

Hipoglucemia en el niño

P. de Lonlay, J.-B. Arnoux, M. Polak, V. Valayannopoulos

Las hipoglucemias se definen como una glucemia venosa inferior a 3 mmol/l en un recién nacido eutrófico o un lactante. Nunca deben considerarse como triviales y siempre hay que buscar su causa. En período posprandial, la glucosa procedente de las comidas puede utilizarse o almacenarse en forma de glucógeno en el hígado y los músculos y en forma de triglicéridos. En períodos de ayuno, el hígado pasa del estado de consumidor al de productor de glucosa, bajo el efecto del control permanente de la secreción de insulina, a su vez adaptada a las variaciones de la glucemia. Las causas de hipoglucemia pueden ser metabólicas (déficit enzimático en una de las vías metabólicas como la glucogenólisis, la glucogénesis o la neoglucogénesis, la oxidación de los ácidos grasos, el metabolismo de la galactosa y la fructosa) o causas endocrinas como los hiperinsulinismos, un déficit de la hormona de crecimiento o un déficit corticótrópico.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras Clave: Hipoglucemia; Hiperinsulinismo; Glucogenosis; Neoglucogénesis; Oxidación de ácidos grasos; Cortisol; Hormona de crecimiento; Ayuno; Glucagón

Plan

| | |
|--|---|
| ■ Introducción | 1 |
| ■ Fisiopatología | 1 |
| ■ Criterios diagnósticos de la hipoglucemia | 2 |
| Horario de la hipoglucemia en relación con la última comida | 2 |
| Signos asociados al momento de la hipoglucemia | 4 |
| ■ Exploraciones que deben realizarse y conducta práctica en función del tiempo de ayuno | 4 |
| Exploraciones que deben realizarse | 4 |
| Conducta práctica | 4 |
| ■ Etiología | 5 |
| Hiperinsulinismo | 5 |
| Glucogenosis | 6 |
| Defecto de síntesis del glucógeno | 6 |
| Déficit de oxidación de ácidos grasos | 6 |
| Déficit de la neoglucogénesis | 7 |
| Déficit de transportador de glucosa (GLUT2) (glucogenosis de tipo IX o síndrome de Fanconi-Bickel) | 7 |
| Déficit de cortisol y/o de GH | 7 |
| Galactosemia | 8 |
| Fructosemia | 8 |
| ■ Conclusión | 8 |

■ Introducción

Las hipoglucemias nunca deben considerarse triviales y siempre hay que buscar su causa. Su etiología puede ser metabólica u hormonal. Una hipoglucemia metabólica puede ser el resultado de un déficit enzimático en una de las vías metabólicas (glucogenólisis, neoglucogénesis, oxidación de los ácidos grasos). El hiperinsulinismo es la causa endocrina más frecuente; es el resultado de una secreción inadecuada de insulina por el páncreas. Las demás causas endocrinas son el déficit de hormona de crecimiento (GH) y el déficit corticótrópico.

En todos los casos, la adecuada comprensión de la fisiopatología permite el diagnóstico rápido de las hipoglucemias [1]. Los criterios diagnósticos son esencialmente clínicos.

■ Fisiopatología

La glucemia es una constante cuyo nivel oscila permanentemente bajo el control de hormonas, en particular de la insulina. Por eso, las entradas de glucosa en la sangre se equilibran con sus salidas.

Salidas: corresponden a la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos. En ayunas, la utilización periférica de la glucosa implica esencialmente al cerebro (5 g/h en el adulto), los eritrocitos y la medular renal (3 g/h). El músculo utiliza principalmente las grasas y consume poca glucosa, alrededor de 2 g/h en ayunas, excepto en período posprandial, cuando su fuente principal de energía es la glucosa, pero sólo durante 2 horas después de cada comida [2, 3].

Entradas: en período posprandial, puede utilizarse la glucosa procedente de las comidas o almacenarse en forma de glucógeno en el hígado y los músculos. El exceso de glucosa puede también ponerse en reserva en forma de triglicéridos. Entre los períodos posprandiales y de ayuno, el hígado pasa del estado de consumidor al de productor de glucosa, bajo el efecto del control permanente de la secreción de insulina que, a su vez, se adapta a las variaciones de glucemia. En período de ayuno, el hígado produce glucosa al ritmo de 10 g/h en el adulto (equivalente a las salidas) a partir de varios sustratos y, si el ayuno se prolonga, el hígado produce cuerpos cetónicos con el fin de preservar el cerebro (sustrato energético de sustitución para el cerebro). La producción hepática de glucosa durante el ayuno tiene lugar, por orden cronológico, a partir del glucógeno (glucogenólisis), a partir de algunos aminoácidos, el lactato y el glicerol (neoglucogénesis) y de las grasas (oxidación de los ácidos grasos) (Fig. 1). Todas estas vías metabólicas requieren un gran número de enzimas. Así, la neoglucogénesis hace intervenir la piruvato carboxilasa, la fosfoenolpiruvato carboxikinasa (PEPCK) mitocondrial y la fructosa-1,6-difosfatasa en el hígado. La oxidación de los ácidos grasos es esencial para el mantenimiento de la glucemia durante el ayuno prolongado puesto que

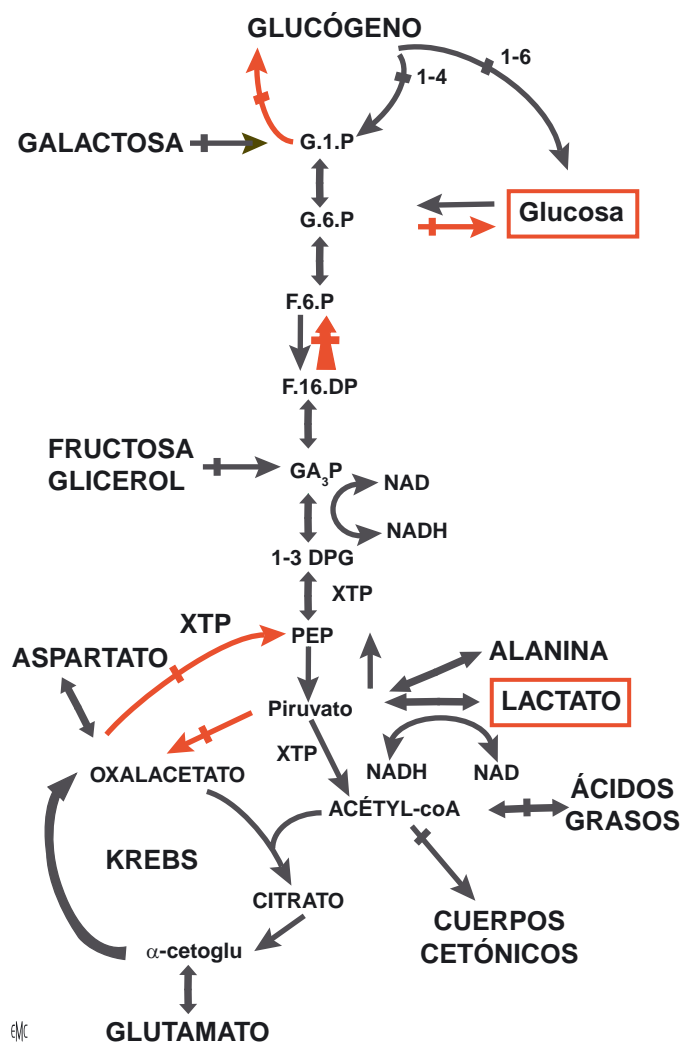


Figura 1. Producción hepática de glucosa durante el ayuno. NAD: nicotinamida adenina dinucleótido; NADH: nicotinamida adenina dinucleótido reducido.

permite una aportación energética a las enzimas de la neoglucogénesis, que son dependientes del adenosina trifosfato (ATP); abastece, por otra parte, de acetil-CoA a los tejidos periféricos para la síntesis de ATP y al hígado para la síntesis de cuerpos cetónicos [4]. Así, el hígado se convierte en productor de cuerpos cetónicos a partir del acetil-CoA, mientras que los demás tejidos utilizan este acetil-CoA para su producción energética [2, 3].

La insulina tiene una acción hipoglucemiante que interviene sobre la glucogenólisis y la utilización periférica de glucosa, la proteólisis y la neoglucogénesis, la lipólisis y la cetogénesis. La GH y el cortisol tienen acción hiperglucemiante.

Las hipoglucemias se definen a partir de una glucemia venosa inferior a 3 mmol/l en un recién nacido eutrófico o un lactante [1]. Nunca deben considerarse banales y siempre hay que buscar su causa.

Una hipoglucemia metabólica puede ser el resultado de un déficit enzimático en una de las vías metabólicas (glucogenólisis o defecto de síntesis del glucógeno, neoglucogénesis, oxidación de los ácidos grasos). Una anomalía del metabolismo de la galactosa y la fructosa puede también provocar hipoglucemia, pero raramente se encuentra de modo aislado. Las causas endocrinas de hipoglucemia son, ante todo, los hiperinsulinismos, las más frecuentes, pero también el déficit de GH y el déficit corticótopo.

Existen causas menos frecuentes de hipoglucemia metabólica, como los déficits de la cadena respiratoria mitocondrial, los defectos de glucosilación de las glucoproteínas (CDG) y los déficits de transportadores de glucosa. Sin embargo, estas causas infrecuentes forman parte del ámbito de las etiologías de hipoglucemia ya citadas: defecto de la neoglucogénesis en los

déficit energéticos e hiperinsulinismo en los CDG o bien implican una disminución específica de tejido de la glucosa, como el déficit de transportador de glucosa en el cerebro (déficit de GLUT1), que no provoca una hipoglucemia sino una hipoglicorraquia (síndrome de De Vivo).

En todos los casos, una adecuada comprensión de la fisiopatología permite un diagnóstico rápido de las hipoglucemias. Los criterios diagnósticos son principalmente clínicos.

■ Criterios diagnósticos de la hipoglucemia

Los criterios diagnósticos que se citan a continuación permiten establecer un diagnóstico etiológico rápido de la hipoglucemia en un 90% de los casos:

- horario de la hipoglucemia respecto de la última comida;
- hepatomegalia;
- necesidades de glucosa para corregir la hipoglucemia;
- contexto de gravedad, otros signos asociados;
- perímetro craneal;
- prueba del glucagón (en una hipoglucemia de ayuno corto < 6-8 h de ayuno exclusivamente);
- búsqueda de cuerpos cetónicos en la orina (en una hipoglucemia de ayuno largo);
- acidosis, hiperlactacidemia;
- en todos los casos, determinación de *factor de crecimiento tipo insulina 1* (IGF-1), GH, insulina, péptido C y cortisol durante la hipoglucemia.

Horario de la hipoglucemia en relación con la última comida

Este criterio es esencial, ya que una hipoglucemia de ayuno corto no tiene la misma orientación diagnóstica, no implica la misma actuación y no tiene el mismo carácter de gravedad que una hipoglucemia de ayuno largo.

Hipoglucemia de ayuno corto

Es necesario situar el horario de la hipoglucemia en caso de hipoglucemia de ayuno corto, obteniendo un ciclo glucémico con determinación de la glucemia antes y 1 hora después de cada comida, a medianoche y a las cuatro de la madrugada. Sólo las verdaderas glucemias son interpretables (no hay que confiar en las glucemias capilares, los lectores glucémicos con muestras capilares sólo tienen un valor orientativo). Este ciclo glucémico debe acompañarse de la determinación de los niveles de ácido láctico en caso de hipoglucemias de ayuno corto repetidas. La hipoglucemia de ayuno corto puede requerir la prolongación del ayuno (con una atenta vigilancia) de 30 minutos a 2 horas, con el fin de definir el tiempo exacto de aparición de la hipoglucemia y comprobar su carácter recidivante. Por ello, es necesario intentar reproducir la hipoglucemia bajo observación médica estricta para caracterizar esta hipoglucemia y su carácter recidivante.

Hipoglucemia de ayuno largo

En una hipoglucemia de ayuno largo (Cuadro I), las extracciones en condiciones de hipoglucemia son esenciales y permiten a menudo, cuando se realizan, no tener que recurrir a la prueba de ayuno. Estas extracciones (plasma, suero, orina) se dirigen principalmente a buscar cuerpos cetónicos en la orina y la sangre, comprobar la normalidad de los ácidos orgánicos urinarios, las acilcarnitinas plasmáticas, el IGF-1, la GH y el cortisol. La existencia de cuerpos cetónicos en caso hipoglucemia ayuno largo resulta normal y tranquilizadora. Si estas extracciones no se obtuvieron durante la hipoglucemia de ayuno largo, puede indicarse una prueba de ayuno prolongado para comprobar la funcionalidad de las vías metabólicas utilizadas durante el ayuno (neoglucogénesis, oxidación de los ácidos grasos). Sin embargo, siempre debe realizarse en un servicio especializado, en presencia de un médico, con dos catéteres venosos funcionales de tipo Cathlon y tras haber comprobado la normalidad de los ácidos orgánicos urinarios, de las acilcarnitinas plasmáticas, de la GH y del cortisol sanguíneo (extracciones basales, realizadas por la mañana).

Cuadro I.**Etiología de las hipoglucemias metabólicas.**

| | |
|---|--|
| Hiperinsulinismos [5, 6] | Hipoglucemia pre y posprandial, anárquica Necesidades de glucosa > 10 mg/kg/min en el recién nacido Prueba del glucagón positiva Ausencia de cuerpos cetónicos Hiperinsulinemia y aumento del péptido C en hipoglucemia |
| Glucogenosis [7] | Hipoglucemia 2-6 h después de las comidas Hepatomegalia lisa, indolora, de consistencia blanda Prueba del glucagón negativa Hiperlactacidemia en hipoglucemia (antes de las comidas) ya que hay defecto de neoglucogénesis si es de tipo I Hipolactacidemia en hipoglucemia (antes de las comidas) si es de otros tipos (neoglucogénesis funcional) Hipertrigliceridemia Hiperuricemia Neutropenia (glucogenosis Ib) CPK |
| Defecto de síntesis del glucógeno [8] | Hipoglucemia 2-6 h después de las comidas Hepatomegalia ausente o moderada Prueba del glucagón negativa Hiperlactacidemia después de las comidas (en normoglucemia) (ya que la glucosa no puede transformarse en glucógeno, forma lactato) Hipolactacidemia en hipoglucemia (antes de las comidas) ya que la neoglucogénesis es funcional |
| Anomalía de la neoglucogénesis [9] | Cetosis Hipoglucemia > 8 h de ayuno Hepatomegalia en el momento del episodio Acidosis Hiperlactacidemia Aumento de la alanina Cuerpos cetónicos positivos si el ayuno es largo Citólisis hepática en el momento del episodio |
| Déficit de la oxidación de los ácidos grasos [10, 11] o déficit de la cetogénesis [12] | Hipoglucemia de ayuno > 12 h o período neonatal Fallo multivisceral, trastorno del ritmo cardíaco Ausencia de cuerpos cetónicos si hay ácidos grasos libres presentes Pequeña acidosis láctica e hiperamonemia, citólisis hepática Perfil de los ácidos orgánicos urinarios a veces característico Perfil de las acilcarnitinas a veces característico |
| Trastorno de la cetólisis [13, 14] | Hipoglucemia de ayuno > 8 h Acidocetosis Cuerpos cetónicos permanentes |
| Déficit de GH [15, 16] | Hipoglucemia de ayuno variable Hipogonadismo Panhipopituitarismo Ácidos grasos libres ausentes Cuerpos cetónicos ausentes Sin aumento de la GH durante una hipoglucemia o 30 min después de ésta |
| Déficit de cortisol Hipoglucemia funcional | Ayuno largo generalmente o período neonatal Hipoglucemia de ayuno > 15 h (± macrocefalia), entre 2 y 6 años Cuerpos cetónicos permanentes presentes en hipoglucemia Hipolactacidemia Hipoalaninemia Perfil normal de los ácidos orgánicos urinarios Perfil normal de las acilcarnitinas |
| Anomalía de GLUT2 o síndrome de Fanconi-Bickel [17, 18] | Simula una glucogenosis sin déficit enzimático Hepatomegalia Dificultad de alimentación Hipoglucemia antes de las comidas, hiperglucemia después de las comidas Glucosuria constante Tubulopatía |
| Galactosemia | A veces hipoglucemia posprandial |
| Fructosemia | Principalmente alteraciones digestivas y hepáticas Incluso insuficiencia hepática |

CPK: creatina fosfocinasa; GH: hormona del crecimiento.

Causas de hipoglucemia en función del horario del ayuno

En período posprandial inmediato (1-2 horas después de una comida), las únicas causas posibles de hipoglucemia son el hiperinsulinismo, la galactosemia y la fructosemia; en estos dos últimos casos, la hipoglucemia no se presenta aisladamente sino que se asocia a vómitos u otras afecciones hepatodigestivas.

Tras un período de 2-6 horas de ayuno, una hipoglucemia recidivante hace pensar en una glucogenosis o en un defecto de síntesis del glucógeno.

Tras seis horas de ayuno, la hipoglucemia simula un déficit de la neoglucogénesis.

Finalmente, una hipoglucemia de ayuno más largo (>12 horas) (o en período neonatal inmediato, que corresponde a una situación de ayuno), debe hacer pensar en una anomalía de la oxidación de los ácidos grasos, un déficit de GH o, más raramente, en una anomalía de la cetólisis.

Siempre debe pensarse en un posible déficit de cortisol o de GH y en un hiperinsulinismo, que hay que investigar mediante determinaciones hormonales.

Signos asociados al momento de la hipoglucemia

Cuando se cruza el horario de la hipoglucemia con los demás signos clínicos, se puede establecer rápidamente el diagnóstico etiológico.

Una hepatomegalia con hipoglucemias repetidas de ayuno corto indica una glucogenosis [7].

Necesidades de glucosa para corregir la hipoglucemia: cualquier hipoglucemia se corrige fácilmente mediante un aporte de glucosa igual a la producción hepática de glucosa (8-10 mg/kg/min en un niño pequeño) excepto el hiperinsulinismo, que puede implicar necesidades de glucosa mucho más importantes [5, 6]. Así pues, una hipoglucemia difícilmente controlada orienta hacia un hiperinsulinismo.

El contexto de gravedad (un niño en reanimación por fallo multivisceral asociado) indica una anomalía de la oxidación de los ácidos grasos [10] o una insuficiencia suprarrenal.

Los demás signos asociados (vómitos o afectación hepática con hipoglucemias posprandiales) deben hacer pensar en una galactosemia o una fructosemia; un déficit estatural debe hacer pensar en un déficit de GH.

La prueba del glucagón (que sólo debe realizarse en caso de hipoglucemias de ayuno corto, ya que no hay glucógeno en el ayuno largo y esta prueba prolongaría la hipoglucemia y sería peligrosa) normaliza la glucemia en caso de hiperinsulinismo y no tiene efecto sobre la glucemia en caso de glucogenosis [5, 6].

La prueba de orina para cetona debe ser positiva en caso de ayuno largo. Así, una prueba positiva en el ayuno largo que se normaliza con la alimentación es un elemento que tranquiliza. Una hipoglucemia de ayuno largo con prueba negativa es altamente sospechosa de anomalía de la oxidación de los ácidos grasos [10, 11]. Una prueba muy positiva y que se mantiene así en el estado basal orienta hacia una alteración de la cetólisis [13, 14].

La subida del lactato asociada a la hipoglucemia de ayuno corto indica una glucogenosis de tipo I (anomalía de la neoglucogénesis asociada) [7]. En cambio, las demás glucogenosis presentan un ácido láctico plasmático bajo en hipoglucemia, ya que la neoglucogénesis es funcional. En caso de sospecha de glucogenosis de tipo I, la elevación de los triglicéridos y la uricemia consolida el diagnóstico.

En caso de hipoglucemia de ayuno de más de 6 horas, se asocia acidosis láctica a un déficit de la neoglucogénesis [9] y, excepcionalmente, a un déficit de la cadena respiratoria.

El perímetro craneal debe tenerse en cuenta, ya que la macrocefalia puede implicar una hipoglucemia de ayuno largo por consumo cerebral «excesivo» de glucosa. Sin embargo, el diagnóstico de hipoglucemia funcional debe ser un diagnóstico por eliminación y sólo puede establecerse tras haber descartado una anomalía de la oxidación de los ácidos grasos (ayuno largo) y cualquier otra causa orgánica de hipoglucemia.

Una hipoglucemia sindrómica (asociada a dismorfia, malformaciones) debe hacer buscar ante todo una causa hormonal de hipoglucemia (esencialmente un hiperinsulinismo).

■ Exploraciones que deben realizarse y conducta práctica en función del tiempo de ayuno

Exploraciones que deben realizarse

- Glucemia verdadera (control de la glucemia capilar);
- ionograma sanguíneo (bicarbonatos y componentes del ionograma para el cálculo del anión restante);
- gases en sangre;
- lactato (o incluso punto redox);
- cromatografía de los aminoácidos sanguíneos;
- acilcarnitinas plasmáticas [19];
- insulina, péptido C, GH, cortisol, IGF-1;
- si existe contexto de gravedad: estudio hepático, NH₃, creatina fosfocinasa (CPK);
- a continuación, prueba del glucagón si hay ayuno < 8 horas;
- en la primera orina: prueba de cetona, cromatografía de ácidos orgánicos, urotesa.

Conducta práctica (Fig. 2)

Hipoglucemia de ayuno corto

- El ciclo glucemias-lactatos se realiza antes de cada comida y 1 hora después;
- uricemia y triglicéridos (elevados en las glucogenosis de tipo I);
- neutropenia (glucogenosis de tipo Ib);
- CPK (elevadas en las glucogenosis musculares);
- prueba del glucagón en hipoglucemia.

Hipoglucemia de ayuno largo sin extracción en el acceso de hipoglucemia

Prueba de ayuno (sólo debe hacerse tras haber recuperado resultados de base normales de las acilcarnitinas plasmáticas, los ácidos orgánicos urinarios, el cortisol, el IGF-1 y la GH y siempre en un centro especializado): sigue los parámetros metabólicos implicados en la neoglucogénesis y la oxidación de los ácidos grasos; se hidrata al niño con agua pura no azucarada; las primeras extracciones se efectúan una hora después de la última comida (T0) y, a continuación, a intervalos regulares en función del tiempo de ayuno en el que ocurrió la hipoglucemia. El final de la prueba de ayuno se decide individualmente, en caso de hipoglucemia y/o signos clínicos. Se vigilan el estado clínico y la glucemia capilar cada hora y cada cuarto de hora en la hora presunta de la hipoglucemia.

Los parámetros que indican una neoglucogénesis funcional son la disminución durante el ayuno del lactato y de algunos aminoácidos como la alanina mientras que proteólisis sea activa (aumento de leucina, valina e isoleucina).

El parámetro que indica la oxidación funcional de los ácidos grasos es la formación de cuerpos cetónicos sanguíneos en el plasma y la orina con lipólisis funcional (aumento de los ácidos grasos libres), con una proporción ácidos grasos libres/cuerpos cetónicos de 0,5-1. La ausencia de síntesis de cuerpos cetónicos con una proporción superior a 1 es evocadora de una escasa oxidación de los ácidos grasos. De la misma forma, en una oxidación funcional de los ácidos grasos, el producto glucemia × cuerpos cetónicos debe acercarse a 7-10.

Corrección de la hipoglucemia

Debe efectuarse, si es posible, después del estudio pero dependiendo del estado clínico del niño: una ampolla de G30% por vía oral o sonda y, a continuación, control de la glucemia capilar a los 5 y 15 minutos:

- si no remonta o existe mareo de entrada: inyección intravenosa directa (IVD) 0,3 g/kg o una ampolla de G10% y, a continuación, perfusión glucosada o nutrición enteral de flujo continuo (NEFC) que aporte 10 mg/kg/min;
- si el hiperinsulinismo es grave, que requiere más de 10 mg/kg/min de glucosa: glucagón por vía intravenosa continua (IVC) o por vía subcutánea continua (SCC) durante el tiempo que se tarda en colocar un catéter central, 1 mg/24 h diluido en 23 ml de suero fisiológico = 1 ml/h.

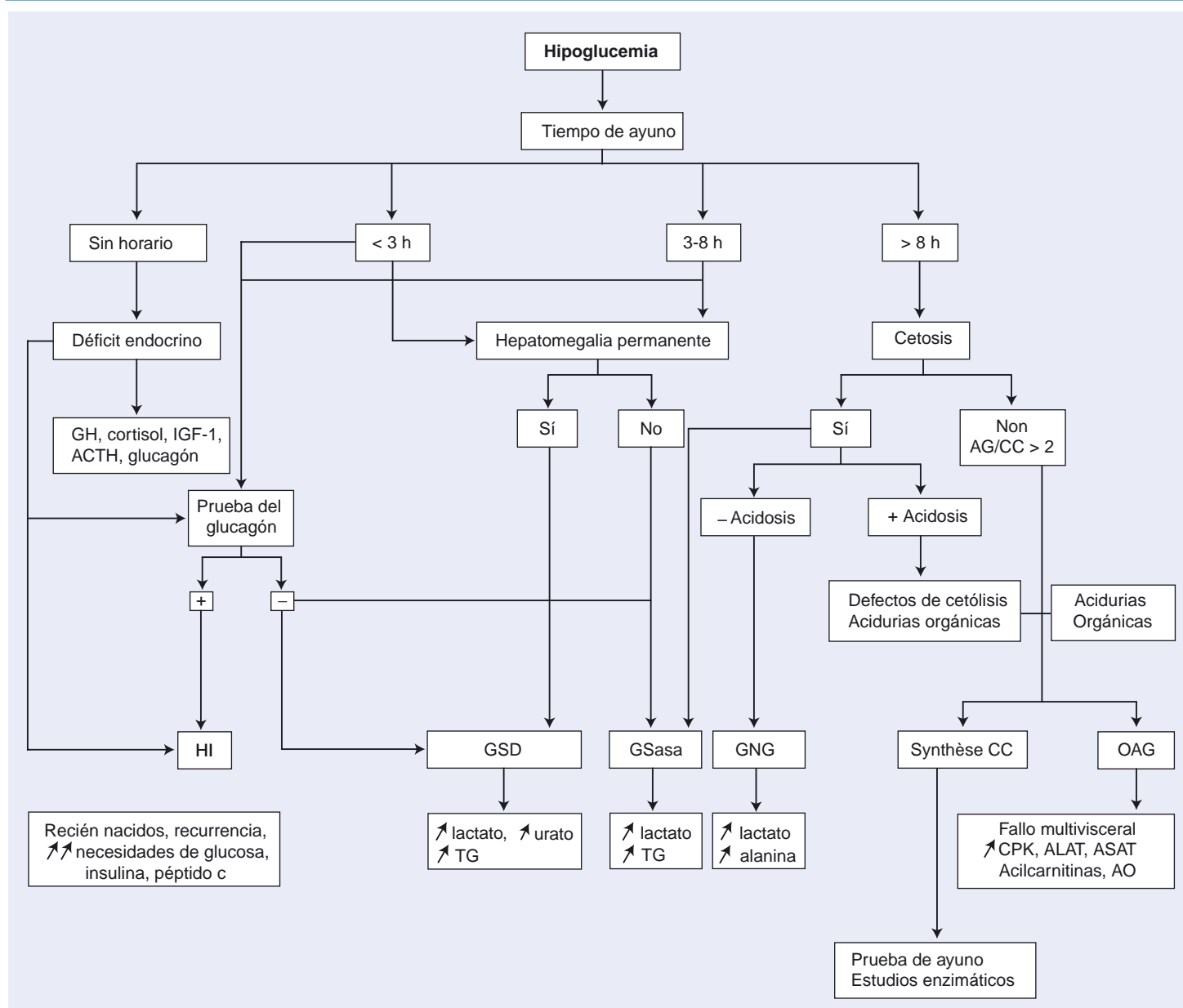


Figura 2. Árbol de decisiones. Conducta práctica en función de las características de la hipoglucemia. GH: hormona de crecimiento; ACTH: *corticotropina*; IGF-1: *factor de crecimiento tipo insulina 1*; AG: ácidos grasos; CC: cuerpos cetónicos; AO: ácidos orgánicos; HI: hiperinsulinismo; GSD: glucogenosis; GSasa: déficit de glucógeno sintasa; GNG: defecto de la neoglucogénesis; OAG: oxidación de los ácidos grasos; CPK: creatina fosfocinasa; ALAT: alanina aminotransferasa; ASAT: aspartato aminotransferasa.

Las demás causas de hipoglucemia de ayuno corto remontan con 10 mg/kg/min de glucosa.

■ Etiología

Hiperinsulinismo

El hiperinsulinismo del niño pequeño, responsable de hipoglucemias graves por secreción inadecuada de insulina, es una enfermedad genéticamente heterogénea. Las hipoglucemias pueden manifestarse en período neonatal, en los primeros 3 días de vida, ser de aparición de más tardía, entre uno y 12 meses de vida, o en el niño mayor después de la edad de 1 año. La gravedad clínica de las hipoglucemias, en particular las necesidades de glucosa para mantener una glucemia por encima de 3 mmol/l, y la sensibilidad al tratamiento médico (diazóxido 10-15 mg/kg/día en 3 tomas orales, somatostatina 10-50 µg/kg/día SCC o 3 inyecciones subcutáneas) dependen de la edad de inicio de las hipoglucemias. Los recién nacidos tienen necesidades importantes de glucosa y son a menudo resistentes al tratamiento médico, al contrario que los lactantes.

Dos formas histológicas caracterizan los hiperinsulinismos: las formas difusas, que corresponden a hiperfuncionamiento del conjunto de islotes de Langerhans, y las formas focales o hiperplasias adenomatosas.

Las formas difusas agrupan el conjunto de hiperinsulinismos familiares, independientemente del gen implicado y del modo de transmisión.

En las lesiones focales, existen una pérdida de alelo de origen materno de la región 11p15 limitada a la lesión y una mutación de origen paterno de uno de los genes que codifican el receptor de la sulfonilurea (*ABCC8* o *KCNJ11*), ambos localizados en 11p15.1. No se han observado formas familiares en las lesiones focales. El diagnóstico de forma focal y difusa se sugiere gracias a la *tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada* (PET-TC) con inyección de 18-fluoro-DOPA y se confirma mediante biopsias extemporáneas del páncreas al principio de la intervención quirúrgica. La distinción entre estas dos formas histológicas es fundamental, ya que el tratamiento y el consejo genético difieren radicalmente. Las formas focales experimentan una curación definitiva con una pancreatomecía limitada a la lesión, mientras que las formas difusas resistentes al tratamiento

médico requieren una pancreatectomía subtotal, que conlleva un riesgo importante de diabetes y de insuficiencia pancreática externa tras la intervención. En caso de forma difusa, existe también riesgo de recidiva familiar puesto que se trata de una enfermedad recesiva autosómica.

Por lo que se refiere a los pacientes sensibles al diazóxido, es necesario buscar un hiperinsulinismo «sindrómico».

- hiperamoniemia asociada, en el marco de un síndrome de hiperinsulinismo/hiperamoniemia debido a una mutación activadora del gen *GLUD1*, que implica a largo plazo retraso mental o epilepsia sin relación con la hipoglucemia en un gran número de pacientes;
- anomalía de las acilcarnitinas plasmáticas en el marco de un déficit de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD) que puede ocasionar hiperinsulinismo;
- anomalía de las N-glucoproteínas plasmáticas en caso de diarrea, afectación hepática, síndrome cerebeloso y estrabismo en el marco de un CDG (anomalía de la N-glucosilación);
- síndrome de Beckwith-Wiedemann en caso de hemigigantismo (visceromegalia, hemihipertrofia corporal, macroglosia, onfalocele);
- síndrome de Sotos en caso de dismorfia evocadora y retraso mental;
- síndrome de Kabuki en caso de dismorfia evocadora, trastorno de la alimentación con o sin hendidura palatina, distintas malformaciones (cardíacas, vertebrales), retraso mental variable;
- diabetes de tipo MODY en los ascendientes, que orienta hacia una anomalía del gen *HNF4A* (en ese caso, el hiperinsulinismo es neonatal, transitorio en pocas semanas o meses, sensible al diazóxido y se acompaña de macrosomía neonatal) o del gen *GCK* (se puede encontrar hipoglucemia en los ascendientes, de transmisión autosómica dominante);
- hiperinsulinismo desencadenado por el esfuerzo en caso de anomalía del gen *SLC16A1* que codifica el transportador del piruvato MCT1.

Glucogenosis

El glucógeno es un polímero de moléculas de glucosa que permite la liberación rápida de cantidades importantes de glucosa. De este modo, el glucógeno hepático constituye la forma de almacenamiento de glucosa para el mantenimiento de la glucemia en los períodos de ayuno. Presente en numerosos tejidos, es sobre todo cuantitativamente importante en el hígado y los músculos. Mientras que el glucógeno muscular es principalmente una fuente de energía local, el glucógeno hepático desempeña un papel fundamental en la regulación de la glucemia y la producción de glucosa disponible para los demás tejidos del organismo durante el ayuno. La glucogenogénesis y la glucogenólisis ponen en juego numerosos enzimas. Sólo las glucogenosis hepáticas responsables de hipoglucemias pueden tratarse con medidas dietéticas.

Glucogenosis de tipo I

Es la más frecuente. Se trata de un déficit de glucosa-6-fosfatasa (Ia) o de transportador de este enzima (Ib) que impide la liberación de la glucosa almacenada en forma de glucógeno hepático (defecto de glucogenólisis). La neoglucogénesis a partir de lactato y alanina tampoco se produce (defecto de neoglucogénesis), ya que la enzima glucosa-6-fosfatasa interviene también en la última etapa de la neoglucogénesis. Esta enfermedad, que implica una incapacidad tanto de la glucogenólisis como de la neoglucogénesis, se manifiesta por hipoglucemias que ocurren con un tiempo de ayuno muy corto, inferior a 3-4 horas.

La acumulación de glucógeno en el hígado y los riñones es responsable de hepatomegalia sin esplenomegalia, asociada a nefromegalia.

En el plano biológico, las hipoglucemias se acompañan de hiperlactacidemia que aumenta con el ayuno, hipertrigliceridemia e hiperuricemia crónica. Los lactatos constituyen una fuente de energía alternativa a la glucosa para las células. Las hipoglucemias no responden al glucagón.

Además de los riesgos agudos de las hipoglucemias, la enfermedad puede complicarse a largo plazo con adenomas

hepáticos y hepatocarcinomas que se presentan a menudo en la segunda década de la vida, por lo que se requiere una vigilancia regular ecográfica y de la alfafetoproteína plasmática. La osteoporosis es muy frecuente. La hiperuricemia puede producir manifestaciones de gota a partir de la adolescencia, lo que justifica un tratamiento hipouricemiante precoz. La hiperlipidemia crónica puede provocar una pancreatitis que se pone de manifiesto por dolor abdominal y diarrea. A largo plazo, son frecuentes las complicaciones renales tardías: litiasis, nefrocalcinosis y, principalmente, proteinuria, hipertensión arterial e insuficiencia renal debida a glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial progresiva.

Una forma particular de la enfermedad (tipo Ib) se asocia a neutropenia responsable de infecciones graves y se complica frecuentemente con enfermedad inflamatoria del tubo digestivo.

La alimentación permite el aporte regular de glucosa, cada 2-3 horas a lo largo del día y mediante nutrición enteral nocturna, asegurando un flujo glucídico suficiente en los primeros meses de vida. A partir de la edad de 12-18 meses, pueden proponerse las papillas de almidón de maíz crudo, que permiten prolongar el ayuno. Se recomienda también la supresión de lactosa, sacarosa y fructosa.

Glucogenosis de tipo III

Corresponde a un déficit de amilo 1,6-glucosidasa, que es la enzima que desramifica el glucógeno. La neoglucogénesis es funcional. Estos niños toleran, pues, a menudo tiempo de ayuno más largo. El tratamiento obedece a los mismos principios pero es menos estricto que en la glucogenosis de tipo I. La mayor tolerancia al tiempo de ayuno permite el ayuno fisiológico de la noche, a menudo añadiendo una toma de papilla con almidón de maíz por la noche antes de ir a dormir. No es necesario limitar el aporte de fructosa ni de lactosa. La particularidad de la glucogenosis de tipo III consiste en que afecta al hígado y los músculos. Las manifestaciones miopáticas confieren el carácter grave a la enfermedad; empeoran con el tiempo mientras que la tendencia hipoglucémica mejora, con fatiga muscular y complicaciones cardíacas del tipo de las miocardiopatías y las alteraciones del ritmo cardíaco.

Glucogenosis de tipo IV

Corresponde a un déficit de enzima ramificadora. La esplenomegalia acompaña a la hepatomegalia, así como a la afectación muscular antes descrita. Pueden observarse retraso de crecimiento y retraso mental. Además de la afectación cardíaca (miocardiopatía), la evolución tiene lugar hacia la cirrosis o, incluso, hacia un adenocarcinoma hepático que puede llevar a la muerte. El trasplante hepático permite curar la afectación hepática, así como las complicaciones musculares y cardíacas.

Defecto de síntesis del glucógeno

La glucógeno sintetasa (GS) es una enzima que cataliza la síntesis del glucógeno a partir de la UDP glucosa en el hígado, los músculos y los demás tejidos [8]. El déficit de GS hepática, infrecuente, se caracteriza por hipoglucemia de ayuno asociada a cetonuria. Existen hiperglucemia e hiperlactacidemia posprandial. Este perfil es característico del déficit de GS. Su presentación con glucosuria y cetonuria puede confundirse con la diabetes mellitus del niño, una tubulopatía proximal o el síndrome de Fanconi-Bickel.

La respuesta al glucagón es variable [4]. En consecuencia, la respuesta a la prueba del glucagón no puede considerarse como un criterio formal de déficit de GS. El diagnóstico se basa hasta hace poco tiempo en la biopsia hepática, que muestra una baja concentración intrahepática de glucógeno asociada a una actividad hepática de GS muy baja. El análisis molecular del gen *GYS2* constituye una alternativa a la biopsia hepática.

Déficit de oxidación de ácidos grasos

Los lípidos ingeridos se almacenan en forma de triglicéridos de cadena larga y se utilizan en forma de ácidos grasos. La beta-oxidación de los ácidos grasos permite la síntesis de acetil-CoA, cuya utilización directa o indirecta por medio de los cuerpos cetónicos constituye una fuente energética y permite la síntesis del ATP mitocondrial [20], necesario para el funcionamiento de

las células musculares y cardíacas en estado basal y para la mayoría de tejidos en situaciones de catabolismo o de ayuno.

Un defecto de oxidación de los ácidos grasos se traduce en una hipoglucemia de ayuno largo o, en período neonatal, en fallo multivisceral, alteración del ritmo cardíaco, miocardiopatía, hiperamoniemia, citólisis hepática y rabdomiólisis. Los episodios de descompensación son muy graves y exponen al riesgo de fallecimiento (fallo energético).

Evitar el ayuno y proporcionar un aporte de glúcidos suficiente son medidas esenciales en el tratamiento, ya que un déficit de la oxidación de los ácidos grasos provoca sufrimiento multivisceral por déficit energético secundario. Esta hipoglucemia es especialmente grave porque el déficit de la oxidación de los ácidos grasos implica también un defecto de síntesis de los cuerpos cetónicos, que son sustratos energéticos que pueden sustituir a la glucosa (especialmente en el cerebro). Esta síntesis de cuerpos cetónicos a partir del acetil-CoA proporcionado por la oxidación de los ácidos grasos (OAG) se realiza en el hígado gracias a dos enzimas, la succinil-CoA transferasa y la 3-oxotiolasa (acetoacetil-CoA liasa mitocondrial). El fallo multivisceral se debe a un defecto energético (defecto de acetil-CoA) [12].

Es necesario, pues, evitar el ayuno prolongado. La nutrición enteral nocturna continua instaurada en los lactantes se sustituirá progresivamente después de pocos años por una colación en forma de papilla de almidón de maíz crudo por la noche antes de ir a dormir. En los déficits de la oxidación de los ácidos grasos (AG) de cadena larga, es necesario limitar los lípidos en forma de AG de cadenas largas y sustituirlos por triglicéridos de cadena media (TCM). La energía necesaria para un buen crecimiento la proporcionan los glúcidos (50-55% del aporte energético total), las proteínas y los TCM (sólo en los déficits de AG de cadena larga). El tratamiento dietético se asocia a un tratamiento farmacológico, en particular la administración de carnitina.

Déficit de la neoglucogénesis

La neoglucogénesis tiene lugar en el hígado y el riñón, a partir de aminoácidos (AA) glucoformadores (por ejemplo, la alanina), lactato y glicerol.

El déficit de fructosa 1-6 difosfatasa es una alteración grave de la neoglucogénesis que causa accesos hipoglucémicos agudos que se producen durante el ayuno y que ponen en riesgo el pronóstico vital de recién nacidos y lactantes. La sintomatología aparece en general antes de los 2 años: los síntomas reveladores son mareos hipoglucémicos que aparecen en ayunas y accesos de acidosis metabólica por hiperlactacidemia, con ausencia de cetosis o con cetonuria moderada. Existe hepatomegalia moderada, por regla general asociada a signos moderados de insuficiencia hepatocelular. La hipoglucemia y la acidosis se corrigen fácilmente con perfusión continua de glucosa. Los primeros accesos en el recién nacido son rápidamente reversibles. Más adelante, las hipoglucemias se desencadenan con el ayuno (de 12-16 horas) o las precipita una infección febril. La hepatomegalia remite entre accesos. El desarrollo pondoestatural y mental es normal. Los accesos de acidosis grave pueden estar provocados por el ayuno, pero también por la ingestión de fructosa.

Los demás déficits de la neoglucogénesis son los déficits de piruvato carboxilasa (PC) y de PEPCK. La PC transforma el piruvato en oxaloacetato, que participa en el ciclo de Krebs. La PC es activa en período de ayuno. El déficit de PC puede ser neonatal, en cuyo caso es muy grave: insuficiencia hepática neonatal, acidosis láctica importante, a veces hipoglucemia y, a menudo, muerte. Un nuevo tratamiento con triheptanoína (TH), ya utilizado en los déficits de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga, permite el aporte de acetil-CoA y succinato para hacer funcionar el ciclo de Krebs. Este fármaco, asociado a la administración de citrato, ha permitido equilibrar de manera espectacular pero transitoria la situación metabólica en los niños portadores de un déficit de PC grave de manifestación neonatal. La biotina se prescribe como cofactor de la PC.

El déficit de PEPCK es mitocondrial y/o citosólico. El cuadro clínico corresponde a hipoglucemia de ayuno, hipotonía, retraso

psicomotor, alteraciones digestivas, hepatomegalia, macroglosia, cetosis sin relación con la hipoglucemia, hiperlactacidemia, aumento de la alanina e hiperlipidemia. El tratamiento se basa en una dieta que garantice un aporte regular de glucosa asociada a la prevención del ayuno y de las situaciones de catabolismo y en la limitación de los sustratos neoglucoformadores.

Déficit de transportador de glucosa (GLUT2) (glucogenosis de tipo IX o síndrome de Fanconi-Bickel)

Los pacientes presentan un cuadro que asocia hepatomegalia, afectación renal tubular grave, raquitismo vitaminorresistente y retraso de crecimiento [18]. La tolerancia al ayuno es variable. Se encuentra de manera casi constante una anomalía de la utilización de la galactosa tras carga intravenosa, asociada o no a una anomalía de utilización de la glucosa o la fructosa. Existe, por otra parte, mala respuesta al glucagón. Desde el punto de vista biológico, predominan los signos de afectación tubular: proteinuria, glucosuria, alteración de la concentración y tendencia a la acidosis. Se observan hipofosfatemia, hipouricemia y, a menudo, hipocarnitinemia.

La evolución está marcada por el desarrollo de enanismo y el agravamiento del raquitismo vitaminorresistente.

Se trata de una anomalía del transportador GLUT2 que se expresa en el hígado, las células β del páncreas, el intestino y el riñón, lo que explica las principales manifestaciones clínicas y bioquímicas de la enfermedad.

Un déficit del transportador intracerebral GLUT1 no provoca hipoglucemia sino hipogluorraquia [17].

Déficit de cortisol y/o de GH

La influencia de la GH sobre el equilibrio glucémico se puso de manifiesto gracias a la comprobación de hipoglucemias en los niños con déficit de GH [21, 22], pero también por la constatación de intolerancia glucídica, incluso de diabetes, en caso de hipersecreción, como en la acromegalia. La primera función de la GH se refiere a la utilización periférica de la glucosa, con disminución de ésta cuando se administra a animales hipofisectomizados [23]. Esto se ha demostrado también localmente tras la administración de GH y en los pacientes acromegálicos. La GH garantiza también el aumento de la producción hepática de glucosa (glucogenólisis y neoglucogénesis), que se encuentra disminuida en los niños con déficit de GH y se restablece tras su administración [24]. Las hipoglucemias de los niños con déficit de GH pueden, pues, explicarse en parte por la ausencia del efecto de la GH sobre la producción hepática y la utilización periférica de glucosa.

La GH posee acción lipolítica. El déficit de lipólisis en los animales hipofisectomizados [22] o el exceso de masa grasa de los pacientes con déficit de GH son prueba de ello [25]. Por otra parte, se ha demostrado la disminución de la insulinosecreción y el aumento de la sensibilidad a la insulina en los pacientes con déficit de GH [24]. Se han hallado receptores de la GH en la célula con insulina [26], la cual tiene el efecto de estimular la secreción y el crecimiento de esta célula. En el individuo sano, la GH aumenta la insulinosecreción con insulinoresistencia [27], igual que en el paciente acromegálico. El efecto antiinsulina de la GH probablemente sea secundario a una acción posreceptora de la insulina [28].

La glucosa es un factor de estimulación de la GH, cuyos niveles plasmáticos aumentan en caso de hipoglucemia y durante el ayuno [29]. Está también implicada en los mecanismos de contrarregulación de la hipoglucemia, sobre todo durante el ayuno, con la puesta en marcha de la neoglucogénesis y la cetogénesis [15]. La GH se muestra, pues, como una hormona fundamental de regulación del metabolismo durante el ayuno.

La aparición de hipoglucemias en caso de déficit de GH parece previsible debido a su acción «hiperglucemiante»; es incluso una complicación clásica y puede constituir su forma de revelación, sobre todo en el recién nacido y el lactante. El estudio de Brasel et al, que recogió 75 casos de déficit de GH

manifestados en la infancia, halló la existencia de hipoglucemia de ayuno en un 30% de los casos, el 10% de los cuales era asintomático [21]. Después de analizar la literatura, ya es difícil conocer la frecuencia de esta forma de revelación. Aynsley-Green et al hallan una incidencia del 9% de déficit de GH en los niños explorados por hipoglucemia sintomática en su centro de referencia [30].

El riesgo de hipoglucemia debida al déficit de GH disminuye con la edad. El seguimiento de una amplia cohorte de niños en una base de farmacovigilancia también lo demuestra, ya que ha objetivado una incidencia que va del 33 al 2% para edades inferiores a 2 años y superiores a 5, respectivamente.

En el lactante y el niño de más edad, el déficit de GH aislado o asociado a otros déficits tiene las mismas características que en el recién nacido. En esas edades, el retraso de crecimiento es un buen argumento para el diagnóstico. Puede ser de origen idiopático o secundario a un tumor hipotalámico. Cuando provoca hipoglucemia, se asocia generalmente a un déficit de *corticotropina* (ACTH) que debe tratarse.

Los hipopituitarismos congénitos predisponen a la hipoglucemia por déficit combinado de GH y ACTH [16]. Desde el punto de vista clínico, es fácil pensar en el diagnóstico cuando se trata de un conjunto malformativo complejo de la cara, que requiere un análisis preciso de la malformación cerebral mediante una resonancia magnética (RM). En los chicos, la existencia de micropene y ectopia testicular puede reflejar la insuficiencia gonadótropa asociada. Es necesario, sin embargo, pensar en la posibilidad de un déficit de GH y ACTH incluso en ausencia de anomalías de la morfogénesis. La hiponatremia asociada (de dilución) es en este caso evocadora. El diagnóstico se sospecha a partir de la existencia de niveles plasmáticos de GH y cortisol muy bajos en extracciones realizadas durante una hipoglucemia (la seroteca resulta de interés para el diagnóstico retrospectivo). Una determinación de IGF-1 (disminuido) y unos niveles bajos de T4 con *tirotropina* (TSH) normal tienen un gran interés para el diagnóstico. Las pruebas de estimulación permiten la confirmación.

El tratamiento con GH debe considerarse como una urgencia, ya que estos niños tienen buen pronóstico.

La insuficiencia suprarrenal también causa hipoglucemia, ya que el hipocorticismismo es un factor de hipoglucemia de ayuno o de estrés en el recién nacido y el lactante. Puede ser secundario a enfermedad de Addison primaria o adquirida, a hiperplasia suprarrenal congénita o a déficit o insensibilidad a la ACTH. El diagnóstico es urgente: sólo la administración de hidrocortisona permite la desaparición de los accidentes hipoglucémicos, cuya evolución es a veces rápidamente desastrosa.

Galactosemia

La principal fuente alimentaria de galactosa es la lactosa, disacárido (glucosa-galactosa) de la leche de los mamíferos que, después de su ingestión, es rápidamente hidrolizada por la lactasa intestinal. Existe también síntesis endógena de galactosa.

En el ser humano, la principal vía metabólica de la galactosa es su conversión hepática en glucosa, que hace intervenir cuatro etapas enzimáticas principales. La galactosemia clásica se debe a déficit de galactosa-1-fosfato uridil transferasa.

Los déficits de galactocinasa y de UDP galactosa-4-epimerasa provocan también el aumento de la concentración plasmática de galactosa.

La galactosemia clásica se manifiesta a través de una asociación sindrómica: afectación hepática, tubulopatía, cataratas. La forma aguda típica de esta enfermedad se caracteriza por una sintomatología habitualmente precoz desde el inicio de la alimentación láctea (1.ª semana de vida) que asocia signos digestivos (vómitos, anorexia, diarrea), signos hepáticos (ictericia, hepatomegalia, ascitis, edemas, síndrome hemorrágico) e infecciones a menudo graves y precoces (*Escherichia coli*). Pueden observarse hipoglucemias, pero no se presentan aisladamente. El diagnóstico se basa en la demostración de la sobrecarga de galactosa y galactosa-1-fosfato.

El tratamiento se basa en la eliminación total y definitiva de galactosa y fructosa de la alimentación, inicialmente garantizada con leches especiales sin lactosa y después por la exclusión de los alimentos que aporten galactosa y fructosa.

Fructosemia

La fructosa es una hexosa ampliamente presente en numerosas frutas y hortalizas y en la miel. En la alimentación, también la aporta la sacarosa, un disacárido (glucosa-fructosa). Debido a su capacidad de endulzar, numerosas preparaciones industriales contienen fructosa y sacarosa.

El hígado, el intestino delgado y el riñón poseen el equipamiento enzimático necesario para el metabolismo de la fructosa, que hace intervenir la fructocinasa, la fructosa aldolasa y la triosa cinasa. La fructosa-1,6-difosfatasa, enzima de la neoglucogénesis, interfiere con este metabolismo. Cataliza la separación de la F1-6diP en F6P y P-ion, etapa indispensable para la entrada de la fructosa en la neoglucogénesis.

La intolerancia hereditaria a la fructosa (déficit de aldolasa B, incidencia: 1/30.000) es una enfermedad de transmisión autosómica recesiva que se manifiesta habitualmente a partir de la primera infancia a través de signos digestivos (vómitos importantes; son constantes y están a menudo en primer plano, mientras que el apetito se encuentra aún relativamente conservado), manifestaciones posprandiales (del tipo de mareos con sudoración, palidez, temblores, náuseas, alteraciones de la conciencia que van desde la somnolencia hasta el coma y, a veces, convulsiones) y signos de insuficiencia hepatocelular (ictericia, síndrome hemorrágico, edemas, ascitis, etc.) asociados a hepatomegalia. La utilización de leches azucaradas con glucosa ha retrasado la edad de aparición de los síntomas, que comienzan con la introducción de frutas, zumos de frutas, verduras y productos lácteos azucarados con sacarosa. Estos signos, aunque no específicos, deben hacer que se prohíba de entrada todo aporte de fructosa al paciente. La hepatomegalia asociada a los signos digestivos y a las hipoglucemias orienta el diagnóstico. Los episodios de hipoglucemia, un estado de shock brusco, las sobreinfecciones frecuentes y la constitución progresiva de insuficiencias hepática y renal pueden amenazar la vida del niño. Existen formas más subagudas o incluso más crónicas.

El tratamiento se basa en la exclusión completa y definitiva, de por vida, de la fructosa en la alimentación.

■ Conclusión

La mayoría de causas de hipoglucemia son fáciles de diagnosticar. La orientación diagnóstica depende de algunos parámetros, esencialmente clínicos, y de pruebas sencillas. La historia y las características clínicas resultan primordiales.

“ Puntos esenciales

Las hipoglucemias se definen a partir de una glucemia venosa inferior a 3 mmol/l en un recién nacido eutrófico o un lactante. Nunca deben considerarse triviales y siempre hay que buscar su causa.

El tiempo de ayuno con relación a la hipoglucemia y las extracciones durante la hipoglucemia (orina, plasma, suero) permiten el diagnóstico en más de un 90% de los casos.



■ Bibliografía

- [1] Cornblath M, Schwartz R, Aynsley-Green A, Lloyd JK. Hypoglycemia in infancy: the need for a rational definition. *Pediatrics* 1990;**85**:834-7.
- [2] Pagliara AS, Karl IE, Haymond M, Kipnis DM. Hypoglycemia in infancy and childhood. *J Pediatr* 1973;**82**:365-79.

- [3] Van Den Berghe G. Role of the liver in metabolic homeostasis: implications for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 1991;**14**: 407-35.
- [4] Volpe JJ. Hypoglycemia and brain injury. In: Volpe JJ, editor. *Neurology of the newborn*. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 467-89.
- [5] de Lonlay-Debeney P, Poggi-Travert F, Fournet JC, Sempoux C, Vici CD, Brunelle F, et al. Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med* 1999;**340**:1169-75.
- [6] Leibowitz G, Glaser B, Higazi AA, Salameh M, Cerasi E, Landau H. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (nesidioblastosis) in clinical remission: high incidence of diabetes mellitus and persistent beta-cell dysfunction at long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**:386-92.
- [7] Lei KJ, Shelly LL, Pan CJ, Sidbury JB, Chou JY. Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type Ia. *Science* 1993;**262**:580-3.
- [8] Gitzelmann R, Spycher MA, Feil G, Müller J, Seilnacht B, Stahl M, et al. Liver glycogen synthase deficiency: a rarely diagnosed entity. *Eur J Pediatr* 1996;**155**:561-7.
- [9] Ruderman NB, Aoki TT. Gluconeogenesis and its disorders in man. In: Hanson RW, Mehlman MA, editors. *Gluconeogenesis, its regulation in mammalian species*. New York: John Wiley and Sons; 1976 p. 575-32.
- [10] Saudubray JM, Martin D, de Lonlay P, Touati G, Poggi-Travert F, Bonnet D, et al. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. *J Inherit Metab Dis* 1999;**22**:488-502.
- [11] Vianey-Liaud C, Divry P, Gregersen N, Mathieu M. The inborn errors of mitochondrial fatty acid oxidation. *J Inherit Metab Dis* 1987;**10**(suppl1):159-200.
- [12] Thompson GN, Hsu BY, Pitt JJ, Treacy E, Stanley CA. Fasting hypoketotic coma in a child with deficiency of mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase. *N Engl J Med* 1997;**337**: 1203-7.
- [13] Niezen-Koning KE, Wanders RJ, Ruiter JP, Ijlst L, Visser G, Reitsma-Bierens WC, et al. Succinyl-CoA: acetoacetate transferase deficiency: identification of a new patient with a neonatal onset and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1997;**156**:870-3.
- [14] Saudubray JM, Specola N, Middleton B, Lombes A, Bonnefont JP, Jakobs C, et al. Hyperketotic states due to inherited defects of ketolysis. *Enzyme* 1987;**38**:80-90.
- [15] Jaquet D, Touati G, Rigal O, Czernichow P. Exploration of glucose homeostasis during fasting in growth-hormone-deficient children. *Acta Paediatr* 1998;**87**:505-10.
- [16] Lovinger RD, Kaplan SL, Grumbach MM. Congenital hypopituitarism associated with neonatal hypoglycemia and microphallus: four cases secondary to hypothalamic hormone deficiencies. *J Pediatr* 1975;**87**(6Pt2):1171-81.
- [17] De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycemia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991;**325**:703-9.
- [18] Santer R, Schneppenheimer R, Dombrowski A, Götze H, Steinmann B, Schaub J. Mutations in GLUT2, the gene for the liver-type glucose transporter, in patients with Fanconi-Bickel syndrome. *Nat Genet* 1997;**17**:324-6.
- [19] Millington DS, Terada N. The role of tandem mass spectrometry in the diagnosis of fatty acid oxidation disorders. Progress in Clinical and Biological Research. New developments in fatty acid oxidation. In: *Progress in clinical and biological research*. New-York: John Wiley-Liss; 1992. p. 339-54.
- [20] Nada MA, Rhead WJ, Sprecher H, Schulz H, Roe CR. Evidence for intermediate channeling in mitochondrial beta-oxidation. *J Biol Chem* 1995;**270**:530-5.
- [21] Brasel JA, Wright JC, Wilkins L, Blizzard RM. An evaluation of seventy-five patients with hypopituitarism beginning in childhood. *Am J Med* 1965;**38**:484-8.
- [22] Goodman HM. Multiple effects of growth hormone on lipolysis. *Endocrinology* 1968;**83**:300-8.
- [23] Davidson MB. Effect of growth hormone administration to hypophysectomized rats on muscle lipid metabolism. *Metabolism* 1979;**28**:729-34.
- [24] Bougneres PF, Artavia-Loria E, Ferre P, Chaussain JL, Job JC. Effects of hypopituitarism and growth hormone replacement therapy on the production and utilization of glucose in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;**61**:1152-7.
- [25] Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sönksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989;**321**:1793-803.
- [26] Polak M, Scharfmann R, Ban E, Haour F, Postel-Vinay MC, Czernichow P. Demonstration of lactogenic receptors in rat endocrine pancreases by quantitative autoradiography. *Diabetes* 1990;**39**:1045-9.
- [27] Pierluissi J, Campbell J. Metasomatotropic diabetes and its induction: basal insulin secretion and insulin release responses to glucose, glucagon, arginine and meals. *Diabetologia* 1980;**18**:223-8.
- [28] Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Effects of growth hormone on insulin action in man. Mechanisms of insulin resistance, impaired suppression of glucose production, and impaired stimulation of glucose utilization. *Diabetes* 1982;**31**(8Pt1):663-9.
- [29] Roth J, Glick SM, Yalow RS, Bersons A. Hypoglycemia: a potent stimulus to secretion of growth hormone. *Science* 1963;**140**:987-8.
- [30] Aynsley-Green A, McGann A, Deshpande S. Control of intermediary metabolism in childhood with special reference to hypoglycemia and growth hormone. *Acta Paediatr Scand* 1991;**377**:43-52.

P. de Lonlay (pascale.delonlay@nck.aphp.fr).

J.-B. Arnoux.

Unité de métabolisme, Centre de référence des maladies métaboliques de l'enfant et de l'adulte, Hôpital Necker-Enfants malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France.

Service d'endocrinologie pédiatrique, INSERM U845, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

M. Polak, Professeur des Universités, praticien hospitalier, responsable médical.

Service d'endocrinologie pédiatrique, INSERM U845, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

V. Valayannopoulos.

Unité de métabolisme, Centre de référence des maladies métaboliques de l'enfant et de l'adulte, Hôpital Necker-Enfants malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France.

Cualquier referencia a este artículo debe incluir la mención del artículo original: de Lonlay P., Arnoux J.-B., Polak M., Valayannopoulos V. Hypoglycémie de l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-059-F-10, 2010.

Disponible en www.em-consulte.com/es



Algoritmos



Ilustraciones complementarias



Videos / Animaciones



Aspectos legales



Información al paciente



Informaciones complementarias



Autoevaluación



Caso clínico