

11237
201 (15)

Universidad Nacional Autónoma de México



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"

DIABETES NEONATAL

Presentación de un caso

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de:
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA

P r e s e n t a
DR. ALEJANDRO BOLIO CERDAN



Director de Tesis:
DRA. DINA VILLANUEVA

México, D. F.

Febrero de 1989

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE.

IntroducciónPag. 1

Caso clínicoPag. 4

DiscusiónPag.11

BibliografíaPag.15

INTRODUCCION

La hiperglicemia neonatal se define como niveles de glucosa en sangre total mayores de 125 mg/dL. (1). Esta entidad se observa más frecuentemente en recién nacidos prematuros que reciben soluciones glucosadas por vía endovenosa, pero puede ser encontrada también en recién nacidos de término con ciertas alteraciones.

Entre las causas de hiperglicemia neonatal se ha reportado desde error en la forma de administración de la fórmula láctea por estar mal diluida (2), hasta alteraciones cromosómicas con alteración en el número de células beta del páncreas, asociada a delección del brazo largo de un cromosoma D (3).

Se puede dividir la etiología de la hiperglicemia neonatal en dos grandes grupos, quedando en primer lugar las causas relacionadas con una administración excesiva de glucosa y por otra parte las respuestas anormales a las cargas de glucosa (1). Dentro de este segundo grupo se reportan las lesiones del sistema nervioso central como tumor o hemorragia, el uso de algunas drogas como el dióxido, corticosteroides, fenitoina y teofilina, la hiperglicemia asociada a sepsis (4), en la que se puede presentar una respuesta inadecuada de insulina o secundaria a las endotoxinas en infecciones por gram negativos (5), la hiperglicemia asociada a situaciones de estrés como la cirugía, en donde puede haber alteraciones de regulación hormonal con aumento de la epinefrina, glucocorti-

coides, glucagon y hormona del crecimiento, que ejercen un efecto antagonista a la actividad de insulina (6), y la hiperglicemia en la diabetes del recién nacido, ya sea la forma transitoria o la forma permanente.

La diabetes mellitus es una entidad rara en los recién nacidos, y más aún la diabetes mellitus permanente. La diabetes transitoria tiene una recuperación completa (7).

La diferenciación entre diabetes transitoria y permanente no puede hacer solamente cuando ha pasado tiempo suficiente para determinar que las necesidades de insulina serán continuas, ya que en ambas entidades la presentación clínica es similar en los primeros días o semanas de vida. Los hallazgos clínicos típicos incluyen bajo peso al nacimiento para la edad gestacional, con casi nulo tejido celular subcutáneo, detención del crecimiento, deshidratación grave, poliuria, e hiperglicemia, sin presentar cetonuria o sólo en forma leve (8,9).

Aunque no se presenta cetonuria, los pacientes con diabetes neonatal tienen riesgos asociados principalmente con la presencia de hiperglicemia, ya que se presenta diuresis osmótica que lleva a la deshidratación, y se ha visto mayor mortalidad por el aumento de la incidencia de hemorragia cerebral con relación a la hiperosmolaridad de las soluciones intravenosas usadas, y asimismo la recuperación en caso de isquemia cerebral es más difícil en pacientes diabéticos (10, 11 y 12).

En base al peso al nacimiento, Mac Donald (13) propone clasificar a los pacientes con diabetes neonatal en dos grupos, nombrando tipo I a los que pesaron menos de 2,500 g y tipo II a los mayores de 2,500 g, encontrando mayor riesgo de presentar diabetes transitoria los tipo I, así como un grado menor de estrés para la presentación de los síntomas, por lo que en base a ello sugiere que los diabéticos neonatales tipo II tienen factores desencadenantes yatrogénicos y los de tipo I tienen una alteración congénita.

Con respecto a la investigación sobre producción de insulina, ésta se puede medir por técnica de radioinmunoensayo, pero sólo es de utilidad en los pacientes que no han recibido insulina exógena. En caso de haberla recibido, se puede medir el Péptido C, el cual resulta de la acción de enzimas sobre la proinsulina durante la formación de la insulina, y se libera en cantidades equimolares a ésta, por lo que puede ser útil para documentar la función secretora de las células Beta. (14).

Se presenta un paciente recién nacido en quien se ha documentado el diagnóstico de diabetes neonatal, por ser una entidad poco frecuente en pediatría, y se revisa la literatura.

CASO CLINICO.

CMS. Paciente masculino de 9 días de edad al ingreso. Originario del Distrito Federal. Con antecedentes de abuela paterna fallecida por cancer cervico-uterino. Abuelo paterno fallecido por bronconeumonía. Padre de 46 años de edad en aparente buen estado de salud. Madre de 35 años de edad, ama de casa, sin toxicomanías, G VII, P IV, A II, C I. presenta displasia de cadera. Una hermana presentó luxación congénita de cadera, un tío materno con nefropatía no especificada. Presenta antecedente de diabetes en un tío materno lejano.

Producto de la Gesta VII, la madre presentó vulvovaginitis al 7o. mes de la gestación, tratada con nitrofurantoina. Se realizó cesárea por la presentación de displasia de cadera, bajo bloqueo peridural, en forma electiva. Se obtiene producto de término por fecha de última menstruación, con peso de 2,000 g, sin datos de hipoxia neonatal. Alimentado al seno materno hasta el momento de su ingreso.

Proveniente de medio socioeconómico bajo, habita en medio urbano y cuenta con servicios intradomiciliarios, no convive con animales. En el período previo al ingreso el paciente recibió vitamina C y atropina, ambas por vía oral, en una sola ocasión.

Acude a nuestro hospital a los 9 días de edad con un padecimiento caracterizado por rechazo a la vía oral y somnolencia, de 3 días de evolución, con hipoactividad y poliuria, referi-

da como aumento en la cantidad de micciones al día y en abundante cantidad.

Exploración física:

Peso: 1,500 g. Talla: 40 cm Pulso: 96/min.
Respiraciones: 28/min. Temperatura: 35°C. Perim. Cef: 30cm
Perim. Toracico: 26 cm Perim. Abdom: 22 cm.

Recien nacido caquético, en actitud forzada, con mucosa oral seca, cráneo sin datos, sin alteraciones en órganos de los sentidos, cardiopulmonar sin compromiso aparente, abdomen sin datos, criptorquidia izquierda, y con espasticidad de miembros inferiores con limitación para la abducción.

Se detectó a su ingreso hiponatremia de 120 mEq/L, hipercalcemia de 9.0 mEq/L; deshidratación clínica y pH arterial de 7.33 con bicarbonato de 9.3 mEq/L. Se detecta glucosa sanguínea de 400 mg/dL, con glucosurias positivas y sin cetosis.

Se manejó con carga rápida de solución fisiológica (NaCl al 0.9%), a 30 ml x k. Posterior a ello se detecta glucosa de 210 mg/dL y se deja con soluciones parenterales que aportan glucosa a 3 mg/k/min. Se intenta corregir inicialmente la glicemia con el manejo de soluciones parenterales con aporte bajo de glucosa, pero al tercer día de ingreso es necesario administrar insulina por vía subcutánea a dosis de 0.01 U por kg, en forma de dosis respuesta. Se inicia la vía oral al 4o. día de internamiento con leche maternizada en concentración al 15%, calculada a 120 ml/kg/día. Persiste con hiperglicemia y con glucosurias positivas, y por diuresis aumentada se indi

ca reposición de pérdidas por orina con solución de NaCl al 0.45%. El control de la glicemia diaria se aprecia en la figura 1. Al séptimo día de internamiento se incrementa la cantidad de leche maternizada a 150 ml/k/día, al 15% de concentración. Por mal control de la glicemia se decide al 8o. día de internamiento administrar la insulina por vía endovenosa, lo cual se prolonga hasta el 11o. día de estancia hospitalaria. Posteriormente se maneja insulina nuevamente por vía -- subcutánea a dosis de 0.1 a 0.2 U/kg/dosis, tratando de mantener al paciente normoglicémico y con glucosurias negativas. Al 21o. día de internamiento se maneja con insulina de acción intermedia, por vía subcutánea a dosis de 0.05 U/kg/dosis. En promedio eran necesarias dos dosis de insulina al día y las glucosurias e hiperglicemias se relacionaban en forma inversa a la administración de insulina. Por persistencia de las hiperglicemias, se decide disminuir la concentración de la fórmula láctea al 7.5% en el 41o. día de internamiento sin encontrar mejoría adecuada, ya que, aunque había tendencia a la normoglicemia, se observó detención en el peso, por lo que se decide al día 52 incrementar nuevamente la concentración de la leche, y administrar insulina a dosis de 0.15 U/k/día, con lo que se obtiene adecuada respuesta en cuanto al incremento de peso (Fig. 2) y en cuanto al control de la glicemia (Fig. 1). En el 72o día de internamiento se reporta péptido C de 2 ng / ml (normal 1 a 5 ng/ml). Se utilizó hipoglucemiante oral sin encontrar respuesta.

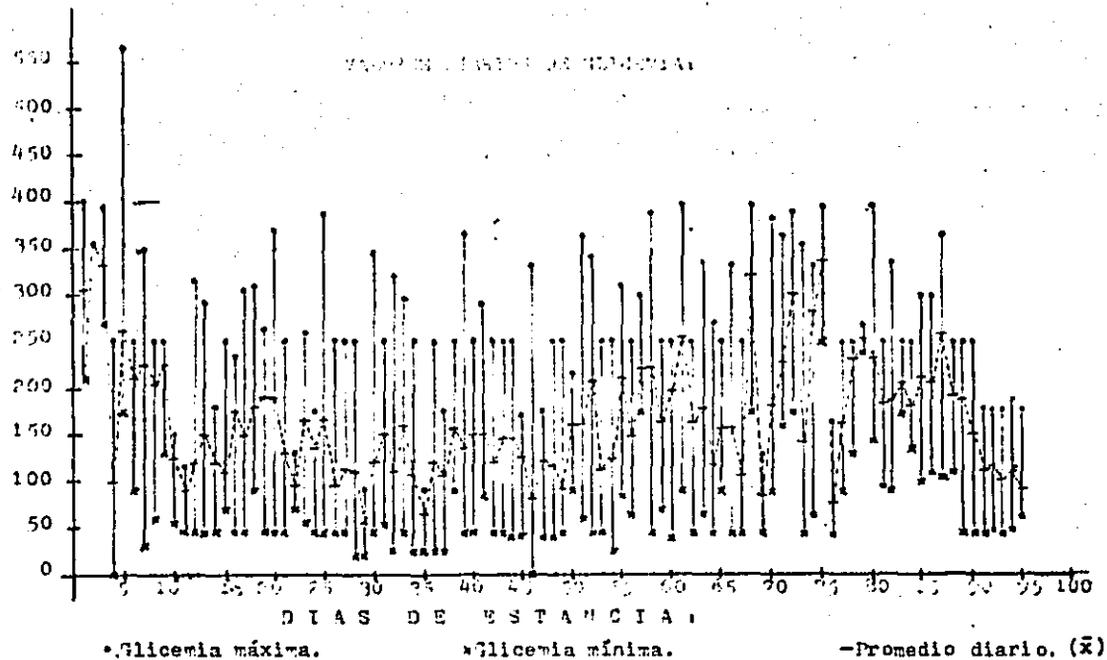


Figura 1. Valores máximos, mínimos y promedio de glicemia por día de estancia hospitalaria.

INCREMENTO DE PESO POR ESTANCIA HOSPITALARIA.

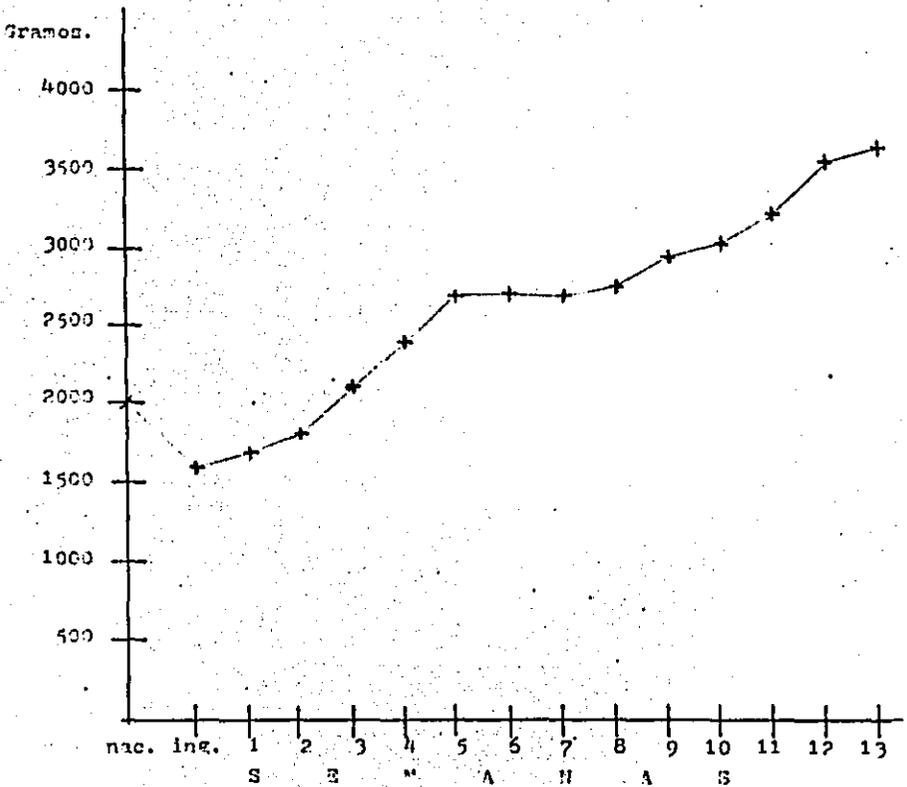


Figura 2. Peso en relación a semanas de estancia hospitalaria.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

Al cumplir tres meses de edad se inicia la ablactación y actualmente el paciente se controla con insulina de acción intermedia a 0.08 U/kg/dosis, en dos dosis diarias.

Durante su estancia intrahospitalaria se transfundió en una ocasión con paquete de glóbulos rojos por anemia de 6.2 g de hemoglobina, al 80. día de internamiento.

Además se hace el diagnóstico clínico de persistencia de conducto arterioso a los 43 días de internamiento, sin requerir manejo.

Se descarta alteración de la función exócrina del páncreas - por prueba de grasa en heces negativa (por tinción de Sudan-III), y actividad tríplica en heces de 1 : 128, considerada como normal. Se realizó prueba de Gessel para el desarrollo, resultando normal para su edad.

Las pruebas de función renal se mantienen dentro de límites normales, y aun cuando inicialmente no se logró identificar el riñón derecho en la ultrasonografía, para el 380. día de internamiento se reporta una imagen normal.

Otros exámenes realizados fueron pruebas de función tiroidea (determinación de hormona estimulante de la tiroides y determinación de T₄) dentro de límites normales, las cuales se solicitaron por encontrar al 460. día de internamiento edad -- osea radiológica de recién nacido o menor, la cual posteriormente se encuentra adecuada para su edad.

Asimismo se le realiza a la madre curva de tolerancia a la glucosa, que se encontró dentro de límites normales, ya que-

presentaba algunos antecedentes de diabéticos en su familia,
pero no relacionados directamente.

DISCUSION

Se presenta un caso de diabetes neonatal, basado en la presentación clínica y laboratorial como lo reportado en la literatura (7,9 y 11). En base a ésto, nuestro paciente ya rebasó el tiempo promedio de presentación para considerar el diagnóstico de diabetes neonatal transitoria, pues se reporta que la insulina se logra descontinuar generalmente a los dos meses; sin embargo, hay reportes de hiperglicemia neonatal que se resuelve después de 18 meses. Por el momento no se puede descartar en este paciente que se trate de un trastorno de tipo transitorio.

Según lo referido por Louik (15), existen varios factores de riesgo para desarrollar hiperglicemia neonatal, asociada infusión de glucosa al 10%; Uso de oxígeno, uso de respiradores, administración de bicarbonato, o de solución a más de 120 ml /kg/día, así como el bajo peso al nacimiento, siendo mayor el riesgo en los neonatos de menos de 1000 g. En el caso de nuestro paciente se descartan algunos de estos factores, y los que se presentaron son una consecuencia más que una causa de la presencia de hiperglicemia.

Para explicar el mecanismo por el cual se presenta la diabetes neonatal, se ha reportado que los recién nacidos con bajo peso para edad gestacional que por alguna circunstancia reciben alimentación parenteral, la insulina puede ser de utilidad en el control de la glicemia, sin embargo posterior-

mente se puede desarrollar resistencia a la misma, por lo que este mecanismo puede ser el causante de la diabetes en el recién nacido (16).

El mecanismo en los pacientes prematuros puede ser diferente a los de término; en estos últimos el bajo peso resultaría ser más bien una consecuencia de insulina deficiente "in utero" (9), y de la inanición a que se ven expuestos. Esta última en sí puede alterar la maduración pancreática fetal según la edad gestacional, intensidad y duración con que se presenta (17). Sin embargo se señala que la concentración de glucosa plasmática fetal es regulada por el sustrato hormonal materno (18). Siendo así, en el caso de nuestro paciente no se refieren alteraciones maternas durante el embarazo que harían sospechar mala regulación hormonal.

La insulina se detecta en el tejido pancreático fetal en la 11a. semana de gestación, pero aún en la 20a semana de gestación el feto no responde con aumento de insulina en caso de hiperglicemia, e incluso en los pacientes de término hay alteración metabólica de los carbohidratos (16), por lo que la mayoría de los autores proponen que la causa de la hiperglicemia es la falta de maduración de las células beta del páncreas (6,9, 13, 17, 19).

Otros reportes mencionan un defecto madurativo del AMP cíclico (7), una inhibición transitoria de la secreción de insulina (19), o la producción de una forma biológicamente inactiva de insulina (20). En el presente caso, al reportarse pép-

tido C dentro de límites normales, nos orienta a pensar que se trata de una forma inactiva de insulina, por su respuesta adecuada a la insulina exógena.

En el caso de los pacientes prematuros, y principalmente en los de peso más bajo, se sugiere que la facilidad con que -- presentan hiperglicemia se debe a producción persistente de glucosa endógena (7, 18, 21) y se relaciona con la infusión de glucosa en mg/kg/minuto (22, 23); el estrés también juega un papel importante en estos pacientes (6,24).

Goldman e Hirata (16), proponen un mecanismo en el que puede haber una alteración de los receptores de insulina en cuanto al número o la función de estos, con la consiguiente hiperglicemia, en su reporte sobre pacientes de bajo peso. Está podría ser una explicación en los pacientes con diabetes neonatal, y en el caso de la transitoria presentarían mejoría por maduración del receptor, lo que no se veía en la forma permanente; sin embargo, esto no explica en forma adecuada la respuesta a la insulina exógena, que si está actuando, ha de ocupar el mismo receptor que la insulina endógena.

En cuanto al manejo, Pildes (11), señala la utilización de insulina en caso de diuresis osmótica, pérdida de peso, o -- determinación de glucosa mayor de 250 mg/dL, y menciona que las restricciones de glucosa en estos pacientes disminuyen sustancialmente la cantidad total de calorías afectando el -- estado nutricional. Con respecto a este punto, en el caso -- que se presenta, se intentó un control de la glicemia con --

infusión baja de glucosa, y se observa para los días 42 a 50 una glicemia promedio más controlada (Fig. 1), sin embargo - coincide con detención en el incremento de peso para la misma época (Fig. 2, semanas 6 y 7), por lo que se concluye que se debe ser precavido para dar un adecuado aporte calórico, - con la insulina necesaria para la utilización de dicho aporte.

Las dosis de insulina que se han requerido, son mínimas si - se comparan con las reportadas en la literatura (11), ya que con estas últimas, el paciente ha desarrollado hipoglicemias.

Se ha propuesto que la hiperglicemia si se hace continua en los pacientes con diabetes neonatal puede "agotar" a las células beta del páncreas (9), en vez de ser un estímulo para la producción de insulina, por lo que se debe intentar mantener una glicemia adecuada, en vías de permitir la recuperación de las células Beta.

El presente caso ilustra las variables que se deben manejar en los pacientes con diabetes neonatal y permite analizar -- los probables mecanismos etiológicos y fisiopatológicos del padecimiento. En este momento son necesarios más estudios en el paciente para tratar de explicar dichos mecanismos, y así mismo se requiere de más tiempo de observación, para determinar si se trata de una forma transitoria o permanente de diabetes neonatal.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Stiles AD, Cloherty JP: Hypoglycemia and Hyperglycemia - in Cloherty JP, Stark AR, eds: Manual of neonatal care. - Second edition, Boston, Little-Brown and Company, 1985: - 339-343.
- 2.-Jung AL, Done AK: Extreme hyperosmolality and "transient-diabetes". Amer J Dis Child 1969; 118: 859-863.
- 3.- Leisti J, Raivio K, Krohn K: Neonatal hyperglycemia and-chromosome deletion (46,XX,Dq-). J Pediatr 1976; 88 (6): - 989-990.
- 4.- James T: Recurrent hyperglycemia associated with sepsis-in a neonate. Am J Dis Child 1979; 133: 645-646.
- 5.- Kramer LI: Hyperglycemia and sepsis in a newborn. Am J - Dis Child 1980; 134: 427.
- 6.- Anand KJ: Neonatal hyperglycemia during surgery. J Pa- diatr 1987; 110 (6): 999.
- 7.- Bórquez G, Reyes A: Diabetes neonatal transitoria. Rev - Chil Pediatr 1984; 55 (3): 193-195.
- 8.- Barbotte E, Simonin G, Unal D, Coignet J: Neonatal diabe- tes. apropos of 2 cases. Pediatrie 1986; 41 (7): 553-557.
- 9.- Krip M, Koivisto M, Käär ML, Kouvalainen K: Pancreatic - islet cell function and metabolic control in an infant -- with permanent neonatal diabetes. Acta Pediatr Scand 1983;

72: 303-307.

- 10.- Billy S, Arant J, Gooch WM: Effects of acute hyperglycemia on brains of neonatal puppies. Pediatr Res 1979; 13: 488.
- 11.- Pildes R: Neonatal hyperglycemia. J Pediatr 1986; 109-- (5): 905-907.
- 12.- Pulsinelli WA, Levy DE, Sigmsbee B, Scherer P, Plum F: - Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. Am J of Med 1983; 74: 540-543.
- 13.- Mac Donald MJ: Neonatal diabetes. Lancet 1974; 1: 737.
- 14.- Robbins SL, Cotran RS: Systemic diseases. in Robbins SL, Cotran RS: Pathologic basis of disease. Second edition. - Philadelphia, WB Saunders Company, 1979: 327-343.
- 15.- Louik C, Mitchell AA, Epstein MF, Shapiro S: Risk factors for neonatal hyperglycemia associated with 10% dextrose infusion. AJDC 1985;139: 783-786.
- 16.- Goldman SL, Hirata T: Attenuated response to insuline - in very low birthweight infants. Pediatr Res 1980; 14: 50-53.
- 17.- Schiff D, Colle E, Stern L: Metabolic and growth patterns in transient neonatal diabetes. N Engl J Med 1972; 287 (3): 120-122.

- 18.- Cowett RM, Oh W, Schwartz R: Persistent glucose production during glucose infusion in the neonate. J Clin Invest 1983; 71: 467-475.
- 19.- Sodoyez-Goffaux F, Sodoyez JC: Transient diabetes mellitus in a neonate. J Pediatr 1977; 91 (3): 395-399.
- 20.- Le Dune MA: Insuline studies in temporary neonatal hyperglycaemia. Arch Dis Child 1971; 16: 392-394.
- 21.- Pollak A, Cowett RM, Schwartz R, Oh W: Glucose disposal in low birth weight infants during steady state hyperglycemia: effects of exogenous insulin administration. Pediatrics 1978; 61 (4): 546-549.
- 22.- Cowett RM, Oh W, Pollak A, Schwartz R, Stonestreet BS: Glucose disposal of low birth weight infants: steady state hyperglycemia produced by constant intravenous glucose infusion. Pediatrics 1979; 63 (3): 389-396.
- 23.- Dweck HS, Cassady G: Glucose intolerance in infants of very low birth weight. Pediatrics 1974; 53 (2): 189-195.
- 24.- Lillien LA, Rosenfield RL, Baccaro MM, Pildes RB: Hyperglycemia in stressed small premature neonates. J Pediatr 1979; 94 (3): 454-459.