.



Lectura rápida



Diagnóstico etiológico de la hipoglucemia

Con unas elementales determinaciones analíticas es posible dividir las hipoglucemias en 2 grandes grupos: hipoglucemias con adecuada producción de cuerpos cetónicos e hipoglucemias sin producción adecuada de cuerpos cetónicos. A partir de este punto, la aplicación de un sencillo algoritmo es capaz de orientar correctamente el diagnóstico etiológico de la gran mayoría de los pacientes.

Tratamiento de la hipoglucemia

El tratamiento de la crisis de hipoglucemia es la administración urgente por vía intravenosa de 2 a 5 ml/kg (en función de la edad del niño) de una solución acuosa de glucosa al 10% en bolo, seguida de una perfusión que asegure las necesidades de glucosa en mg/kg/min. En los defectos GLUT1 el único tratamiento efectivo es la dieta cetogénica.



Los hiperinsulinismos cursan con valores de insulina anormalmente altos para los correspondientes de glucemia (insulina > 3 mU/l con glucosa < 2,6 mmol/l), pero debido al carácter pulsátil de la secreción de insulina y al gradiente de concentraciones entre las venas porta y periféricas, puede resultar muy difícil su comprobación. En la mayoría de las ocasiones, y especialmente en el recién nacido, su diagnóstico descansa en la comprobación de unos requeri-

Tabla 3. Clasificación de las hipoglucemias

Falta de aporte de glucosa endógena al torrente circulatorio

Glucogenosis hepáticas
Defectos de la neoglucogénesis
Intolerancia hereditaria a la fructosa

Deficiencias de los sistemas de contrarregulación

Déficit de ACTH, cortisol
Déficit de GH
Déficit de glucagón
Déficit de adrenalina

Hiperinsulinismos

Mutaciones en el gen *SUR1* (AR)
Mutaciones en el gen *KIR6.2* (AR)
Mutaciones en el gen de la glucocinasa (AD)
Mutaciones en el gen de la glutamato dehidrogenasa (AD)
Hiperinsulinismo AD de causa desconocida
Hiperinsulinismo focal por pérdida materna en 11p, y mutación *SUR1* o *KIR6.2* paterna

Defectos del transporte celular de glucosa

Déficit de GLUT1
Déficit de GLUT2 (enfermedad de Bickel-Fanconi)

Falta de combustible alternativo

Defectos del ciclo de la carnitina
Defectos de la espiral de la betaoxidación
Defectos de acoplamiento de H⁺ a la cadena respiratoria mitocondrial
Defectos de la cetogénesis

Hipoglucemia «idiopática cetogénica»

Otras

Hepatopatías graves
Secundarias a la acción de tóxicos
Sepsis
Trastornos del metabolismo de aminoácidos
Etcétera

ACTH: corticotropina; GH: somatotropina; AR: autosómico recesivo; AD: autosómico dominante.

mientos de glucosa de más de 8-10 mg/kg/min para mantener la euglucemia; de unos valores de FFA y de KB anormalmente bajos (FFA < 600 μmol/l y KB < 0,1 mmol/l), y de una excelente respuesta a la administración de glucagón (aumento de glucemia de 2-3 mmol/l)¹⁷⁻²⁰.

La existencia de un déficit del transportador GLUT1 debe ser descartada en todos los casos con clínica de hipoglucemia y valores normales de glucemia. Un cociente glucosa LCR/glucosa sangre inferior de 0,35 apoya este diagnóstico²¹. El déficit de GLUT2 cursa con hepatomegalia, nefromegalia y tubulopatía renal.

Las hipoglucemias por falta de combustible alternativo dan lugar a un cociente FFA/KB elevado (superior a 2-3) a expensas de unos KB anormalmente bajos, y suelen acompañarse de alteraciones neurológicas por el efecto tóxico de algunos metabolitos intermedios. Es frecuente el compromiso hepático, osteomuscular o cardíaco. La carnitina total está generalmente descendida (excepto en el déficit de CPTI) y el cociente acilcarnitinas/carnitinas totales, aumentado. El diagnóstico viene sugerido por el patrón de acilcarnitinas específicas en la sangre, de ácidos grasos en el plasma y de ácidos orgánicos en la orina. Su confirmación precisa un estudio enzimático o molecular^{22,23}.

En la hipoglucemia «idiopática cetogénica o de ayuno» los mecanismos de regulación y contrarregulación de la glucemia parecen funcionar normalmente, y no se detecta la presencia de metabolitos intermedios patógenos en sangre u orina. Su diagnóstico se basa en la clínica y en la presencia de una hipoglucemia con valores adecuados de FFA, de KB y de hormonas de contrarregulación²⁴.

En todos los casos de hipoglucemia de causa desconocida debe descartarse la existencia de un tóxico causante o de un síndrome de Munchausen.

Tratamiento de la hipoglucemia

El objetivo primero es prevenir la aparición de la hipoglucemia mediante las medidas dietéticas y terapéuticas indicadas en cada paciente, evitando ayunos prolongados y las situaciones de catabolismo aumentado que pongan en peligro la homeostasis de la glucosa. Una vez producida la hipoglucemia, es fundamental la recuperación inmediata de los valores normales de glucosa en sangre y en el LCR, o la administración de combustible alternativo (cuerpos cetónicos) al cerebro^{7,13,25,26}.

El tratamiento de la crisis aguda es la administración urgente por vía intravenosa de 2 a 5 ml/kg (en función de la edad del niño) de una

solución acuosa de glucosa al 10% en bolo, seguida de una perfusión que asegure las necesidades de glucosa en mg/kg/min (tabla 4). En los defectos GLUT1 el único tratamiento efectivo es la dieta cetogénica.

Superada la fase de emergencia, es fundamental seguir garantizando el aporte de glucosa que asegure las necesidades diarias del niño y si la vía oral no es adecuada no debe dudarse en recurrir a la colocación de una sonda nasogástrica, o a la gastrostomía para alimentación enteral continuada diurna y nocturna. En función de la edad, y de las características del cuadro clínico, puede utilizarse la leche materna o una fórmula baja en lactosa y exenta de fructosa, enriquecidas con dextrinomaltoza o cereales sin gluten; hidratos de carbono de absorción semilenta (puré de verduras, legumbres secas, pas-

tas, arroz, etc.); hidratos de carbono de absorción lenta (almidón crudo de maíz), o cualquier combinación de estos recursos. El aporte calórico debe ser un 15-25% superior al habitual con el fin de asegurar un anabolismo positivo, y los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas deben contribuir al total de calorías en una proporción lo más aproximada a lo normal, excepto en la dieta cetogénica para los defectos de GLUT1, y en el tratamiento dietético de las deficiencias de betaoxidación de cadena larga, en las que estas proporciones deben ser modificadas.

Después del episodio agudo, el tratamiento a largo plazo depende de la etiología de la hipoglucemia y en cada caso será necesario combinar la dieta con la terapia farmacológica específica para cada paciente (tabla 5). Siempre re-

Tabla 4. Tratamiento de urgencia de la hipoglucemia

Edad	Bolo de glucosa	Requerimientos normales de glucosa
0-12 meses	500 mg/kg (5 ml/kg de glucosa al 10%)	7-9 mg/kg/min
1-6 años	400 mg/kg (4 ml/kg de glucosa al 10%)	6-7 mg/kg/min
6-14 años	350 mg/kg (3,5 ml/kg de glucosa al 10%)	5-6 mg/kg/min
14-18 años	300 mg/kg (3 ml/kg de glucosa al 10%)	4-5 mg/kg/min
Adultos	250 mg/kg (2,5 ml/kg de glucosa al 10%)	2-4 mg/kg/min

Tabla 5. Orientación general del tratamiento de las hipoglucemias

Etiología	Tratamiento dietético	Tratamiento farmacológico
Glucogenosis Alteraciones de la neoglucogénesis	Aporte de glucosa Restricción proteica leve Suplemento aceite pescado	Alopurinol: 10-15 mg/kg/día GCSF: 2 µg/kg/día Captopril: 1 mg/kg/día Vitamina D: 400 U/día Calcio: 0,5 g/día Trasplante hepático
Intolerancia hereditaria a la fructosa	Eliminación de la fructosa de la dieta	
Deficiencia de los sistemas de contrarregulación	Aporte de glucosa	Terapia de sustitución específica
Hiperinsulinismos	Aporte de glucosa	Glucagón: 1-4 mg/día Diazóxido: 8-15 mg/kg/día Hidroclorotiazida: 2 mg/kg/día Nifedipina: 1-2 mg/kg/día Somatostatina: 10-25 µg/kg/día
Déficit GLUT1	Dieta cetogénica	
Falta de combustible alternativo	Aporte de glucosa Restricción de grasas en algunos casos MCT en LCHAD/VLCAD	Carnitina en déficit CTD Riboflavina: 100 mg/día
«Idiopática cetogénica»	Aporte de glucosa	

CTD: déficit de transportador de carnitina; GCSF: factor de crecimiento de colonias de granulocitos; LCHAD: déficit de hidroxialciloenzima A dehidrogenasa de cadena larga; MCT: triglicéridos de cadena media; VLCAD: déficit de acilcoenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga.

Lectura rápida



Superada la fase de emergencia, es fundamental seguir garantizando el aporte de glucosa que asegure las necesidades diarias del niño y si la vía oral no es adecuada no debe dudarse en recurrir a la colocación de una sonda nasogástrica, o a la gastrostomía para alimentación enteral continuada diurna y nocturna.

El aporte calórico debe ser un 15-25% superior al habitual con el fin de asegurar un balance metabólico positivo, y los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas deben contribuir al total de calorías en una proporción lo más aproximada a lo normal; excepto en la dieta cetogénica para los defectos de GLUT1, y en el tratamiento dietético de las deficiencias de betaoxidación de cadena larga, en las que estas proporciones deben ser modificadas.

Después del episodio agudo, el tratamiento a largo plazo depende de la etiología de la hipoglucemia y en cada caso será necesario combinar la dieta con la terapia farmacológica específica para cada paciente.



Bibliografía recomendada

Brown CK. Glucosa transporters: structure, function and consequences of deficiency. J Inher Metab Dis 2000;23:237-48.

Excelente revisión en la que se actualizan los conocimientos acerca de la estructura y función de los transportadores de glucosa y se revisa la patología derivada de sus alteraciones génicas.

Seniors B, Sadeghi-Najad A. Hypoglycemia: a pathophysiologic approach. Acta Paediatr Scand 1989;(Supl 352):1-27.

A pesar de tener 25 años, se trata de una revisión que sigue siendo básica para comprender los fundamentos de la fisiopatología de la hipoglucemia.

Medina JM, Taberero A, Tovar JA, Martín-Barrientos J. Metabolic fuel utilization and pyruvate oxidation during the post-natal period. J Inher Metab Dis 1996;19:432-42.

Trabajo muy importante para conocer la utilización, por parte del cerebro del recién nacido, de los diferentes sustratos energéticos: glucosa, ácido láctico y cuerpos cetónicos, fundamentalmente.

Saudubray JM, De Lonlay P, Touati G, Martin D, Nassogne MC, Castelnau P, et al. Genetic hypoglycaemia in infancy and childhood: pathophysiology and diagnosis. J Inher Metab Dis 2000;23:197-214.

Actualizada revisión de las hipoglucemias de origen metabólico en la infancia por parte del grupo de trabajo con más experiencia clínica y biológica en este tema.

Hawdon JM, Ward-Platt MP, Aynsley-Green A. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. Arch Dis Child 1992;67:357-65.

Se revisan con detalle los patrones de adaptación metabólica del recién nacido, con especial referencia a la regulación del metabolismo de la glucosa.

sulta prioritario asegurar los requerimientos de glucosa, pero es además urgente el tratamiento farmacológico de los hiperinsulinismos y la administración de carnitina en los defectos de su transportador. En los defectos del sistema de contrarregulación hay que añadir terapia sustitutiva si es posible y en las glucogenosis hepáticas es necesario el tratamiento complementario de las alteraciones inmunitarias o de las complicaciones a largo plazo.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

1. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. Principios de bioquímica. Barcelona: Omega, 1993; p. 400-45.
2. Robert JJ. Metabolisme des hydrates de carbone. En: Ricour C, Ghisolfi J, Putet G, Goulet O, editores. Traité de Nutrition Pédiatrique. Paris: Maloine, 1993; p. 18-47.
3. ●● Bell GI, Kayano T, Buse JB, Burant Ch F, Takeda J, Lin D, et al. Molecular biology of mammalian glucose transporters. Diabetes Care 1990;13:198-208.
4. ●● Brown CK. Glucosa transporters: structure, function and consequences of deficiency. J Inher Metab Dis 2000;23:237-48.
5. ● Schwartz R, Cowett RM. Glucose homeostasis in the neonate and infant. En: Stern C, editor. Feeding the sick infant. Nestle Nutrition Workshop series. Vol II. New York: Nestec Ltd, Vevey/Raven Press, 1987; p. 25-40.
6. ●● Seniors B, Sadeghi-Najad A. Hypoglycemia: A pathophysiologic approach. Acta Paediatr Scand 1989;(Suppl 352):1-27.
7. Spercing MA. Hypoglycemia. En: Behrman RE, Kleigman RM, Arvin AM, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 15th ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1996; p. 420-30.
8. ● Medina JM, Taberero A, Tovar JA, Martín-Barrientos J. Metabolic fuel utilization and pyruvate oxidation during the post-natal period. J Inher Metab Dis 1996;19:432-42.
9. Mehta A. Prevention and management of neonatal hypoglycaemia. Arch Dis Child 1994;70:F54-60.
10. ● Hume R, McGeechan A, Burchell A. Failure to detect preterm infants at risk of hypoglycemia before discharge. J Pediatr 1999;134:499-502.
11. Srinivasan G, Piles RS, Cattamanachi G, Voora S, Lillien LD. Plasma glucosa values in normal neonates: a new look. J Pediatr 1986;109:114-7.
12. Heck LJ, Erenberg A. Serum glucosa levels in term neonates during the first 48 hours of life. J Pediatr 1987;110:119-22.
13. Baldellou A. Hipoglucemias. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon, 2001; p. 137-48.
14. Morris AAM, Thekeraka A, Wilks Z, Clayton PT, Leonard JV, Aynsley-Green A. Evaluation of fasts for investigating hypoglycaemia or suspected metabolic disease. Arch Dis Child 1996;75:115-9.
15. ●● Saudubray JM, De Lonlay P, Touati G, Martin D, Nassogne MC, Castelnau P, et al. Genetic hypoglycaemia in infancy and childhood: Pathophysiology and diagnosis. J Inher Metab Dis 2000;23:197-214.
16. Fernandes J, Chen Y-T. Glycogen storage diseases. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe, editors. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1995; p. 71-85.
17. Feliz J, García I, Sánchez M, Gracia P, Uriel P, Baldellou A. Hipoglucemia por hiperinsulinismo. A propósito de cuatro casos. An Esp Pediatr 1993;39:507-11.
18. ●● Sempoux C, Guiot Y, Lefevre A, et al. Neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia: heterogeneity of the syndrome and keys for differential diagnosis. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1455-61.
19. Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, Junien C. Genetics of neonatal hyperinsulinism. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000;82:F79-F86.
20. ● De Lonay P, Benelli Ch, Fouque F, Gauguly A, Aral B, Dionisi-Vici C, et al. Hyperinsulinism and Hyperamoniemia Syndrome. Ped Res 2001;50:357-9.
21. ● De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behrman RA, Harir S. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycemia, seizures, and developmental delay. N Eng J Med 1991;325:703-9.
22. Stanley CA. Disorders of fatty acid oxidation. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, editors. Inborn Metabolic Diseases. Diagnosis and Treatment. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 1995; p. 133-43.
23. Ribes A, Baldellou A, Martínez G, Martínez Pardo M, Pineda M, Riudor E. Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de las deficiencias de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. An Esp Pediatr 1997;(Suppl 89):16-21.
24. Daly LP, Ostrehoudt KC, Weinzimer SA. Presenting features of idiopathic ketotic hypoglycemia. J Emerg Med 2003;25:39-43.
25. ● Wilker RE. Hipoglicemia e hiperglicemia. En: Cloherty J, Stark A, editores. Manual de cuidados neonatales. Barcelona: Masson, 1999; p. 615-24.
26. ●● Rake JP, Visser G, Labruno Ph, Leonard JV, Ullrich K, Smit GPA. Guidelines for management of glycogen storage disease type I. European study on glycogen storage disease type I (ESGSD I). Eur J Pediatr 2002;161:S112-9.