

# HIPOGLICEMIA HIPERINSULINÉMICA NEONATAL TRANSITORIA: A PROPÓSITO DE UN CASO

*Maricelia Fernández, Gerardo Rojas, Marly Vielma, Yajaira Briceño, Mariela Paoli.*

Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de los Andes. Mérida, Venezuela.

## RESUMEN

**Objetivo:** Presentar el caso de una recién nacida (RN) portadora de Hipoglicemia Hiperinsulinémica transitoria, patología de etiología variable, cuya incidencia es de 1/40.000 nacidos vivos. Se hace una revisión de la literatura. **Caso Clínico:** RN femenina a término, pequeña para la edad gestacional, de 2 días de vida, quien presenta movimientos tónico-clónicos generalizados, succión débil, e hipotonía, refractarios a tratamiento. Madre no diabética. Al examen físico: Peso: 2.100 gr, talla: 48 cms. Piel con leve tinte ictérico. Hipoactiva, con llanto agudo. Laboratorio: Glicemia central 7 mg/dL y capilar: 13 mg/dL, Insulina 30,8 mU/mL, Cortisol 5,68 µg/dL, Hormona de Crecimiento 25,8 ng/mL. Perfil tiroideo, gasometría y hemograma normal, bilirrubina elevada. Recibe aporte de dextrosa a razón de 8 mg/kg/min más un bolus de dexametasona (0,6 mg/stat). A las 12 horas de su ingreso y luego de iniciar la primera dosis de hidrocortisona (5 mg/kg/día) presentó: Glicemia basal 13 mg/dL, Insulina basal 16,8 mU/mL, Triglicéridos: 160 mg/dL, Colesterol 87 mg/dL, C-HDL 39 mg/dL. Estuvo hospitalizada durante 2 semanas con aporte continuo de dextrosa a razón de 9 mg/kg/min e hidrocortisona; evoluciona satisfactoriamente, con disminución progresiva de la necesidad de aporte de glucosa y de esteroides. Se egresa con glicemia de 50 mg/dL e insulina de 3 µU/mL.

**Conclusión:** La hipoglicemia transitoria es frecuente en los primeros 5-7 días de vida. Se debe pensar en hipoglicemia hiperinsulinémica cuando los niveles de insulina son inapropiadamente elevados en estados de hipoglicemia, los requerimientos de glucosa son mayores de 6-8 mg/kg/min y el amonio está ligeramente elevado. Es prioritario tratar adecuadamente la hipoglicemia para prevenir secuelas neurológicas. Los casos transitorios en su mayoría son de resolución espontánea.

**Palabras Clave:** Neonato, Hipoglicemia hiperinsulinémica.

## ABSTRACT

**Objective:** To report the case of a female newborn with transient hyperinsulinemic hypoglycemia which is a condition with several causes and an incidence of 1 in 40000 born alive babies. A review of the medical literature is done.

**Clinical Case:** A female newborn from a complete pregnancy, with small size for her gestational age, presented at the age of two days with generalized tonic clonic movements, weak sucking and hypotonia that did not respond to medical treatment. Her mother was not diabetic. Physical Exam: Weight 2100 g, Height 48cm. There was a slight jaundiced color in the skin. She was hypoactive with an acute cry. Laboratory: Glycemia: 7 mg/dL. Capillary blood glucose: 13 mg/dL. Serum insulin levels: 30.8 mU/mL, Cortisol: 5.68ug/dL, Human growth Hormone: 25.8 ng/mL. Thyroid function tests, complete blood count and arterial blood gases were normal. Serum bilirubin high. She received intravenous glucose at a rate of 8 mg/kg/min and Dexamethasone 0.6 mg in I.V. bolus. Twelve hours after her admission with a treatment with hydrocortisone, 5 mg/Kg/day, her blood glucose was 13 mg/dL, her serum insulin 16.8 mU/mL, triglycerides 160 mg/dL, Total cholesterol 87 mg/dL, C-HDL 39 mg/dL. She remained in the hospital for two weeks receiving an intravenous infusion of glucose (9 mg/kg/min) and hydrocortisone. The baby had a satisfactory evolution with a gradual lowering of her glucose needs as well as of glucocorticoids. She was discharged with a blood glucose level of 50 mg/dL and her insulin level was 3 mU/mL.

**Conclusion:** Transient hypoglycemia is a frequent finding in babies at an age of 5-7 days. The diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia should be thought when insulin levels are inappropriately elevated in states of hypoglycemia, the glucose requirements are higher than 6-8 mg/kg /min and the ammonia is slightly high. To prevent neurologic sequelae, the priority is to treat the hypoglycemia adequately. The majority of the transient cases are of spontaneous resolution.

**Key words:** Neonate, Hypoglycemia, Hyperinsulinemia.

---

Artículo recibido en: Enero 2009. Aceptado para publicación en: Abril 2009.

Dirigir correspondencia a: Dra. Mariela Paoli. paolimariela@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

Tras el nacimiento, el neonato debe iniciar su producción endógena de glucosa con sólo un aporte intermitente de glucosa exógena. Probablemente porque su cerebro es grande en relación con el peso corporal, la tasa de utilización de glucosa de los niños es tres veces mayor que la de los adultos cuando se expresa en unidad de peso corporal; por lo que es necesaria una producción de glucosa relativamente alta<sup>1</sup>. Se deben mantener niveles de glucosa mayores de 36- 40 mg/dL durante las primeras 24 horas y mayores de 50 mg/dL después de 24 horas; niveles inferiores a estos se considera hipoglicemia. Sus síntomas clínicos son letargia, apatía, flacidez, apnea, llanto débil, temblor, irritabilidad, palidez, cianosis, convulsiones y coma<sup>2,3</sup>.

La hipoglicemia hiperinsulinémica está caracterizada por la secreción de insulina desregulada de la célula beta-pancreática en relación con la concentración de glucosa en sangre. Puede ser neonatal transitoria o persistente<sup>3,4</sup>. La hipoglicemia transitoria se produce en los primeros 5-7 días de vida, se puede originar por una producción disminuida de glucosa. Sus factores predisponentes son una glucogénesis limitada (prematurez, pequeño para edad gestacional, estrés neonatal) y/o una utilización aumentada de glucosa en hiperinsulinemias (hijo de madre diabética, nesidioblastosis, síndrome de Beckwith-Wiedemann). También se ha descrito la mutación del gen que codifica el factor 4á de transcripción hepática nuclear (HNF4A)<sup>2,4,5</sup>. Los casos transitorios en su mayoría son de resolución espontánea. Es prioritario tratar adecuadamente la hipoglicemia para prevenir secuelas neurológicas, ya sea con bolus de dextrosa vía endovenosa, aporte continuo de dextrosa de mantenimiento y en caso de ser necesario suministrar hidrocortisona vía endovenosa<sup>2,4,5,6</sup>.

## CASO CLÍNICO

Recién nacida (RN) femenina a término, pequeña para la edad gestacional, de 2 días de vida, quien es referida al Hospital Universitario de los Andes por presentar, en las primeras 24 horas de vida, movimientos tónico-clónicos generalizados, succión débil e hipotonía, refractarios a tratamiento. Madre no diabética y niega otras patologías de importancia. Al examen físico: Peso: 2.100 g, talla: 48 cm. Piel con leve

tinte icterico (fig. 1). Hipoactiva, con llanto agudo. Laboratorio: Glicemia central 7 mg/dL y capilar: 13 mg/dL, Insulina 30.8 mU/mL, Cortisol 5.68 µg/dL, Hormona de Crecimiento (GH) 25.8 ng/mL. Perfil tiroideo T4L 1,12 ng/dL TSH 1,28 µU/mL. Gases arteriales Ph 7.42, PCO2 28.9, PO2 85.4 HCO3 19.1 ExB -3.1 SATO2 96.8%. Hemograma: Leuc 12.8 x10<sup>3</sup> mm<sup>3</sup>, Hb 18.1 g%, Plaqt 142.000 mm<sup>3</sup>, Neutr 54% Linf 27.5%, Eos 1.2%. Bilirrubina (Bi) Total 12.88 mg%, Bi Directa 0.3mg%, Bi Indirecta 12.57 mg%. Recibe aporte de dextrosa a razón de 8 mg/kg/min más un bolus de dexametasona (0,6 mg/stat). A las 12 horas de su ingreso y luego de iniciar la primera dosis de hidrocortisona (5 mg/kg/día) presentó: Glicemia basal 13 mg/dL, Insulina basal 16,8 mU/mL, Triglicéridos: 160 mg/dL, Colesterol 87 mg/dL, C-HDL 39 mg/dL. Estuvo hospitalizada durante 2 semanas con aporte continuo de dextrosa a 9 mg/kg/min e hidrocortisona; evoluciona satisfactoriamente, con disminución progresiva de la necesidad de aporte de glucosa y de esteroides, con adecuada tolerancia oral, y neurológicamente activa. Se egresa con glicemia de 50 mg/dL e insulina de 3 mU/mL. Posteriormente se continuará el control metabólico por la consulta especializada de endocrinología de este centro hospitalario.



Fig. 1. Recién nacida femenina, con leve tinte icterico.

## DISCUSIÓN

La hipoglicemia es el desorden metabólico más común en el período neonatal, con consecuencias potencialmente devastadoras por el posible daño neurológico si no es reconocida y tratada

con rapidez. Es importante adelantarse a la aparición del problema y debe evaluarse a todos los recién nacidos con riesgo a desarrollarla (prematuro, pequeño para edad gestacional, etc)<sup>2,3,7,8</sup>. -En estos pacientes, los depósitos de glucógeno son limitados y la alimentación es intermitente cada 4-6 horas inmediatas al nacimiento. El RN depende principalmente de la gluconeogénesis, por lo tanto resultan esenciales las señales glucorreguladoras adecuadas (principalmente descenso de insulina, aumento de glucagon, adrenalina, y el de otras hormonas contrarreguladoras), la integridad estructural y enzimática del hígado y riñones y la disponibilidad de suficientes precursores de la gluconeogénesis<sup>1-3,5</sup>.

La hipoglicemia neonatal puede ser transitoria o persistente. Entre las causas más frecuentes están la hiperinsulinemia, el déficit de hormonas contrarreguladoras, los errores innatos del metabolismo, el panhipopituitarismo, entre otras. De éstas, la hiperinsulinemia congénita representa el 50% de todas las causas, su inicio es a partir del 5-7º día, se debe pensar en esta causa cuando los niveles de insulina son inapropiadamente elevados en estados de hipoglicemia, los requerimientos de glucosa son mayores de 6-8mg/kg/min y el amonio está ligeramente elevado, como fue evidente en el caso que se presenta. A diferencia de la transitoria, la persistente no remite espontáneamente a los pocos días y requiere tratamiento que varía de acuerdo a la causa (diazóxido, cirugía, octreótide, glucagon, nifedipina, etc)<sup>5,6,7</sup>.

El Panhipopituitarismo se produce en las primeras horas de vida, a veces se etiqueta como hipoglicemia transitoria y el diagnóstico se hace tardíamente; los pacientes cursan con cetonuria, no responden al glucagon por tener bajos los depósitos de glucógeno, la clave para el diagnóstico son los niveles de hormona de crecimiento (GH) y de cortisol disminuídos en el momento de la hipoglicemia<sup>2,8,9</sup>.

Otras causas endocrinas de hipoglicemia son la insuficiencia corticosuprarrenal primaria, el hipotiroidismo, el déficit de glucagon, etc. En la hipoglicemia neonatal hiperinsulinémica es necesario descartar que el RN sea hijo de madre diabética debido a que la hiperglicemia materna ocasiona en el feto una hiperplasia de los islotes pancreáticos y por lo tanto hiperinsulinemia, que tras el parto persiste transitoriamente acompañado del cese del aporte mater-

no de glucosa, lo que ocasiona hipoglicemia. También es necesario descartar el síndrome de Beckwith-Wiedemann, en estos pacientes, el fenotipo es característico (macrogllosia, onfalocèle, visceromegalia, grande para edad gestacional), la hipoglicemia post-exanguinotransfusión por estímulo de secreción de insulina durante el procedimiento; por fármacos maternos como sulfonilureas, beta-adrenérgicos, etc<sup>1,3,6,7</sup>. También se deben tomar en cuenta enfermedades críticas (sepsis, insuficiencia cardíaca, etc), tumores de células beta pancreática, eritroblastosis fetal, entre otros, como causa de hipoglicemia<sup>1,2,3</sup>. En nuestro caso se descartaron estas causas de hiperinsulinismo, por lo que se cree que hubo un trastorno en las señales glucorreguladoras para la disminución de insulina, probablemente por haber sido pequeña e inmadura para la edad gestacional; con el tiempo, espontáneamente se normalizaron los niveles de insulina.

Es importante destacar que se deben tomar muestras de sangre y orina durante la hipoglicemia para estudio de los parámetros: 1) en sangre: glucosa, equilibrio ácido-base, electrolitos sodio, potasio, cloro, lactato, piruvato, cuerpos cetónicos, ácidos grasos libres, insulina, péptido C, GH, cortisol; 2) en orina: cetonas, sustancias reductoras y ácidos orgánicos. Los estudios de imágenes (FL-Dopa Positron Emission Tomography) son útiles en casos de hipoglicemia persistente para descartar nesidioblastosis<sup>2,5,10</sup>.

El objetivo del tratamiento es mantener la normoglicemia, para prevenir el daño neurológico. Los aportes de glucosa deben ser continuos (alimentación enteral continua añadiendo carbohidratos de absorción lenta o intravenosa), y añadir fármacos necesarios de forma secuencial<sup>2,9</sup>. En nuestro caso fue necesario un aporte continuo de dextrosa a 9 mg/kg/min e hidrocortisona para mantener más o menos aceptables los niveles de glucosa. El aporte calórico debe ser un 15-25 % superior al habitual con el fin de asegurar un anabolismo positivo, y los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas deben contribuir al total de calorías en una proporción lo más aproximada a lo normal; excepto en la dieta cetogénica para los defectos de GLUT1, y en el tratamiento dietético de las deficiencias de b-oxidación de cadena larga en las que estas proporciones deben ser modificadas. Si la terapia médica no permite un control se-

guro de las glicemias, el siguiente paso es la cirugía pancreática aplicable en los casos persistentes de hipoglicemias (principalmente por nesidioblastosis) donde es imperativo realizar identificación preoperatoria de formas focales para pancreatometomía selectiva donde el pronóstico y manejo es totalmente diferente que en los casos difusos. El tratamiento a largo plazo depende de la etiología de la hipoglicemia. Los casos de hipoglicemias transitorias en su mayoría son de resolución espontánea<sup>4,5,8,10</sup>.

## CONCLUSIÓN

Las características del metabolismo intermedio del RN, y las necesidades de glucosa relativamente más elevadas en esta época de la vida hacen de la hipoglicemia el trastorno congénito del metabolismo más frecuente en el neonato<sup>1</sup>. Debido a la etiología variada de las hipoglicemias neonatales, se debe establecer un protocolo de estudio tanto clínico como paraclínico, para poder ofrecer un tratamiento preciso al neonato<sup>2,5,9</sup>. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado en cada caso, son capaces de asegurar la integridad anatómica y funcional de los niños afectados<sup>9</sup>. De igual manera, se recomienda un seguimiento a largo plazo y especializado tanto en los casos transitorios como en los persistentes, para así evaluar la aparición de otras endocrinopatías de presentación tardía y aquellas otras secundarias al tratamiento<sup>2,5,9</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Losek J. Hypoglycemia and the ABC's (sugar) of pediatric resuscitation. *Ann Emerg Med* 2.000; 35: 43- 46.

2. Barreiro J, Cabanas P, Fernández-Marmiesse A, Castro L., Fernández J, Pombo M. Hipoglicemia neonatal. *An Pediatr (Barc)* 2.007; 66: 38- 45.
3. Cornblath M, Hawdon J, Williams A, Aynsley A, Ward M, Schwartz R. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatric* 2.000; 105: 1141-1145.
4. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigne C, Barbier V. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2.001; 107: 476- 479.
5. Hussain K. Diagnosis and Management of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy. *Horm Res* 2.008; 69: 2- 13.
6. Collins J, Leonard J, Teale D, Marks V, Williams D, Kennedy C, Hall M. Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia in small for dates babies. *Arch Dis Child* 1.990; 65: 1118- 1120.
7. Hussain K, Cosgrove K, Shepherd R, Luharia A, Smith V, Kassem S, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann syndrome due to defects in the function of pancreatic  $\beta$ -cell adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *J Clin Endocrinol Metab* 2.005; 90: 4376- 4382.
8. Sperling M, Menon R. Differential diagnosis and management of neonatal hypoglycaemia. *Pediatr Clin N Am* 2.004; 51: 703- 723.
9. Borrás M, López J. Diagnóstico diferencial de la hipoglicemia en el niño. *Endocrinol Nutr* 2.006; 53: 493- 509.
10. Hussain K, Aynsley A. Management of hyperinsulinism in infancy and childhood. *Ann Med* 2.000; 32: 544- 551.