



# Hipoglucemia neonatal

ÁFRICA PERTIERRA CORTADA E ISABEL IGLESIAS PLATAS

Servicio de Neonatología. Unitat Integrada Hospital Sant Joan de Déu-Clínic. Universidad de Barcelona. Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.

apertierra@hsjdbcn.org; iiglesias@hsjdbcn.org

## Puntos clave

● La hipoglucemia es frecuente en el neonato pero es controvertida su trascendencia fisiopatológica en el niño asintomático.

● En el periodo de transición a la vida extrauterina, las cifras bajas de glucosa desencadenan mecanismos contrarreguladores.

● No se han definido valores de glucosa críticos o duración de los mismos que conlleven efectos adversos en el recién nacido asintomático. Posiblemente, la provisión de sustratos alternativos para el cerebro sea determinante.

● La causa más frecuente de hipoglucemia neonatal es una alteración en el proceso fisiológico de transición metabólica.

● Se debe controlar la glucemia en los recién nacidos de grupos de riesgo (prematurados tardíos, pequeños para la edad gestacional e hijos de madre diabética), en los sintomáticos (la clínica es inespecífica) y en los que presentan otra condición que aumente el riesgo.

● Las recomendaciones sugieren intervención en el niño asintomático si la glucemia plasmática es  $< 36$  mg/dl, aumentando el aporte enteral. En niños sintomáticos, con cifras  $< 20$ - $25$  mg/dl o hipoglucemia recurrente se indicará tratamiento iv.



## Introducción

La hipoglucemia es una de las alteraciones metabólicas más frecuentes en el neonato<sup>1</sup> y resulta de un desequilibrio entre el aporte de glucosa y su utilización. A pesar de la gran cantidad de literatura sobre este tema, persisten muchas controversias respecto a la definición, el método y el lugar de obtención de la muestra, la sintomatología, el significado de la hipoglucemia asintomática, las indicaciones del tratamiento y su posible efecto en el neurodesarrollo<sup>2</sup>.

En esta actualización describiremos principalmente las novedades con respecto a las recomendaciones de monitorización y tratamiento del recién nacido con riesgo de hipoglucemia durante el período transicional. De forma más escueta, nos referiremos a otras afecciones menos prevalentes, cuándo sospecharlas y qué terapias específicas pueden requerir.

## Homeostasis de la glucosa

### Definiciones<sup>3-5</sup>

La homeostasis de la glucosa es un proceso complejo, regulado por sistemas hormonales y enzimáticos. Para poder entender los cambios metabólicos que tienen lugar en el recién nacido, conviene recordar algunas definiciones sobre metabolismo energético:

– *Gluconeogénesis*: es la ruta metabólica por la que se sintetiza glucosa a partir de precursores que no son carbohidratos, principalmente el lactato (formado en músculo), el glicerol (que proviene de la degradación de triglicéridos) y casi todos los aminoácidos (de la dieta o la degradación de proteínas en músculo), a excepción de leucina y lisina. Es una ruta muy importante para mantener la glucemia en los periodos de ayuno.

– *Glucogenólisis*: es la ruta metabólica por la que se obtiene glucosa a partir del glucógeno que se almacena a nivel hepático. La segunda fuente importante de almacenamiento de glucosa es el glucógeno del músculo esquelético, pero este no está disponible para otros tejidos, debido a que el músculo carece de la enzima glucosa-6-fosfatasa.

– *Glucogenogénesis*: es la vía metabólica que se encarga de la síntesis de glucógeno a partir de la glucosa y que se realiza mediante la acción de la enzima glucógeno-sintasa.

– *Glucólisis*: es la ruta de degradación de la glucosa mediante la oxidación. Mediante esta vía, la glucosa se convierte principalmente en piruvato (glucólisis aerobia), que podrá entrar

en el ciclo de Krebs que tiene lugar en la mitocondria. Así pues, es una vía de obtención de energía, que consigue hasta 38 moléculas de trifosfato de adenosina (ATP) de cada molécula de glucosa.

### Sistema hormonal<sup>4,6</sup>

En la regulación de la glucosa y de las diferentes vías metabólicas implicadas, existen diversas hormonas que tienen un papel determinante, especialmente la insulina. Su síntesis tiene lugar en las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans pancreáticos y su secreción depende, sobre todo, de la glucosa, siendo sus principales efectos anabólicos (tabla 1).

La principal hormona contrarreguladora es el glucagón, secretado por las células  $\alpha$  de los islotes de Langerhans pancreáticos. La liberación de glucagón viene determinada fundamentalmente por los niveles de glucemia (la hiperglucemia la inhibe y la hipoglucemia la estimula) pero otros factores pueden favorecer su secreción (aminoácidos, adrenalina, estimulación simpática)<sup>7</sup>. El principal efecto fisiológico del glucagón es aumentar la concentración de glucosa plasmática mediante la activación de la neoglucogénesis y la glucogenólisis, inhibiendo a su vez la glucólisis; todos estos efectos tienen lugar a nivel hepático. En el adipocito, el glucagón favorece la lipólisis mediante la fosforilación de la lipasa sensible a hormona, la enzima encargada de fraccionar los triglicéridos almacenados en diacilglicerol y los ácidos grasos libres. Los ácidos grasos libres se usan como energía en la mayoría de tejidos y para la cetogénesis en el hígado, donde el glicerol liberado se puede utilizar también para la neoglucogénesis<sup>8</sup>.

Otras hormonas que también desempeñan un papel en la regulación de la glucemia son la hormona de crecimiento (GH), el cortisol, las catecolaminas y la hormona tiroestimulante. Sus funciones se resumen en la tabla 2.

## Transición metabólica a la vida extrauterina

El período posnatal inmediato conlleva una serie de cambios dramáticos en muchos órganos y sistemas. El mantenimiento de la homeostasis de la glucosa depende de múltiples ajustes en los citados sistemas endocrinos y metabólicos, que permitirán pasar de una fase de aporte continuo de glucosa a otra con períodos de ayuno e ingesta en los que el recién nacido debe mantener la glucemia utilizando sus propias reservas y mecanismos de regulación.

### Lectura rápida



A pesar de que la hipoglucemia es una de las alteraciones metabólicas más frecuentes en el neonato existen muchas controversias al respecto.



## Lectura rápida



Con la sección del cordón umbilical, el aporte continuo de glucosa a través de la placenta se interrumpe y la glucemia del recién nacido disminuye hasta un nadir en torno a la primera y segunda hora de vida. Como consecuencia, existe un incremento de catecolaminas y glucagón, y se inicia la glucogenólisis y la gluconeogénesis para intentar recuperar la normoglucemia.



**Tabla 1.** Efectos metabólicos de la insulina.

Efectos metabólicos	Estimulación	Inhibición
Metabolismo de carbohidratos	Transporte de glucosa a través de la membrana celular en tejido adiposo y músculo Tasa de glucólisis en músculo y tejido adiposos Síntesis de glucógeno en tejido adiposo, músculo e hígado	Rompimiento de glucógeno en músculo e hígado Índice de glucogenólisis y gluconeogénesis en hígado
Metabolismo de lípidos	Síntesis de ácidos grasos y triacilglicerol en tejidos Captación de triglicéridos sanguíneos hacia tejido adiposo y músculo Tasa de síntesis de colesterol en hígado	Lipólisis en tejido adiposo Oxidación de ácidos grasos en músculo y tejido adiposo Cetogénesis
Metabolismo de proteínas	Transporte de aminoácidos hacia los tejidos Síntesis de proteínas en músculo, tejido adiposo, hígado y otros tejidos	Degradación proteica en músculo Formación de urea

Tomado de Molina<sup>6</sup>.

**Tabla 2.** Funciones de la insulina y las hormonas contrarreguladoras.

	Insulina	Glucagón	Adrenalina	Cortisol	GH	TSH
Glucogenólisis	Inhibe	Estimula	Estimula			
Glucogenogénesis	Estimula			Inhibe		
Neoglucogénesis	Inhibe	Estimula	Estimula	Estimula	Estimula	Estimula
Lipólisis	Inhibe	Estimula	Estimula	Estimula	Estimula	Estimula
Lipogénesis	Estimula				Inhibe	
Proteólisis	Inhibe	Estimula		Estimula		
Síntesis proteica	Estimula			Estimula		

GH: hormona de crecimiento; TSH: hormona tiroestimulante.  
Modificado de Mitanchez<sup>4</sup> y Molina<sup>6</sup>.

En la vida intrauterina, la provisión de glucosa hacia el feto es estable y mantenida por el aporte placentario, por lo que el feto no necesita realizar gluconeogénesis activa. La glucosa que no se utiliza es almacenada en el hígado fetal en forma de glucógeno. El nivel de glucosa en sangre de cordón será el punto de partida para el inicio de la transición metabólica<sup>9,10</sup>. Esta cifra depende de distintos factores, como la última ingesta materna, la duración del trabajo de parto y la vía del mismo<sup>11</sup> o el tipo de fluidoterapia administrada a la madre<sup>12</sup>. Los valores habituales se sitúan entre los 45 y los 55 mg/dl<sup>9,10</sup>.

Con la sección del cordón umbilical, el aporte continuo de glucosa a partir de la placenta se interrumpe bruscamente y se produce una caída de la glucemia, alcanzando el nadir durante la primera y segunda horas de vida<sup>13</sup>. En el recién nacido a término con crecimiento intrauterino adecuado, se produce después un aumento progresivo. Aunque se han descrito diversos factores que pueden influir en la adaptación metabólica, los estudios más recientes<sup>14</sup> no encuentran diferencias respecto a la analgesia materna, la infusión de glucosa durante el parto o la extracción por cesárea. Es importante señalar que la recuperación de



los niveles de glucosa en los niños sanos alimentados a demanda no parece depender de forma directa de la ingesta, incluso en aquellos que permanecen en ayunas durante las primeras horas<sup>14</sup>. Globalmente, se detectan cifras bajas (< 40 mg/dl) durante los 4 primeros días de vida en un porcentaje de entre el 1 y el 5% de los niños asintomáticos y sin factores de riesgo<sup>14</sup>.

La recuperación de las cifras de glucosa depende de los mecanismos contrarreguladores, que se ponen en marcha tanto por el proceso del parto como por la caída de las cifras de glucemia. Las catecolaminas aumentan de manera dramática (la adrenalina es la más implicada en los cambios metabólicos), estimulando la liberación de GH y de glucagón. El incremento de catecolaminas y glucagón ponen en marcha la glucogenólisis hepática, mientras que los picos de GH y cortisol promueven la gluconeogénesis<sup>5</sup>. Los niveles de insulina descienden inicialmente y permanecen en rangos bajos durante varios días, sin demostrar una respuesta vigorosa a estímulos fisiológicos<sup>15</sup>, permitiendo la estimulación de la gluconeogénesis y la movilización del glucógeno por la activación de la glucógeno fosforilasa (en donde los niveles elevados de cortisol también parecen tener un papel importante<sup>16</sup>). Se debe tener en cuenta que los depósitos hepáticos de glucógeno son limitados y que disminuyen 10 veces durante las primeras 12 h de vida, por lo que el mantenimiento de la normoglucemia dependerá del aporte exógeno de nutrientes y/o de la gluconeogénesis endógena, que se inicia a las 2-3 h del nacimiento y aumenta de manera progresiva hasta alcanzar su máximo a las 12 h de vida<sup>17</sup>. Estas hormonas, junto con el cortisol y la TSH, también favorecen la lipólisis y la proteólisis.

Para garantizar el acceso a sustratos alternativos para el funcionamiento del cerebro durante este período en el que las cifras de glucosa permanecen bajas, existe un aumento de cuerpos cetónicos durante el período posnatal precoz. Esta respuesta está presente también en otros mamíferos y parece un mecanismo fisiológico para garantizar la provisión de nutrientes a partir de la movilización de depósitos de grasa mientras se establece la lactancia de manera efectiva. En niños pequeños para la edad gestacional (PEG), las cifras más bajas de glucosa se asocian a niveles más altos de cuerpos cetónicos<sup>18</sup>. En un estudio, la alimentación con fórmula artificial en este grupo no incrementó de manera significativa los niveles de glucosa, pero sí que tuvo un efecto negativo sobre la cetogénesis, quizá por el bloqueo de meca-

nismos contrarreguladores ante una ingesta precoz con alto contenido energético.

## Causas de hipoglucemia

La causa más habitual es la alteración en la transición metabólica en niños con factores de riesgo o de forma secundaria a otra afección. En casos más infrecuentes, están involucradas alteraciones metabólicas y endocrinas primarias<sup>1,19,20</sup> (tabla 3).

### Hiperinsulinismo

El hiperinsulinismo congénito (HIC) es la causa más frecuente de hipoglucemia grave, recurrente y persistente en el período neonatal<sup>21</sup>. Es una enfermedad con diferentes presentaciones clínicas, histología (formas focales o difusas), biología molecular y genética (se han descrito mutaciones en 8 genes distintos, aunque solo en el 50% se hallan los defectos genéticos)<sup>22</sup>. La principal causa de HIC (40-45% de casos) se debe a mutaciones de proteínas que forman parte del canal de K<sup>+</sup> (genes *ABCC8* que codifica la proteína SUR1 y *KCNJ11* que codifica la proteína KIR6.2)<sup>23</sup>. Esto altera la sensibilidad de las células  $\beta$  a los cambios plasmáticos de glucosa que son el estímulo que necesitan para liberar insulina (fig. 1). La mayoría de las mutaciones son recesivas y dan lugar a una lesión difusa<sup>24</sup>.

Los recién nacidos suelen ser macrosomas y presentan típicamente episodios persistentes y recurrentes de hipoglucemia que precisan aportes altos de glucosa por vía intravenosa para mantener la normoglucemia. Cuando la hipoglucemia es precoz, severa (con clínica de convulsiones o coma), prolongada o responde mal al tratamiento, los pacientes presentan peor pronóstico neurológico<sup>23</sup>. Desde el punto de vista bioquímico, el HIC se caracteriza por una secreción inadecuada y disregulada de insulina por parte de las células  $\beta$ -pancreáticas que se traduce en la presencia de concentraciones de insulina y péptido C inapropiadamente altas para las cifras de glucosa en sangre<sup>23</sup>, lo que da lugar a una mayor captación de glucosa por parte de los tejidos insulina-sensibles (hígado, tejido adiposo y músculo esquelético) y de manera simultánea inhibe la producción de glucosa<sup>22</sup>. Además, la insulina inhibe la lipólisis y eso desprotege al cerebro en circunstancias de hipoglucemia<sup>23</sup>. Por lo tanto, el diagnóstico bioquímico será el de una hipoglucemia con hiperinsulinemia y concentración disminuida de ácidos grasos y cuerpos cetónicos<sup>22</sup>.

## Lectura rápida



Durante este periodo de hipoglucemia precoz, para garantizar las necesidades energéticas del cerebro, existe un aumento de sustratos alternativos.



## Lectura rápida



La causa más frecuente de hipoglucemia es la alteración de la transición metabólica habitual en niños con factores de riesgo o de forma secundaria a otra afección (hijos de madres con diabetes mellitus, bajo peso o peso elevado para la edad gestacional, prematuridad, hipotermia, policitemia, enfermedad hipóxico-isquémica o errores congénitos del metabolismo). En niños con macrosomía e hipoglucemias graves recurrentes y que requieren altos aportes de glucosa se sospechará hiperinsulinismo congénito.

**Tabla 3. Causas de hipoglucemia neonatal según su mecanismo.**

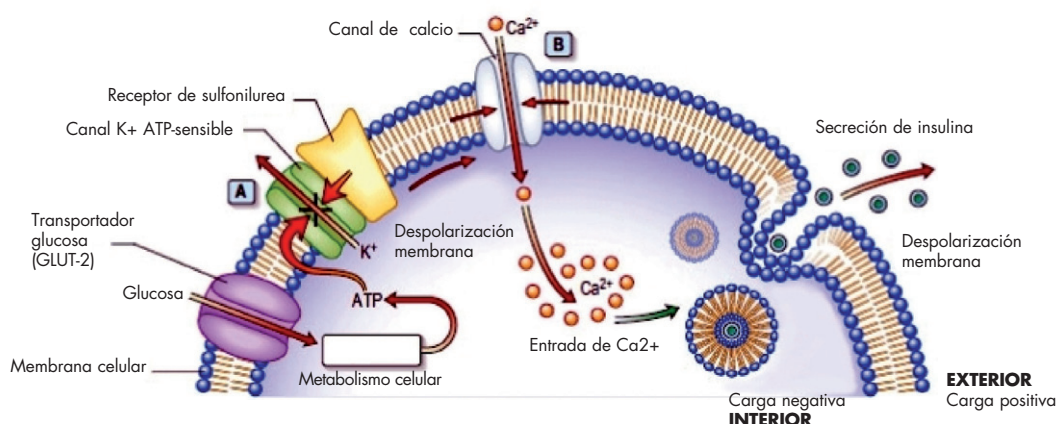
<p><b>Aumento en la utilización de la glucosa</b></p> <p>Hiperinsulinismo: diabetes mellitus materna, eritroblastosis, PEEG, PEG o afección de las células de islote pancreático u otra endocrinopatía</p> <p>Aumento del gasto calórico para mantener la termorregulación (RNMBP y PEG) o por aumento de actividad muscular (distrés respiratorio, irritabilidad del SNC, retirada de determinados fármacos)</p> <p>Cambio de metabolismo aerobio a anaerobio (hipoxemia, hipotensión, hipoventilación, shock séptico...)</p> <p>Exceso relativo de tejidos glucosa-dependientes (alta ratio cabeza/hígado en PEG)</p> <p>Errores congénitos del metabolismo con sustratos alternativos inadecuados (ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos, glicerol, aminoácidos, lactato).</p> <p>Daño cerebral agudo que aumenta la utilización de glucosa (convulsiones, intoxicación, meningitis, encefalitis o hipermetabolismo posterior a un evento agudo como hipoxia-isquemia, traumatismo o hemorragia)</p>	<p><b>Producción o distribución de sustrato inadecuada</b></p> <p>Retrasos o inadecuación de las tomas o de las calorías administradas por la nutrición parenteral</p> <p>Regulación hormonal aberrante del metabolismo glucídico o lipídico (trastornos hipotalámicos, pituitarios o endocrinos periféricos)</p> <p>Inmadurez transitoria de vías metabólicas críticas para la producción de glucosa y /u otros sustratos</p> <p>Reservas insuficientes de precursores o sustratos alternativos</p> <p>Déficit de transportadores de glucosa cerebrales (genético o post hipoxia-isquemia)</p> <p>Supresión de la neoglucogénesis, glucogenólisis y de la liberación hepática de glucosa (hiperinsulinismo)</p>
---	--

PEEG: peso elevado para edad gestacional; PEG: pequeño para edad gestacional; RNMBP: recién nacido de muy bajo peso; SNC: sistema nervioso central.  
Modificado de Cornblath e Ichord<sup>20</sup>.

El tratamiento inmediato consiste en administrar suficiente glucosa, ya sea por vía intravenosa y/o enteral, para mantener la glucemia por encima de 55-65 mg/dl, ya que estos pacientes tienen menos sustratos alternativos<sup>21,25</sup>. Una vez se ha conseguido estabilizar la glucosa se deben valorar otras terapias (tabla 4). Los pacientes que no responden al tratamiento médico deben ser sometidos a pancreatectomía total o parcial según el subtipo histológico.

### Hijos de madres con diabetes mellitus (gestacional o pregestacional)

La diabetes materna poco controlada da lugar a una hiperglucemia crónica intraútero que puede provocar hiperplasia de las células  $\beta$ , condicionando hiperinsulinismo con macrosomía y episodios de hipoglucemia en el recién nacido que se resuelven en los primeros días de vida<sup>24</sup>. La incidencia máxima de hipoglucemia suele ocurrir entre las 4 y 6 h de



**Figura 1. Regulación de la secreción de insulina en una célula  $\beta$  pancreática.** La glucosa entra en la célula vía transportador GLUT2. Dentro, la glucocinasa fosforila la molécula de glucosa en la fase inicial de la glucólisis, generando acetil-CoA y trifosfato de adenosina (ATP) mediante el ciclo de Krebs. Esto provoca el cierre de los canales de  $K^+$  ATP sensibles (A), con un incremento secundario del  $K^+$  intracelular que despolariza la membrana y provoca la apertura de los canales de  $Ca^{2+}$  voltaje dependientes (B). La entrada de  $Ca^{2+}$  a la célula activa la fosfolípido proteinquinasa dependiente de  $Ca^{2+}$ , favoreciendo la exocitosis de los gránulos. Imagen tomada de: <http://medicinexplained.blogspot.com.es/2011/08/insulin-secretion-local-regulation.html>

**Tabla 4.** Farmacoterapia en el tratamiento de la hipoglucemia neonatal.

Fármaco	Acción	Indicaciones	Administración	Efectos secundarios
Glucagón	Activación hepática de glucogenólisis y gluconeogénesis  Corta duración de la acción	Imposibilidad de mantener cifras de glucemia normales con aportes altos de glucosa en sospecha de HI  La respuesta a glucagón (incremento de glucemia en 36 a 54 mg/dl tras 0,5 mg sc) apoya la sospecha de HI. La falta de respuesta sugiere glucogenosis	BIC iv, im o sc 0,5 a 2 mg/día  Tratamientos cortos	
Diazóxido	Estimula	Sospecha de HI  Los HI persistentes causados por mutaciones con defectos del canal de potasio son resistentes al diazóxido. La respuesta indica que son probablemente transitorios o causados por otras mutaciones		
Octreótido	Análogo de la somatostatina  Disminuye la secreción de glucagón, insulina, GH y TSH	Resistencia al diazóxido  HI	10-50 µg/kg/día en BIC o c/6-8 h  También se puede administrar im	Vómitos, diarrea, distensión abdominal que se suelen limitar en 7-10 días  Litiasis biliar  Hipoglucemia si dosis muy alta (suprime el glucagón y la GH)
Esteroides	Inhibe la glucogenogénesis y estimula la neoglucogénesis	Hoy día se utilizan raramente salvo deficiencia hormonal demostrada	Hidrocortisona 5 mg/kg/día  Prednisona 2 mg/kg/día	Hipertensión  Inmunosupresión  Afectación del neurodesarrollo en prematuros

GH: hormona de crecimiento; HI: hiperinsulinismo; TSH: hormona tiroestimulante.  
Modificado de Arnoux et al<sup>31</sup>.

vida pero puede prolongarse hasta las 48 h. En aquellos neonatos en los que además existe macrosomía o son prematuros, el riesgo de presentar hipoglucemias es mayor<sup>25,26</sup>.

### Neonatos con peso elevado para edad gestacional

Las causas de macrosomía fetal se pueden dividir en no modificables (carga genética, sexo, paridad, edad y altura materna) y modificables (antropometría materna pregestacional, ingesta nutricional materna, ganancia ponderal materna durante la gestación, nivel de actividad física, hábito tabáquico y parámetros metabólicos, sobre todo aquellos relacionados con el metabolismo de la glucosa)<sup>27</sup>. El riesgo de hipoglucemia en neonatos con peso elevado para la

edad gestacional (peso al nacimiento superior al percentil 90) es superior al de los pacientes con peso adecuado, incluso si no existe el antecedente materno de diabetes<sup>28,29</sup>, posiblemente por hiperinsulinismo transitorio<sup>30</sup>.

### Neonatos con retraso del crecimiento intrauterino

Los neonatos con retraso del crecimiento intrauterino presentan un mayor riesgo de desarrollar hipoglucemia durante los primeros días, presentando una incidencia de 12-24% (7 veces superior al que presentan los neonatos con crecimiento prenatal correcto)<sup>31</sup>. Los factores que contribuyen a este hecho son el retraso de la gluconeogénesis y los escasos depósitos de glucógeno y otros sustratos

## Lectura rápida



La clínica de la hipoglucemia es inespecífica y puede ser secundaria a diversos procesos por lo que se debe descartar causa subyacente. La monitorización está indicada en aquellos neonatos asintomáticos que presenten un riesgo aumentado (pequeños para edad gestacional [PEG], hijos de madre diabética, prematuros tardíos...), en aquellos neonatos sintomáticos y en aquellos pacientes con afecciones de base que aumenten el riesgo de hipoglucemia.



## Lectura rápida



Se recomienda iniciar la monitorización entre las 2-3 h de vida antes de las tomas y se repetirán de forma periódica al menos durante las primeras 24 h; posteriormente, los controles serán según evolución.



energéticos, como los ácidos grasos libres por falta de tejido adiposo<sup>31,32</sup>. Además, se ha demostrado una hiperinsulinemia relativa y/o un aumento de sensibilidad a la insulina y una respuesta contrarreguladora incompleta en respuesta a la hipoglucemia<sup>31,33</sup>. Por último, estos pacientes presentan un incremento de la demanda energética por un tamaño cerebral relativo superior<sup>17</sup>.

### Neonatos pretérminos

En los neonatos nacidos prematuramente existen limitaciones en enzimas clave de los procesos generadores de glucosa<sup>34,35</sup>, tienen menor concentración de sustratos alternativos y de depósitos de glucógeno<sup>36</sup> y grasa, con lo que su respuesta cetogénica es menor<sup>37</sup>, y su sistema contrarregulador presenta una respuesta incompleta<sup>38</sup>, por lo que presentan mayor riesgo de hipoglucemia prolongada<sup>1</sup>. Además, tienen también una alta *ratio* cerebro-cuerpo. La incidencia de hipoglucemia está relacionada con la disminución en el peso al nacimiento y en la edad gestacional ya que el tercer trimestre del embarazo es el período para completar el crecimiento fetal y los depósitos de sustratos energéticos (glucógeno y grasa) que serán usados en el período neonatal<sup>39,40</sup>.

### Errores congénitos del metabolismo

Las mutaciones que dan lugar a alteraciones enzimáticas, tanto de la síntesis como de la degradación del glucógeno, de la gluconeogénesis, del metabolismo de los aminoácidos o del metabolismo de los ácidos grasos pueden comenzar como hipoglucemia en el período neonatal inmediato<sup>30,32</sup>.

### Enfermedad hipóxico-isquémica

Algunos autores han determinado la existencia de variaciones en los perfiles glucémicos de los neonatos que han presentado una asfixia, con una alta incidencia tanto de hipoglucemia como de hiperglucemia<sup>41</sup>. El grado de hipoglucemia parece estar correlacionado con la severidad de la enfermedad hipóxico-isquémica en neonatos a término<sup>41,42</sup>. Se debe tener en cuenta que la hipoglucemia en sí misma disminuye la respuesta cerebrovascular a la hipoxia e incrementa la producción cerebral de radicales superóxido y los niveles de aspartato en el espacio cerebral extracelular, lo que resulta en necrosis neuronal<sup>41</sup>, por lo que la relación entre glucemia y pronóstico neurológico en estos neonatos tiene una especial relevancia. Estas hipoglucemias pueden ser secundarias a una depleción perinatal de glucógeno<sup>41</sup> por liberación de catecolaminas por la hipoxia y la hipersecreción de insulina<sup>43</sup>, y

también por un mayor consumo de glucosa en el cerebro, secundario a la glucólisis anaerobia que tiene lugar en esta situación: la glucólisis anaerobia consigue solo 2 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa frente a las 38 moléculas de ATP que se generan en la glucólisis aerobia<sup>42</sup>.

### Otras causas<sup>35</sup>

– *Eritroblastosis grave*: se ha considerado el hiperinsulinismo como causa de hipoglucemia, aunque se desconoce si esta es realmente la causa y cuál sería su etiología si existiese. Posiblemente un aumento de la glutatión reductasa, resultado de una importante hemólisis, actúe como estímulo para la liberación de insulina. Además, presentan anemia y hepatomegalia con eritropoyesis extramedular, lo que puede interferir en los depósitos de glucógeno en la vida fetal.

– *Hipotermia*: el frío da lugar a estrés que a su vez produce liberación de noradrenalina que puede causar hipoglucemia secundaria.

– *Policitemia*: la hipoglucemia asociada a policitemia puede ser el resultado de una mayor utilización de glucosa por parte de un mayor número de hematias.

– *Sepsis*: aunque el mecanismo no se conoce, las sepsis se pueden asociar con hipoglucemia. Se han postulado mecanismos como un aumento en la utilización de la glucosa, depleción de depósitos de glucógeno o gluconeogénesis alterada.

– *Déficits de transportadores de glucosa*<sup>44</sup>: el síndrome de Fanconi Bickel es una afección autosómica recesiva en la que el transportador GLUT2 es disfuncional. Se caracteriza por la acumulación hepatorenal de glucógeno, hipoglucemia durante el ayuno, hiperglucemia posprandial e hipergalactosemia, y disfunción tubular proximal renal. En el déficit de GLUT1 (transportador que se encuentra predominantemente en la barrera hematoencefálica), la concentración baja de glucosa solo se encuentra en el líquido cefalorraquídeo y da lugar a convulsiones, retraso severo del desarrollo y microcefalia adquirida.

## Clínica

Es importante identificar de forma precoz tras el nacimiento la presencia de factores maternos o neonatales asociados con riesgo de hipoglucemia (véase el apartado anterior) y que determinarán si está indicado monitorizar los niveles de glucosa, así como establecer un control clínico más estrecho.

Los síntomas asociados a la hipoglucemia neonatal son similares a los que se presentan



en múltiples afecciones en este período, por lo que ha de descartarse siempre otra causa diferente o asociada, como la infección, hipoxia-isquemia periparto, alteraciones iónicas.... Pueden aparecer temblor, llanto débil o anormalmente agudo, hipotonía o letargia, apnea, taquipnea o cianosis y dificultades para la alimentación en un niño con buena ingesta previa.

En la exploración física del niño con hipoglucemia sintomática se buscarán signos sugestivos de afección de base (como defectos de la línea media facial o hepatomegalia)<sup>19</sup>. En el recién nacido PEG los episodios de hipoglucemia parecen más prevalentes en aquellos que presentan fenotipo desnutrido<sup>18</sup>.

Debido a lo inespecífico de la clínica, uno de los datos que apoyarán que la hipoglucemia sea el factor causal será la desaparición de los mismos con la normalización de los niveles de glucosa<sup>20</sup>. Las complicaciones neurológicas severas como convulsiones o coma, que suelen aparecer con hipoglucemias severas (cifras de glucosa plasmática < 10 mg/dl), prolongadas o repetidas, pueden tardar en mejorar tras el inicio del aporte exógeno de glucosa<sup>19</sup>.

## Diagnóstico: a quién y cómo monitorizar

### ¿A quién?

Está indicado realizar determinación de glucosa sanguínea en los siguientes grupos de recién nacidos:

1. Pacientes asintomáticos de poblaciones de riesgo. Aunque la incidencia dependerá del umbral definido como hipoglucemia, se calcula que alrededor de la mitad de los niños pertenecientes a grupos de riesgo presentarán hipoglucemia<sup>45</sup>:

- PEG.
- Hijos de madre diabética.
- Prematuros tardíos

Es controvertido si se ha de monitorizar a los niños de peso elevado con una gestación sin complicaciones, entre otros motivos porque resulta difícil descartar con seguridad la presencia de diabetes gestacional o de hiperglucemia materna durante el embarazo.

En los niños pertenecientes a estos grupos se debería iniciar la alimentación de forma precoz (primera hora de vida) y después cada 2-3 h.

2. Pacientes sintomáticos. Por las características inespecíficas de la clínica, la hipogluce-

mia habrá de entrar dentro del diagnóstico diferencial del recién nacido con cualquier sintomatología.

3. Pacientes con otra afección que aumente el riesgo de hipoglucemia (véase el apartado «Causas de hipoglucemia»).

### ¿Cuándo?

Se desconoce si se debe determinar la glucosa en el niño asintomático con riesgo de hipoglucemia durante el nadir fisiológico. En este sentido, ningún estudio ha demostrado daño causado por unas horas de hipoglucemia asintomática durante el período de adaptación posnatal hasta el establecimiento de la homeostasis fisiológica de la glucosa<sup>19,46</sup>, por lo que las cifras han de interpretarse de forma relativa y sobre todo en relación a la tendencia. Algunos autores recomiendan iniciar la monitorización después de la segunda toma<sup>25</sup>. Las recomendaciones contemplan diferencias en la frecuencia, la periodicidad y la duración de la monitorización dependiendo de la condición de riesgo en niños asintomáticos<sup>47</sup>, pero un reciente estudio epidemiológico sugiere que se puede estandarizar la monitorización al no hallar diferencias entre grupos<sup>45</sup>. En general, se iniciarán determinaciones de glucemia previas a las tomas a partir de las 2-3 h de vida y se repetirán de forma periódica durante al menos las primeras 24 h. Después de las 24 h, se habrá de continuar el cribado si las cifras de glucosa plasmática permanecen por debajo de los 45 mg/dl o la valoración clínica del recién nacido no es satisfactoria<sup>47</sup>. Los recién nacidos PEG pueden presentar hipoglucemias durante un período más prolongado<sup>31</sup>.

### ¿Cómo?

Los valores de glucosa varían dependiendo del tipo de muestra (habitualmente capilar o venosa), de si la determinación se realiza en sangre total o en plasma y de la tecnología usada para la medición.

En general, se admite la utilización de muestras capilares y glucómetros como técnica de cribado, a pesar de que numerosos estudios demuestran su falta de precisión en la población neonatal, especialmente en cifras bajas de glucosa<sup>48</sup>. Por consenso internacional, las recomendaciones se refieren a niveles de glucosa plasmática. Las cifras medidas en sangre total son aproximadamente un 10% más bajas debido a la diferencia en contenido de agua entre el plasma y el eritrocito, y pueden verse artefactadas por la presencia de hematocritos altos —en las que se infraestimaría el valor de glucosa plasmática. Ha de tenerse en cuenta que, aunque los glucómetros funcionan con sangre total, muchos separan la muestra antes

## Lectura rápida



Los valores de glucemia dependen de diversos factores relacionados con la extracción y la metodología de medición, pero antes de iniciar el tratamiento y sin retrasar el mismo, se debería obtener una muestra para comprobar mediante laboratorio.

El inicio del tratamiento no sólo depende del valor de glucemia, sino que también en la evolución en el tiempo, la respuesta a la ingesta, la clínica y la causa de la hipoglucemia si está es secundaria a alguna afección. El primer objetivo del tratamiento será garantizar un aporte suficiente de glucosa, ya sea por vía enteral o parenteral según las características del paciente.





## Bibliografía recomendada

*Bibliografía recomendada*  
Adamkin and Committee  
on Fetus and Newborn,  
Postnatal glucose  
homeostasis in late-preterm  
and term infants. *Pediatrics*.  
2011;127:575-9.

*Recomendaciones de la*  
*Academia Americana de*  
*Pediatría para el cribado*  
*grupos de riesgo basado en*  
*la revisión de la evidencia*  
*actual y en acuerdos de*  
*expertos.*

Ward Platt M, Deshpande S.  
Metabolic adaptation at birth.  
*Semin Fetal Neonatal Med*.  
2005;10:341-50.

*Revisión de la transición*  
*metabólica desde el*  
*metabolismo fetal hasta los*  
*mecanismos de la respuesta*  
*contrarreguladora posnatal,*  
*teniendo en cuenta las*  
*particularidades de los*  
*distintos grupos de riesgo.*

de la medición, de forma que la lectura refleje la glucosa en plasma<sup>49</sup>. Antes de iniciar el tratamiento y sin retrasar este, debería obtenerse una muestra para realizar confirmación mediante un método de laboratorio.

## Indicaciones para el tratamiento

La indicación para el tratamiento y la estrategia de este han de basarse no solo en la concentración de glucosa sanguínea, sino también en la evolución a lo largo del tiempo, la respuesta a la ingesta y la clínica.

En la mayoría de niños asintomáticos con hipoglucemia leve o moderada será suficiente con optimizar las tomas (frecuentes y adecuadas), mantener un control clínico estrecho y medir repetidamente la glucemia<sup>19</sup>. En este sentido, es importante garantizar en todo lo posible el refuerzo de la lactancia materna. Aunque en algunos casos será necesario recurrir a la administración de fórmula, es importante recordar que estos suplementos pueden, por un lado, disminuir la producción de sustratos alternativos y, por otro, estimular la secreción de insulina tras la toma.

Dado que no se conocen los niveles de glucosa sanguínea a partir de los cuales se produce daño neurológico, las recomendaciones actuales de tratamiento se basan en la opinión de un panel de expertos<sup>1</sup>. En el niño asintomático se recomienda intervención solo si la glucemia *plasmática* es persistentemente inferior a 36 mg/dl, si no aumenta progresivamente tras la ingesta o si aparecen síntomas. Los niños sintomáticos o con cifras < 20-25 mg/dl habrán de recibir tratamiento por vía intravenosa con un minibolus de 200 mg/kg de glucosa (2 ml/kg de glucosa al 10%), seguido por una perfusión a 4-8 mg/kg/min y continuar controles frecuentes durante el seguimiento<sup>19</sup>. En el paciente con alguna afección concomitante se iniciará también tratamiento de la misma.

Una vez empezado el tratamiento se intentará mantener la glucemia plasmática por encima de 45 mg/dl de forma estable, evitando el aumento excesivo que puede incrementar la secreción de insulina y suprimir la respuesta contrarreguladora. La recuperación de la glucosa será importante sobre todo si las cifras han sido muy bajas o persistentes o si han aparecido síntomas neurológicos graves. Si se sospecha hiperinsulinismo puede ser recomendable mantener cifras más elevadas, por el bloqueo de la producción de sustratos alternativos.

La recomendación de 45 mg/dl se basa en las cifras concordantes halladas en sangre de

cordón de fetos sanos en la segunda mitad de la gestación<sup>9</sup>, en los niños sanos a término después de las primeras horas de adaptación metabólica<sup>13</sup> y en los recién nacidos prematuros que presentaron desarrollo neurológico más favorable (aunque de forma transitoria) que los niños con cifras inferiores<sup>50</sup>.

Si las cifras no remontan, se aumentará el aporte de glucosa, subiendo el ritmo de perfusión o la concentración de glucosa (para infundir concentraciones superiores a 12,5% se habrá de considerar la canalización de una vía central). En este momento, o si la hipoglucemia persiste más allá de la primera semana de vida<sup>44</sup>, se habrán de considerar otras causas y otros tratamientos (tabla 4). Necesidades de glucosa superiores a 10-12 mg/kg/min (aproximadamente 15 g/kg/día), por ejemplo, son indicativas de hiperinsulinismo.

En cualquier neonato en el que se haya demostrado una alteración del período de transición metabólica y que haya requerido control o tratamiento por este motivo, se ha de garantizar que es capaz de mantener, con una ingesta apropiada e independiente, cifras de glucosa normales durante un período razonable (al menos 2 o 3 ciclos de ayuno-ingesta)<sup>19,47</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía



- Importante    ●● Muy importante
- Epidemiología
- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. Comblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics*. 2000;105:1141-5.
2. Cowett RM, Farrag HM. Selected principles of perinatal-neonatal glucose metabolism. *Semin Neonatol* 2004;9:37-47.
3. Kalhan S, Parimi P. Gluconeogenesis in the fetus and neonate. *Semin Perinatol*. 2000;24:94-106.
4. Mitancher D. [Ontogenesis of glucose regulation in neonate and consequences in neonatal management]. *Arch Pediatr*. 2008;15:64-74.
5. Hume R, Burchell A, Williams FL, Koh DK. Glucose homeostasis in the newborn. *Early Hum Dev*. 2005;81:95-101.
6. Molina P. Páncreas endocrino. Fisiología endocrina. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. 2.ª ed. México; 2008. p. 157-80.

## Bibliografía recomendada

**Higgins C. Measurement of circulating glucose: The problem of inconsistent sample and methodology.** Disponible en: <http://acutecaretesting.org/en/articles/measurement-of-circulating-glucose-the-problem-of-inconsistent-sample-and-methodology>

*Comentario sobre los factores que se han de tener en cuenta en la interpretación de los valores de glucemia, como el tipo de muestra, la forma de extracción, el dispositivo de medición y el método utilizado.*

**Rozance PJ, Hay WW. Hypoglycemia in newborn infants: features associated with adverse outcomes.** Biol Neonate. 2006;90:74-86.

*Análisis de la hipoglucemia neonatal con un buen resumen de la fisiopatología, pero también del enfoque diagnóstico-terapéutico y los puntos sobre los que permanece la controversia.*

7. Sperling MA, DeLamater PV, Phelps D, Fiser RH, Oh W, Fisher DA. Spontaneous and amino acid-stimulated glucagon secretion in the immediate postnatal period. Relation to glucose and insulin. J Clin Invest. 1974;53:1159-66.
8. Sunehag AL, Haymond MW. Glucose extremes in newborn infants. Clin Perinatol. 2002;29:245-60.
9. Marconi AM, Paolini C, Buscaglia M, Zerbe G, Battaglia FC, Pardi G. The impact of gestational age and fetal growth on the maternal-fetal glucose concentration difference. Obstet Gynecol. 1996;87:937-42.
10. Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley Green A. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. ADC. 1992;67:357-65.
11. Marom R, Dollberg S, Mimouni FB, Berger I, Mordehayev N, Ochshom Y, et al. Neonatal blood glucose concentrations in caesarean and vaginally delivered term infants. Acta Paediatr. 2010;99:1474-7.
12. Yatabe T, Tateiwa H, Ikenoue N, Kitamura S, Yamshita K, Yokoyama M. Influence of administration of 1 % glucose solution on neonatal blood glucose concentration in cesarean section. J Anesth. 2013; 27: 302-5.
13. Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G, Voora S, Lilien LD. Plasma glucose values normal neonates: a new look. J Pediatr. 1986;109:114-7.
14. Diwakar KK, Sasidhar MV. Plasma glucose levels in term infants who are appropriate size for gestation and exclusively breast fed. ADC Fetal Neonatal Ed. 2002;87:46-8.
15. Girard J. Metabolic adaptations to change of nutrition at birth. Biol Neonate. 1990;58 Suppl 1:3-15.
16. Beardsall K, Diderholm BM, Dunger DB. Insulin and carbohydrate metabolism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2008;22:41-55.
17. ● ● Ward Platt M, Deshpande S. Metabolic adaptation at birth. Semin Fetal Neonatal Med. 2005;10:341-50.
18. De Rooy I, Hawdon J. Nutritional factors that affect the postnatal metabolic adaptation of full-term small- and large- for gestational age infants. Pediatrics. 2002;109:42.
19. ● ● Rozance PJ, Hay WW. Hypoglycemia in newborn infants: features associated with adverse outcomes. Biol Neonate. 2006;90:74-86.
20. Cornblath M, Ichord R. Hypoglycemia in the neonate, Seminars Perinatol. 2000;24:136-49.
21. De Lonlay P, Giurgea I, Touati G, Saudubray JM. Neonatal hypoglycaemia: aetiologies. Semin Neonatol. 2004;9:49-58.
22. Hussain K. Congenital hyperinsulinism. Semin Fetal Neonatal Med. 2005;10:369-76.
23. Amoux JB, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayannopoulos V, et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:63.
24. Straussman S, Levitsky LL. Neonatal hypoglycemia. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010;17:20-4.
25. Mitanezh D. Management of infants born to mothers with gestational diabetes. Paediatric environment. Diabetes Metab. 2010;36 Pt 2:587-94.
26. Metzger BE, Persson B, Lowe LP, Dyer AR, Cruickshank JK, Deerechanawong C, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: neonatal glycemia. Pediatrics. 2010;126:e1545-52.
27. Akin Y, Comert S, Turan C, Picak A, Agzikuru T, Telatar B. Macrosomic newborns: a 3-year review. Turk J Pediatr. 2010;52:378-83.
28. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 2009;200:672e1-4.
29. Weissmann-Brenner A, Simchen MJ, Zilberberg E, Kalter A, Weisz B, Achiron R, et al. Maternal and neonatal outcomes of large for gestational age pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012;91:844-9.
30. Chan SW. Neonatal hypoglycemia. Version August 2012. En: Garcia-Prats JA, Wolfsdorf JJ, editors. Uptodate. Wolters Kluwer Health (www.uptodate.com).
31. Yu VY, Upadhyay A. Neonatal management of the growth-restricted infant. Semin Fetal Neonatal Med. 2004;9:403-9.
32. Sperling MA, Menon RK. Differential diagnosis and management of neonatal hypoglycemia. Pediatr Clin North Am. 2004;51:703-23.
33. Hawdon JM, Weddell A, Aynsley-Green A, Ward Platt MP. Hormonal and metabolic response to hypoglycaemia in small for gestational age infants. Arch Dis Child. 1993;68 3 Spec No:269-73.
34. Burchell A, McGeechan A, Hume R. Therapeutic insulin and hepatic glucose-6-phosphatase activity in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000;82:F228-32.
35. Hume R, Burchell A. Abnormal expression of glucose-6-phosphatase in preterm infants. Arch Dis Child. 1993;68:202-4.
36. Mena P, Llanos A, Uauy R. Insulin homeostasis in the extremely low birth weight infant. Semin Perinatol. 2001;25:436-46.
37. Mitanezh-Mokhtari D, Lahlou N, Kieffer F, Magny JF, Roger M, Voyer M. Both relative insulin resistance and defective islet beta-cell processing of proinsulin are responsible for transient hyperglycemia in extremely preterm infants. Pediatrics. 2004;113 3 Pt 1:537-41.
38. Jackson L, Burchell A, McGeechan A, Hume R. An inadequate glycaemic response to glucagon is linked to insulin resistance in preterm infants? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003;88:F62-6.
39. Ogata ES. Carbohydrate metabolism in the fetus and neonate and altered neonatal glucoregulation. Pediatr Clin North Am. 1986;33:25-45.
40. Van Kempen AA, Ackermans MT, Endert E, Kok JH, Sauerwein HP. Glucose production in response to glucagon is comparable in preterm AGA and SGA infants. Clin Nutr. 2005;24:727-36.
41. Nadeem M, Murray DM, Boylan GB, Dempsey EM, Ryan CA. Early blood glucose profile and neurodevelopmental outcome at two years in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. BMC Pediatr. 2011;11:10.
42. Basu P, Som S, Choudhuri N, Das H. Contribution of the blood glucose level in perinatal asphyxia. Eur J Pediatr. 2009;168:833-8.
43. Collins JE, Leonard JV. Hyperinsulinism in asphyxiated and small-for-dates infants with hypoglycaemia. Lancet. 1984;2:311-3.
44. Deshpande S, Ward Platt M. The investigation and management of neonatal hypoglycaemia. Semin Fetal Neonatal Med. 2005;10:351-61.
45. ● Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. J Pediatr. 2012;161:787-91.
46. Brand PLP, Molenaar NLD, Kaaijk C, Wierenga WS. Neurodevelopmental outcome of hypoglycaemia in healthy, large for gestational age, term newborns. Arch Dis Child. 2005;90:78-81.
47. ● ● Adamkin and Committee on Fetus and Newborn. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. Pediatrics. 2011; 127: 575-9.
48. Ho HT, Yeung WKY, Young BWY. Evaluation of «point of care» devices in the measurement of low blood glucose in neonatal practice. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89:356-9.
49. ● Higgins C. Measurement of circulating glucose: The problem of inconsistent sample and methodology, Radiometer Medical ApS, Jan 2008. Disponible en <http://acutecaretesting.org/en/articles/measurement-of-circulating-glucose-the-problem-of-inconsistent-sample-and-methodology>
50. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. British Med J. 1988;297:1304-8.
51. Amoux JB, de Lonlay P, Ribeiro MJ, Hussain K, Blankenstein O, Mohnike K, et al. Congenital hyperinsulinism. Early Hum Dev. 2010;86:287-94.