

I. Definición:

Existe consenso en que un valor \leq a 47 mgr/dl se considera hipoglicemia neonatal independiente de la presencia o no de síntomas.

- Hipoglicemia leve: 40-47 mgr/dl
- Hipoglicemia moderada: 20-40 mgr/dl
- Hipoglicemia severa: $<$ 20 mgr/dl

II. Epidemiología y fisiopatología:

- Ocurre hasta en el 10% de los RN sanos de término, especialmente en las primeras 24 a 48 horas.
- La mayor importancia está dado por ser una causa prevenible de daño neurológico y de severas secuelas del SNC.
- El valor mencionado como diagnóstico de hipoglicemia, fue determinado bajo el supuesto que se produzca una injuria neurológica irreparable con glicemias menores a 47 mgr/dl, en base al estudio del año 1988 por Lucas y colaboradores. Sin embargo, este estudio mostró posteriormente numerosos “byass”. Así, un estudio prospectivo inglés en el año 1990, no demostró correlación entre valores menores de 47 mgr/dl y peor outcome neurológico luego de 15 años de seguimiento. Aún así, se siguen manteniendo dichos valores de corte.
- Por otra parte, concentraciones bajas de glucosa se observan frecuentemente en recién nacidos (RN) sanos durante el período neonatal temprano (primeras 24-48 horas), por lo que hoy se aceptan estas glicemias “bajas”, como un reflejo de procesos fisiológicos normales del RN denominándola “*hipoglicemia transicional*”, planteándose actualmente una definición más operacional, más correcta y aceptada de hipoglicemia, que sería: “*un nivel persistentemente bajo de glucosa, medido a través de un sistema fiable, en un RN de riesgo de maladaptación metabólica postnatal asintomático o un solo nivel bajo de glicemia en un RN sintomático*”, que considera la homeostasis en el periodo neonatal.

Homeostasis de la glucosa durante el período fetal y transición Neonatal:

- Luego del parto, ocurre un cese abrupto del aporte de glucosa que sigue al clampeo del cordón umbilical, lo que genera una rápida caída de la glicemia durante las primeras 4-6 horas hasta valores similares a los maternos de 45 mgr/dl pero que podrían llegar hasta niveles tan bajos de 20-25 mgr/dl en la primera hora de vida para posteriormente elevarse en forma gradual.

Una homeostasis efectiva durante la transición depende de varios factores incluyendo:

- un adecuado sistema enzimático glucogenolítico
 - depósitos adecuados de glicógeno
 - enzimas gluconeogénicas funcionantes
 - un aporte adecuado de sustratos
 - de la producción de hormonas reguladoras de glucosa, incluyendo insulina y glucagón.
 - Cambio en el sustrato de mayor aporte energético, de glucosa a grasa desde el tejido adiposo y de alimentaciones lácteas frecuentes.
- Una alteración en cualquiera de estos factores puede conducir a una baja significativa en la glicemia del neonato. Frente a esta caída, hay un aumento compensatorio del flujo sanguíneo cerebral para mantener los niveles de glucosa normales a este nivel. De no ser suficiente, se inicia la utilización de compuestos metabólicos alternativos como el lactato proveniente de la astrogli neuronal.
 - Una hipoglicemia prolongada y severa puede manifestarse con convulsiones y compromiso neurológico a largo plazo, aunque aún no está claro el valor y la duración de una hipoglicemia para observar dichos eventos.

III. Causas de Hipoglicemia Neonatal:

Mecanismo Fisiológico	Trastorno
Bajas reservas de glicógeno o bajas fuentes de sustratos para gluconeogénesis	Prematuridad
	PEG
	RCIU
	Stress perinatal (sepsis, asfixia)
	Poliglobulia
Hiperinsulinismo	Hijo madre diabética
	Síndrome Beckwith-Wiedemann
	Síndrome Soto
	Hiperinsulinismo congénito
Déficit Hormona crecimiento	Síndrome Turner mosaico
	Síndrome de Costello
	Hipopituitarismo
Deficit Cortisol	Síndrome de Costello
	Hipopituitarismo
	Hiperplasia suprarrenal congénita
Errores innatos del Metabolismo:	
Anormalidades aminoacídicas	Enfermedad de Maple
Glicógeno	Enfermedades depósito hepático glicogénico
Glucosa	Intolerancia hereditaria a la glucosa
Ácidos grasos	Galactosemia
	Deficiencia Acyl-coenzima A
	Deficiencia palmitoyltransferasa carnitina

IV. Clasificación: según su duración:

- 1) Hipoglicemia Transitoria (días): responde rápido a tratamiento con cargas de glucosa (CG) < 12 mg/kg/min y por menos de 7 días.
 - a. RN prematuros o Pequeños para la edad gestacional: generalmente refleja una inmadurez en los mecanismos reguladores de la glucosa que involucran la disponibilidad de sustratos para mantener una adecuada producción.
 - b. Stress periparto: depleción de glicógeno
 - c. Hiperinsulinismo: Hijo madre diabética
 - d. Consumo aumentado de glucosa: Asfixia, cardiopatía de bajo flujo

- 2) Hipoglicemia Persistente (semanas): cursan con niveles inadecuadamente altos de insulina, pero < 20 uU/ml. Requiere CG > 12 mgr/kg/min o administración continua por más de 7 días.
 - a. Hipopituitarismo: deficiencia de hormonas de contrarregulación: cortisol y/u hormona de crecimiento. Hipoglicemia puede ser el síntoma de presentación en el neonato. Se puede sospechar hipopituitarismo frente a microcefalia, colestasia con malformaciones de línea media ej : displasia septo-óptica. Alteración en la función de hormonas reguladoras también se puede observar en la hiperplasia suprarrenal congénita, defectos en los receptores de ACTH, deficiencia de glucagón, deficiencia de catecolaminas. (raras)
 - b. Errores congénitos del metabolismo: muchos de ellos no se manifiestan durante el período neonatal ya que requieren varias horas de ayuno para expresar el defecto y generalmente el neonato se alimenta frecuentemente.
 - i. Deficiencia glucosa-6-fosfatasa: hepatomegalia + hipoglicemia + Hipertrigliceridemia
 - ii. Deficiencia fructosa-1,6-difosfatasa
 - iii. Galactosemia: ictericia + hepatomegalia
 - iv. Intolerancia hereditaria a la fructosa
 - v. Defectos en la oxidación de ácidos grasos
 - c. Hiperinsulinismo congénito: causa más frecuente de hiperinsulinismo persistente
 - d. Otros

Según Etiopatogenia:

1. Hipoglicemia determinada por hiperinsulinismo neonatal:
 - Hijo de madre diabética
 - Eritroblastosis fetal
 - uso prenatal de beta agonistas y diuréticos tiazídicos
 - catéter umbilical arterial en salida de tronco celíaco
 - Síndrome de Beckwith-Wiedemann
 - Síndrome de Sotos
 - Hiperinsulinismos congénito persistente

2. Hipoglicemia determinada por insuficiencia de hormonas contrarreguladoras de insulina:
 - Insuficiencia suprarrenal
 - Hipotiroidismo
 - Déficit de hormona de crecimiento
 - Panhipopituitarismo
 - Déficit de glucagón
3. Hipoglicemia determinada por falta de depósitos movilizables o alteración enzimática que impide su movilización:
 - RCIU
 - Prematurez
 - ayuno prolongado
 - consumo de etanol materno
 - glicogenosis
 - alteraciones de la oxidación de ácidos grasos
 - alteración del metabolismo de hidratos de carbono
 - alteración del metabolismo de aminoácidos
4. Aumento de la extracción periférica o aumentos de la utilización celular:
 - poliglobulia
 - cardiopatía congénita de bajo flujo
 - asfixia e hipoxia
 - sepsis
 - hipotermia

En general la signología es vaga e inespecífica, tales como:

- Cianosis perioral
- Apnea
- Distres Respiratorio
- Rechazo alimentario
- Alteración de la termorregulación
- Quejido
- Movimientos oculares rotatorios
- Hipotonía o letargia
- Mioclonías
- Somnolencia
- taquicardia
- Convulsiones (en general se puede observar en hipoglicemias mantenidas y con valores bajos, más comunmente si está < 20 mgr/dl).

Clásicamente, se atribuyen los signos a una hipoglicemia cuando se cumplen los criterios de la tríada de Whipple:

- 1) Nivel bajo de glucosa en plasma confirmado
- 2) Signos compatibles con hipoglicemia
- 3) Resolución de los signos al corregir los valores de glucosa en sangre a rangos normales.

Screening: se debe realizar tamizaje a los siguientes grupos de riesgo:

- El objetivo es tener niveles de glucosa $> 0 = a 45$ mgr/dl
- Se debe realizar screening entre la primera y segunda hora de vida (o antes si se presentan signos) a los siguientes grupos de riesgo o bajo ciertas circunstancias:
 - o RN pequeños o grandes para la edad gestacional
 - o Hijo de madre diabética
 - o Pre-términos tardíos
 - o RN sintomático compatible con hipoglicemia
 - o Asfixia perinatal

V. Tratamiento y Manejo: Si valores de glicemia < 25 mgr/dl con o sin síntomas, se hospitaliza y se indicará un bolo de SG10% 2 cc/Kg y tomar una muestra de sangre central para confirmar valor en plasma (antes de aportar el bolo). Posteriormente iniciar una infusión continua de glucosa calculando una carga entre 5-8 mgr/Kg/min. Controlar en 60 minutos. Aumentar la CG si los controles persisten con glicemias $< a 50$ mgr/dl durante las primeras 48 horas de vida o < 60 luego de las 48 horas de vida. Si requiere bolos repetidos de SG10%, tomar muestra crítica para hipoglicemia.

- Una vez estabilizado, reducir la CG en 1-2 mgr/kg/min cada 12 horas, con control periódico y aumento progresivo de la alimentación.

- **Valores de glicemia 25-35 mgr/dl:** en el contexto de un recién nacido, las primeras horas de vida:

- Continuar con alimentación al pecho y ofrecer fórmula (10 ml x kilo aprox) para recontrolar en 2 horas preprandial. Mantener alimentaciones al pecho frecuente (cada 2-3 horas) y recontrolar dextro pre prandial cada 6 horas, pudiendo espaciar controles si se normaliza a cada 12 hrs durante las primeras 24 horas. Si valores de control van en descenso, se debe instalar una vía venosa para aporte de carga de glucosa adecuada.

- Valores $> a 35$ mgr/dl y < 47 mgr/dl:

- Continuar con alimentación al pecho y ofrecer fórmula (10 ml x kilo aprox) para recontrolar en 2 hrs preprandial. Si valores van en aumento, controlar preprandial cada 3 hrs hasta normalizar. Si valores están en descenso, se debe instalar de inmediato una vía venosa para aporte de carga de glucosa adecuada.

En este caso y en el anterior, se considerará el uso de bolo de glucosa de 2 ml x kilo (SG 10%) sólo si presenta convulsiones, debido a que la otra signología descrita es inespecífica y los bolos en pacientes que no lo requieren según valores de glicemia, podrían provocar una hipoglicemia de rebote.

Los niños PEG deben ser alimentados cada 2 o 3 horas chequeando sus niveles de glicemia por al menos 24 horas.

- El RN hospitalizado y con hipoglicemia persistente cuya causa no sea evidente, debe tener una prueba de tolerancia al ayuno, de 4 a 6 horas, con medición seriada de glicemia. Si está $< de 50$ mgr/dl deben medirse cuerpos cetónicos en plasma, ácido láctico y debe considerarse la posibilidad de estudio hormonal: insulina, cortisol, hormona de crecimiento, hormonas tiroideas y ésteres de acilcarnitina y ácidos orgánicos en orina.

Guardar una “muestra crítica” en papel filtro y una de orina congelada.

RN en los que se debe excluir hipoglicemia persistente antes del alta:

1. Hipoglicemia severa (sintomática o que requirió tratamiento con SG ev)
2. Incapacidad persistente para mantener una glucosa preprandial > 50 mgr/dl por las primeras 48 horas de vida y > 60 mgr/dl luego de las primeras 48 horas de vida.
3. Historia familiar de alguna forma genética de hipoglicemia
4. Síndromes congénitos (ej Beckwith-Wiedemann), hallazgos físicos anormales (defectos línea media, microcéfalo)

VI. Pronóstico y conclusiones:

- En general, el pronóstico es favorable. A la fecha, aún existe dudas sobre el cuando tratar un determinado valor de hipoglicemia, buscando evitar el sobretratamiento. Esta es una guía clínica, que pretende un manejo criterioso, el cual será modificado según cambios en la literatura.

- El pronóstico cambia en hipoglicemias sintomáticas, en presencia de convulsiones y de factores asociados como asfixia e infección. Estudios de RNM muestran cambios atroficos en corteza cerebral y en sustancia blanca especialmente en lóbulos parieto-occipitales. Clínicamente se puede expresar como discapacidad cognitiva, epilepsia y alteraciones visuales.

-Un criterio para el alta de los pacientes tratados por hipoglicemia sintomática o asintomática con bolos de glucosa endovenosa, es lograr mantener dextros > 60 mgr/dl en controles preprandiales sucesivos.

- A pesar de que se usan habitualmente “cintas reactivas” para control de glicemia, se sabe que estas cintas proveen resultados poco confiables y que su variación es aún mayor a concentraciones bajas de glucosa. Es recomendable frente a valores bajos moderados o severos, considerar la toma de glucosa central para confirmar resultados y guiar el estudio y manejo del paciente.

Bibliografía:

1. Win Tin. “Defining neonatal hypoglycaemia: A continuing debate”, *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 19 (2014) 27-32.
2. Mark A. Sperling, MD “Differential diagnosis and management of neonatal hypoglycemia”, *Pediatr Clin N Am* 51 (2004) 703-723.
3. David H. Adamkin. “Clinical Report - Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants”, *Pediatrics* Volume 127, Number 3, March 2011
4. A.F. Williams “Neonatal Hypoglycaemia: Clinical and legal aspects”.. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* (2005) 10, 363-368
5. “. Alecia Thompson-Branch and Thomas Havranek. “Neonatal Hypoglycemia *Pediatrics* in Review 2017;38;147
6. Paul J. Rozance “Hypoglycemia in the Newborn”. *Pediatr Clin N Am* 66(2019) 333-342
7. David H. Adamkin. “Neonatal hypoglycemia”. *Seminars in fetal & Neonatal Medicine* 22 (2017) 36-41