



Nº 056 -2015-INSN-DG

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Lima, 30 de Enero del 2015

Visto el Expediente con Registro Nº 21517-2014 y el Memorando Nº 1841-DG-INSN-2014, de fecha 29 de Diciembre del año 2014; por el cual se hace llegar la Guía de Práctica Clínica de "Diagnóstico y Tratamiento de Hipoglicemia en Pediatría" por el Departamento de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Medicina del Niño y el Adolescente; y solicita la elaboración de la Resolución Directoral correspondiente;

CONSIDERANDO:

Que, la Ley Nº 26842 - Ley General de Salud, establece que la protección de la salud es de interés público y por tanto, es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, el Artículo 31º del Decreto Supremo Nº 013-2002-SA, Reglamento de la Ley Nº 27657 "Ley del Ministerio de Salud", establece como uno de los objetivos funcionales de los Institutos Especializados, lograr la eficacia, calidad y eficiencia en la prestación de servicios especializados de Salud;

Que, mediante la R.M. Nº 422-2005/MINSA fue aprobada la NTS Nº 027-MINSA/DGSP-V.01:"Norma Técnica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica", establece el marco normativo para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica en el Sector Salud;

Que, con Memorando Nº 2298-OGC-INSN-2014, la Directora de la Oficina de Gestión de la Calidad, hace llegar a la Dirección General del INSN la Guía de Práctica Clínica de "Diagnóstico y Tratamiento de Hipoglicemia en Pediatría" la cual ha sido elaborada por el Equipo Técnico Médico del Servicio de Endocrinología y cuenta con opinión favorable de la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Medicina del Niño y el Adolescente y de la Oficina de Gestión de la Calidad, para su opinión y aprobación con Resolución Directoral; y

Que, en uso de las atribuciones conferidas en el Manual de Organización y Funciones aprobada por Resolución Directoral Nº 041-DG-INSN-2011; y

Con la Visación de la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Medicina del Niño y el Adolescente, la Jefatura del Departamento de Investigación, Docencia y Atención en Medicina Pediátrica, la Oficina de Gestión de la Calidad y la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Salud del Niño;

De conformidad con lo dispuesto por las Resoluciones Ministeriales Nºs 167-2004 y 826-2005/MINSA y Leyes Nºs 26842 y 26657;

SE RESUELVE:

Artículo Primero.- Aprobar la Guía de Práctica Clínica de "Diagnóstico y Tratamiento de Hipoglicemia en Pediatría" que consta de 17 folios (XVII) del Departamento de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Medicina del Niño y el Adolescente, del Instituto Nacional de Salud del Niño; -----

Artículo Segundo.- La Guía aprobada será publicada en la página Web del Instituto Nacional de Salud del Niño.-----

Regístrese y Comuníquese.

MINISTERIO DE SALUD INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO Dra. E. Zúñiga Torres Gonzales DIRECTORA GENERAL C.M.P. 022452 - R.N.E. 011720 - 021395

EZTG/DF0/shy.





PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud del Niño

GUIA DE PRACTICA CLINICA

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE HIPOGLICEMIA EN PEDIATRIA

I. FINALIDAD

Elaborar de manera sistemática recomendaciones para los médicos pediatras, intensivistas, neonatólogos y endocrinólogos en la toma de decisiones informadas para la atención de los niños con hipoglucemia, seleccionando las opciones diagnósticas y terapéuticas más adecuadas.

II. OBJETIVOS

- Reconocer los factores de riesgo en la madre y niño para aplicar las medidas preventivas más adecuadas.
- Disminuir la variabilidad en la utilización de recursos en el manejo de la hipoglucemia.
- Disminuir la incertidumbre y dudas de diagnóstico y manejo en la práctica clínica.
- Desarrollar estándares de calidad asistencial.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Hospitales de nivel III-1 e Institutos especializados de nivel III-2 con servicios de Pediatría

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

Diagnóstico y tratamiento de hipoglucemia pediatría

4.1 NOMBRE Y CÓDIGO CIE-10: HIPOGLICEMIA (E16.1)

V. CONSIDERACIONES GENERALES:

5.1 DEFINICIÓN

De acuerdo a la definición operativa la hipoglucemia se define como aquella situación clínica en la cual los valores sanguíneos (sangre venosa) de glucosa son inferiores a 45 mg/dl en todas las edades incluidos la etapa neonatal. En la etapa neonatal hay autores que consideran hipoglucemia a valores menores de 47mg/dl y se considera que es normal hasta el mínimo de 30mg/dl en las primeras 2-4 horas de vida sin factores de riesgo. En realidad no se puede establecer una cifra de glucemia o duración de hipoglucemia que pueda predecir un daño neurológico posterior. Aunque se ha avanzado mucho en los últimos años en la comprensión de las causas y mecanismos del metabolismo de la glucosa alterada neonatal, las consecuencias a largo plazo y los valores umbral que pueden causar lesiones siguen siendo desconocidos.

5.2 ETIOLOGÍA

La etiología de la hipoglucemia es variada y se puede clasificar en dos grupos:

- Por incremento en la utilización de glucosa (asociadas a hiperinsulinismo)
- Por *inadecuado aporte de glucosa.*

MINISTERIO DE SALUD
 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
 CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado.

05 FEB. 2015

033E *Carmen E. Martínez E.*

Reg. N° Lic. CARMEN LUCIA MARTINEZ-ESPINOZA FEDATARIA

www.isn.gov.pe

Av. Brasil 600
 Breña, Lima, 5 Perú
 Central (511) 3300088
 Fax (511) 425 - 1840
 isn@isn.gov.pe





PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud del Niño

2. - Por su duración pueden ser:
- a. Transitorias (menor de 7 días)
 - b. Prolongadas o persistentes.

Las causas más frecuentes son las transitorias que generalmente se resuelven en 2-3 días y las menos frecuentes son las prolongadas que duran más de una semana. Ver tablas 1 y 2:

TABLA 1

ETIOLOGIA DE LA HIPOGLUCEMIA NEONATAL (1)	
I. POR INCREMENTO EN LA UTILIZACIÓN DE GLUCOSA	
Etiología	Duración
- Hijos de madres diabéticas	Transitoria
- Eritroblastosis fetal con incompatibilidad Rh	Transitoria
- Exsanguinotransfusión	Transitoria
- Drogas maternas (hipoglucemiantes orales-sulfonilúreas, insulina)	Transitoria
- Iatrogénica (por altas dosis de dextrosa EV a la madre)	Transitoria
- Hiperplasia o hiperfunción y/o displasia de las células de los islotes de Langerhans (nesidioblastosis)	Prolongada
- Producción de insulina por tumores (adenoma de células β)	Prolongada
- Síndrome de Beckwith Wiedemann	Prolongada

TABLA 2

ETIOLOGIA DE LA HIPOGLUCEMIA NEONATAL (2)	
II. POR INADECUADO APORTE DE GLUCOSA	
Etiología	Duración
- Prematuridad	Transitoria
- Retardo del crecimiento intrauterino	Transitoria
- Ayuno prolongado	Transitoria
- Estrés perinatal: asfixia, hipotermia, sepsis, shock	Transitoria
- Policitemia	Transitoria
- Drogas maternas (propranolol, etanol, isoniazida)	Transitoria
- Insuficiencia Adrenal	Prolongada

MINISTERIO DE SALUD
 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
 CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado.

05 FEB. 2015

033E *Carmen C. Martínez*
 Lic. CARMEN LUCIA MARTÍNEZ ESPINOZA
 FEDATARIA

Reg. N°

www.isn.gob.pe

Av. Brasil 600
 Breña, Lima, 5 Perú
 Central (511) 3300088
 Fax (511) 425 - 1840
 isn@isn.gob.pe.





PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud del Niño

- Deficiencia pituitaria o hipotalámica	Prolongada
- Deficiencia de glucagón	Prolongada
- Errores innatos del metabolismo (EIM) de los hidratos de carbono: glucogenosis, galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa	Prolongada
- EIM de los aminoácidos: acidemias metilmalónica, propiónica, glutárica, isovalérica	Prolongada
- EIM la β oxidación de los ácidos grasos: deficiencia de carnitina, deficiencias de acil-CoA-deshidrogenasas.	Prolongada

2,4

Hipoglicemia de acuerdo a grupo etario:

- Persistente en el RN, lactante y durante los dos primeros años de vida:
 - Hiperinsulinismo
 - Déficit de cortisol (primario o secundario)
 - Déficit enzimático (EIM)
- Entre los 2 y 8 años de edad:
 - Hipoglicemia cetogenica por intolerancia al ayuno
 - Secundarias a falla hepática aguda o intoxicaciones
- A partir de los 8 años y adolescencia:
 - Con crisis repetitivas sin evidencia de falla hepática: adenomas pancreáticos

5.3 FISIOPATOLOGÍA:

La fisiología del metabolismo de la glucosa en el recién nacido a término y prematuros. La glucosa es el sustrato de energía fetal más importante (principalmente para el metabolismo del cerebro). En el feto las necesidades de glucosa se dan gracias a la transferencia transplacentaria de glucosa en forma continua, a pesar que los sistemas enzimáticos necesarios para la gluconeogénesis se desarrollan temprano durante el embarazo, el feto sólo produce su propia glucosa en condiciones extremas, tales como estados de inanición de la madre. La adaptación metabólica al nacer incluye la movilización de las reservas de glucógeno (glucogenolisis) la síntesis hepática de glucosa a partir de otros sustratos (gluconeogénesis) y la producción de combustibles alternativos cerebrales como los cuerpos cetónicos. Los procesos que sirven para lograr que haya glucosa y otros combustibles se describen colectivamente como contra regulación.

La hipoglicemia es el problema metabólico más frecuente en neonatología. El metabolismo energético del cerebro del neonato requiere grandes cantidades de glucosa debido a la alta ~~relación peso cerebral/peso corporal. El cerebro del neonato consume hasta el 80% de la~~ glucosa disponible, siendo muy susceptible a las alteraciones de la homeostasis de la glucosa durante el paso de la vida fetal a la vida extrauterina. El cerebro tiene pocas reservas de glucógeno y el metabolismo inmaduro del neonato no puede utilizar bien otros sustratos como el lactato y los ácidos grasos, por lo que depende casi exclusivamente de las reservas de glucógeno hepáticas y de la ingesta para recibir un aporte continuo y suficiente de glucosa. El requerimiento basal de glucosa del recién nacido es de 4-6mg/kg/minuto. Las causas de hipoglicemia son variadas pero todas ellas tienen en común un deficiente aporte de glucosa

MINISTERIO DE SALUD
 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
 CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado.

05 FEB. 2015

Carmen E. Martínez
 Lic. CARMEN LUCIA MARTÍNEZ ESPINOZA
 FEDATARIO

Reg. N° 033E

www.lsn.gov.pe

Av. Brasil 600
 Breña, Lima, 5 Perú
 Central (511) 3300066
 Fax (511) 425 - 1840
 lsn@lsn.gov.pe

3





PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud del Niño

cerebral. El cerebro del neonato es muy sensible a la hipoglicemia, pudiéndose producir daño neurológico con secuelas irreversibles por necrosis neuronal. El daño por hipoglicemia se inicia con una disminución de la actividad eléctrica de las neuronas seguido de la ruptura de la membrana celular con liberación de ácidos grasos libres y de una alteración del metabolismo de los aminoácidos que aumenta la producción de glutamato, un metabolito que en exceso es citotóxico. Cuanto más profundos, prolongados y/o repetidos sean los episodios, mayor será el riesgo de daño cerebral. Los casos más frecuentes de hipoglicemia son: el hijo de madre con diabetes mellitus mal controlada, el neonato pretérmino y el pequeño para la edad gestacional. En el primer caso, la hiperglucemia materna crónica produce un *hiperinsulinismo* transitorio y en el segundo y tercero, la inmadurez de las vías metabólicas tales como la gluconeogénesis, glucogenolisis y las pocas reservas de glucógeno, originan un insuficiente aporte de glucosa. Se deben tomar las medidas necesarias de prevención en los neonatos en riesgo de hipoglicemia.

En otros casos, en el *hiperinsulinismo* hay hiperfunción de las células β ya sea por hiperplasia, hiperfunción o nesidioblastosis y se caracteriza por hipoglucemia persistente (más de 7 días). En el caso de la eritroblastosis, se produce un hiperinsulinismo por mecanismos aun no bien aclarados y en la exsanguinotransfusión, el neonato recibe una sobrecarga de glucosa en la sangre ya que esta es preservada con dextrosa, lo cual provoca una hipersecreción de insulina. El consumo de drogas maternas puede producir hipoglicemia por los dos mecanismos señalados, por ejemplo los betabloqueadores reducen la respuesta adrenérgica al estrés del nacimiento con disminución de la liberación de glucosa hepática, y el uso de hipoglucemiantes como las sulfonilúreas (contraindicadas en gestantes) e insulina pueden producir hipoglicemia. La isoniazida podría retardar la liberación de glucosa si llegara a producir hepatotoxicidad. Por otro lado, las deficiencias de hormonas contrarreguladoras (cortisol, hormona de crecimiento y glucagón) disminuyen la glucogenolisis. Finalmente, varios errores innatos del metabolismo (EIM) están asociados a hipoglicemia persistente pero son poco frecuentes.^{4,5}

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La incidencia de hipoglicemia es variable, dependiendo de los criterios diagnósticos y de los métodos de medición utilizados y está en relación a los factores de riesgo asociados. En general se calcula:

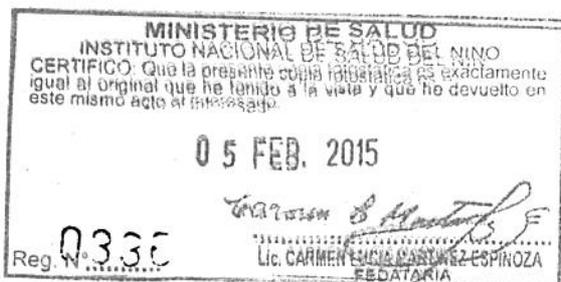
- 1-5 /1000 nacidos vivos
- 4/ 1000 RNAT
- 80/ 1000 GEG (hijos de madres diabéticas)
- 150/ 1000 RNPT, PEG,

En países donde se realiza el tamizaje neonatal ampliado de EIM, la incidencia de enfermedades por depósito de glucógeno es de 1/43,000 nacidos vivos, de galactosemia 1/40,000 y de acidemias orgánicas 1/60,000.^{4,6,7}

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS:

5.5.1 MEDIO AMBIENTE

Dentro de los factores de riesgo para la hipoglicemia son:



www.inn.gov.pe

Av. Brasil 600
Breaña, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300086
Fax (511) 425 - 1840
Inn@inn.gov.pe





PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud del Niño

- a) Falta de un control prenatal óptimo en el caso de hipoglicemia neonatal que incluya orientación nutricional, detección de diabetes gestacional y estudios ecográficos de bienestar fetal.
- b) Alta incidencia del *embarazo adolescente* que predispone a la prematuridad y al retardo del crecimiento intrauterino
- c) Mal control glucémico en gestantes diabéticas.

5.5.2 ESTILOS DE VIDA

El incremento del sobrepeso y la obesidad a nivel global por malos hábitos de alimentación y sedentarismo también están afectando a la población del país, y está generando un aumento de la incidencia de diabetes mellitus (incluyendo la diabetes gestacional), en los últimos 20 años el incremento de peso en las madres gestantes se ha incrementado en un 25%. La OMS ha declarado que la obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial. La obesidad previa al embarazo o el aumento de peso excesivo durante el embarazo son factores de riesgo de diabetes gestacional.⁸

5.5.3 FACTORES HEREDITARIOS

Se han encontrado numerosas mutaciones genéticas específicas en el hiperinsulinismo por hiperplasia de células β y en los errores innatos del metabolismo relacionados a la hipoglicemia en especial a la hipoglicemia neonatal:

- Hiperinsulinismo: mutaciones SUR-1 y Kir 6.2 del cromosoma 11p15.1
- Glucogenosis: Se han encontrado 14 enfermedades de depósito de glucógeno y varias mutaciones en cada una de ellas. Las enfermedades más significativas son Pompe (tipo II), Cori (tipo III), McArdle (tipo V) y Von Gierke (tipo Ia).
- Galactosemia: se han encontrado 8 mutaciones del gen GALT.
- Acidemias orgánicas: son autosómicas recesivas, mutación del gen MLYCD en la metilmalónica y del gen IVD en la isovalérica, ambas en el cromosoma 16.
- Deficiencia de carnitina: mutaciones del gen SLC22A5 autosómico recesivo.
- Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa: mutaciones del gen MCAD.^{7,9,10}

5.5.4 FACTORES DE RIESGO MÁS COMUNES PARA DESARROLLAR HIPOGLICEMIA:

- Prematuridad
- RCIU
- Asfixia perinatal
- Hijos de madre diabética
- Macrosomía
- Sepsis
- Cesárea
- Mayor ganancia de peso durante el embarazo

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1 CUADRO CLINICO

6.1.1 SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los signos y síntomas son muy variables e inespecíficos fundamentalmente en la etapa neonatal:

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado.

05 FEB. 2015

033E

Reg. N°

Lic. CARMEN LUCIA MARTINEZ ESPINOZA
FEDATARIA

www.lan.gob.pe

Av. Brasil 600
Breaña, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1840
lan@lan.gob.pe.





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud del Niño

- a) Síntomas y signos autonómicos:
- Sudoración
 - Palidez
 - Cianosis
 - Temblor
 - Ansiedad
 - Nerviosismo y en RN reflejo de moro exaltado.
 - Hambre
 - Náuseas/vómitos
 - Taquicardia
 - Debilidad (pobre succión)
- b) Síntomas y signos neurológicos (Neuroglucopenicos)
- Sueño prolongado
 - Apneas
 - Convulsiones
 - Hipotermia.
 - Letargia /laxitud /irritabilidad.
 - Trastornos visuales
 - Cefalea
 - Dificultad para pensar y concentrarse
 - Perdida del conocimiento / coma

6.1.2 INTERACCIÓN CRONOLÓGICA

Las manifestaciones clínicas de la hipoglicemia pueden aparecer desde el nacimiento o en las horas o días posteriores y como se ha mencionado en 5.2, puede ser transitoria o prolongada, dependiendo de la etiología. Se deben tomar las medidas de prevención correspondientes ante un neonato con uno o más factores de riesgo de hipoglicemia. En aquellos con hipoglicemia persistente se debe prevenir que ocurran más episodios o reducir la frecuencia e intensidad de los mismos a fin de evitar el daño neurológico.

6.2 DIAGNOSTICO

6.2.1 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

En primer lugar es necesario hacer una buena historia clínica, investigando la presencia de los factores de riesgo de hipoglicemia, en los antecedentes maternos: diabetes gestacional (resultados de exámenes de glucemia o tolerancia a la glucosa), uso de medicamentos durante la gestación. Datos perinatales del paciente: si nació pequeño, adecuado o grande para la edad gestacional, prematuridad. El diagnóstico de hipoglicemia se hace en base a tres criterios diagnósticos:

- Valores de glicemia <45mg/dl
- Sintomatología (puede estar ausente)
- La sintomatología desaparece cuando se corrige la hipoglicemia con la administración de glucosa.^{2,3}

6.2.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La mayoría de las hipoglicemias son transitorias y la causa se puede identificar. En la hipoglicemia persistente que no se identifica su etiología, debe de plantearse de acuerdo a las sospechas clínicas en

MINISTERIO PERUANO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
COPIA FOTOSTÁTICA: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado.

05 FEB. 2015

033E

Reg. N°.....

Lic. CARMEN LUCIA MARTINEZ-ESPINOZA
FEDATARIA

www.insn.gob.pe

Av. Brasil 600
Brefia, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300086
Fax (511) 425 - 1840
insn@ln.gob.pe.

6





PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud del Niño

- Hiperinsulinismo por hiperplasia de células β .
- Endocrinopatía (trastorno de línea media) o un EIM; con menor frecuencia un insulinoma.
- Al examen clínico buscar alteraciones neurológicas, malformaciones, hepatomegalia y el fenotipo como por ejemplo en el síndrome de Beckwith Wiedemann (macrosomía, macroglosia, organomegalia, hernia umbilical).^{3,4}

6.2.3 CRITERIOS DE SOSPECHA DE EIM

- Consanguinidad de los padres.
- Historia familiar de muerte neonatal inexplicable.
- Deterioro inesperado después de un periodo de normalidad.
- Encefalopatía rápidamente progresiva de origen oscuro.
- Acidosis metabólica severa.
- Hiperamonemia
- Olor y/o color de la orina/pañal peculiar o extraño.
- Hallazgos inesperados en los exámenes de laboratorio de rutina
- Anormalidades estructurales / dismorfias

Olores peculiares de la orina en los EIM:

- Rata o moho: Fenilcetonuria (PKU)
- Col: Malabsorción de metionina / tirosinemia hepato-renal
- Pie sudoroso: Acidemia isovalerica
- Orina de gato: β - metilcrotonilglicinuria
- Jarabe de Arce: MCUD
- Mantequilla rancia: Tirocinemia tipo 1
- Pescado podrido: Trimetilaminuria
- Olor a fruta: Cetoaciduria

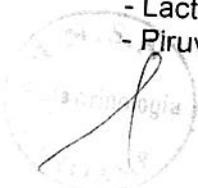
6.3 EXAMENES AUXILIARES:

6.3.1 DE PATOLOGÍA CLÍNICA

En los pacientes con factores de riesgo o con sintomatología sugestiva de hipoglicemia se debe medir la glucemia en la primera hora de vida y cada 2 horas durante las primeras 8 horas y cada 4-6 horas en las siguientes 24 horas. Si se mide la glucosa con glucómetro portátil es necesario corroborar el primer hallazgo de hipoglucemia con una determinación de laboratorio (muestra crítica) e iniciar el tratamiento sin demora. Hay que considerar que el valor de glucosa en sangre total capilar medida por los glucómetros, es 15% inferior al suero por la menor concentración de glucosa en los eritrocitos. Por otro lado, se debe refrigerar o procesar la muestra sin demora, ~~se recomienda siempre guardar un tubo extra con muestra crítica.~~ ^{se} Pues la cifra de glucosa disminuye por que los eritrocitos metabolizan la glucosa. De acuerdo a la sospecha diagnóstica, tiempo de hipoglicemia, características clínicas se pueden solicitar los siguientes exámenes de:

a) En plasma: (muestra crítica)

- insulina
- Lactato
- Piruvato



Av. Brasil 600
Breaña, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1840
inn@inn.gob.pe.





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud del Niño

- AGA
- cortisol
- hormona de crecimiento
- glucagón
- tiroxina
- betahidroxibutirato
- alanina
- aminoácidos plasmáticos
- ácidos grasos libres
- amonio
- CPK

b) En orina:

- sustancias reductoras
- aminoácidos
- cuerpos cetónicos
- ácidos orgánicos

En los EIM que se asocian a hipoglicemia es necesario definir el diagnóstico para indicar el tratamiento adecuado, para ello se requieren exámenes especiales complementarios, pues los síntomas y exámenes de rutina son inespecíficos. A continuación una breve descripción de las principales características de algunas entidades:

Hiperinsulinismo: Hipoglicemia persistente no cetósica con cifras de insulinemia mayores de 5mUI/ml (aunque a veces es difícil de determinar en una sola muestra), se acompaña de niveles bajos de IGFBP-1 y ácidos grasos libres. Clínicamente hay macrosomía, hipoglicemia refractaria y convulsiones.

Galactosemia: Hipoglicemia persistente, sustancias reductoras en orina, aminoaciduria, cetonuria. Se puede confirmar el diagnóstico y el tipo de galactosemia midiendo la actividad enzimática en eritrocitos (incluso se puede hacer diagnóstico prenatal). Clínicamente hay hepatomegalia, ictericia, irritabilidad o letargia, convulsiones, problemas de alimentación.

Glucogenosis: Hipoglicemia persistente, lactacidemia elevada, acidosis metabólica, CPK elevada, neutropenia (tipo Ib), hiperlipidemia mixta e hiperuricemia. Para confirmarla se puede realizar biopsia hepática donde se observa almacenamiento de glucógeno. Para el tipo de glucogenosis se pueden hacer estudios genéticos y dinámicos: curva de sobrecarga de glucosa, curva de glucagón y curva de galactosa. Clínicamente hay hepatomegalia, hipotonía, convulsiones, posteriormente facies de muñeca o querubín.

Defectos de la β oxidación de los ácidos grasos: Hipoglicemia, aumento de ácidos grasos libres, de CPK, de ácido láctico y de ácido úrico en plasma. Clínicamente hay déficit severo de energía, hipoglicemia letargia, hipotonía, hepatomegalia, falla hepática, arritmias, falla cardíaca.

Acidemias orgánicas: acidemias propiónica y metilmalónica, en la primera hay elevación del ácido propiónico y sus metabolitos en sangre y orina, en la segunda hay elevación de la metilmalonil CoA, del ácido metilmalónico y sus metabolitos. Se sospecha en pacientes con hiperamonemia, acidosis metabólica, hipercapnia, anion gap elevado con cloro normal. Clínicamente hay pobre alimentación, vómitos y letargia.^{11,12}



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado.

05 FEB. 2015

033E

Reg. N°

Lic. CARMEN LUCIA MARTINEZ ESPINOZA
FEDATARIA

www.lsn.gob.pe

Av. Brasil 600
Breaña, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1840
lnsn@lns.gob.pe.

8





6.3.2 DE IMÁGENES

Ecografía abdominal: podría indicarse para evaluar hepatomegalia; para insulinoma es poco sensible, mejor es RMN, pero muchas veces no se detectan por su pequeño tamaño.

6.3.3 DE EXÁMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS

El estudio de los pacientes con posible acidemia orgánica se ha abordado de diferentes maneras. Los métodos de diagnóstico más sensibles y específicos son el análisis de ácidos orgánicos en orina mediante la cromatografía de gases acoplada a espectrómetro de masas (GC/MS) o el estudio de acilcarnitinas y otros metabolitos en sangre impregnada en papel mediante la espectrometría de masas en tándem (MS/MS). Estos métodos detectan la mayor parte de las aminoacidopatías, acidemias orgánicas y defectos de la β oxidación de los ácidos grasos, pero la detección de acidemias orgánicas es costosa y laboriosa en comparación con el tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal o fibrosis quística. Además, la frecuencia de las acidemias orgánicas es mucho menor, por lo que la detección de acidemias orgánicas no se hace en la población en general sino en pacientes previamente sintomáticos. Existen unas 700 enfermedades por EIM conocidas hasta el presente, de las cuales el 50% empiezan a manifestarse en la etapa neonatal. En las glucogenosis se puede realizar biopsia hepática con determinación de actividad de las enzimas como la glucosa-6-fosfatasa, algunas veces también se pueden realizar en eritrocitos. También se pueden realizar estudios genéticos para determinar la mutación específica para cada error metabólico. En la actualidad, con los avances en los métodos diagnósticos ya no se considera necesario provocar crisis metabólicas mediante el test del ayuno por los peligros que entraña.^{11,12}

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1 MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS

En la etapa neonatal: Los grupos de riesgo de hipoglicemia que requieren controles seriados de glucosa desde la primera hora de vida son:

- Neonato con peso mayor de 4kg o menor de 2kg.
- Neonato grande para la edad gestacional (>90 percentil) o pequeño para la edad gestacional (<10 percentil) o pequeño para la edad gestacional.
- Hijo de madre diabética pre gestacional o gestacional.
- Medicamentos que usó la gestante como betabloqueadores, hipoglucemiantes.
- Neonato con edad gestacional menor de 37 semanas.
- Asfixia perinatal.
- Neonato con sospecha de sepsis o madre con sospecha de corioamnionitis.
- Neonato con síntomas sugestivos de hipoglicemia.

En relación a la duración de la monitorización en los RN con factores de riesgo se recomienda:

- En los prematuros y PEG realizarlas durante las primeras 36 horas de vida extrauterina. Se sugieren intervalos de 3 horas durante las primeras 12 horas y posteriormente cada 6 horas.
- En grupos de riesgo diferentes a los RNPT Y PEG monitorizar durante las primeras 12 horas de vida extrauterina en intervalos de cada 3 horas.
- En todos los casos deberán ser prepandiales
- La monitorización se suspenderá siempre y cuando la tolerancia vía oral sea completa y los niveles de glicemia sean normales.





PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud del Niño

Independientemente del plan de monitorización establecido, se debe realizar determinación de la glucosa con glucómetro en cualquier momento en que el niño presente síntomas subjetivos de hipoglicemia.

6.4.2 TERAPÉUTICA

La terapéutica está dirigida a normalizar la glicemia lo más rápidamente posible y evitar nuevos episodios, aportando suficiente sustrato hasta que la homeostasis de la glucosa se normalice. El manejo de la hipoglicemia sintomática persistente deber ser en una Unidad de Cuidados Intensivos para asegurar un monitoreo constante del paciente. El tratamiento depende del cuadro clínico se trate de una hipoglucemia asintomática o sintomática, y de la etiología que se sospecha.

- HIPOGLUCEMIA ASINTOMÁTICA:

a. Es recomendable ofrecer tratamiento para normalizar los niveles de glucosa en los niños con hipoglicemia asintomática especialmente en la etapa neonatal.

a.2) Si mediante las tiras reactivas los niveles de glucosa periférica se encuentran entre 30 y 45 mg/dl:

- Tomar muestra sanguínea por punción venosa y corroborar por laboratorio central
- Ofrecer inmediatamente (no esperar resultados de laboratorio central) alimentación al seno materno y posteriormente cada hora (aunque el RN no presente hambre). Si el RN no puede recibir lactancia materna de manera adecuada, suplementar con sucedáneos de leche materna cuyo volumen se ajustara en base al peso y se ofrecerá cada 3 horas.

b. Si mediante los niveles de glucosa medidos con tiras reactivas están por debajo de 30 mg/dl:

- Tomar muestra sanguínea por glucómetro y corroborar por laboratorio central (glucosa central)
- Indicar glucosa en infusión endovenosa para mantener un VIG: 6mg/kg/minuto
- No suspender la alimentación enteral.

c. Si el tratamiento inicial fue únicamente alimentación enteral y con ello no se normalizo la glicemia se recomienda:

- Indicar infusión de glucosa EV para mantener un VIG: 6mg/Kg/minuto
- No suspender la alimentación enteral.

d. Se sugiere que en los RN con hipoglicemia asintomática que requieren tratamiento con solución EV, el volumen de la leche materna o sucedánea sea de 10 a 15 ml/kg/día. Las pautas para incrementar o disminuir tanto el aporte intravenoso de glucosa o de la vía oral, serán las mismas que se señalan para el tratamiento del RN con hipoglicemia sintomática.

- HIPOGLUCEMIA SINTOMÁTICA: El tratamiento se inicia con un bolo de 200mg/kg de dextrosa al 10% (2ml/kg) seguido de una infusión continua de 5-8mg/kg/min (similar a los requerimientos basales del recién nacido). No se recomiendan soluciones de glucosa de mayor concentración pues estimulan la secreción de insulina con hipoglucemia de rebote. Algunos autores recomiendan la administración de glucosa en "minibolos" de mantenimiento con controles seriados para evitar la hiperglucemia iatrogénica. Si el paciente tiene convulsiones, se administrará un bolo de 4ml/kg de dextrosa al 10%. Los controles de glucemia se harán 30 minutos después del bolo y luego cada 1-2 horas hasta la estabilización de la glucemia. Si la hipoglucemia se repite, administrar un nuevo bolo

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
CERTIFICADO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado.

05 FEB. 2015

033E

Lic. CARMEN LUCIA MARTINEZ-ESPINOZA
FEDATARIA

Reg. N°.....

www.isn.gov.pe

Av. Brasil 600

Breña, Lima, 5 Perú

Central (511) 3300066

Fax (511) 425 - 1840

Isn@isn.gov.pe

10





PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud del Niño

como el inicial y aumentar la infusión continua en 10-15%. No es raro encontrar pacientes que requieran un VIG de 12-15mg/kg/min (tope máximo de 20mg/kg/min) para lograr la normo glucemia, especialmente en aquellos con hiperinsulinismo. Cuando se requiera infundir concentraciones de dextrosa mayores de 12.5% podría ser necesaria la colocación de un catéter venoso central. En general, las vías venosas periféricas son preferibles a la infusión de dextrosa por la arteria umbilical porque esta última provocaría la hipersecreción de insulina por estimulación directa del páncreas.

Es recomendable que los neonatos que toleran la vía oral continúen la alimentación con lactancia materna o fórmula pues sus carbohidratos y grasas contribuyen a una mejor estabilización de la glucemia. Una vez que las cifras de glucemia se han mantenido estables por 12-24 horas y recibe alimentación enteral, se puede iniciar la reducción progresiva de la infusión de glucosa (10-20% menos cada vez que la glucemia es mayor de 50mg/dl. Si el paciente no tolera esta reducción, considerar una de las causas de HN persistente

OTRAS TERAPIAS: en hiperglucemias persistentes y refractarias.

- a) Hipoglucemia por deficiencia de hormonas contrarreguladoras y otras causas:
 - Corticoides:** hidrocortisona 5-15mg/kg/día, en 2 o 3 dosis o prednisona 2mg/kg/día provocan una disminución en la utilización de la glucosa periférica y un aumento de la glucemia, pero tienen una serie de efectos secundarios.
 - Glucagón:** eleva la glucemia transitoriamente (2-3 horas) en neonatos con buenas reservas de glucógeno. Se utiliza como una medida temporal, de urgencia, mientras no se pueda infundir dextrosa IV e iniciar el protocolo de hipoglucemia persistente (por ejemplo: paciente a la espera de transporte para ser referido). La dosis es de 0.1mg/kg IM (máximo 1mg).
- b) Hipoglucemia por hiperinsulinismo:
 - Diazóxido:** 10-15mg/kg/día VO, en 3-4 dosis (dosis máxima 25mg/kg/día). De elección en el hiperinsulinismo con hipoglucemia persistente pues inhibe la secreción de insulina. En terapias largas puede producir retención hídrica por lo que se sugiere su uso con hidroclorotiazida.
 - Análogos de la Somatostatina:** la somatostatina y su análogo octeotride inhiben la secreción de insulina, glucagón y hormona de crecimiento. Dosis: 5-20µg/kg/día en 3-4 dosis SC.
 - Pancreatectomía:** en caso de hiperinsulinismo focal o difuso, refractario al tratamiento, está indicada la pancreatectomía subtotal (95%) o casi total. El 33% de los pacientes tendrán recidiva de hipoglucemia y 40-60% desarrollarán diabetes mellitus.^{2,3,4}

6.4.3. EFECTOS ADVERSOS O COLATERALES DEL TRATAMIENTO

La administración excesiva de glucosa EV o de medicamentos coadyuvantes en la corrección de la hipoglucemia pueden producir hiperglucemia, la cual estimularía la secreción de insulina produciendo una hipoglucemia de rebote. Es por ello que se debe monitorizar la glucemia de manera óptima para alcanzar y mantener la normoglucemia. Por otro lado, la utilización de medicamentos coadyuvantes no está exenta de efectos adversos como los efectos metabólicos de los glucocorticoides y los efectos adversos de los análogos de la somatostatina y del diazóxido.⁴

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado.

05 FEB. 2015

Carmen L. Martínez Espinoza

Reg. N° 0336 Lic. CARMEN LUCIA MARTINEZ ESPINOZA
FEDATARIA

www.isn.gov.pe

Av. Brasil 600
Breña, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1840
in@isn.gov.pe

11





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud del Niño

6.4.4 SIGNOS DE ALARMA

En pacientes sin factores de riesgo (sección 6.4.1), la Hipoglicemia puede tener estas dos formas de presentación:

- El recién nacido a término sin problemas*, que al cabo de unas horas o días comienza progresivamente a presentar succión débil, vómitos, letargia, hipotonía, convulsiones y coma.
- El neonato que presenta signos inmediatamente desde el nacimiento*: hipotonía generalizada, convulsiones, manifestaciones cardíacas y hepáticas: colestasis, ictericia, síndromes dismórficos, malformaciones congénitas.¹¹

6.4.5 CRITERIOS DE ALTA

- Remisión completa de las crisis de hipoglucemia.
- Paciente compensado con dieta y/o medicación según la etiología específica

6.4.6 PRONÓSTICO

En general es bueno. El desarrollo intelectual es más pobre en aquellos pacientes con hipoglicemia sintomática que son pequeños para la edad gestacional e hijos de madre diabética. La prevención de las crisis hipoglucémicas y la celeridad en la corrección de las mismas son las mejores medidas para evitar el daño neurológico con secuelas.

6.5 COMPLICACIONES

Cuando el aporte de glucosa es insuficiente para mantener la homeostasis del metabolismo cerebral, se produce la necrosis neuronal. Las secuelas posteriores dependerán de la magnitud del daño neurológico. Si bien los episodios repetitivos y prolongados son más nocivos, existe evidencia de que un episodio de HN asintomática también puede producir cierto grado de daño cerebral con secuelas. Las funciones que se ven más afectadas son cognitiva, motora y auditiva, pudiéndose presentar desde leve retardo del desarrollo psicomotriz hasta la parálisis cerebral. Es por ello que la corrección de los episodios de HN deben ser detectados y corregidos rápidamente hasta alcanzar cifras seguras (normoglucemia) que prevengan el daño cerebral.^{2,4}

6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Criterios de referencia

Pacientes con las siguientes características:

- Si a pesar del tratamiento instaurado apropiadamente, en cualquier momento de la evolución en niño persiste con la hipoglicemia durante 3 determinaciones consecutivas, se recomienda referencia a tercer nivel de atención
- Referir a un recién nacido a tercer nivel de atención si presenta cualquiera de las siguientes situaciones:
 - Hipoglicemia persistente (más de 5-7 días).
 - Hipoglicemia con sospecha de EIM.
 - Hipoglicemia con malformaciones congénitas. (trastorno de la línea media), micropene.
 - Hipoglicemia de difícil manejo asociado a convulsiones, alteraciones de la termorregulación

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado.

05 FEB. 2015

033E

Reg. N°

Lic. CARMEN LUCIA MARTINEZ ESPINOZA
FEBATARIA

www.insn.gob.pe

Av. Brasil 600
Brea, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1840
insn@insn.gob.pe.

12





PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud del Niño

- Hipoglicemia con sospecha de deficiencia endocrina (adrenal, glucagón o de hormona de crecimiento)

Criterios de contrarreferencia

- Remisión de la hipoglucemia persistente.
- Paciente compensado con dieta y/o medicación especial según la etiología específica (ejemplo: errores innatos del metabolismo).

6.7 ANEXOS: Fluxogramas: N° 1, 2 y 3

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics*. 2000;105:1141–1145
2. William W. Hay, Tonsen NK Raiu. Knowledge Gaps and Research Needs for Understanding and Treating Neonatal Hypoglycemia: Workshop Report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *J Pediatrics* 2009 155(5) 612 - 617.
3. Fernández J, Couce M, Fraga J. Hipoglucemia Neonatal. En: *Protocolos de la Asociación Española de Endocrinología Pediátrica* 2008. www.aeped.es/protocolos
4. Gomez G, Gonzalez A. Diagnóstico diferencial de las hipoglicemia. *Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica* 2010. www.aeped.es/protocolos
6. Adamkin D and Committe on Fetus and Newborn (American Academy of Pediatrics). Clinical Report-Post natal Glucose Homeostasis in Preterm and Term Infants. *Pediatrics* 2011; 27(3):575-9
7. McGowan J. Neonatal Hypoglycemia. *Pediatrics in Review* 1999;20:e6. <http://pedsinreview.aapublications.org/content/20/7/e6>
8. Chou D, Qian J, Liu C, Chan H. Repetitive and profound insulin-induced hypoglycemia results in brain damage in newborn rats: an approach to establish an animal model of brain injury induced by neonatal hypoglycemia. *Eur J Pediatr*. 2008 Oct;167(10):1169-74
9. Salviá M, Álvarez E, Cerqueira M. Hijo de Madre Diabética. En: *Protocolos de la Asociación Española de Endocrinología Pediátrica* 2008. www.aeped.es/protocolos
10. Galactosemia Mutations Analysis (8mutations). Seattle Children's Hospital. Genetics Lab. <http://www.seattlechildrens.org/healthcare-professionals>
11. OMS. Datos y Cifras sobre la obesidad. <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/index9.html>
12. Anderson W. Type Ia Glycogen storage Disease. *Medscape Reference* Jan 2012; <http://emedicine.medscape.com/article/119318>
13. Vatanavicharn N, Liammongkolkul S, Sakamoto O, Sathienkijkanchai A, et al. Phenotypic and utation spectrums of Thai patients with isovaleric acidemia. *Pediatr Int*. 2011 Dec;53(6):990-4

Handwritten signature

MINISTERIO DE SALUD
 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
 CERTIFICO. Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado.

05 FEB. 2015

0336

Reg. N°

Lic. CARMEN LUCIA MARTINEZ-ESPINOZA

www.lan.gob.pe

Av. Brasil 600 13
 Breña, Lima, 5 Perú
 Central (511) 3300086
 Fax (511) 425 - 1840
 lnsn@lan.gob.pe





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud del Niño

14. Couce M, Fernández J, Fraga J. Enfermedades congénitas del metabolismo en el período neonatal. En: Protocolos de la Asociación Española de Endocrinología Pediátrica 2008. www.aeped.es/protocolos
15. Palacios A, Sanchez J. Protocolo de Sospecha de Metabopatía. Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos 2013. <http://www.secip.com/publicaciones/protocolos>



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado.

05 FEB. 2015

Carmen L. Martínez E.
Lic. CARMEN LUCIA MARTINEZ-ESPINOZA
FEDATARIA

Reg. N° 033E

www.insn.gob.pe

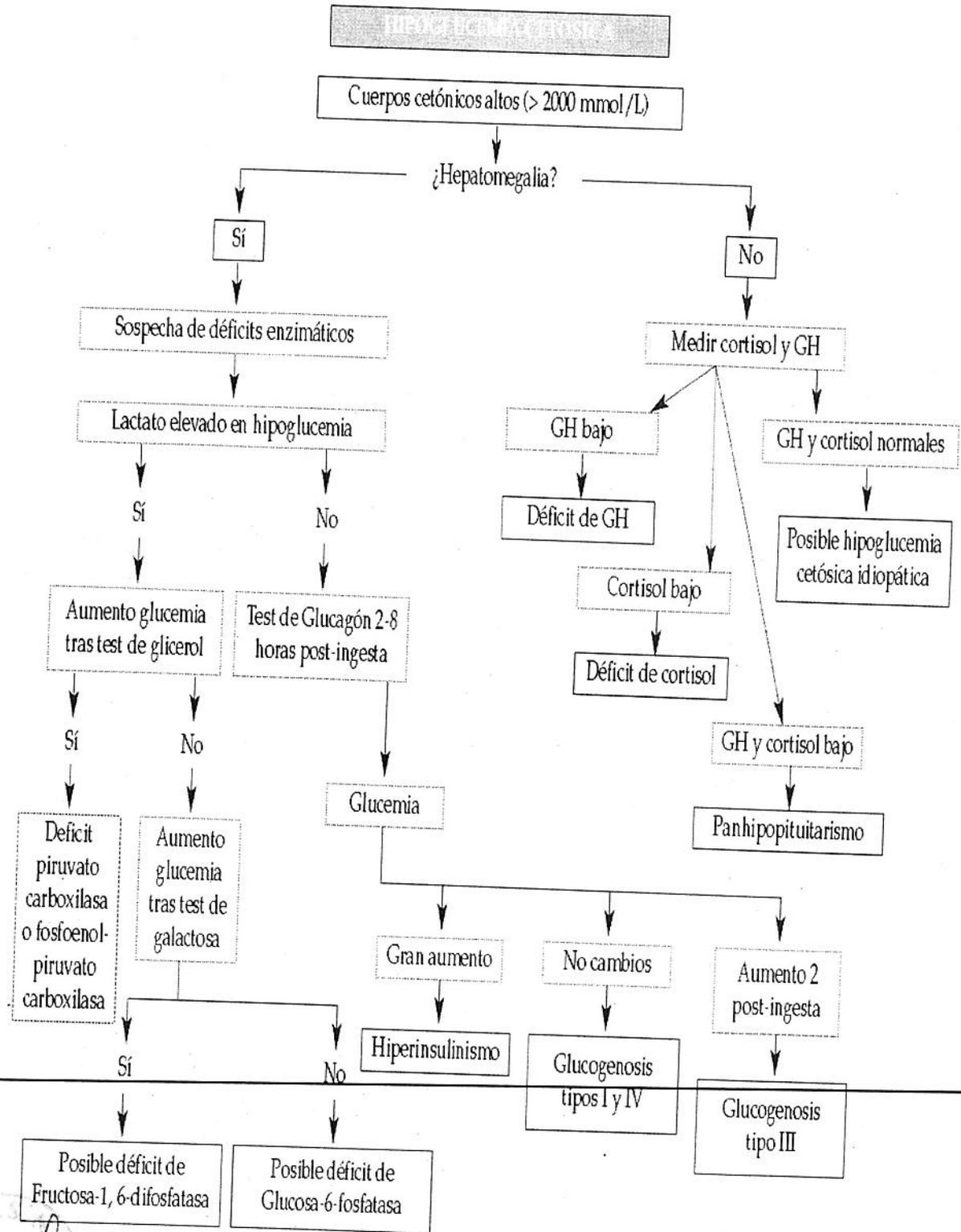
Av. Brasil 600
Brefia, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1840
insn@insn.gob.pe

14





Flujograma N° 2



MINISTERIO DE SALUD
 INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
 CERTIFICO, Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado.
 0 5 FEB. 2015
 033E
 Lic. CARMEN LUCIA MARTINEZ ESPINOZA
 FEDATARIA

Av. Braall 600 16
 Breña, Lima, 5 Perú
 Central (511) 3300066
 Fax (511) 425 - 1840
 Insn@ln.gov.pe
 19
 FOLIO

www.lsn.gov.pe

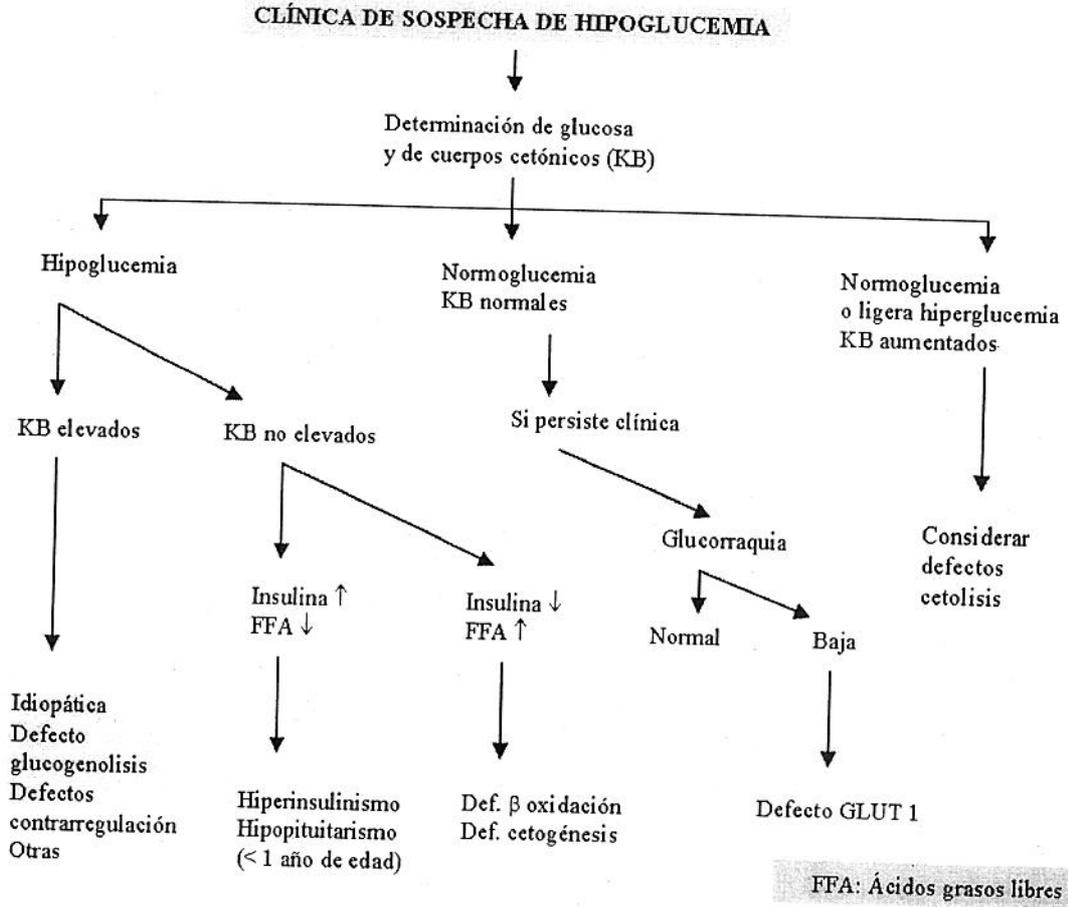


PERÚ

Ministerio de Salud

Instituto Nacional de Salud del Niño

Flujograma N° 3



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. CARLOS DEL AGUILA VILLAR
Jefe del Servicio de Endocrinología
C.M.P. 18157 R.N.E. 7987

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

CERTIFICO: Que la presente copia fotostática es exactamente igual al original que he tenido a la vista y que he devuelto en este mismo acto al interesado

05 FEB. 2015

Carmen C. Martínez E.

Reg. N° 033E Lic. CARMEN LUCIA MARTINEZ-ESPINOZA
FEDATARIA

www.lan.gob.pe

Av. Brasil 600 17
Breaña, Lima, 5 Perú
Central (511) 3300066
Fax (511) 425 - 1840
lan@lan.gob.pe

