

11237.
24
199



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

**DIABETES NEONATAL. PRESENTACION DE UN
CASO Y REVISION DE LA BIBLIOGRAFIA**

TESIS PROFESIONAL

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

DRA ROSALIA IVONNE PEÑA RAMOS



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



Castillo

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA MÉDICA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA

Lourdes Flores Orozco

DRA. LOURDES FLORES OROZCO
ASESOR DE TESIS

Juan José Zamudio Bustos

DR. JUAN JOSÉ ZAMUDIO BUSTOS
JEFE DE LA DIVISIÓN DE PEDIATRIA MÉDICA

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Porque sin su gracia no estaría aquí, y definitivamente no sería quién soy.

A MIS PADRES:

Por su gran apoyo en todo momento.

A MIS HERMANOS:

OSCAR y JAZMIN

Simplemente por estar aquí.

A MIS ABUELITOS CHUYI, CARMELITA Y HERME:

Por siempre creer en mí.

A MIS FAMILIARES:

Que siempre supieron que este día llegaría.

AL DR. DEL CASTILLO:

Por darme la gran oportunidad y creer en mí.

A MIS PROFESORES:

Porque siempre se aprende algo de la experiencia de los demás.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS:

*VICTOR, YADIRA, LETY, DEYANIRA, MIGUEL ANGEL,
GLADHIS, MARINA y LUZ ELENA.*

Por hacerme recordar cada momento que, las cosas no se obtienen fácilmente y que todos los días debemos luchar por obtener lo que deseamos, sobretodo durante los momentos de adversidad.

A TI ARACELI:

Por tu gran apoyo y orientación incondicional, en los momentos de flaqueza y confusión.

Tu amistad un privilegio. Y de tu enseñanza, que decir.

Además por hacerme saber que siempre estas ahí.

A TI DEYANIRA:

Por aparecer cuando menos lo esperaba, con tu apoyo y comprensión; así como tu gran compañía. Un gran regalo de la vida tu amistad.

Por enseñarme como emplear las ganas de hacer las cosas, por demostrarme que todavía puedo cumplir con los retos que tengo enfrente y los que van apareciendo día a día.

A LOS NIÑOS:

Simplemente por estar ahí y permitirme aprender de ellos y con ellos. Aunque que algunos ya no están con nosotros.

A LA VIDA:

Por darme la oportunidad de estar aquí, darme todas las experiencias que he tenido hasta el momento, buenas y no tanto; así como las que me faltan todavía.

Y A TI:

Que siempre estuviste conmigo, apoyándome, dando palabras de aliento y, a veces hasta de admiración, poniendo tu confianza en mí sin dudar nunca. Comprendiendo y demostrando tu cariño hacia mí siempre.

PORQUE EL HUBIERA NO EXISTE

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
CASO CLÍNICO	5
DISCUSIÓN CLÍNICA	12
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFIA	21

DIABETES NEONATAL. PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

La diabetes neonatal es una alteración poco común del metabolismo de los carbohidratos, la cual se presenta alrededor de la segunda a la sexta semana de vida, generalmente en recién nacidos pequeños para la edad gestacional. Su presentación usual es: hiperglicemia, glucosuria, deshidratación (sin causa aparente), y deficiencia en el crecimiento; por lo general remite en forma espontánea, aún cuando requiere de tratamiento con insulina.^{1-3,9,17,19,27,42} La cetonuria y la cetosis no suelen presentarse, pero se llegan a observar de manera mínima^{8,27} posiblemente relacionado con una deficiencia en el sustrato en forma de ácidos grasos libres o cofactores, como lo es la carnitina;²⁶ puede llegar a presentarse también acidosis metabólica.⁹ Aún es desconocida la etiología.^{1-3,18} Existe la posibilidad de comportarse de manera permanente o transitoria e incluso congénita o asociada a otras patologías.⁶

Kitselle fue el primero en describir esta forma de diabetes en un neonato en 1852, y en 1926 Ramsey lo retoma y lo reporta.^{14-16, 25}

Desde entonces ha sido reportada en múltiples ocasiones, recibiendo diferentes nombres, como "diabetes mellitus neonatal transitoria", "hiperglicemia neonatal idiopática",^{20,23} "diabetes temporal", "diabetes transitoria", "diabetes simuladora de glucosuria infantil", "síndrome de diabetes mellitus en el recién nacido".²⁴ Se han reportado, hasta 1995 más de 60 casos.^{27, 38}

Cuenta con una incidencia extremadamente baja, refiriendo que se presenta en lactantes 1 caso por cada 100 diagnosticados antes de los 15 años de edad;⁶ otras series reportan la presencia de 1 caso cada 500,000 neonatos en o quizá 1 en 600,000 nacimientos, esto en Alemania.¹²

Una de las características principales de la diabetes, es la hiperglicemia y en este caso, se puede definir la hiperglicemia neonatal como: niveles de glucosa en sangre mayores a 125 mg/dL (7 mmol/L) ^{21,22,26,30} y niveles de glucosa en plasma mayores a 145 mg/dL (8mmol/L), ³⁰ ya que se ha considerado que los niveles séricos son aproximadamente 14 a 15% mayores a los observados en sangre. ³¹

La hiperglicemia neonatal generalmente es una alteración iatrogenica, la cual se manifiesta de manera secundaria al uso de soluciones parenterales endovenosas ^{21,41} y pacientes con nutrición parenteral, y principalmente en pacientes con bajo peso al nacimiento. ^{22, 26}

Dentro de los factores asociados a la hiperglicemia neonatal, se encuentra la infusión exógena de glucosa, infusión de lípidos, nutrición parenteral total (NPT), drogas como la cafeína y la teofilina, ⁴² síndrome de distres respiratorio (SDR), sepsis, hipoxia, ³¹ neuroinfección y daño cerebral. ³⁵

La etiología de esta entidad aún no ha sido claramente determinada ya que hasta el momento únicamente existen diferentes teorías. Dentro de las principales se encuentra la que menciona un desarrollo inadecuado de las células β - pancreáticas con secreción inadecuada de insulina ^{1,27} o retardo en la maduración de las células β fetales, provocando disminución en la secreción de insulina ^{1,6,7,9,10,19,32,34} durante los primeros días de vida, lo que posteriormente se regulariza con una ingesta de glucosa adecuada por vía oral, lo que está determinado por una ingesta deficiente de glucosa por la madre durante el embarazo; ^{8, 11} también puede verse afectado por alteraciones o disfunción placentaria ^{14, 20, 32} o por interrupción de la circulación materno fetal y esta alterar el transporte de glucosa y a su vez producir células pancreáticas hipoplásicas, ya que los niveles de glucosa fetal están en relación directa con los maternos, siendo estos 20mg% menores. ¹¹

También se ha asociado con virus como agentes causales, como pudieran ser los virus coxackie B, de la rubéola, ²⁹ de la parotiditis, del sarampión, poliovirus, citomegalovirus y herpes. ⁶

Se ha sugerido la presencia de alteración adrenocortical ⁸ aunque las concentraciones de corticoesteroides en plasma y orina son

normales; además se cree que bajos niveles de glucosa en la vida fetal evita un estímulo de las células de los islotes del páncreas provocando hipoinsulinismo neonatal. 1

También se menciona como posible etiología el retardo en la maduración del Adenosín monofosfato cíclico (AMPC) 1 ya sea por: deficiencia de adenilciclasa en las células β pancreáticas o por una actividad aumentada del nucleótido fosfodiesterasa. 17

Otra teoría es la resistencia a la insulina, por la falta de respuesta a la concentración de glucosa sanguínea. 9, 27

Además debe de considerarse la posibilidad de etiología genética 8 con herencia de tipo autosómico dominante. 9, 10

La presencia de HLA-DR3 y DR4 incrementa la posibilidad de diabetes permanente; 6, 12 por lo que se recomienda la tipificación de HLA y cariotipo, 1 ya que se ha observado en algunos pacientes con alteraciones cromosómicas. 1, 42

La teoría autoinmune no ha sido apoyada hasta el momento por falta de reportes. 40

Por otra parte, se ha planteado la posibilidad sobre la existencia de dos variedades de Diabetes neonatal: una de manera permanente y otra transitoria, 31 siendo esta la mas frecuente, 40 en donde la permanente requerirá de insulino-terapia continua; dificultándose la diferencia al momento del diagnóstico por contar con una presentación clínica semejante. 33 El cuadro transitorio va seguido de mejoría y curación completa 38 y se ha reportado Diabetes mellitus permanente hasta en un 40% de los casos descritos. 34

Ha sido comentado que en algunos casos, el padecimiento ha remitido totalmente y en otros casos se ha presentado Diabetes mellitus insulino-dependiente durante el inicio de la adolescencia. 3

En cuanto al tratamiento, existen dos maneras de administrar la insulina: en forma de infusión continua a razón de 0.01 a 0.1 U/kg/hora de insulina regular o mediante dosis subcutánea a razón de 0.1 a 0.2 U/kg cada 6 a 12 hrs. 45 Se sugiere el uso de insulina regular mediante infusión continua para iniciar y posteriormente pasar a administración subcutánea. Algunos pacientes han sido tratados con insulina regular o de acción intermedia, pero se dificulta el control de

los niveles de glucosa sanguínea y se produce hiperglicemia o hipoglicemia. Existe el reporte de un caso en donde se utilizó insulina ultralenta evitando la presencia de hipoglicemias. ⁴ Otros reportes proponen, para un futuro, el tratamiento con clorpropamida, ya que el efecto de la sulfonilurea es el estimular la producción de insulina por las células β del páncreas, lo que podría intentarse en el tratamiento temprano durante el curso de la enfermedad en la hiperglicemia inicial.

¹³

La gravedad de la hiperglicemia podría indicar el pronóstico, ya que hiperglicemias severas han sido transitorias, y las hiperglicemias moderadas han sido transitorias; la diabetes definitiva y la transitoria no se distinguen por el peso o la talla al nacimiento, el valor de la glicemia o la deficiencia en la secreción de insulina; la asociación con patologías complejas se encuentra preferentemente en la diabetes definitiva. Esta diferencia tiene su lugar de ser, ya que la diabetes esta relacionada a una carencia marcada en la secreción de insulina, siendo los mecanismos desconocidos hasta el momento; por lo que la mayoría de las teorías han sido propuestas para explicar la manera transitoria. ⁴⁰

Pese a la baja frecuencia y escasa bibliografía disponible, se detecto un paciente con dicha entidad en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Juárez de México, del cual se hará una reseña de su evolución así como una descripción del manejo otorgado, y se realiza una revisión de la bibliografía para apoyar el diagnóstico y tratar de establecer un protocolo diagnóstico y de tratamiento, así como un pronóstico, el cual hasta el momento sigue siendo incierto, ya que se menciona que en algunos casos puede remitir y en otros reaparecer de manera tardía, lo que hace necesario un seguimiento del paciente, mediante múltiples evaluaciones a lo largo de su infancia con exámenes de laboratorio rutinarios durante sus revisiones.

CASO CLINICO

Recién nacido masculino, el cual ingresa al servicio de urgencias del Hospital Juárez de México a los siete días de vida con los siguientes antecedentes de importancia:

Hijo de madre de 19 años, padre de 21 años de edad, producto de la gesta I, con fecha de última regla 12 junio 1996, con control prenatal desde el 3er mes de embarazo, en medio particular, con un total de 9 consultas. Se refiere la presencia de leucorrea e infección de vías urinarias durante el 5º mes de embarazo las cuales recibieron tratamiento no especificado, sin mencionar complicaciones.

Llegando a término y naciendo producto por vía vaginal en medio particular, el día 14 de febrero de 1997 a las 01:22 horas; obteniendo calificación de Apgar 8/9 y Silverman-Anderson 1; peso al nacimiento 2750 gr. Alimentado con seno materno desde el nacimiento. No cuenta con esquema de vacunación al momento del ingreso.

Inicia su padecimiento el primer día de vida al notar la madre rechazo al alimento remitiendo la sintomatología aparentemente y posteriormente al 5º día de vida nota la presencia de tinte icterico de la piel, hiporexia, hipoactividad y acrocianosis, motivo por el cual acude al Servicio de Urgencias en donde se encuentra al paciente hipoactivo, hiporreactivo, tinte icterico en zona IV de Kramer, acrocianosis y respiraciones periódicas, frecuencia cardiaca 124/min, frecuencia respiratoria 44/min, temperatura 36° C , peso 1800 gr., valoración de Capurro A de 36.4 semanas de gestación; perímetro cefálico 31 cm, perímetro torácico 26 cm, perímetro abdominal 23 cm, segmento inferior 19 cm, talla 44 cm, cráneo dolicocefalo, fontanela anterior puntiforme, conjuntivas ictéricas, mucosa oral mal hidratada, tórax con forma y volumen normales con adecuada entrada y salida de aire a campos pulmonares, ruidos cardiacos rítmicos de buena intensidad sin presencia de soplos, abdomen blando depresible no doloroso, borde hepático a 2-2-2 cm por debajo del borde costal derecho en líneas convencionales, peristalsis presente, muñón umbilical con sangrado discreto, genitales masculinos únicamente con testículo derecho descendido en la bolsa escrotal.

Se inicia manejo con soluciones parenterales a razón de 150ml/kg/día, sodio 4mEq/kg/día y potasio a 3mEq/kg/día, aporte de glucosa de 4.3mg/kg/minuto. Aminofilina con dosis de impregnación y posteriormente de mantenimiento a razón de 5mg/kg/dosis y 3mg/kg/día respectivamente, doble esquema de antibióticos a base de Penicilina G Sódica Cristalina y Gentamicina en dosis de 100,000 UI/kg/día y 5 mg /kg/día cada 12 hrs respectivamente y fototerapia continua.

Se envía a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales el mismo día de su ingreso, encontrándosele además con nistagmus bilateral y posición de descerebración, reportándose en ese momento los resultados de laboratorio tomados a su ingreso encontrando: leucocitos 16800 cel/mm³, Hemoglobina (Hb) 17.9g/dL, Hematócrito (Hto) 58.1%, plaquetas 265 000 cel/mm³, bilirrubinas totales 32.5mg/dL (541µmol/L), bilirrubina indirecta 31.1mg/dL (516µmol/L), bilirrubina directa 2.4mg/dL (39.8µmol/L), glicemia 177mg/dL (9.8mmol/L), líquido cefaloraquídeo (LCR) con glucosa 282mg/dL (15.6mmol/L), celularidad 460 cel/mm³, con polimorfonucleares (PMN) 60% y mononucleares (MN) 40%, grupo sanguíneo del paciente A Rh positivo y materno O Rh positivo. Realizando exanguineotransfusión a doble recambio además de cambiar tratamiento antibiótico a dicloxacilina y amikacina en dosis de 100mg/kg/día y 7.5mg/kg/dosis cada 8 hrs respectivamente. Soluciones parenterales 150ml/kg/día, con aporte de sodio 4mEq/kg/día, potasio 3mEq/kg/día y glucosa 5.3mg/kg/minuto. Con reporte de glicemia de 328 mg/dL (18.2 mmol/L).

El 2° día de Estancia Intrahospitalaria (EIH) y 8° de vida extrauterina (VEU) se detecta la presencia de crecimiento hepático encontrándolo a 3-3-3 cm por debajo del borde costal derecho en líneas convencionales, además de encontrarse polo esplénico palpable 1 cm por debajo del borde costal izquierdo, se observa la presencia de micrognatia. Se reportan resultados de laboratorio los cuales muestran glucosa 267mg/dL (14.8mmol/L), bilirrubinas totales 25mg/dL (415µmol/L), bilirrubina directa 1.7mg/dL (28µmol/L), bilirrubina indirecta 23.3mg/dL (387mmol/L) y glucosuria hasta 2000 mediante

tira reactiva. Se realiza ultrasonido transfontanelar el cual reporta edema cerebral y pulsatilidad vascular disminuida. Disminuyendo el aporte de glucosa en las soluciones a 4.4 mg/kg/min y continua con fototerapia.

El 3er día de EIH (9° de VEU) se reporta la presencia de opistotonos, empuñamiento de pulgares de ambas manos, continuando con la posición de descerebración, borde hepático 4-3-3 cm por debajo del borde costal en líneas convencionales. Uresis conservada., temp 38.5°C, Dextrostix® 240 - 400 mg, Glucosuria 2000, glicemia 436mg/dL (24.2mmol/L), potasio sérico 7.19 mEq/L (7.16mmol/L); por lo que se disminuye aporte de glucosa en las soluciones a 3.5 mg/kg/min.

El 4° día de EIH (10° día de VEU) continua la hiperglicemia con 435mg/dL (24.1mmol/L) de glucosa, glucosuria, pérdida de peso, uresis horaria conservada, se detectan datos clínicos de deshidratación y soplo sistólico grado II/VI; se incrementa aporte hidrico y se disminuye nuevamente el aporte de glucosa a 2 mg/kg/min.

El 5° día de EIH y 11° de VEU, persisten los datos de deshidratación, con fontanela anterior plana, mucosa oral seca, saliva filante, rigidez del cuello, respiraciones profundas tipo acidótica, extremidades espásticas. Reportándose exámenes de laboratorio con leucocitos 16500 cel/mm³, Hb 10.3gr/dL, Hto 31.6%, plaquetas 112,000 cel/mm³, glicemia 227mg/dL (12.6 mmol/L), creatinina 3mg/dL (265µmol/L), potasio 8mEq/L (8mmol/L), sodio 141 mEq/L (141mmol/L). LCR amarillo con aspecto sanguinolento y coagulado, proteínas 400mg/dL, glucosa 193mg/dL (10.7 mmol/L), celularidad no realizada por muestra coagulada, examen microscópico con PMN 60%, MN 40% y crenocitos 8%. Se realizan Clinitest® y Acetest® los cuales se encuentran positivos; la gasometria arterial reporta pH 7.06, pCO₂ 18 mmHg, pO₂ 51 mmHg, HCO₃ 7.8 mEq/L, EB -24, suspendiendo el aporte de glucosa en las soluciones parenterales el cual era en ese momento de 3.5 mg/kg/min e incrementando estas a 200ml/kg/día; además se administra una carga rápida de solución fisiológica 0.9% 20ml/kg/dosis y corrección de bicarbonato calculado en relación al exceso de base para pasar en 1 hr, controles

subsecuentes y tratamiento con bicarbonato para la acidosis metabólica. Observando la presencia de chupeteo en el paciente por lo que se inicia la administración de fenobarbital en dosis de 5mg/kg/día.

El 6° día de EIH (12° día de VEU) se inicia la administración de insulina rápida en infusión a razón de 0.01U/kg/hr, y se decide cambio de antibiótico, de dicloxacilina a cefotaxima a razón de 50mg/kg/dosis cada 8 hrs. Continuando el paciente con acidosis metabólica e hiperkalemia. Cuatro horas después de iniciada la infusión de insulina antes descrita se reporta glicemia semicuantitativa de cero por lo que se suspende la administración de insulina y se administra bolo de dextrosa al 10% a razón de 2 ml/kg/dosis, presentando también bradicardia, hipoactividad, nuevo Dextrostix® de cero administrando segundo bolo de glucosa e iniciando aporte de glucosa en la soluciones a razón de 2mg/kg/min, verificando que en ese momento continua con acidosis metabólica caracterizada por pH 7.28, pO₂ 95 mmHg, pCO₂ 29 mmHg, HCO₃ 11.1 mEq/L, EB -11.1. Sat 96.5% iniciando nueva corrección de bicarbonato, reportando glicemia central de 15mg/dL (0.8 mmol/L) por lo que se continua con el incremento paulatino de la glucosa en las soluciones parenterales. Se presenta nuevamente crisis convulsivas por lo que es necesario impregnar con fenobarbital a razón de 20 mg/kg/dosis. Continua con presencia de Clinitest® y Acetest® positivos, tendencia a la extensión de extremidades, soplo cardiaco grado II/VI, y hepatomegalia a 3-3-3 cm por debajo del borde costal derecho estabilizándose el estado ácido base y la glicemia central durante un periodo de 2 días; presentando después Dextrostix® de 400mg, glucosuria y glicemia central de 303mg/dL (16.8 mmol/L) por lo que se aplica insulina subcutánea en dosis de 0.1 UI/kg.

El 8° día de EIH (14° día de VEU) el paciente presenta apnea durante un periodo de 3 minutos aproximadamente, requiriendo de asistencia ventilatoria con bolsa-válvula-mascarilla y posteriormente intubación orotraqueal y ventilación mecánica asistida, estabilizándose metabólicamente con reportes de glicemia central dentro de parámetros normales así como Clinitest® y Acetest® negativos; iniciándose así la alimentación parenteral total. No presentándose cambios metabólicos, respiratorios ni al tratamiento instalado, los días subsecuentes.

A los 19 días de VEU (13° de EIH) se realiza nueva punción lumbar la cual reporta color ligeramente amarillento, aspecto transparente, coagulación negativa, proteínas 116mg/dL, glucosa 29mg/dL (1.6mmol/L), leucocitos 4/mm³, 100% MN, tinta china negativa, tinción de Gram negativa, desarrollo bacteriano negativo, presenta reporte de biometría hemática con Hb 9.8gr/dL y Hto 28.2% con el cual se decide la transfusión de paquete globular.

A los 21 días de VEU (15° de EIH) inicia presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) y se extuba después de 8 días de ventilación mecánica asistida.

A los 24 días de VEU (18° de EIH) se inicia la vía oral con solución glucosada al 2.5% y posteriormente leche maternizada al 8% calculada a media capacidad gástrica, la cual tolera adecuadamente; egresando del servicio transfiriéndose al cunero de Alto riesgo habiendo concluido tratamiento antibiótico con cefotaxima y amikacina. Continuando con el incremento paulatino en el aporte y concentración de leche.

Se realiza valoración neurológica a los 34 días de VEU y 28 de EIH la cual evidencia clínicamente retraso en el desarrollo neurológico caracterizado por la presencia de "postura en gota" al levantarlo, ausencia del reflejo de búsqueda y succión débil chupeteo disminuido. Además hipotonía, empuñamiento bilateral y simétrico de los pulgares. Apertura palpebral espontánea con mirada primaria central, pupilas normoreactivas a la luz, fondo de ojo no valorado, Moro simétrico disminuido, Galant ausente, Babinski bilateral presente.

Se observan datos clínicos de anemia lo que se corrobora con biometría hemática, requiriendo transfusión de paquete globular en dos ocasiones más.

Inicia rehabilitación y estimulación temprana de manera intrahospitalaria.

Egresando del hospital a los 47 días de vida (41 de EIH) con peso de 2060gr (GRAFICA 1) con cita a la consulta externa a la semana en donde se reporta mejoría de la succión y cita subsecuente cada mes acudiendo a consulta en tres ocasiones con peso en la última cita de 3450gr. A los 3 meses 15 días de vida continua la evidencia de

secuelas neurológicas, sostén céfalico ausente, desviación de la mirada hacia arriba, además de soplo tricuspideo con reforzamiento del segundo ruido. A los 6 meses de vida acude a la consulta de neurología, encontrando ausencia de control de cuello y tronco, mirada fija con movimientos espontáneos irregulares, estrabismo convergente, nistagmus rápido vertical y horizontal de corta duración que se repite en forma espaciada, mala fijación visual y respuesta a estímulos sonoros ausente.

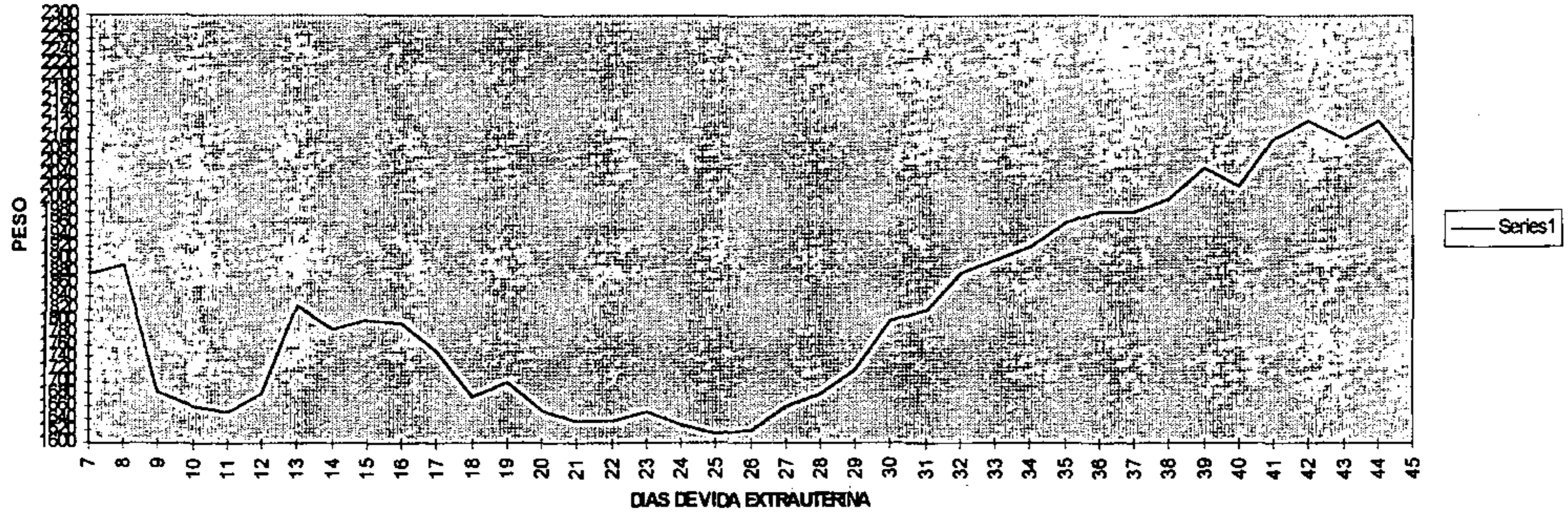
A los 7 meses de edad se presenta a consulta por presencia de espasmos en salvas matutinas repetitivas iniciando tratamiento con Acido valpróico (AVP) a dosis de 15mg/kg/día, en ese momento con peso de 6500gr.

A los 9 meses de edad acude nuevamente aún con presencia de crisis convulsivas por lo que se incrementa la dosis de AVP a 20 mg/kg/día, en este momento con peso de 7000g.

A partir de esta fecha no ha vuelto a presentarse al hospital para su control médico.

GRÁFICA 1

ESTADO PONDERAL INTRAHOSPITALARIO



DISCUSIÓN CLINICA

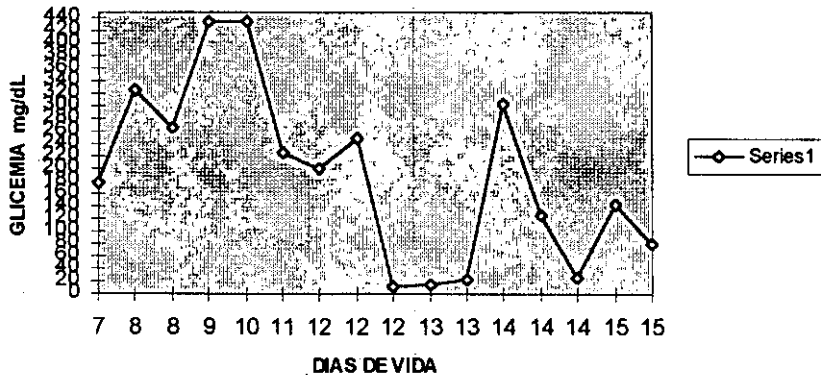
Se trata de paciente masculino que ingresa al servicio de urgencias proveniente de su domicilio referido por médico del centro de salud, con un cuadro de 8 días de evolución, caracterizado por la presencia de ictericia y rechazo al alimento, iniciando tratamiento a su ingreso con exanguineotransfusión y fototerapia por probable hiperbilirrubinemia secundaria a incompatibilidad a grupo sanguíneo y la posibilidad de Kernicterus, así como antibioticoterapia ante la sospecha de sepsis neonatal.

Debemos recordar que se trata de un paciente pretérmino y de bajo peso al momento del ingreso, lo cual fue verificado mediante la valoración clínica de Capurro A y llevado a las tablas de peso y talla de Lubchenco; además de contar con perímetro cefálico pequeño, lo que verifica paciente pequeño o desnutrido. Siendo esto semejante a lo reportado en estudios previos, como una de las características de la Diabetes neonatal, ⁴⁰ ya que al tener la insulina papel importante en la síntesis de los ácidos grasos, esta puede ser la razón por la cual los pacientes parecen desgastados y con grasa subcutánea escasa, ¹¹ además de iniciar el cuadro dentro de las primeras 6 semanas de vida, ^{1,10} presentándose en este caso a la semana de vida; es importante recalcar que el paciente además cursó con cetoacidosis, no siendo lo común, de acuerdo a lo descrito en la literatura, lo que en cierta forma facilita la realización del diagnóstico de diabetes neonatal, ya que además este cuadro remitió con la aplicación de insulina, descartando la posibilidad de algún error del metabolismo de otro tipo. Aunado a un cuadro de deshidratación sin evidencia de vómito o diarrea ⁸ que justifique la pérdida de líquido.

Se ha señalado que la glucosuria ocasiona una pérdida calórica e hídrica importante; refiriendo que una glucosuria de 10g/día corresponde a una pérdida de 40 calorías, o sea el 30% del aporte de un recién nacido de 1500g en régimen de crecimiento, ⁴⁰ lo que acentúa el bajo peso de los pacientes como característica de la entidad.

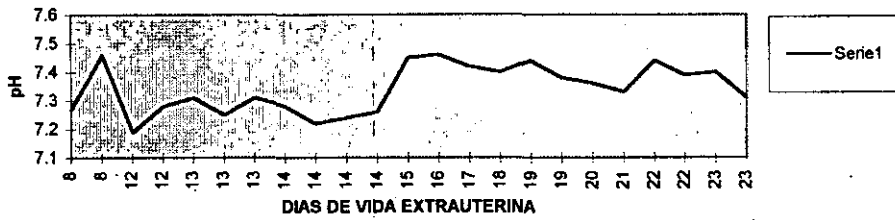
Este caso reporta la presencia de hiperglicemia (Gráfica 2) en un paciente con bajo peso y de acuerdo a la incidencia y lo referido en la literatura, la principal etiología es el aporte elevado de glucosa en las soluciones parenterales, por lo que paulatinamente este se redujo, no mejorando el estado del paciente por lo que se realizó diagnóstico diferencial con otras causas de hiperglicemia como lo son la infección del sistema nervioso central (SNC),³⁵ la cual fue documentada mediante un estudio citoquímico de LCR no lográndose aislar el germen causal, ya que en algunos reportes ha asociado la presencia de infección o sepsis por *E. coli* con hiperglicemia.^{8,9,28,31,42} En el caso particular del paciente no se logró aislar germen a ningún nivel mediante cultivos a pesar de la evidencia clínica apoyada mediante laboratorio de neuroinfección. Siendo esto de interés ya que a pesar de contar con tratamiento antibiótico y con cuadro infeccioso aparentemente controlado se continúa con la presencia de hiperglicemia y evolucionando hasta una cetoacidosis lo cual no ha sido asociada con infección *per se*, es decir únicamente se conoce como factor desencadenante de cetoacidosis en pacientes diabéticos. (Gráficas 3,4)

GRAFICA 2
NIVELES DE GLICEMIA

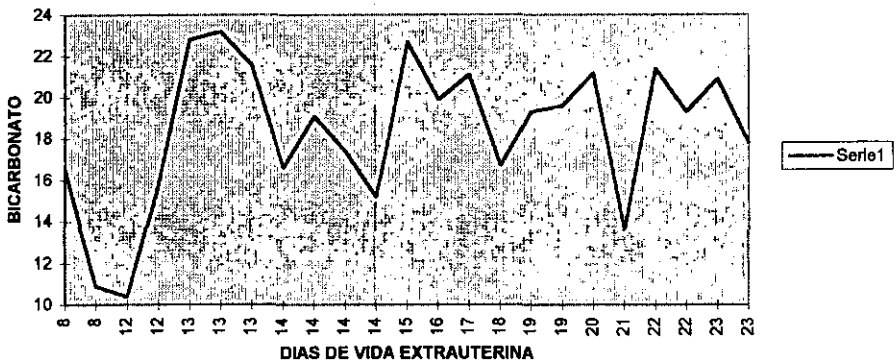


GRAFICA 3

ESTADO ACIDO-BASE



GRAFICA 4



También se tomó en cuenta la posibilidad de daño neurológico secundario a Kernicterus propiciado esto por la hiperbilirrubinemia tan importante presentada a su ingreso, que de acuerdo a algunos estudios se ha relacionado la presencia de alteraciones neurológicas con hiperglicemia.^{28,35,39} En el caso particular del paciente se le dio manejo con exanguineotransfusión y posteriormente fototerapia continua hasta mantener niveles adecuados para la edad del paciente y de esta manera tratar de evitar mayor daño que el que se evidenciaba a su ingreso. No olvidando que el cuadro clínico del paciente a su ingreso fue hiperbilirrubinemia, letargo y crisis convulsivas las cuales son datos sugestivos de Kernicterus cuadro que se asocia con hipotermia, hipoglucemia, hipoxemia, acidosis y/o infección presentando nuestro paciente algunos de estos factores. Siendo esto asociado con daño de VIII par craneal con producción de sordera, además de que cuenta el paciente con otros factores como lo son la utilización prolongada de ventilación mecánica que en este caso se mantuvo durante 8 días; ⁴⁴ presentando ya durante su última visita datos sugestivos de sordera, lo que únicamente se corroborará mediante la realización de potenciales evocados en visitas subsecuentes. Pero hasta el momento no se cuenta con reportes los cuales asocian la presencia de hiperbilirrubinemia y diabetes o cetoacidosis diabética.

Otro factor asociado puede ser la administración de metilxantinas, ^{31,42} ya que estas han sido consideradas como factores insulínogénicos,¹⁸ por el incremento intracelular de adenosina 3', 5' monofosfato (monofosfato de adenosina cíclico) en las células β del páncreas, por inhibición del nucleótido fosfodiesterasa ¹⁷ que en el caso del paciente, recibió aminofilina durante su estancia la cual nunca fue suspendida de las indicaciones médicas. No considerando la causa desencadenante de hiperglicemia, ya que el paciente a su ingreso presentaba hiperglicemia y glucosuria. Además de desaparecer estos datos después de la insulino terapia y persistir la administración de la aminofilina.

Existe además reporte de hiperglicemia asociada con alteraciones genéticas ^{1,42} y con alteraciones cardíacas, ⁴⁰ no realizándose en el paciente valoración por parte del servicio de genética porque la interconsulta no fue contestada, ya que si fue contemplada la

posibilidad ante la morfología craneana, micrognatia, fascies y criptorquidia. Además existe la evidencia de soplo cardiaco el cual persistió durante su estancia hospitalaria y se corrobora aún durante la visita a la consulta externa, no contando con estudios complementarios hasta el momento, únicamente cuenta con 2 radiografías toracoabdominales, las cuales tienen mala técnica para tórax por encontrarse rotadas, aportando únicamente datos aparentes de no alteraciones cardiacas. Faltando electrocardiograma (EKG) y para terminar protocolo de estudio cardiológico.

En cuanto a otras causas contempladas en la bibliografía, como lo son SDR y ventilación mecánica, estas se presentaron posterior a la aparición de hiperglicemia. En cuanto a la sepsis comentada previamente, justificada de acuerdo al estado clínico, la biometría hemática y la neuroinfección, no logró aislarse el germen causal; es un cuadro que ya antes se había presentando en algunos casos simultáneamente durante la evolución, pero hasta el momento no se ha documentado ningún caso con cetoacidosis neonatal y cuadros infecciosos, lo que hace más interesante este caso. Y la hipoxia neonatal no fue considerada como causa, ya que de acuerdo a la nota de referencia, el paciente cuenta con calificación de Apgar adecuada descartando esta posibilidad.

Pese a los cambios realizados para determinar el diagnóstico diferencial, se llega por exclusión al diagnóstico de Diabetes neonatal transitoria, el cual se apoya por el cuadro clínico del paciente, caracterizado por hiperglucemia, acidosis metabólica, deshidratación y cetonuria, requiriendo de tratamiento con insulina, siendo esta última otra de sus características.⁴¹ Aunque existen reportes en los cuales el diagnóstico se ha realizado exclusivamente mediante determinaciones de glucosa sanguínea y respuesta al tratamiento con insulina,⁴ en este paciente además se apoyo con la presencia de la cetoacidosis.

Revisando que el paciente cuenta con varios factores los cuales han sido relacionados con la etiología, no se consideró un solo factor como causa desencadenante, si no más bien como de origen indeterminado.

En cuanto al tratamiento, de acuerdo a la revisión, existen dos maneras para la administración de insulina, y en este caso se utilizaron

ambas formas, observando que durante la administración de la infusión se presentó la complicación más frecuentemente observada durante el uso de insulina, la cual es la hipoglicemia; presentando en ese momento crisis convulsivas, mejorando evidentemente el paciente al mantener estable la glicemia. Posteriormente el paciente requirió de tratamiento con insulina al presentar datos de hiperglicemia con cetoacidosis, utilizando insulina de manera subcutánea, en una sola ocasión presentando estabilización metabólica con glicemias dentro de parámetros normales para su edad. Remitiendo el cuadro hasta su egreso, por lo que se catalogó como un cuadro de Diabetes Neonatal Transitoria; por otra parte de acuerdo a la evolución presentada a través de la consulta externa no se han presentado nuevos cuadros de hiperglicemia con requerimiento de insulina.

Aunque faltaron algunos estudios que pudieran apoyar el diagnóstico, como pudieran ser la determinación de prueba de tolerancia a la glucosa, determinación de péptido C aunque estos pueden interpretarse como indicador de la secreción de insulina pero no como elemento diagnóstico de diabetes mellitus neonatal y además pueden dar una idea sobre resistencia a la insulina por disfunción de receptores en caso de que estos disminuyeran,³⁴ en cambio la determinación de niveles de insulina sérica si ha sido importante en algunas series; otros estudios pudieran ser los genéticos, como cariotipo y determinación de HLA. Y al mismo tiempo determinar de manera intencionada alteraciones o malformaciones a nivel cardiaco ya que como se menciona a lo largo de la evolución el paciente presenta soplo cardiaco lo que puede ser un dato pivote en la determinación de alteración a este nivel. Además con el antecedente de hiperbilirrubinemia y con el seguimiento dado hasta este momento debemos continuar con estudios neurologicos de control como lo pudieran ser EEG, TAC de cráneo, ya que por la edad del paciente ya no es factible la realización de US transfontanelar; esto ante la evidencia de reiniciar con crisis convulsivas, la presencia de secuelas neurológicas posterior tanto a hiperbilirrubinemia como a hiperglicemia esto dado por los cambios de osmolaridad lo que nos

favorece la presencia de hemorragia intracraneana y esto a su vez deterioro neurológico.

También se menciona la posibilidad de desarrollar diabetes mellitus insulino dependiente alrededor de la adolescencia en pacientes los cuales cursaron con diabetes neonatal, por lo que esto *per se* justifica el seguimiento a largo plazo.

En este paciente no se logró realizar todos estos estudios ante la poca experiencia con este tipo de pacientes y la falta de bibliografía actualizada, pero el paciente a diferencia de los reportados en las primeras series de casos en que la gran mayoría de los pacientes con dicha entidad morían; este paciente logro sobrevivir a pesar de la complejidad del cuadro clínico; el diagnóstico se estableció por exclusión posterior a descartar todas las posibles causas de hiperglicemia, apoyando el cuadro por la evidencia de cetoacidosis, la cual en el recién nacido prácticamente no se cuenta con reportes y la bibliografía actual no establece hasta el momento una sugerencia terapéutica, lo que hace más difícil en cierto momento el determinar la norma terapéutica a seguir posterior a establecer un diagnóstico de este tipo.

El pronóstico continua siendo incierto de acuerdo a las variedades reportadas, aunque se refiere que algunas hiperglicemias severas han sido transitorias existiendo esta posibilidad en el paciente.

CONCLUSIONES

La diabetes neonatal es un estado patológico el cual ha sido poco estudiado hasta el momento, quizá a consecuencia de la baja incidencia con que se presenta.

No se conoce con certeza el factor etiológico, pero se han contemplado algunas teorías, siendo la más apoyada, la referente al retardo de la maduración de las células β pancreáticas, no conociéndose una causa desencadenante como tal hasta el momento, pero ha sido considerado constantemente el bajo peso al nacimiento, como factor predisponente.

De los pacientes con Diabetes neonatal reportados, la incidencia de cetoacidosis es aun menor, lo que hace que este caso sea aún más importante.

Un punto relevante que se concluye de la revisión es la propuesta de un método diagnóstico, tratamiento y posteriormente el seguimiento, tomando en cuenta la hiperglicemia como punto cardinal.

En caso de observar hiperglicemia en recién nacidos se deberán tomar en cuenta algunos posibles etiologías de acuerdo a la frecuencia reportada: aporte de glucosa (soluciones parenterales, NPT), administración de medicamentos (metilxantinas, anticonvulsivantes), patología neonatal (hipoxia, sepsis, SDR, alteraciones genéticas o cromosómicas).

Al corroborar hiperglicemia, glucosuria, cetoacidosis: se deberá disminuir el aporte de glucosa por vía parenteral, suspender la administración de medicamentos, valorar la evolución de la patología de base.

En caso de no observar disminución de los niveles de glucosa con las medidas antes mencionadas, se deberán realizar estudios encaminados a determinar la etiología diabética como lo son, glicemia en ayuno, prueba de tolerancia a la glucosa, niveles de insulina y Péptido-C séricos, además de realizarse la valoración por parte de un genetista para determinar la posibilidad de un proceso probablemente hereditario.

Posteriormente al egreso del paciente en caso de confirmar etiología diabética se deberá realizar monitorización mensual con glicemia central y trimestral de hemoglobina glucosilada, hasta la edad adulta con especial interés durante la etapa de adolescencia.

El pronóstico hasta el momento actual es incierto ante las variantes descritas.

BIBLIOGRAFIA

1. Salerno Mc., Gasparini N, et al. Two interesting cases of transient Neonatal Diabetes Mellitus. *J Ped Endocrinol* 1994;7(1):47-52.
2. Rajadhyaksha S, Agarwal N, et al. Neonatal Diabetes Mellitus with severe hypertriglyceridemia. *J Ped Endocrinol Metabolism* 1996;9:435-37.
3. Coffey J, Killelea D. Transient Neonatal Diabetes Mellitus in Half Sisters. *Am J Dis Child* 1982;136:626-7.
4. Mitamura R, Kimura H, et al. Ultralente insulin treatment of transient neonatal diabetes mellitus. *J Pediatr* 1996;128:268-70.
5. Simeon P, Geffner M, et al. Continuous insulin infusions in neonates: Pharmacologic availability of insulin in intravenous solutions. *J Pediatr* 1994;124:818-20.
6. Metlich B, Garcia L, Cols. Diabetes mellitus insulino dependiente en un lactante de 3 meses de edad. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 53(9):452- 455.
7. Milner R, Ferguson A, et al. Aetiology of transient neonatal diabetes. *Arch Dis Child* 1971;46:724-726.
8. Coffey J, Womack N. Transient Neonatal Diabetes in Half Sisters. *Amer J Dis Child* 1967;113:480-482.
9. McGill J, Robertson D. A new type of transient diabetes mellitus of infancy?. *Arch Dis Child* 1986;61:334-336.
10. Nielsen F. Transient Neonatal Diabetes Mellitus in a Pair of Twins. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:469-472.
11. Gerrard J, Chin W, et al. The syndrome of transient diabetes. *J Pediatr* 1962;61:89-93.
12. Von Hühlendahl K, Herkenhoff H. Long-term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med* 1995;333:704-8.
13. Kuna P, Addy D. Transient Neonatal Diabetes Mellitus. *Am J Dis Child* 1979;133:65-66.
14. Burland W. Diabetes mellitus syndrome in the newborn infant. *J Pediatr* 1964;65(1):122-3.

15. Gottschalk M, Schtz D, et al. Permanent Diabetes Without serological evidence of autoimmunity after transient neonatal diabetes. *Diabetes care* 1992;15(10):1273-1276.
16. Weimerskirch D, Klein D. Recurrence on insulin-dependent diabetes mellitus after transient neonatal diabetes: A report of two cases. *J Pediatr* 1993; 122:598-600.
17. Pagliara A, Karl I, et al. Transient neonatal diabetes: Delay maturation of the pancreatic beta cell. *J Pediatr* 1973;82(1):97-101.
18. Sodotes-Goffaux F, Sodoyes C. Transient diabetes mellitus in a neonate. *J Pediatr* 1977;91(3):395-399.
19. Schiff D, Colle E. Metabolic and growth patterns in transient neonatal diabetes. *N Engl J Med* 1972;287(3):119-122.
20. Ferguson A, Milner R. Transient neonatal diabetes mellitus in sibs. *Arch Dis Child* 1970;45:80-83.
21. Zarif M, Pildes R, et al. Insulin and Growth-hormone responses in neonatal hyperglycemia. *Diabetes* 1976;24(5):428-33.
22. Dweck H, Brans Y, et al. Glucose intolerance in infants of very low birth weight. *Biol Neonate* 1976;30:261-267.
23. Lewis S, Mortimer P. Idiopathic neonatal hyperglycaemia. *Arch Dis Child* 1964;39:618-624.
24. Engleson G, Zetterqvist P. Congenital diabetes mellitus and neonatal pseudodiabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1957;32:193-6.
25. Wylie M. A case of congenital diabetes. *Arch Dis Child* 1953;28:297-9.
26. Hawdon J, Aynsley-Green A, et al. The role of pancreatic insulin secretion in neonatal glucoregulation. II. Infants with disordered blood glucose homeostasis. *Arch Dis Child* 1993;68:280-285.
27. Shield J, Baum J. Transient neonatal diabetes and later onset diabetes: a case of inherited insulin resistance. *Arch Dis Child* 1995;72:56-57.
28. James T, Blessa M, et al. Recurrent hyperglycemia associated with sepsis in a neonate. *Am J Dis Child* 1979;133:645-646.
29. Patterson K, Chandra R, et al. Congenital rubella, insulinitis, and diabetes mellitus in an infant. *Lancet* 1981;1:1048-1049.

30. Lilien L, Rosenfield R, et al. Hyperglycaemia in stressed small premature neonates. *J Pediatrics* 1979;94(3):454-459.
31. Pildes R. Neonatal hyperglycemia. *J Pediatrics* 1986;109(5):905-907.
32. Le Dune M. Insulin studies in temporary neonatal hyperglycaemia. *Arch Dis Child* 1971;46:392-394.
33. Greenwood R, Traisman H. permanent diabetes mellitus in a neonate. *J Pediatrics* 1971;79(2):297-298.
34. Widness J, Cowet R, et al. Permanent neonatal diabetes in an infant of an insulin-dependent mother. *J Pediatrics* 1982;100(6):926-929.
35. Ferguson I. Neonatal hyperglycaemia: case report with plasma insulin studies. *Arch Dis Child* 1967;42:509-513.
36. Duckrow R, Beard D, et al. Regional cerebral blood flow decreases during hyperglycemia. *Ann Neurol* 1985;17:267-72.
38. Arey S. Transient diabetes in infancy. *Pediatrics* 1953;11:140-144.
39. Harris R. Temporary Neonatal Hyperglycaemia. *Arch Dis Child* 1970;45: 808 -9.
40. Zeller J, Voyer M, et al, Hyperglycémies et diabètes néonatales. *Arch Pédiatr* 1994;1,561-567.
41. Wald M. Problemas de adaptación metabólica: Glucosa, calcio y magnesio. En: KlausM, Fanaroff A. Editores. Asistencia del recién nacido de alto riesgo. 2ª Edición. Argentina: Editorial Panamericana, 1980:239-240.
42. Cowett R, Stern L. Homeostasia de los carbohidratos en el feto y el recién nacido. En: Avery G. Editor. Neonatología. Fisiopatología y manejo del recién nacido. 3ª Edición. Argentina: Editorial Panamericana, 1987:708-713.
43. Sperlingm. Diabetes mellitus transitoria del recién nacido. En: Behrman R. Editor. Nelson Tratado de Pediatría. Volumen1. 14ª Edición. México: Editorial Interamericana-McGraw-Hill, 1992:489.
44. Keenan W. Hiperbilirrubinemia en el recién nacido de bajo peso. En: Sola A, Urman J. Editores. Cuidados intensivos neonatales.

- Fisiopatología y terapéutica. 5ª Edición. Argentina: Científica interamericana, 1994:556-572.
45. Young T, Mangum O. Insulin. En: NoeFax '94. A manual of drugs used in neonatal care. 7ª Edition. Columbus, Ohio. Laboratories, USA, 1994:143.