



Resolución Directoral

Lima, 24 de Noviembre de 2020

VISTO:

El Expediente N° 11883-20;

CONSIDERANDO:



Que, los artículos I y II del Título Preliminar de la Ley N° 26842 - Ley General de Salud dispone que la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo, y que la protección de la salud es de interés público. Por tanto, es responsabilidad del Estado regularla vigilarla y promoverla;



Que, el segundo párrafo del artículo 5° del Decreto Supremo N° 013-2006-SA, Reglamento de Establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo, señala que *"los establecimientos de salud y servicios médicos de apoyo deben contar, en cada área, unidad o servicio, con manuales de procedimientos, guías de práctica clínica referidos a la atención de los pacientes, personal, suministros, mantenimiento, seguridad y otros que sean necesarios, según sea el caso"*;

Que, asimismo el inciso s) del artículo 37° del Decreto Supremo antes indicado, establece como funciones del Director Médico, disponer la elaboración del reglamento interno, de las guías de práctica clínica y de los manuales de procedimientos referidos a la atención de los pacientes, personal, suministro, mantenimiento, seguridad y otros que sean necesarios;



Que, mediante Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA, se aprobó la Norma Técnica N° 117-MINSA/DGSP-V.01 "Norma Técnica para la elaboración y uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud la misma que tiene como finalidad *"Contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, respaldadas por Guías de Práctica Clínica, basadas en evidencias científicas, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones en salud, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos"*;



Que, con Memorando N° 819-2020-DP-HONADOMANI-SB, de fecha 19 de octubre de 2020, la Jefa del Departamento de Pediatría remitió al Jefe de la Oficina de Gestión de la Calidad la información de la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipoglicemia Neonatal, solicitando que comente, si la guía en mención, pueda ser adoptada como Guía de Práctica Clínica Institucional;

Que, mediante Informe N° 047-J-OGC-2020-HONADOMANI-SB, de fecha 05 de noviembre de 2020, el Jefe de la Oficina de Gestión de la Calidad, recomendó a la Jefa del Departamento de Pediatría, adoptar la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipoglicemia Neonatal del Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja con código: GPC-008/INSN-SB/UAIE/SUAIEPCNP-V.01;

Que, con Nota Informativa N° 439-2020-DP-HONADOMANI-SB, de fecha 06 de noviembre de 2020, la Jefa del Departamento de Pediatría, remite al Director General el Informe Técnico N° 19-2020-DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA.HONADOMANI-SB, en la cual concluyó que se ha visto conveniente adoptar la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipoglicemia Neonatal del Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja con código: GPC-008/INSN-SB/UAIE/SUAIEPCNP-V.01;



Que, con Nota Informativa N° 0951.2020.OFSEG.HONADOMANI.SB, de fecha 10 de noviembre de 2020, el Jefe de la Oficina de Seguros, emitió opinión favorable para la adopción de la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipoglicemia Neonatal del Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja con código: GPC-008/INSN-SB/UAIE/SUAIEPCNP-V.01;



Que, a través de la Nota Informativa N° 124-2020-DA-HONADOMANI-SB, de fecha 13 de noviembre de 2020, la Directora Adjunta emitió opinión favorable para la oficialización de la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipoglicemia Neonatal del Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja con código: GPC-008/INSN-SB/UAIE/SUAIEPCNP-V.01;

Que, mediante Memorando N° 257-2020-DG-HONADOMANI-SB, de fecha 16 de noviembre de 2020, el Director General solicitó a la Oficina de Asesoría Jurídica la proyección del acto resolutorio correspondiente, para la aprobación de adopción de la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipoglicemia Neonatal del Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja;

Con la visaciones de la Dirección Adjunta, del Jefe de la Oficina de Gestión de la Calidad, de la Jefa del Departamento de Pediatría y del Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé";

En uso de las facultades y atribuciones conferidas al Director General del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé", mediante Resolución Viceministerial N° 021-2020-SA/DVMPAS, y del Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé", aprobado mediante la Resolución Ministerial N° 884-2003-SA/DM;

SE RESUELVE:

Artículo Primero.- Aprobar y Adoptar la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipoglicemia Neonatal del Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja con código: GPC-008/INSN-SB/UAIE/SUAIEPCNP-V.01, en el Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé", la misma que en anexo, forma parte integrante de la presente resolución.

Artículo Segundo.- Encargar al Departamento de Pediatría la difusión y cumplimiento en el Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé" de la presente resolución, debiendo informar a la Dirección Adjunta periódicamente.

Artículo Tercero.- Encargar a la Oficina de Estadística e Informática, la publicación de la presente Resolución a través del portal de la Institución, en la Dirección Electrónica www.sanbartolome.gob.pe.

Regístrese, Comuníquese y Publíquese.

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL DOCENTE MADRE NIÑO SAN BARTOLOME
Carlos E. Santillan Ramirez
M.C. CARLOS E. SANTILLAN RAMIREZ
Director General
C.M.P. 19186 R.N.E. 27489

CESR/RLR/ASP/JGB/CA/wraf
c.c

- DA
- OAJ
- OEI
- OGC
- O. Seguros
- Departamento de Pediatría
- Archivo

HONADOMANI "SAN BARTOLOME"
UNIDAD DE INFORMÁTICA Y SISTEMAS
24 NOV. 2020
RECIBIDO
Hora: 2:54 Firma: *[Signature]*

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO DE GESTIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO
SAN BARTOLOME
Documento Autenticado

SR. MARCO ROBERTO CARHUAS VELASQUEZ
FEDATARIO

Reg. N°..... Fecha.....

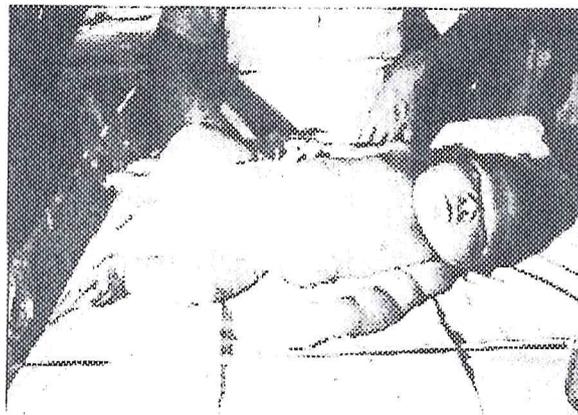
24 NOV. 2020



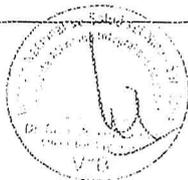
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPOGLICEMIA NEONATAL

Unidad de Atención Integral Especializada

Sub Unidad Integral Especializada del Paciente de Cirugía Neonatal y
Pediátrica



Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
Equipo técnico de la Sub Unidad Integral Especializada del Paciente de Cirugía Neonatal y Pediátrica	<ul style="list-style-type: none"> • Unidad de Atención Integral Especializada • Sub Unidad Integral Especializada del Paciente de Cirugía Neonatal y Pediátrica • Unidad de Gestión de la Calidad 	<p>Dr. Antonio Ricardo Zoppi Rubio Director del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja</p>



6Fecha: Enero 2019	Código:GPC-008/INSN-SB/UAIE/SUAIEPCNP - V.01	Página 1 de 23
--------------------	--	----------------



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPOGLICEMIA NEONATAL

Índice

I. Finalidad..... 4

II. Objetivo..... 4

III. Ámbito de aplicación 4

IV. Diagnóstico y Tratamiento de la Hipoglicemia Neonatal..... 4

4.1. Nombre y Código 4

V. Consideraciones Generales 5

5.1 Definición 5

5.2 Etiología 5

5.3 Fisiopatología..... 6

5.4 Aspectos Epidemiológicos 8

5.5 Factores de Riesgo Asociado..... 8

5.5.1. Medio ambiente..... 8

5.5.2. Estilos de vida..... 8

5.5.3. Factores hereditarios 9

VI. Consideraciones Específicas 9

6.1 Cuadro Clínico..... 9

6.1.1 Signos y síntomas..... 9

6.1.2 Interacción cronológica..... 9

6.1.3 Gráficos, diagramas o fotografías..... 10

6.2 Diagnóstico..... 10

6.2.1 Criterios de diagnósticos 10

6.2.2. Diagnóstico diferencial..... 11

6.3 Exámenes Auxiliares 11

6.3.1 De Patología clínica 11

6.3.2 De imágenes 13

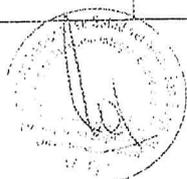
6.3.3 De exámenes especiales complementarios..... 13

6.4 Manejo según nivel de Complejidad y Capacidad Resolutiva..... 14

6.4.1 Medidas generales y preventivas 14

6.4.2 Terapéutica..... 14

6.4.3 Efectos adversos o colaterales del tratamiento..... 17





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPOGLICEMIA NEONATAL

6.4.4 Signos de alarma 17

6.4.5 Criterios de Alta 17

6.4.6 Pronóstico 18

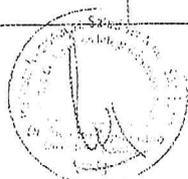
6.5 Complicaciones..... 18

6.6 Criterios de referencia y contrarreferencia..... 18

6.7 Fluxograma..... 19

VII. Anexos 21

VIII. Referencias Bibliográficas 23





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPOGLICEMIA NEONATAL

I.-Finalidad

Contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud de los pacientes con diagnóstico de Hipoglicemia Neonatal y el tratamiento oportuno con calidad, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones en salud, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos.

II.-Objetivo

- Unificar y estandarizar la Guía de Práctica Clínica de Hipoglicemia Neonatal en el personal de salud, brindando orientación basada en evidencia; favoreciendo en una atención de calidad, oportuna, segura y costo efectiva. Reduciendo las complicaciones relacionadas a la Hipoglicemia Neonatal en este grupo etéreo.
- Contribuir al cumplimiento de los objetivos funcionales y estratégicos del INSN SB según la normatividad vigente del Ministerio de Salud.

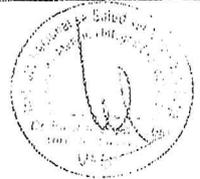
III.-Ámbito de Aplicación

Es de aplicación en todos los servicios asistenciales, especialmente en el servicio de Cirugía Neonatal y Pediátrica, donde se presenten pacientes pediátricos con este diagnóstico, en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja y demás servicios de la especialidad de instituciones públicas y privadas que así lo consideren.

IV.-Diagnóstico y Tratamiento de Hipoglicemia Neonatal

4.1 NOMBRE Y CODIGO CIE 10

NOMBRE : HIPOGLICEMIA NEONATAL
 CODIGO CIE 10 : E16.1





V.-Consideraciones Generales

5.1 DEFINICION

La definición de Hipoglucemia Neonatal (HN), es decir la determinación de un nivel de glucosa mínimo seguro para el neonato todavía está en discusión.

Algunos autores consideran hipoglucemia neonatal a valores menores de 47mg/dl, otros de 45mg/dl y se considera que es normal hasta el mínimo de 30mg/dl en las primeras 2-4 horas de vida.

En realidad no se puede establecer una cifra de glucemia o duración de hipoglucemia que pueda predecir un daño neurológico posterior. Aunque las posibilidades de este último aumentan con la intensidad, frecuencia y duración de los episodios.

Con fines prácticos se puede considerar cifras de hipoglucemia a aquellas menores de 45mg/dl durante la etapa neonatal.^{1,2,3}

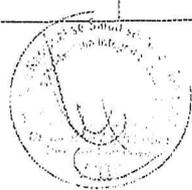
5.2 ETIOLOGÍA

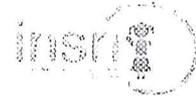
La etiología de la HN es variada y se puede clasificar en dos grupos: por incremento en la utilización de glucosa (asociadas a híper insulinismo) y por inadecuado aporte de glucosa. Además, por su duración pueden ser transitorias y prolongadas o persistentes.

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 Anexo: Tablas 1 y 2.

TABLA 1: ETIOLOGIA DE LA HIPOGLUCEMIA NEONATAL POR INCREMENTO EN LA UTILIZACIÓN DE GLUCOSA

I. POR INCREMENTO EN LA UTILIZACIÓN DE GLUCOSA	
<i>Etiología</i>	<i>Duración</i>
Hijos de madres diabéticas	Transitoria
Eritroblastosis fetal con incompatibilidad Rh	Transitoria
Ex sanguíneo transfusión	Transitoria





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA NEONATAL

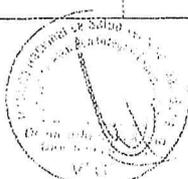
Drogas maternas (hipoglucemiantes orales-sulfonilureas, insulina)	Transitoria
Iatrogénica (por altas dosis de dextrosa EV a la madre)	Transitoria
Hiperplasia o hiperfunción y/o displasia de las células de los islotes de Langerhans (nesidioblastosis)	Prolongada
Producción de insulina por tumores (adenoma de células β)	Prolongada
Síndrome de Beckwith Wiedemann	Prolongada

TABLA 1: ETIOLOGIA DE LA HIPOGLUCEMIA NEONATAL POR INADECUADO APORTE DE GLUCOSA

II. POR INADECUADO APORTE DE GLUCOSA	
<i>Etiología</i>	<i>Duración</i>
Prematuridad	Transitoria
Retardo del crecimiento intrauterino	Transitoria
Ayuno prolongado	Transitoria
Estrés perinatal: asfixia, hipotermia, sepsis, shock	Transitoria
Policitemia	Transitoria
Drogas maternas (propanolol, etanol, isoniacida)	Transitoria
Insuficiencia Adrenal	Prolongada
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

5.3 FISIOPATOLOGÍA

La hipoglucemia 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





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA NEONATAL

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.

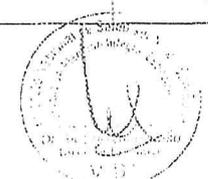
El requerimiento basal de glucosa del recién nacido es de 4-6mg/kg/minuto. Como se indicó en la sección II-2, las causas de HN son variadas pero todas ellas tienen en común un deficiente aporte de glucosa cerebral.

El cerebro del neonato es muy sensible a la HN, pudiéndose producir daño neurológico con secuelas irreversibles por necrosis neuronal. El daño por HN 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 HN 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 HN.

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 5-7 días). En el caso de la eritroblastosis, se produce un hiperinsulinismo por mecanismos aún no bien aclarados y en la ex sanguino transfusión, el neonato recibe una sobrecarga de glucosa en la sangre ya que esta es preservada con dextrosa, lo cual provoca una hiper secreción de insulina.

El consumo de drogas maternas puede producir HN por los dos mecanismos señalados, por ejemplo los beta bloqueadores reducen la respuesta adrenérgica al estrés del nacimiento con disminución de la liberación de glucosa hepática, y el uso de hipoglucemiantes como las sulfonilureas (contraindicadas en gestantes) e insulina





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPOGLICEMIA NEONATAL

pueden producir HN. La isoniazida podría retardar la liberación de glucosa si llegara a producir hepatotoxicidad. Por otro lado, las deficiencias de hormonas contra reguladoras (cortisol, hormona de crecimiento y glucagón) disminuyen la glucogenolisis. Finalmente, varios errores innatos del metabolismo (EIM) están asociados a HN persistente pero son poco frecuentes.^{4,5}

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La incidencia de HN es variable, dependiendo de los criterios diagnósticos y de los métodos de medición utilizados. En general se calcula que la incidencia total de HN es de 1-5/1,000 nacidos vivos pero es mayor en las poblaciones de riesgo. Por ejemplo, está presente en el 10-50% de pacientes macrosómicos (frecuentemente hijos de madre diabética) y en un 15-30% de prematuros y pequeños para la edad gestacional.

La incidencia de errores innatos del metabolismo (EIM) es baja, por ejemplo 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}

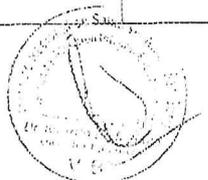
5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADO

5.5.1 Medio Ambiente

Algunos factores de riesgo para la HN son en primer lugar, la falta de un control prenatal óptimo que incluya orientación nutricional, detección de diabetes gestacional y estudios ecográficos de bienestar fetal. Segundo, la alta incidencia del embarazo adolescente que predispone a la prematuridad y al retardo del crecimiento intrauterino y tercero, el desconocimiento de la importancia de un buen 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 melitus (incluyendo la diabetes gestacional), 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





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPOGLICEMIA NEONATAL

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 Neonatal:

- **Hiperinsulinismo:** mutaciones SUR-1 y Kir 6.2 del cromosoma 11p15.1
- **Glucogénesis:** 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}

VI.- Consideraciones Específicas

6.1 CUADRO CLINICO

6.1.1 Signos y Síntomas

Los signos y síntomas son inespecíficos y su expresividad e intensidad son muy variables y pueden aparecer desde el nacimiento o en las horas o días posteriores:

- Cambios en el nivel de conciencia: irritabilidad, llanto débil, letargia, estupor.
- Apatía, hipotonía.
- Temblores.
- Reflejo de Moro exaltado.
- Pobre succión y alimentación, vómitos.
- Respiración irregular, taquipnea, apneas.
- Cianosis.
- Convulsiones, coma.

6.1.2 Interacción cronológica¹³

- En los recién nacidos prematuros de edad gestacional entre 34 semanas y 36 6/7 días, recién nacidos mayores de 37 semanas hijos de madre diabética y pequeños para la edad gestacional, el modelo de intervención se divide en las





PERÚ

Ministerio de Salud

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEPARTAMENTAL DE AREQUIPA

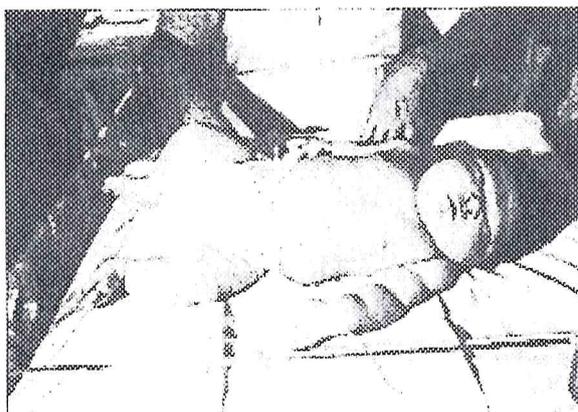


GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPOGLICEMIA NEONATAL

primeras 4 horas de vida y luego de las 4 horas de vida. Los valores de glicemia plasmática desde el nacimiento hasta las 4 horas de vida son valores normalmente bajos sin efectos clínicos agudos y en el neurodesarrollo a largo plazo. Normalmente los valores de glucosa se elevan significativamente luego de las 4 horas de vida.

- Los controles de glicemia que se realicen en recién nacidos grandes para la edad gestacional e hijos de madre diabética si se mantiene en los valores rango objetivo en un paciente asintomático se suspenden a las 12 horas.
- En los recién nacidos pequeños para la edad gestacional y pretérminos tardíos los controles de HGT se suspenden a las 24 h si los valores están en el rango objetivo y se asegura alimentación adecuada por vía oral.
- Luego de las 48 horas de vida los valores de glicemia que se consideran adecuados son mayores a 60 mg/dl independiente de la edad gestacional y las alteraciones del peso al nacimiento.

6.1.3 Gráficos, diagramas o fotografías

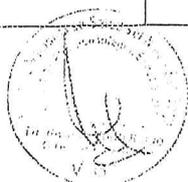


6.2 DIAGNÓSTICO

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 HN en los antecedentes maternos:

- ✓ Diabetes gestacional (resultados de exámenes de glucemia o tolerancia a la glucosa)
- ✓ Uso de medicamentos durante la gestación.



Fecha: Enero 2019

Código:GPC-008/INSN-SB-UAIE/SUAIEPCNP - V.01

Página 10 de 23



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA NEONATAL

Datos perinatales del paciente: si nació pequeño, adecuado o grande para la edad gestacional, prematuridad.

El diagnóstico de HN se hace en base a tres criterios diagnósticos:

- Valores bajos de glucemia (<45mg/dl en la etapa neonatal).
- Sintomatología (puede estar ausente)
- La sintomatología desaparece cuando se corrige la hipoglucemia con la administración de glucosa.^{2,3}

6.2.2 Diagnóstico diferencial

Ante un caso de HN se debe tratar de determinar la etiología. La mayoría de las HN son transitorias y la causa se puede identificar.

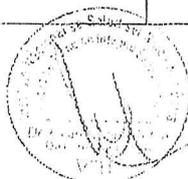
Pero si la HN es persistente, es decir continúa después de 5-7 días y no se identifica su etiología, debe considerarse un hiperinsulinismo por hiperplasia de células β o nesidioblastosis o una endocrinopatía o un EIM; con menor frecuencia un insulínoma.

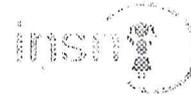
Al examen clínico buscar alteraciones neurológicas, malformaciones, hepatomegalia y el fenotipo del síndrome de Beckwith Wiedemann (macrosomía, macroglósia, organomegalia, hernia umbilical, HN).^{3,4}

6.3 EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1 De Patología Clínica

En los pacientes con factores de riesgo (sección VII-1) o con sintomatología sugestiva de HN se debe medir la glucemia en la primera hora de vida y cada 4-6 horas en las siguientes 24 horas. Es especialmente útil contar con un glucómetro portátil pero 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, pues la cifra de glucosa disminuye por que los eritrocitos metabolizan la glucosa.





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA NEONATAL

En caso de hipoglucemia sin factor de riesgo conocido, según la sospecha diagnóstica se pueden solicitar los siguientes exámenes:

a) En plasma:

- insulina
- cortisol
- hormona de crecimiento
- glucagón
- tiroxina
- betahidroxi butirato
- lactato
- alanina
- aminoácidos plasmáticos
- ácidos grasos libres
- amonio
- CPK

b) En orina:

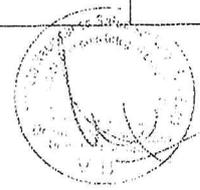
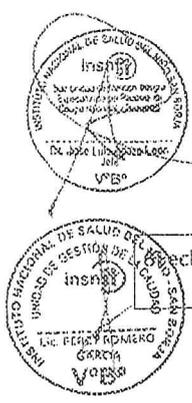
- sustancias reductoras
- aminoácidos
- cuerpos cetónicos
- ácidos orgánicos

Como hemos señalado, algunos EIM se asocian a HN y es necesario definir el diagnóstico para indicar el tratamiento adecuado, para ello se requieren exámenes especiales complementarios (sección VI-3), pues los síntomas y exámenes de rutina son inespecíficos. A continuación una breve descripción de las principales características de algunos EIM:

Hiperinsulinismo: HN 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, HN refractaria y convulsiones.

Galactosemia: HN 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: HN 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





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPOGLICEMIA NEONATAL

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: HN, aumento de ácidos grasos libres, de CPK, de ácido láctico y de ácido úrico en plasma. Clínicamente hay déficit severo de energía, HN 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.^{2,3,4,11,12}

6.3.2 De imágenes

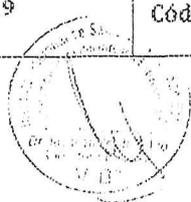
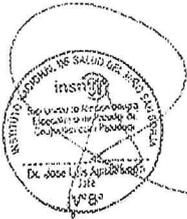
Ecografía abdominal: podría indicarse para evaluar hepatomegalia; para insulinoma es poco sensible, mejor es RMN, pero muchas veces no se detectan por su pequeño tamaño.

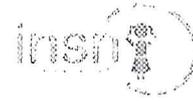
6.3.3 De exámenes especiales complementarios

Espectrometría de masas en tándem: es el método de diagnóstico más sensible y específico para los EIM. Detecta la mayor parte de las aminoacidopatías, acidemias orgánicas y defectos de la β oxidación de los ácidos grasos. Existen unas 700 enfermedades por EIM conocidas hasta el presente, de las cuales el 50% empiezan a manifestarse en la etapa neonatal.

Biopsia Hepática: 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. En estas enfermedades se puede realizar el estudio genético 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

Los grupos de riesgo de HN 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 beta bloqueadores, hipoglucemiantes.
- Neonato con edad gestacional menor de 37 semanas.
- Asfixia perinatal.
- Neonato con sospecha de sepsis o madre con sospecha de corio amnionitis.
- Neonato con síntomas sugestivos de hipoglucemia.

6.4.2 Terapéutica

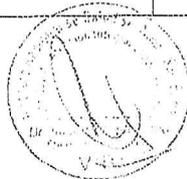
La terapéutica está dirigida a normalizar la glucemia lo más rápidamente posible y evitar nuevos episodios, aportando suficiente sustrato hasta que la homeostasis de la glucosa se normalice.

El manejo de la HN 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.

a) HIPOGLUCEMIA ASINTOMÁTICA:

Si la hipoglucemia neonatal es leve (30mg/dl-45mg/dl) y el paciente es asintomático, administrar leche materna ó fórmula. Se repite la muestra 20-30 minutos después y si se ha normalizado la glucemia, mantener alimentación enteral cada 2 o 3 horas con controles de glucosa preprandiales por 12 o 24 horas.





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA NEONATAL

Si las glucemias post prandiales son normales y las preprandiales persisten $<45\text{mg/dl}$, entonces el tratamiento vía oral ha fracasado y el paciente es candidato para tratamiento parenteral (también se aplica en pacientes con hipoglucemia sintomática que no toleran la vía oral). Se inicia la administración IV de dextrosa al 10% con un volumen de infusión de glucosa (VIG) de $6\text{-}8\text{mg/kg/min}$ y tras la normalización de la glucosa, se reiniciará progresivamente la alimentación enteral con controles de glucemia periódicamente. La mayoría de HN se resuelve al cabo de 2 o 3 días. Si los requerimientos de glucosa son mayores a 8mg/kg/min , considerar la posibilidad de sepsis y eritroblastosis.

Si la HN dura más de una semana con VIG alto, descartando las causas anteriores, sospechar de las causas menos frecuentes como hiperinsulinismo, endocrinopatías, y EIM.

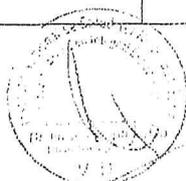
b) HIPOGLUCEMIA SINTOMÁTICA:

El tratamiento se inicia con un bolo de 200mg/kg de dextrosa al 10% (2ml/kg) seguido de una infusión continua de $5\text{-}8\text{mg/kg/min}$ (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 como el inicial y aumentar la infusión continua en 10-15%. No es raro encontrar pacientes que requieran un VIG de $12\text{-}15\text{mg/kg/min}$ (tope máximo de 20mg/kg/min) para lograr la normo glucemia, especialmente en aquellos con hiper insulínismo.

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.





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA NEONATAL

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 Hipoglicemia neonatal persistente

OTRAS TERAPIAS: EN HIPERGLUCEMIAS PERSISTENTES Y REFRACTARIAS.

a) Hipoglicemia neonatal por deficiencia de hormonas contra reguladoras y otras causas:

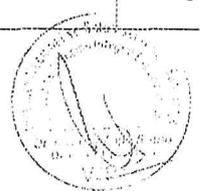
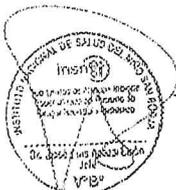
Corticoides: hidrocortisona 5-15mg/kg/día, en 2 o 3 dosis o prednisona 2mg/kg/día provocan una disminución en la utilización de la glucosa periférica y un aumento de la glucemia, pero tienen una serie de efectos secundarios.

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 hipoglicemia persistente (por ejemplo: paciente a la espera de transporte para ser referido). La dosis es de 0.1mg/kg IM (máximo 1mg).

b) Hipoglicemia neonatal por hiperinsulinismo:

Nifedipino: 0.25-2.5mg/kg/día VO dividido en tres dosis. Actúa mediante el bloqueo los canales del calcio de la liberación de insulina (produce hipotensión y su efectividad es variable).

Diazóxido: 10-15mg/kg/día VO, en 3-4 dosis (dosis máxima 25mg/kg/día). De elección en el hiperinsulinismo con hipoglicemia persistente pues inhibe la secreción de insulina. En terapias largas puede producir retención hídrica por lo que se sugiere su uso con hidroclorotiazida.





GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA NEONATAL

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 HN 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 normo glucemia. 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

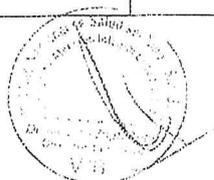
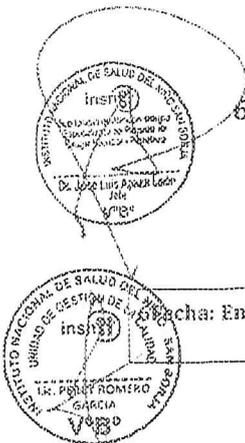
6.4.4 Signos de Alarma

En pacientes sin factores de riesgo se debe sospechar de HN (sección VII-1) en estas dos formas de presentación:

- a) *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.
- b) *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 neonatal sintomática que son pequeños para la edad gestacional e hijos de madre diabética. La prevención de las crisis hipo glucémicas y la celeridad en la corrección de las mismas son las mejores medidas para evitar el daño neurológico con secuelas.

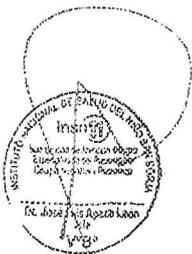
6.5 COMPLICACIONES

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 hipoglicemia neonatal 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 hipoglicemia neonatal deben ser detectados y corregidos rápidamente hasta alcanzar cifras seguras (normoglicemia) que prevengam el daño cerebral.²⁴

6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

- 1) **Criterios de referencia: pacientes con las siguientes características:**
 - Hipoglicemia neonatal persistente (más de 5-7 días).
 - Hipoglicemia neonatal con sospecha de EIM.
 - Hipoglicemia neonatal con malformaciones congénitas.
 - Hipoglicemia neonatal de difícil manejo.
 - Hipoglicemia neonatal con sospecha de deficiencia endocrina (adrenal, glucagón o de hormona de crecimiento)

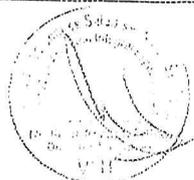
- 2) **Criterios de contra referencia:**
 - Remisión de la hipoglicemia persistente.
 - Paciente compensado con dieta y/o medicación especial según la etiología específica (ejemplo: errores innatos del metabolismo).



Fecha: Enero 2019

Código:GPC-008/INSN-SB-UAIE/SUAIEPCNP - V.01

Página 18 de 23

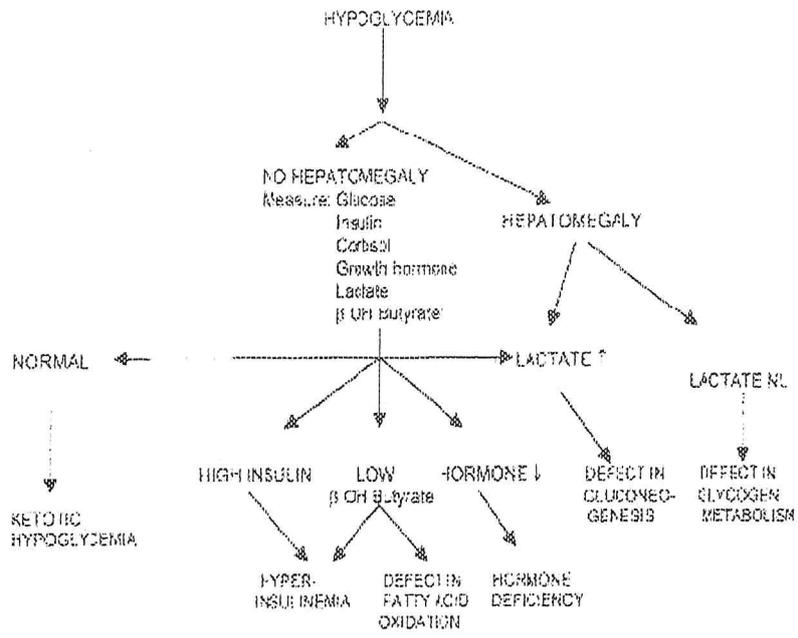




GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPOGLICEMIA NEONATAL

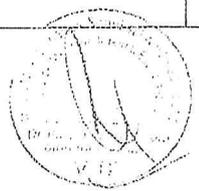
FLUXOGRAMA DIAGNÓSTICO N° 02: ETIOLOGÍA DE LA HIPOGLICEMIA NEONATAL PERSISTENTE

Medscape www.medscape.com



*β OH Butyrate is β hydroxybutyrate (ketones)

Source: Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed. © 2003 W.B. Saunders



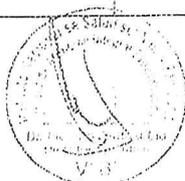


VII- Anexos

ANEXO N° 01:

TABLA 1: ETIOLOGÍA DE LA HIPOGLUCEMIA NEONATAL POR INCREMENTO EN LA UTILIZACIÓN DE GLUCOSA

I. POR INCREMENTO EN LA UTILIZACIÓN DE GLUCOSA	
<i>Etiología</i>	<i>Duración</i>
Hijos de madres diabéticas	Transitoria
Eritroblastosis fetal con incompatibilidad Rh	Transitoria
Ex sanguino transfusión	Transitoria
Drogas maternas (hipoglucemiantes orales-sulfonilureas, 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

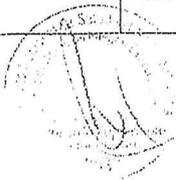
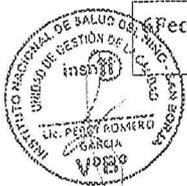




ANEXO N° 02:

TABLA 1: ETIOLOGIA DE LA HIPOGLUCEMIA NEONATAL POR INADECUADO APORTE DE GLUCOSA

II. POR INADECUADO APORTE DE GLUCOSA	
<i>Etiología</i>	<i>Duración</i>
Prematuridad	Transitoria
Retardo del crecimiento intrauterino	Transitoria
Ayuno prolongado	Transitoria
Estrés perinatal: asfixia, hipotermia, sepsis, shock	Transitoria
Policitemia	Transitoria
Drogas maternas (propranolol, etanol, isoniacida)	Transitoria
Insuficiencia Adrenal	Prolongada
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





VIII.-Referencias Bibliográficas

1. 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
2. Fernández J, Couce M, Fraga J. Hipoglucemia Neonatal. En: Protocolos de la Asociación Española de Endocrinología Pediátrica 2008. www.aeped.es/protocolos.
3. Borrás M, Fernández I, López J. Diagnóstico Diferencial de la Hipoglucemia en el Niño. En: Protocolos de la Asociación Española de Endocrinología Pediátrica 2008. www.aeped.es/protocolos
4. McGowan J. Neonatal Hypoglycemia. Pediatrics in Review 1999;20:e6. <http://pedsinreview.aapublications.org/content/20/7/e6>
5. 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
6. Salviá M, Álvarez E, Cerqueira M. Hijo de Madre Diabética. En: Protocolos de la Asociación Española de Endocrinología Pediátrica 2008. www.aeped.es/protocolos
7. Galactosemia Mutations Analysis (8mutations). Seattle Children's Hospital. Genetics Lab. <http://www.seattlechildrens.org/healthcare-professionals>
8. OMS. Datos y Cifras sobre la obesidad. <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/es/index9.html>
9. Anderson W. Type Ia Glycogen storage Disease. Medscape Reference Jan 2012; <http://emedicine.medscape.com/article/119318>.
10. Vatanavicharn N, Liammongkolkul S, Sakamoto O, Sathienkijkanchai A, et al. Phenotypic and mutation spectrums of Thai patients with isovaleric acidemia. Pediatr Int. 2011 Dec;53(6):990-4
11. Couce M, Fernández J, Fraga J. Enfermedades congénitas del metabolismo en el periodo neonatal. En: Protocolos de la Asociación Española de Endocrinología Pediátrica 2008. www.aeped.es/protocolos
12. Palacios A, Sanchez J. Protocolo de Sospecha de Metabolopatía. Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos 2013. <http://www.secip.com/publicaciones/protocolos>
13. Repetto, Marizel, Eyheralde, Carolina, Moraes, Mario, & Borbonet, Daniel. (2017). Hipoglucemia en el recién nacido de riesgo, guías clínicas de diagnóstico e intervención 2017. Archivos de Pediatría del Uruguay, 88(6), 341-344. <https://dx.doi.org/10.31134/ap.88.6.7>

