



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**“EXPERIENCIA EN EL USO DE INFUSIÓN DE
INSULINA EN RECIÉN NACIDOS
PREMATUROS CON HIPERGLUCEMIA, EN LA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
NEONATALES EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA

DRA. MARIANA DANIELA LOZANO SILVA

DIRECTORA DE TESIS

DRA. MARIA ESTHER SANTILLAN ORGAS



Ciudad de México, Febrero 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

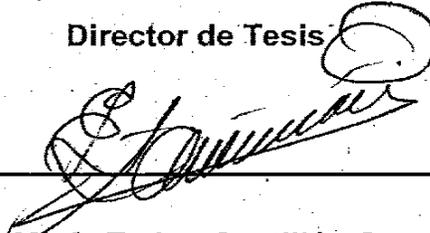
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico

Dra. Gómez Chico Velasco

Director de Tesis



Dra. María Esther Santillán Orgas
Médico Adscrita del Departamento de Neonatología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Asesora Metodológico



M. en CM. Alejandra Hernández Roque
Adscrita del servicio de Psicología
Hospital Infantil de México Federico Gómez

DEDICATORIAS

A La Universidad Nacional Autónoma de México por darme la oportunidad de tener la educación académica desde la educación media superior, la licenciatura y la especialidad de Pediatría.

Al Hospital Infantil de México Federico Gómez a sus directivos, por permitirme integrarme a su grupo de trabajo.

A mi familia a mi madre Pilar Silva García y a mi padre Antonio Lozano Flores por darme la vida, amor y todo el apoyo siempre y ahora durante esta difícil etapa de mi vida. A mis hermanos Ximena, Andrea y Emiliano quienes siempre han estado conmigo en las buenas y en las malas. A mis pequeños sobrinos Diego y Renata que son la alegría de mi vida.

A mis amigos Diana Solano, Ana Ordoñez, Perla Morales, Verónica López por su apoyo incondicional durante las diferentes etapas de mi profesión y vida.

A mis compañeros, amigos de residencia que se han convertido en mi segunda familia, Miguel Estolano, Alejandro Alvarado, Karen Camargo y Catalina Cortés.

A mi asesora de tesis Dra. María Esther Santillán, quien con sus enseñanzas me ha orientado desde el pregrado, por ser la causa de mi elección de residencia, además por su orientación, y por darme la oportunidad de hacer este proyecto bajo su tutela.

ÍNDICE

1. HOJAS DE FIRMAS.....	2
2. DEDICATORIAS.....	3
3. ÍNDICE.....	4
4. RESUMEN.....	5
5. INTRODUCCION.....	6
6. MARCO TEORICO.....	10
7. ANTECEDENTES.....	13
8. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
9. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	19
10. JUSTIFICACION.....	19
11. OBJETIVOS.....	20
12. METODOLOGIA.....	21
13. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	21
14. PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO.....	22
15. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	22
16. RESULTADOS.....	39
17. DISCUSIÓN.....	38
18. CONCLUSIONES	44
19. CRONOGRAMA.....	45
20. REFERENCIA BIBLIOGRAFICAS	46
21. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	49

RESUMEN:

Antecedentes: Los recién nacidos prematuros, fácilmente cursan con hiperglucemia, en estudios previos se ha demostrado que se asocia con mayor riesgo de mortalidad y morbilidad, y se ha corroborado en estudios en diferentes grupos de edad a nivel mundial.

Marco teórico: Existe gran controversia en la atención de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, específicamente Hiperglucemia en la etapa neonatal, dado que incluso a nivel mundial, no existe consenso respecto a los valores de corte para realizar estos diagnósticos, e igual ocurre respecto al tratamiento óptimo de esta entidad, no existe un protocolo para el tratamiento de insulina.

Objetivo: Describir los resultados del uso de insulina en recién nacidos prematuros con Hiperglucemia. Describir la frecuencia de mortalidad.

Métodos: Es un transversal retrospectivo, en recién nacidos prematuros, que cursaron con hiperglucemia ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), que fueron tratados con insulina en el periodo de mayo del 2007 a abril del 2015.

Resultados: Se revisaron 250 expedientes, 30 pacientes cumplieron los criterios de inclusión La mortalidad de recién nacidos pretérmino con hiperglucemia tratados con infusión de insulina fue de 53.3%.(n=16), Las causas más comunes fueron Sepsis, estado de choque, asfixia perinatal. Se encontró diferencia con Choque, Asfixia perinatal, Hemorragia Interventricular.

Conclusiones: Encontramos diferencia estadísticamente significativa en los neonatos pretérmino con hiperglucemia que recibieron infusión de insulina, y tuvieron Asfixia perinatal, Hemorragia Interventricular, estado de Choque. No se encontró diferencia en la mortalidad de los sujetos con hiperglucemia tratados con insulina en infusión continua que presentaron complicaciones asociadas al tratamiento como hipoglucemia o hipocalcemia. Se requieren estudios prospectivos para valorar los efectos a largo plazo de hiperglucemia e insulina.

INTRODUCCIÓN:

Se estima que la hiperglucemia ocurre en 60 a 80% de los recién nacidos prematuros. Es posible que la variación en la incidencia de hiperglucemia sea mayor debido a la disparidad en la definición de la hiperglucemia, así como a las diferentes poblaciones de estudio. La incidencia de hiperglucemia neonatal parece ir en aumento con la mejora de la supervivencia y tal vez también asociado a los importantes cambios en la nutrición neonatal que incluyen el uso temprano y agresivo de nutrición parenteral.

La hiperglucemia en la etapa neonatal es una complicación común especialmente durante la primera semana de vida, frecuentemente relacionada con la corta edad gestacional y el bajo peso al nacimiento. Entre los mecanismos responsables están la infusión alta de glucosa, la nutrición parenteral excesiva y la respuesta metabólica al estrés, probablemente secundaria a baja sensibilidad a la insulina en el hígado o a la inmadurez del páncreas.

Varios investigadores han sugerido que la glucosa de sangre entera > 125 mg / dl (6.9 mmol / L) o glucosa en plasma > 150 mg / dl (8.3 mmol/L) como un punto de corte razonable, traspolado de los valores que se emplean para el adulto y en población pediátrica, siendo éste el umbral de glucosa renal de los recién nacidos prematuros. Sin embargo, hay evidencia que sugiere que el nivel de glucosa en sangre de que se requiere es de 360 mg / dl (20 mmol/L) para producir cambios osmolares significativos¹.

Por otro lado, una de las definiciones funcionales, toma en cuenta la capacidad de mantener el metabolismo cerebral en situaciones de estrés, en cuyo caso los neonatos que presentan glucosuria con diuresis osmótica y deshidratación podrían ser manejados con insulina². Los riesgos relacionados con la hiperglucemia neonatal incluyen muerte, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, alteraciones en el sistema nervioso central, displasia broncopulmonar y estancia hospitalaria prolongada. Asimismo, se ha informado un incremento en la prevalencia de retinopatía del prematuro en neonatos con muy bajo peso al nacimiento. En los últimos tiempos, el estudio de los factores que desempeñan un papel determinante en el pronóstico de los pacientes críticamente enfermos y en aquellos en etapa neonatal ha sido del interés de la comunidad médica, siendo uno de estos factores la hiperglucemia. No es posible precisar si la hiperglucemia *per se* es una causa de resultados clínicos adversos o si los resultados se pueden mejorar al prevenir la hiperglucemia

No existe un consenso de los niveles séricos normales de glucosa para el diagnóstico hiperglucemia en pacientes en este rango de edad ni una estimación estándar, ya que la glucosa en sangre puede medirse a partir de sangre entera, plasma o suero, usando las pruebas de laboratorio que determinan las enzimas hexoquinasa, glucosa-oxidasa, los glucómetros de reflectancia

En general, las mediciones de glucosa en sangre entera son 10-15% inferiores a las concentraciones de glucosa en plasma en función del hematocrito y el método de análisis de sangre entera. La Glucosa oxidasa se mide generalmente en tiras reactivas, esta enzima es una oxidorreductasa muy selectiva para la D-Glucosa que transforma la glucosa en ácido glucónico y peróxido de hidrógeno; este peróxido se acopla a una segunda reacción que generalmente es una peroxidación, cuyo objetivo es la formación del producto final que se mide por el mecanismo correspondiente. Hay otros métodos que también miden en base en la glucosa oxidasa como son los electroquímicos y fotométricos.

Los glucómetros portátiles presentan una serie de ventajas con respecto a la rapidez en la obtención del resultado y a la cercanía al paciente, que en teoría, permiten una mejor estrategia para su manejo; por el contrario, tienen una serie de limitaciones que no son bien conocidas y que pueden afectar a la fiabilidad global del procedimiento. Desde el inicio de la utilización de los dispositivos portátiles para la medición de glucemia se han modificado las características de la prueba para conseguir fundamentalmente determinaciones más fiables, pero también para lograr otra serie de ventajas, como la utilización de menor volumen de muestra, menor tiempo de reacción, y mayor seguridad en cuanto a la exactitud de la medida. La medición de la concentración de glucosa con dispositivos portátiles es un método invasivo, aunque sea de forma mínima, ya que precisa una punción con microagujas o microlancetas.

La *International Standards Organization* (ISO), junto con otras organizaciones de ámbito sanitario, estableció, basándose en la norma ISO -15197, las condiciones de exactitud para la medición de la concentración de glucosa con glucómetros portátiles. Dispuso dos límites en función del valor de la glucemia. Según la norma, el 95% de los valores medidos deben estar incluidos en los siguientes límites: Diferencia menor del 20% con respecto al método de referencia, cuando el valor de glucosa es superior a 4,17 mmol/L (75 mg/dL). Diferencia menor de 0,83 mmol/L (15 mg/dL) con respecto al método de referencia, cuando el valor de glucosa se sitúa por debajo de 4,17 mmol/L (75 mg/dL). La *American Diabetes Association* (ADA) recomienda que la inexactitud no supere el 5% para cualquier rango de glucemia³.

Existen varias recomendaciones acerca de los requerimientos de los dispositivos portátiles para la determinación de glucosa, fundamentalmente orientadas hacia la limitación de la inexactitud. El problema con los dispositivos que se utilizan en la actualidad, no es la exactitud si no la invasión al paciente crítico por lo que existen otros dispositivos basados en sensores subcutáneos donde se puede tener una medición de glucosa sin la necesidad de realizar una punción.⁴ Estos equipos automatizados permiten medir de forma continua los niveles de glucosa. Aproximadamente se mide la glucemia cuatro veces por minuto y realiza una media de esos índices, con duración hasta por 14 días en tiempo real permite su conexión a un ordenador para descargar y analizar los datos, pero no se ha probado su eficacia en neonatos.

Metabolismo de la glucosa, homeostasis, hormonas contrarreguladoras.

La glucosa es el sustrato de energía primaria en el período neonatal temprano y es la principal fuente de energía para el sistema nervioso central. El almacenamiento de glucógeno no se produce hasta el tercer trimestre del embarazo, el recién nacido prematuro, en especial aquellos con bajo peso, tiene una reserva limitada. Esta deficiencia se agrava por las necesidades de energía relativamente altas del recién nacido prematuro. Al nacer, tras el cese del suministro de glucosa materna, el recién nacido mantiene la homeostasis de la glucosa por una compleja interacción de hormonas que afectan todo el organismo. Por un lado tenemos a las glucoconreguladoras; glucogenólisis hepática y gluconeogénesis. Las perturbaciones de la homeostasis de la glucosa son comunes en esta fase de transición. En el prematuro, con restricción del crecimiento y en neonatos enfermos con reservas metabólicas bajas y una respuesta hormonal limitada, estas perturbaciones transitorias pueden ser más pronunciadas y pueden causar trastornos como hipoglucemia e hiperglucemia. A pesar de que la hipoglucemia es el trastorno más común en la homeostasis de la glucosa en el período neonatal, la hiperglucemia no es infrecuente, especialmente en los prematuros y de crecimiento restringido, como respuesta metabólica al estrés.

La insulina, es la hormona reguladora del crecimiento fetal más importante en la homeostasis de la glucosa, facilita la captación de glucosa mediante la activación de un

transportador de glucosa específico en el músculo esquelético, cardíaco, en el tejido adiposo y en las células alfa del páncreas. Estos transportadores son la familia de GLUT.

Durante el ayuno, el hígado mantiene los niveles de glucosa en sangre por el rompimiento de sus reservas de glucógeno, es decir glucogenólisis. Si el ayuno es prolongado, y estas reservas son depletadas es capaz de liberar glucosa por otro mecanismo conocido como gluconeogénesis, que no es otra cosa de la transformación de sustancias diferentes a la glucosa en energía, lo cual permite el abastecimiento de energía al resto del organismo. Esta producción de glucosa hepática es regulada principalmente por el glucagón, liberado de las células α pancreáticas. Esta hormona se une a un receptor asociado a proteínas G, provocando la estimulación de la enzima adenilatociclasa, generándose AMPc; el aumento en la producción de AMPc, promueve la gluconeogénesis y glucogenólisis, permitiendo la liberación de la glucosa hepática.

La glucosa es el principal nutriente en el feto y le llega en forma continua desde la madre mediante un gradiente entre las glucemias materna y fetal junto a la acción de los transportadores específicos de glucosa, situados en la placenta. Ante situaciones de riesgo, la placenta puede mantener, dentro de ciertos límites, la glucemia fetal aun cuando los niveles maternos desciendan. Este mecanismo es posible porque usa otras sustancias en especial el lactato que es producido por la placenta a partir de la glucosa materna (solo un 40-45% de la glucosa materna que llega a la placenta pasa directamente al feto). La insulina está presente en el páncreas del feto humano desde la octava semana de gestación, como la insulina no atraviesa la placenta, el incremento de los niveles de insulina en el último trimestre de gestación puede reflejar un incremento de la liberación pancreática fetal.

Los niveles de glucosa en sangre, se pueden elevar en situaciones de emergencia, en las que la corteza suprarrenal libera adrenalina, esta hormona actúa sobre un receptor acoplado a una proteína G que activa a la Adenilato Ciclasa, lo que estimula la gluconeogénesis y glucogenólisis en el hígado y en el músculo. Lo cual es de importancia, debido que este grupo de pacientes recién nacidos prematuros, internados en la UCIN, generalmente presentan ayuno prolongado y están sujetos a estrés.

Si la situación de alerta se vuelve crónica, la corteza suprarrenal secreta un grupo de hormonas llamadas glucocorticoides, de las cuales el cortisol es el más importante en humanos, que también es liberada en situaciones de estrés. Su efecto metabólico más conocido consiste en estimular la gluconeogénesis en el hígado, debido principalmente a dos efectos: primero induce la expresión de enzimas gluconeogénicas y segundo, moviliza

los aminoácidos de los tejidos extra hepáticos, principalmente del músculo. El cortisol difunde fácilmente a través de la membrana celular, y se une al receptor de glucocorticoides en el citoplasma, el complejo hormona receptor se traslada al núcleo donde interactúa con secuencias reguladoras específicas del DNA, aumentando la síntesis de proteínas, principalmente gluconeogénicas. El cortisol aumenta la glucemia a través de evitar la captura de glucosa ya que reduce la sensibilidad del músculo esquelético y del tejido adiposo a los efectos estimuladores de insulina. El incremento de la tasa gluconeogénica y la reducción moderada de la utilización de glucosa explica el aumento de la glucemia.

MARCO TEÓRICO

La hiperglucemia neonatal puede estar relacionada con una alta producción de glucosa, baja captación o alta infusión de glucosa exógena. La intolerancia a la glucosa en los recién nacidos prematuros es ampliamente conocida con una incidencia que varía entre el 45 al 80% entre los recién nacidos de peso extremadamente bajo. En su etiopatogenia han sido implicados varios factores: disminución de la utilización periférica; respuesta lenta en la disminución del glucagón ante la sobrecarga de glucosa; producción persistente de glucosa hepática endógena, que explica el incremento significativo de los niveles de insulina, junto a la hiperglucemia tras la administración de glucosa en perfusión gradualmente progresiva.

Se considera que la producción de insulina por el feto es baja, aunque suficiente aunada a la que recibe de la madre para crecer adecuadamente en el medio intrauterino, sin embargo cuando por alguna circunstancia el producto nace prematuramente, debido a la inmadurez de los islotes pancreáticos para producirla en cantidad suficiente para sostener su metabolismo para sobrevivir y sometido a diversos factores que comprometen su existencia y que le confieren una elevada tasa metabólica, difícilmente estos recién nacidos pueden sostener sus requerimientos energéticos, y menos aún su crecimiento y desarrollo, situación que se agrava por la falta de reservas corporales que se generan durante el último trimestre del embarazo, por lo que a mayor grado de prematuridad y bajo peso, mayor exposición a desnutrición y los efectos de esta.

Se ha sugerido que el procesamiento defectuoso de la proinsulina y la resistencia relativa de insulina, puede ser en gran parte responsable de la hiperglucemia. Esta resistencia a la insulina puede estar relacionada con la inmadurez o la baja regulación de los receptores periféricos. Los neonatos, especialmente el recién nacido prematuro enfermo, pueden demostrar una menor secreción o una respuesta retardada de insulina en réplica a una carga de glucosa. Además, es necesario niveles más elevados de glucosa sérica y de insulina para inhibir la movilización de glucosa hepática, en pacientes con este rango de edad. Y por último, el estrés en el niño prematuro críticamente enfermo (Ventilación Mecánica con elevada FiO₂, cirugía, Enterocolitis necrosante, sepsis, choque) predispone a la elevación de la glucosa en sangre como respuesta metabólica al estrés.

Por otro lado la administración de emulsión de grasa intravenosa se ha demostrado que aumenta la concentración de glucosa en plasma en un 24% sobre los valores basales. Así mismo, los lípidos contribuyen a la hiperglucemia que causa aumento paradójico de la insulina debido al aumento de los ácidos grasos libres. Además, los lípidos suprimen los efectos hepáticos de insulina y disminuyen su acción periférica. En contraste aminoácidos tales como leucina, valina, isoleucina, glutamina y arginina conocido como secretogogos de insulina ofrecer protección, ya que son necesarios para el crecimiento normal de páncreas y las células beta⁵.

Teniendo en cuenta la mayor tasa de infusión de glucosa, que generalmente se aporta a neonatos críticamente enfermos por medio de soluciones de base, o de nutrición parenteral, el bajo consumo de ésta y el defectuoso control de las hormonas glucorreguladoras, la hiperglucemia no es ninguna sorpresa en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

Implicaciones de la hiperglucemia

Los recién nacido prematuros, con frecuencia presenta una elevada concentración sanguínea de glucosa, en particular durante las primeras semanas posteriores al nacimiento cuando se administra glucosa como parte de la nutrición parenteral. El recién nacido prematuros es especialmente vulnerable a padecer este cuadro. La mayor supervivencia de esta población y el uso de alimentación parenteral temprana e intensiva han tenido como resultado una mayor frecuencia de hiperglucemia en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Hays 2006 informó que entre 82 recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento, estudiados durante la primera semana posterior al nacimiento, la

prevalencia diaria promedio de neonatos con al menos una medición de la glucemia superior a 8,3 mM/l (> 150 mg/dl) fue del 57%; y superior a un umbral de 13,9 mM/l (> 250 mg/dl), fue de 32%⁶. El riesgo de hiperglucemia está inversamente relacionado con la edad gestacional y el peso al nacer y aumenta con la gravedad de las enfermedades concomitantes.

No existe consenso con respecto a la definición de hiperglucemia en el recién nacido prematuro. Independientemente de la definición en particular, se han asociado resultados clínicos adversos con una glucemia neonatal elevada en estos recién nacidos. Los efectos secundarios de éstos incluyen muerte, hemorragia intraventricular de grado III y IV, sepsis de aparición tardía, infección bacteriana, retinopatía del prematuro y enterocolitis necrosante (ECN)⁷.

El umbral para establecer la hiperglucemia utilizado en estos análisis difirió: > 8,3 mM/l (> 150 mg/dl), > 8,5 mM/l (> 153 mg/dl), > 10,0 mM/l (> 180 mg/dl) y > 12,0 mM/l (216 mg/dl). Varios de estos estudios observaron una asociación con resultados adversos particularmente marcada cuando la hiperglucemia fue prolongada. Se informó que la duración de la estancia hospitalaria fue mayor cuando la hiperglucemia se mantuvo, en especial cuando se combinó con un mayor requerimiento de oxígeno, lo cual podría estar relacionado con displasia broncopulmonar⁸.

Los mecanismos de la hiperglucemia que se observa habitualmente en los recién nacidos prematuros alimentados por vía parenteral al principio del período neonatal probablemente sean de etiología multifactorial, entre la mala regulación hormonal, el gran aporte de glucosa en la nutrición parenteral o en las soluciones de base, y la respuesta metabólica al estrés. De entre éstos un gran factor predisponente es el aporte de glucosa kilo-minuto A fin de aportar energía y apoyar el crecimiento hasta que se establezca la alimentación enteral completa, a estos recién nacidos se les administra generalmente un régimen de nutrición parenteral que aporta glucosa en cantidades considerablemente mayores que la tasa de producción de glucosa endógena de 4-7 mg/kg/min. A diferencia del adulto no diabético (excepto las embarazadas), el recién nacido prematuro no suprime por completo la producción de glucosa endógena en respuesta a una infusión de glucosa parenteral administrada a una tasa equivalente a la tasa de producción de glucosa endógena. En comparación con los neonatos y niños mayores, el recién nacido prematuro, también puede presentar una reducción de la tolerancia a la administración intravenosa de glucosa, a

causa de una cantidad limitada de tejido dependiente de la insulina (específicamente grasa y muscular) y una limitada respuesta secretora de insulina a la glucosa⁹.

ANTECEDENTES

Existe una relación clara y bien estudiada de efectos adversos de hiperglucemia, pacientes pediátricos. Por ejemplo, Faustino, et al en un reciente estudio en la unidad de cuidados intensivos pediátrica sugiere una correlación entre la hiperglucemia y la tasa de mortalidad así como aumento en la estancia intrahospitalaria. Los estudios recientes citados han reavivado el interés por la hiperglucemia y traído preguntas relativas al diagnóstico y tratamiento adecuado¹⁰.

La reducción de la glucosa parenteral sigue siendo ampliamente practicada para el tratamiento de la hiperglucemia neonatal. No hay estudios que sugieran que sea una terapia idónea, este grupo de edad, ya que además de los efectos directos de la hiperglucemia, la restricción de la ingesta de calorías puede en sí mismo tener implicaciones significativas.

En pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos neonatales, que además son prematuros, que presentan respuesta metabólica al estrés, es decir pacientes que por ejemplo requieren manejo aminérgico, ventilatorio, o que están en su posoperatorio inmediato, la baja del aporte de glucosa parenteral ya sea dentro de la nutrición parenteral o del aporte por medio de soluciones parenterales, suele no ser suficiente para la reducción de glucosa sérica.

En contraste Zylberberg, et al. han propuesto el uso de insulina durante un período prolongado, en vez de una reducción de aporte de glucosa, reduce los días de estancia intrahospitalaria y además los pacientes con una elevada tasa metabólica reciben el aporte necesario para nutrirse¹¹. Sin embargo, no hay estudios de investigación de las implicaciones a largo plazo de la terapia de insulina.

Gestión actual

El enfoque estándar para la gestión de la hiperglucemia en el neonato implica el uso de restricción glucosa o la terapia de insulina exógena para lograr la euglucemia y mejorar la absorción nutricional. También se practica una combinación de restricción de la glucosa y

la terapia con insulina. Existe una variación significativa entre las unidades individuales y entre neonatólogos.

El gasto energético en reposo en los recién nacidos prematuros se considera que es aproximadamente 60 kcal / kg / día con el cuerpo consumo total de glucosa basal alrededor de 0,2 mmol / kg / minuto (3,7 mg / kg / min). En el neonato prematuro, estable se ha estimado que requerimiento de una tasa de suministro de glucosa de aproximadamente 6 mg / kg / min con un adicional de 2-3 mg / kg / min para apoyar el anabolismo de proteínas. Sin embargo, las demandas de los niños enfermos en la UCIN pueden ser mucho mayores. La restricción de glucosa en este entorno puede causar la privación de calorías y el crecimiento postnatal subóptimo, en un período crucial. Hay más pruebas de que la nutrición temprana y el aporte necesario tienen un impacto significativo en tanto a corto como a largo plazo la morbilidad y por lo tanto la restricción de glucosa puede no ser deseable¹².

La capacidad oxidativa de la glucosa máxima en el recién nacido parece ser de unos 12 mg / kg / min y más allá de este nivel de conversión, entra en el metabolismo de los lípidos. Dado que la conversión de glucosa en grasa no es sustrato eficiente en la conversión de energía esto puede conducir a un mayor consumo de oxígeno y el aumento de la producción de dióxido de carbono. Por lo tanto, parece apropiado que la tasa de infusión de glucosa para el recién nacido prematuro orientarse entre 6-12 mg / kg / min, dependiendo de la edad gestacional y la estabilidad clínica.

La infusión de insulina se ha utilizado para promover la tolerancia al sustrato sin tener que restringir calorías, pero puede causar hipoglucemia e hipocalcemia. La importancia clínica a largo plazo de grandes dosis de insulina exógena en asociación con la ingesta temprana de alta energía en el recién nacido prematuro se desconoce.

La evidencia actual

La falta de consenso en cuanto a la gestión óptima de la hiperglucemia neonatal es un reflejo de la insuficiencia de la evidencia actual con respecto a mejores prácticas clínicas. Ha habido sólo 2 ensayos aleatorios que evalúan la eficacia de la terapia con insulina contra la reducción de la glucosa, pero ambos tienen una muestra pequeña de menos de 30 neonatos. Hay 7 series de casos reportados en la literatura sobre el uso de la insulina para

la hiperglucemia neonatal, con la participación de más de 250 neonatos. Fuera de estos sólo 1 estudio incluyó un grupo control.

Tibor Ertl et al, realizaron un estudio en el 2005 donde se estudiaron a 201 recién nacidos pretérmino de muy bajo peso (menores de 1000 y 1500 gr) para evaluar la relación de hiperglucemia y retinopatía del prematuro. Reportaron un incremento en la prevalencia de retinopatía del prematuro asociado a hiperglucemia (a concentraciones de más de 155 mg/dl de glucosa sanguíneas) siendo un 35.3 % en los menores de 1000 gr y 19.4% en los menores de 1500 gr, respectivamente. La retinopatía se desarrolló más frecuentemente en los infantes con hiperglucemia, también observaron que la hiperglucemia y la edad gestacional son factores de riesgo independientes para el desarrollo de retinopatía de la prematuridad¹³.

SzeMayNg Judith et al, estudiaron 958 pacientes admitidos a la unidad de cuidados neonatales, el estudio demuestra que el 12% (115 pacientes) de los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso desarrollaron hiperglucemia y que la terapia con infusión continua de insulina es efectiva en los mismos, siempre y cuando estuvieran recibiendo un adecuado aporte calórico, y son más propensos a padecer hiperglucemia cuando cursan con sepsis, en el posoperatorio y los que reciben altas dosis de esteroides entre otros¹⁴.

R. Closa Monasterolo, observa que la incidencia de hiperglucemia está relacionada con el peso al nacimiento, la cantidad de glucosa intravenosa perfundida y el grado de estrés. El riesgo de hiperglucemia es 18 veces mayor en prematuros de 1000 gr que en los de más de 2000 gr, presentando hasta 86% de ellos glucemias superiores a 125 mg/dl y 72% glucemias sanguíneas superiores a 300 mg/dl. Esta incidencia contrasta con la del recién nacido a término que es inferior a 5%. El peso es determinante con relación a la presencia de hiperglucemia, se ha descrito que el promedio de las concentraciones plasmáticas de glucosa en los prematuros nacido con peso entre 500 y 599 gr es de 218 mg/dl, mientras que en los de 900 a 999 gr el promedio es de 124 mg/dl. La hiperglucemia causa diuresis osmótica, deshidratación y pérdida de peso. Probablemente, la consecuencia más temible de hiperglucemia sea el aumento de la osmolaridad y la concentración del espacio intracelular, sobre todo del cerebro de los de más bajo peso, con el riesgo potencial de hemorragia¹⁵.

NICE-SUGAR (*Normoglycemia in Intensive Care Evaluation Survival Using Glucose Algorithm Regulation*) 2009, en un estudio multicéntrico, recluto a 6104 pacientes

ingresados en unidades de cuidado intensivo sometiéndolos a dos regímenes de insulinización intravenosa, uno para mantener glucemias en rango convencional ≤ 180 mg/dl (144-180) y otro, más estricto, para mantener glucemias entre 80-108 mg/dl. Las conclusiones de este estudio muestran un incremento en la mortalidad en el grupo asignado al control intensivo de glucosa que nos indica que aún no hay una cifra de glucosa ideal en el paciente crítico¹⁶

Meetze, et al. Estudiaron a recién nacidos prematuros de bajo peso al nacer, que presentaban hiperglucemia, estos fueron aleatorizados en el día 2 de la vida para recibir infusión de insulina o reducción de glucosa kilo-minuto. Los neonatos cuyas glucosas en sangre permanecieron normales sirvieron como grupo control (n = 33). La media del número de días necesarios para alcanzar 60 kcal / kg / día de energía no proteica fue significativamente menor en el grupo de insulina (P <0,01)¹⁷.

Collins, et al. en un ensayo controlado aleatorio prospectivo de 24 recién nacidos prematuros de bajo peso al nacer con hiperglucemia reportaron una ingesta de calorías, significativamente mejor ($124,7 \pm 18$ frente a 86 ± 6 kcal / kg / día) en el grupo de insulina en comparación con los controles que recibieron la reducción de la glucosa para la hiperglucemia (180 mg / dl (9,9 mmol/L) más glucosuria). El aumento de peso en el grupo de insulina también fue significativamente mejor ($20,1 \pm 12,1$ frente a $7,8 \pm 5,1$ g / kg / día)¹⁸.

Ng, et al. dividieron 115 recién nacidos hiperglucémicos en dos grupos de bajo peso al nacer y de adecuado para la edad gestacional, que fueron tratados con insulina. Llegaron a la conclusión de que la terapia de insulina fue eficaz en el control glucémico en ambos grupos, aunque el requerimiento de insulina fue significativamente mayor en aquellos que presentaban bajo peso al nacer. No se observaron efectos secundarios adversos graves¹⁹.

Estudios recientes que involucran el uso de la insulina para el control de la glucosa en sangre en pacientes de cuidados intensivos de adultos han mostrado disminución significativa de la mortalidad, estancia de cuidados intensivos y la incidencia de sepsis. Los estudios realizados en pacientes con infarto de miocardio también han sugerido un mejor resultado a largo plazo en los pacientes que recibieron insulina y mejor control glucémico. La contribución de los efectos anabólicos de la insulina en estos es difícil delinear.

La justificación del uso de la terapia de insulina en recién nacidos pretérminos tiene una base fisiológica. El período neonatal precoz se caracteriza por la resistencia a la insulina y la deficiencia de insulina o relativa. Además, la restricción del crecimiento fetal en modelos

animales se ha demostrado que se asocia con el desarrollo de páncreas deteriorada y una masa reducida de las células, que puede promover la homeostasis de la glucosa comprometida en este grupo de niños. El establecimiento de la alimentación oral y el acoplamiento de los nutrientes relacionados con la alimentación y las señales hormonales aumentan la liberación de insulina. Aportes de alimentación enteral mínima, promueven la función pancreática mediante la inducción de la producción de hormonas del intestino enteroinsular también conocidas como incretinas como GIP y polipéptido pancreático. Sin embargo, en los neonatos prematuros, puede que no sea posible iniciar la alimentación oral y así inducir la secreción normal de insulina. Reemplazo de la insulina durante el período neonatal catabólico puede mejorar potencialmente el anabolismo y el aumento de peso.

Además de los beneficios nutricionales, terapia de insulina en el recién nacido puede tener otras ventajas potenciales significativas. La mejora del control glucémico puede ayudar a reducir el riesgo de sepsis. Por otra parte, la insulina regula los niveles de IGF1 y IGFBP1. Desde IGF1 desempeña un papel en los niveles de crecimiento y baja IGF1 cerebros fetales y postnatales han sido implicados en la patogénesis de la retinopatía del prematuro, la terapia con insulina puede conferir ventajas significativas.

BeardsallK, Dunger D et. Al. 2008, dirigieron con el grupo “NIRTURE” (*neonatal insulin replacement therapy in Europe*), un estudio multicentrico prospectivo en Reino Unido y Europa, en el que incluyeron 500 recién nacidos de muy bajo peso al nacer, trataron a estos pacientes con insulina temprana con una dosis de 0,05U/kg/h, con aporte de dextrosa al 20% y lo compararon con el cuidado habitual, durante este estudio al hacer un corte de resultado detectaron como complicación hipoglucemia, así como mayor mortalidad, en el grupo de intervención a los 28 días de vida extrauterina, por lo que el estudio se suspendió²⁰

En general a nivel mundial no se tiene un consenso sobre el manejo adecuado de hiperglucemia en neonatos, aunque se utiliza el tratamiento de insulina no se tiene un protocolo para su utilización, tampoco se tienen estudios donde se defina a corto y a largo plazos sus efectos tanto benéficos como adversos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El problema de la hiperglucemia en el periodo neonatal, se relaciona con varios factores, entre los que destacan el que a nivel mundial desconocemos con exactitud los valores de normalidad de los niveles séricos de glucosa en las diferentes edades gestacionales; en la etapa fetal los niveles de glucosa que se han determinado son más bajos que los que se utilizamos habitualmente cuando el feto nace prematuramente, por lo que existe la posibilidad de que el aporte que utilizamos cuando el neonato está en ayuno sea mayor a sus requerimientos reales. Por otra parte, existen algunos artículos en la literatura mundial en los que se ha relacionado la hiperglucemia como un riesgo para mortalidad no solo entre los pacientes adultos y pediátricos sino también en los recién nacidos y también se ha asociado a graves problemas como la retinopatía del prematuro que hasta hace algún tiempo se atribuía exclusivamente a la terapia con oxígeno, se ha documentado tiene también estrecha relación con la coexistencia de hiperglucemia. Mientras que la hiperglucemia en pacientes en cuidados intensivos neonatales está relacionada a morbilidad elevada, no se ha establecido ni estudiado el tratamiento ideal para este grupo de pacientes, ni se tienen estudios de infusión de insulina en este grupo de pacientes ni a largo ni a corto plazo.

Se sabe también que los sensores de glucosa en los diferentes órganos en general y en el páncreas en particular, se programan durante los estadios tempranos del desarrollo. La exposición del neonato por períodos prolongados de tiempo a concentraciones altas de glucosa, conlleva al desarrollo de otras alteraciones que pueden influir a corto, mediano y largo plazo, como el riesgo de sangrado del sistema nervioso central y lesiones neurológicas, sepsis, enterocolitis necrosante, enfermedad pulmonar crónica. Por lo que es necesario establecer un tratamiento inmediato.

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez (UCIN HIMFG) desconocemos las complicaciones relacionadas a hiperglucemia e infusión de insulina y su relación con la mortalidad, y al ser un área de estancia para pacientes críticos, el riesgo de estrés tan solo por la hospitalización entre muchos otros factores puede desencadenar la respuesta metabólica de hiperglucemia que probablemente se relacione con la mortalidad de estos niños, lo que hace imperativa la

necesidad de conocer si existe una relación entre estos factores, y diseñar estrategias adecuadas de manejo que incidan en el control del problema y sus complicaciones.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuáles es la experiencia del uso de infusión de insulina en recién nacidos prematuros con hiperglucemia?

JUSTIFICACIÓN

La morbimortalidad en la población infantil, particularmente en los recién nacidos en México es muy elevada, de hecho se considera los niños de bajo peso al nacimiento forman parte de un serio problema nacional de salud.

La hiperglucemia es una condición frecuente especialmente entre los recién nacidos con alto o bajo peso y prematuridad que se encuentran en unidades de terapia intensiva.

Aproximadamente el 20% de los recién nacidos que ingresan a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), son prematuros. Estos neonatos prematuros están sometidos a estrés cursa con morbilidades que condicionan hiperglucemia y aumentan la mortalidad en este grupo de edad, la terapia para estos pacientes prematuros que presentan hiperglucemia no se ha establecido, pero si la mortalidad y la morbilidad relacionada. La mayoría de las veces se presentan elevaciones de la glucosa en sangre que pueden complicar la condición basal y repercuten en la respuesta al tratamiento médico y en la aparición de complicaciones de acuerdo a múltiples condiciones, la hiperglucemia es un fenómeno no ha sido estudiado forma concluyente.

En la UCIN del HIMFG se desconoce el grado de influencia que la hiperglucemia tiene sobre la mortalidad de la población en estado crítico que atienden, y tampoco el tratamiento

basado en una infusión de insulina, por lo que es necesario investigar esta condición y su efecto sobre los resultados que permitan plantear un panorama que permita el desarrollo de estrategias de atención adecuadas y oportunas y a la vez genere otras investigaciones que se dirijan a mejorar la calidad de atención de estos pacientes, sobre todo por los riesgos de afección en el neurodesarrollo a corto, mediano y largo plazo.

OBJETIVO GENERAL

Describir los resultados del uso de infusión de insulina en recién nacidos prematuros con hiperglucemia.

Objetivos secundarios:

- 1.- Identificar el aporte promedio de glucosa endovenosa para producir hiperglucemia en recién nacidos pretérmino.
- 2.- Medir el promedio de estancia hospitalaria y condición al egreso de los recién nacidos tratados con insulina.
- 3.- Identificar el tiempo promedio de uso de insulina.
- 4.- Medir el tiempo de control de la glucemia desde el inicio de la insulina hasta su control.
- 5.- Se identificarán las complicaciones asociadas a la presencia de Hiperglucemia (enterocolitis necrosante, hemorragia cerebral), y al uso de insulina (Hipoglucemia, Hipocalemia).
- 6.- Describir la morbilidad asociada a la presencia de Hiperglucemia y tratamiento con infusión de insulina.
- 9.- Describir las complicaciones del uso de insulina en recién nacidos pretérmino.

METODOLOGIA:

- a. **Lugar:** Unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- b. **Tipo de investigación:** Transversal
- c. **Diseño del estudio:** Transversal analítico retrospectivo.
- d. **Población:** Se estudiaron al azar expedientes de neonatos que ingresaron a la UCIN del HIMFG en el periodo de estudio de Mayo del 2007 a Abril del 2015.
- e. **Criterios de inclusión:** Expedientes de pacientes recién nacidos prematuros que presentaran hiperglucemia en por lo menos en dos determinaciones de glucosa sérica o periférica mayores a 126mg/dl, y que hayan recibido tratamiento con infusión continua de insulina por lo menos por un día.
- f. **Criterios de exclusión:** Neonatos con diagnóstico de errores innatos de metabolismo.
- g. **Criterios de eliminación:** Que el paciente haya sido transferido a otra unidad hospitalaria. Expedientes incompletos
- h. **Procedimiento:** Se realizó la búsqueda en archivo y revisión de los expedientes clínicos de los neonatos que ingresaron y que cumplieron con los criterios de inclusión. Posteriormente se cambió para el análisis estadístico al Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS, V 22), que se realizó de modo independiente de las investigadoras principales por la asesora metodológica.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo al Capítulo I de la “Ley General de Salud en Materia de Investigación” vigente (2015). En la presente investigación se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, para los datos de los sujetos solo serán conocidos por los investigadores primarios. Se considera este estudio sin riesgo para el sujeto por requerir solo los resultados de la atención habitual de los sujetos. No se realizarán estudios específicos por parte de los investigadores, por lo que no se requiere de un financiamiento, ni se tiene la participación de investigadores externos.²¹.

PLAN ESTADÍSTICO:

Los datos fueron analizados en el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS V22).

Primero se calculó la distribución de las variables, de forma que las variables que obtuvieron una distribución libre se presentan con los valores de mediana (Me) y valor mínimo y valor máximo (V. mínimo. V. máximo).

Para las variables de tipo nominal y ordinal, se presentan con tablas de distribución que incluye frecuencia (f) y porcentaje (%).

Se calculó la prueba de Chi cuadrada (X^2) para obtener las diferencias entre los grupos y variables, así como U. Mann Whitney para comparar la mediana de variables cuantitativas.

ANÁLISIS DE LAS VARIABLES:

Definición de las variables:

	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Peso	Masa que ocupa un lugar en el espacio	Valor en gramos del peso al nacimiento medidos con báscula eléctrica	Cuantitativa continua y	De razón Ordinal

		<p>digital con diferencias de 5 gramos.</p> <p>El peso se reclasificara en adecuado o no para la edad gestacional, según las tablas de la OMS..</p>	<p>cualitativa ordinal</p> <p>Se reclasifica en variable ordinal ya que hay diferencia metabólica en de acuerdo si el peso es adecuado o no para la edad gestacional</p>	
Género	Sexo fenotípico del paciente	Masculino o Femenino	Cualitativa nominal	Nominal
Edad gestacional	Tiempo de vida intrauterina al nacimiento	<p>Valor en semanas y días calculados por fecha de última menstruación o por exploración física por el método de Ballard.</p> <p>La edad gestacional se reclasificara en pretérmino moderado 36-32 sdg, muy prematuro 31-29 sdg.</p>	<p>Cualitativa y nominal.</p> <p>Cuantitativa discreta.</p> <p>Se reclasifica en ordinal para saber la diferencia por grupo etareo.</p>	De razón Nominal

		Y prematuro extremo menor de 28 sdg		
Edad cronológica	Tiempo de vida extrauterina al momento de recibir insulina	Valor en semanas y días calculadas por fecha de última menstruación o por exploración física por el método de Ballard modificado	Cuantitativa discreta	De razón
Gestación Múltiple	Embarazo con más de un producto	Número de productos de un solo embarazo	Cualitativa nominal	Nominal
Vía de nacimiento	Vía por la cual el producto nació.	Vaginal o abdominal	Cualitativa nominal	Nominal
Nacimiento fortuito	Nacimiento que ocurre fuera de una sala de atención de partos y/o sin las medidas de asepsia y antisepsia requeridas	Presencia o ausencia	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal
Esteroides prenatales	Hormonas que se ministran a la madre prenatalmente para favorecer la maduración pulmonar	Presencia o ausencia	Cualitativa nominal o dicotómica	Nominal
Realización de maniobras avanzadas de reanimación.	Ausencia de esfuerzo respiratorio. O	Presente o ausente	Cualitativa nominal Dicotómica	Nominal

	frecuencia cardiaca menor de 60.			
Surfactante	Es un complejo de lípidos y proteínas capaz de reducir significativamente la tensión superficial.	Ausente o presente	Cualitativa nominal	Nominal
Edad de la madre	Edad de la madre en el momento de nacimiento	Edad en años	Cuantitativa continua	De razón
Condiciones metabólicas				
Aporte de glucosa (g/k/min) al inicio de insulina	Cantidad de glucosa que recibe el paciente al inicio del aporte de insulina	Miligramos de glucosa por kilo por minuto	Cuantitativa discreta	De intervalo
Días de hiperglucemia	Días en el que el paciente obtuvo más 126mg/dl	Número de días en el que el paciente estuvo hiperglucémico medido en días.	Cuantitativa discreta	De intervalo
Máximo nivel de glucosa periférica durante la infusión	Máxima medición de glucosa sérica durante la infusión de insulina	Medición de glucosa en miligramos sobre decilitro	Cuantitativa discreta	De intervalo
Mínimo de nivel de glucosa periférica durante la infusión	Mínima medición de glucosa sérica durante la infusión de insulina	Medición de glucosa en miligramos sobre decilitro	Cuantitativa discreta	De intervalo

Días con NPT	Duración de alimentación por vía parenteral	Tiempo en días	Cuantitativa discreta	De intervalo
Días de exposición a la insulina (días)	Tiempo consecutivo que recibió el paciente insulina en infusión continua	Tiempo medido en días	Cuantitativa discreta	De intervalo
Días de Ayuno	Tiempo en el que no se inicio vía enteral	Tiempo medido en días	Cuantitativa discreta	De intervalo
Tipo de alimentación	Es el tipo de nutrición con el que contaba el menor al momento de presentar hiperglucemia, y donde recibía el aporte de glucosa.	0 ayuno 1NPT 2SDB 3Enteral 4Mixta	Cualitativa ordinal	ordinal
Hiponatremia	Valor de sodio sérico por debajo de 130mEq/l	Presencia o ausencia	Cualitativa nominal	Nominal
Hipoglucemia	Valor de glucosa sérica por debajo de 50 mg/dl	Presencia o ausencia	Cualitativa nominal	Nominal
Hipocalemia	Valor de potasio sérico por debajo de 3.7mEq/l	Presencia o ausencia	Cualitativa nominal	Nominal
Morbilidad asociada				
Días de ventilación mecánica	Requerimiento de apoyo para la respiración	Fases de ventilación (de I a V)	Cuantitativa discreta	De razón.

Hemorragia intracraneal	Presencia de sangre extravasada dentro de las estructuras cerebrales	Medición en grados del I al IV y V para otras no incluidas de acuerdo a la Clasificación de Papille	Cualitativa ordinal politémica	Ordinal
Sepsis	Síndrome clínico que se acompaña de signos y síntomas sistémicos de infección que se presenta en los primeros 5 días de edad cronológica	Presencia o ausencia	Cualitativa nominal	Nominal
Asfixia perinatal	Se define como la disminución del intercambio gaseoso a nivel de la placenta, pulmones, resultando en hipoxemia, hipercapnia e hipoxia tisular con acidosis metabólica.	Presencia o ausencia	Cualitativa nominal	Nominal
Enterocolitis Necrosante	Enfermedad inflamatoria del tracto digestivo caracterizada por signos y síntomas gastrointestinales y sistémicos	Medida en grados de acuerdo a la Clasificación de Walsh modificada por Kliegman Grados I a III con subgrupos a y b	Cualitativa ordinal politémica	Ordinal

Cardiopatía	Enfermedad congénita cardiaca al nacimiento	Presencia ausencia	o	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal
Cirugía	Presencia de alguna condición que amerite cirugía que no se haya podido determinar con la exploración física inicial	Presencia ausencia	o	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal
Displasia broncopulmonar	Inflamación, fibrosis e hipertrofia de la musculatura lisa en la vía aérea pequeña, , con alteraciones radiológicas en este período.	Presencia ausencia	o	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal
Síndrome de distrés respiratorio agudo	Definido como dificultad respiratoria grave de inicio agudo y súbito infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax frontal, hipoxemia severa	Presencia ausencia	o	Cualitativa dicotomía nominal	Nominal
Retinopatía del prematuro	Enfermedad proliferativa vascular de la retina en desarrollo.	Presencia ausencia	o	Cualitativa nominal	Nominal
Hiperbilirrubinemia	Presencia de bilirrubina total mayor a 2mg/dl o aumento de un 20% de su valor normal	Presencia Ausencia	o	Cualitativa nominal	Nominal

Estado de Choque	Hipoperfusión tisular o disfunción orgánica	Presencia o ausencia	Cualitativa nominal	Nominal
Hidrocortisona	Estado de choque refractario a aminas	Ausencia o presencia	Cualitativa nominal	Nominal
Días de estancia hospitalaria	Días de permanencia en el hospital desde su ingreso hasta el egreso	Cuantificado en días	Cuantitativa continua	De razón
Días de estancia UCIN	Días de permanencia exclusivamente en el área de cuidados intensivos	Cuantificado en días	Cuantitativa continua	De razón
Días de Aminas	Medicamento vasoactivos necesarios para mantener un estado hemodinámico óptimo	Número de días que recibió apoyo aminérgico	Cuantitativa continua	De razón
Condición al egreso	Resultado final de la atención hospitalaria	Vivo o Muerto	Cualitativa dicotómica	Nominal

RESULTADOS.

Se revisaron 250 expedientes de los cuales 30 pacientes cumplieron los criterios de inclusión.

Análisis Descriptivo

Para las variables cuantitativas se calcularon las Pruebas de Normalidad para determinar la distribución.

Tabla 1. Frecuencia de condiciones al nacimiento en los recién nacidos (n=30)

Condición	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	17	56.7
Femenino	13	43.3
Peso adecuado para la edad gestacional	25	83
Peso bajo para la edad gestacional	5	16
Prematuro moderado	8	26
Prematuro extremo	17	57
Prematuro muy extremo	5	17
Vía de nacimiento vaginal	15	50
Vía de nacimiento abdominal	15	50
Embarazo múltiple	5	16
Uso surfactante	21	70
Uso de esteroide para maduración pulmonar	8	26
Parto Fortuito	3	10

Reanimación avanzada al nacimiento	11	36
---------------------------------------	----	----

Tabla. 2 Características generales de variables cuantitativas al nacimiento.

Variable	Mediana (Me)	V. Mínimo – V. Máximo
Semanas de Gestación	29	22 – 36
Peso al nacimiento en gramos	1070	600 – 2600
Edad de la madre años	25	18-38

Tabla. 3 Características generales durante la hospitalización.

**Días de vida extrauterina al momento de la infusión de insulina.*

	Mediana (Me)	V. Mínimo – V. Máximo
Ayuno en días	10	1 – 60
Nutrición parenteral en días	12.5	0-75
Hiper glucemia en días	5	1– 17
Infusión de insulina días	4	1-17
Apoyo aminérgico en días	2	0-48
Edad cronológica días*	3.5	1-174
Estancia hospitalaria en días	33	2 – 145
Estancia en UCIN en días	33	2 – 145
Apoyo ventilatorio en días	11	0-105
Glucosa kilo-minuto mg/dl	7.5	0-16
Valor de glucosa mínima mg/dl	72.13	25 – 118
Valor de glucosa máxima mg/dl	286.8	149 – 427

Tabla 4. Frecuencia de patologías durante la hospitalización

		Frecuencia	Porcentaje
Vivo o muerto	Vivo	14	46,7
	Muerto	16	53,3
Hipoglucemia	Si	12	40,0
	No	18	60,0
Hipocalcemia	Si	7	23,3
	No	23	76,7
Sepsis	Si	25	83,3
	No	5	16,7
Choque	Si	19	63,3
	No	11	36,7
Hidrocortisona	Si	3	10,0
	No	27	90,0
Enterocolitis necrosante	Si	16	53,3
	No	14	46,7
Asfixia perinatal	Si	5	16,7
	No	25	83,3
Cirugía	Si	8	26,7
	No	22	73,3

Hemorragia interventricular	Si	15	50,0
	No	15	50,0
Broncopulmonar	Si	10	33,3
	No	20	66,7
Retinopatía neonatal	No	30	100,0
Hiperbilirrubinemia	Si	11	36,7
	No	19	63,3
SDR	Si	17	56,7
	No	13	43,3
Hiponatremia	Sí	6	20,0
	No	24	80,0
Cardiopatía	Si	9	30,0
	No	21	70,0

ANÁLISIS COMPARATIVO

Para evaluar la presencia o no de diferencias se calculó la prueba de Chi cuadrada (X^2) o en su caso la Prueba Exacta de Fisher.

Tabla 5. Tabla comparativa de patologías durante la hospitalización con la condición de egreso.

		Vivo (n=14)	Muerto (n=16)	P
Genero	Femenino	8 (26.7)	5 (16.7)	0.15
	Masculino	6 (20.0)	11 (36.7)	
Hipoglucemia	Si	8 (26.7)	10 (33.3)	0.76
	No	6 (20.0)	6 (20.0)	
Hipocalemia	Si	3 (10.0)	4 (13.3)	1.00
	No	11 (36.7)	12 (40.0)	
Sepsis	Si	11(36.7)	14 (46.7)	0.64
	No	3 (10.0)	2 (6.7)	
Enterocolitis	Si	7 (23.3)	9 (30.0)	0.73
	No	7 (23.3)	7 (23.3)	
Asfixia perinatal	Si	0 (0.0)	5 (16.7)	0.04
	No	14 (46.7)	11 (36.7)	
Choque	Si	4 (13.3)	15 (50.0)	0.00
	No	10 (33.3)	1 (3.3)	
Cirugía	Si	2 (6.7)	6 (20.0)	0.22
	No	12 (40.0)	10 (33.3)	
Hemorragia IV	Si	7 (23.3)	8 (26.7)	1.00
	No	7 (23.3)	8 (26.7)	
Broncopulmonar	Si	7 (23.3)	3 (10.0)	0.12
	No	7 (23.3)	13 (43.3)	
Hiperbilirrubinemia	Si	6 (20.0)	5 (16.7)	0.51

	No	8 (26.7)	11 (36.7)	
SDR	Si	7 (23.3)	10 (33.3)	0.49
	No	7 (23.3)	6 (20.0)	
Surfactante	Si	3 (10.0)	6 (20.0)	0.44
	No	11 (36.7)	10 (33.3)	
Parto fortuito	Si	1 (3.3)	2 (6.7)	1.00
	No	13 (43.3)	14 (46.7)	
Hiponatremia	No	12 (40.0)	12 (40.0)	0.65
	Sí	2 (6.7)	4 (13.3)	
Choque hidrocortisona	Si	0 (0.0)	3 (10.0)	0.22
	No	14 (46.7)	13 (43.3)	
Embarazo múltiple	Único	12 (40.0)	13 (43.3)	1.00
	Múltiple	2 (6.7)	3 (10.0)	
Cardiopatía	Si	4 (13.3)	5 (16.7)	1.00
	No	10 (33.3)	11 (36.7)	

Tabla 6. Tabla comparativa de patologías ordinales con la condición de egreso

	Tipo	Vivo	Muerto	P
Enterocolitis	No	7 (23.3)	7 (23.3)	0.34
	1A1B	2 (6.7)	4 (13.3)	
	IIAIIIB	5 (16.7)	3 (10.0)	

	IIIAIIIB	0 (0.0)	2 (6.7)	
Choque	No	10 (33.3)	1 (3.3)	.001
	Séptico	4 (13.3)	12 (40.0)	
	Otro	0 (0.0)	3 (10.0)	
Hemorragia iv	No	7 (23.3)	8 (26.7)	.038
	Grado I	2 (6.7)	0 (0.0)	
	Grado II	2 (6.7)	0 (0.0)	
	Grado III	3 (10.0)	2 (6.7)	
	Grado IV	0 (0.0)	6 (20.0)	
Alimentación	NPT	6 (20.0)	9 (30.0)	0.68
	SBD	1 (3.3)	1 (3.3)	
	Enteral	1 (3.3)	0 (0.0)	
	Mixta	6 (20.0)	6 (20.0)	

Tabla 7. Comparación de medianas a la condición de egreso de los recién nacidos.

	Vivo	Muerto	P*
**Peso al nacimiento	1160 (860-2600)	967,5 (600-2300)	0.22
Semanas de gestación	29,50 (26-36)	29 (22-36)	0.82
Días hiperglucemia	4 (1-11)	2,50 (1-14)	1.00
Días de insulina	5 (1-11)	4,5 (2-17)	0.49
Días de NPT	16 (0-60)	8,5 (0-75)	0.11
Valor máximo glucosa	261 (149-386)	316,5 (194-427)	0.08
Valor mínimo glucosa	75 (30-118)	70 (25-114)	0.66
Días UCIN	50,5 (2-125)	14 (3-145)	0.00

Días en el hospital	49,5 (2-125)	14 (3-145)	0.00
Días de ventilación	8,5 (0-51)	14 (3-150)	0.16
Días de aminas	0 (0-20)	6 (0-48)	0.00
Edad de la madre	28 (19-38)	24,5 (18-37)	0.33
Edad corregida	3,5 (1-52)	3,50 (1-134)	0.82
Días de ayuno	12 (1-32)	8,5 (3-60)	0.69
***Glucosa kilo-minuto	6 (0-12)	8 (4-16)	0.02

*U Mann-Whitney ** Peso al nacimiento en gramos. ***Glucosa kilo-minuto mg/dl.

Tabla 8. Comparación de las variables cuantitativas con la condición de egreso.

	Días*	Vivo	Muerto	P
Hiperglucemia	1 a 4	5 (16.7)	8 (26.7)	0.43
	5 a 17	9 (30.0)	8 (26.7)	
Insulina	1 a 3	5 (16.7)	9 (30.0)	0.26
	4 a 14	9 (30.0)	7 (23.3)	
NPT	0 a 12	4 (13.3)	11 (36.7)	0.06
	13 a 75	10 (33.3)	5 (16.7)	
Hospitalización HIMFG	1 a 31	3 (10.0)	12 (40.0)	0.00
	32 a 145	11 (36.7)	4 (13.3)	
Hospitalización UCIN	1 a 31	3 (10.0)	12 (40.0)	0.00
	32 a 145	11 (36.7)	4 (13.3)	
Ventilación	0 a 10	8 (26.7)	7 (23.3)	0.46
	11 a 105	6 (20.0)	9 (30.0)	
AMINAS	0 a 3	11 (36.7)	6 (20.0)	0.03

	<i>4 a 48</i>	3 (10.0)	10 (33.3)	
Ayuno	<i>1 a 9</i>	6 (20.0)	9 (30.0)	0.46
	<i>11 a 60</i>	8 (26.7)	7 (23.3)	
GKM	<i>0 a 7</i>	10 (33.3)	5 (16.7)	0.06
	<i>8 a 16</i>	4 (13.3)	11 (36.7)	

**Las variables de escala, cuantitativas discretas se re clasificaron en un intervalo.*

DISCUSIÓN

La hiperglucemia contribuye a una mortalidad y morbilidad significativa en todas las edades, pero tiene efectos particularmente devastantes en la salud de los neonatos pretérmino. Entre las asociaciones podemos mencionar retinopatía del prematuro, hemorragia interventricular, enterocolitis necrosante, sepsis y muerte.

Hay estudios recientes en pacientes adultos diabéticos y no diabéticos con hiperglucemia en la unidad de cuidados intensivos donde se utiliza el control glucémico a partir de insulina y ésta ha mejorado la mortalidad y la morbilidad.

En neonatos no hay un consenso para definir hiperglucemia, mucho menos está definido un nivel de glucosa de sangre de partida para la corrección y tratamiento de ésta, ni tampoco hay un protocolo para la infusión de insulina.

La insulina se ha utilizado como tratamiento de hiperglucemia en neonatos pretérmino desde hace 25 años, pero hay muy pocos estudios donde se defina a largo y a corto plazo los efectos tanto benéficos como adversos. Y ciertamente tampoco se tiene un consenso de la manera apropiada de utilizar la infusión de insulina, no se tiene un nivel de corte de glucosa en sangre definida para empezar esta terapia, ni un grupo de especificaciones de cuándo y en qué tipo de pacientes se debe o no utilizar insulina como tratamiento de hiperglucemia. En nuestra población se encontró un nivel promedio de glucosa-kilo minuto de 7.5 y se encontró diferencia significativa entre mayor el aporte mayor mortalidad. De esta diferencia surgen preguntas como ¿En qué momento se debe iniciar una infusión de insulina? ¿Cómo normar los ajustes de infusión de insulina?

El punto de corte de glucosa para el inicio de infusión de insulina por lo general depende de cada unidad hospitalaria u obedece enteramente al juicio del médico tratante, pero no hay un consenso internacional ni un algoritmo de manejo apropiado, se tienen dos opciones terapéuticas, disminuir el aporte de glucosa o la terapia con infusión de insulina.

En Reino Unido en el 2004 se utilizó una entrevista telefónica a neonatólogos y se preguntó qué tratamiento utilizaban para hiperglucemia, el 46% respondió que disminuían el aporte de glucosa kilo minuto, mientras que el 39% respondió que iniciaba insulina en hiperglucemia de neonatos pretérmino²².

De manera que los valores de corte que se emplean actualmente para el diagnóstico de Hiperglucemia neonatal y el inicio de infusión de insulina, en la podemos considerar que son empíricos, ya que no hay consenso en el valor normal de glucosa en neonatos pretérmino y los valores que empleamos para el diagnóstico de hiperglucemia son la concentración de glucosa en sangre superior a 125 mg/dl o la concentración plasmática de la misma, mayor o igual a 150 mg/dl, son arbitrarios y muy por encima de los requerimientos normales de los recién nacidos, por ende al no mantener los niveles ideales de glucosa se genera una serie de complicaciones que tampoco están bien estudiadas.

Esta falta de consenso sobre el tratamiento, y el alto grado de variabilidad en la práctica ha persistido por muchos años y la reciente evidencia sobre los beneficios del control glucémico en adultos con insulina, pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios prospectivos, pero también como hemos referido previamente de contar con recursos tecnológicos apropiados que disminuyan el número de punciones, y el dolor, anemia y el riesgo de infección asociados, así como los efectos a corto y largo plazo sobre el tratamiento de insulina en recién nacidos pretérmino y más adelante el desarrollo de un protocolo para su utilización.

En México en la revisión de la literatura médica que realizamos, no encontramos evidencia fuerte que muestre la magnitud del problema en nuestra población.

Al considerar que la prematuridad es un grave problema de salud en nuestro país, y por las características inherentes a sus condiciones de inmadurez orgánica, debemos pensar que la hiperglucemia y su tratamiento ideal, es también un problema grave que debe analizarse cuidadosamente y buscar el efecto de la enfermedad como causa de otros

problemas de salud, además del manejo adecuado junto con la prevención de posibles complicaciones del uso de ésta.

El HIMFG, es una institución de tercer nivel de atención para la salud, al que son referidos los pacientes de otras unidades hospitalarias, en el caso de los recién nacidos estos pueden llegar al área de Urgencias o ser trasladados; es decir, que la población de pacientes que conforma nuestro grupo de estudio es representativa para las unidades de atención especializada para recién nacidos que atienden población abierta, lo que es importante considerando la validez externa que este estudio pueda tener.

El estudio motivo de esta tesis, es parte de toda una línea de estudio que tiene las limitaciones de los estudios retrospectivos, no aleatorizados, no controlados, sin embargo, como estudio epidemiológico nos brinda la posibilidad de identificar la problemática real en nuestra población, como se ha demostrado, a pesar de que la muestra es pequeña, sin embargo a continuación haremos las consideraciones pertinentes relacionadas a los resultados, que además de interesantes invitan a continuar investigando para definir estrategias de atención dirigidas a mejorar las múltiples acciones que se requieren como una prioridad.

La mortalidad entre los pacientes estudiados fue elevada, del 53.3% sin embargo es importante recalcar que se trata de pacientes críticamente enfermos y con muchos otros factores de riesgo que agravan su condición, de modo independiente a la presencia de hiperglucemia y la infusión de insulina, pero que al mismo tiempo pueden favorecer el desarrollo de esta relación.

Respecto al peso al nacimiento, los neonatos no solo tienen un diferente comportamiento acorde a la edad gestacional y de vida cronológica, sino que el que el peso sea adecuado para la edad gestacional es importante, ya que de no ser así, se espera tengan mayor riesgo de desarrollar problemas metabólicos; no se encontró significancia estadística en la mortalidad entre éstos grupos de peso adecuado o bajo, ni diferencia con la edad gestacional para mortalidad, sin embargo aquellos pacientes con peso bajo para la edad gestacional tuvieron más días de hiperglucemia y por ende más días con infusión de insulina, estos hallazgos concuerdan con lo reportado en la literatura médica, como lo refiere SzeMayNg Judith et al, quienes estudiaron 115 pacientes de los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso que desarrollaron hiperglucemia.

Las condiciones relacionadas con el nacimiento de los pacientes como son el tipo de parto, parto fortuito, embarazo múltiple, no se encontró significancia estadística, sin embargo impresiona que exista una alta frecuencia de uso de surfactante en comparación con la poca frecuencia de uso de esteroide para maduración pulmonar, lo cual nos permite inferir que existió un control prenatal deficiente.

En relación al tipo de alimentación, no encontramos diferencias relacionadas con la mortalidad, la mayoría recibió nutrición parenteral, sin embargo se encontró diferencia en el número de días que se utilizó NPT, a mayor duración de ésta hubo mayor mortalidad; este hecho, puede tener varias explicaciones, considerando que las necesidades metabólicas son distintas, así como las patologías que las generan, el cálculo de los requerimientos energéticos del paciente puede no ser exacto y sobrepasar las necesidades reales del paciente. En nuestro estudio también encontramos que el aporte de glucosa kilo minuto promedio fue de 7.5, y se encontró diferencia con la condición de egreso, es decir a mayor aporte de glucosa kilo minuto aportada mayor la mortalidad, lo cual es consistente con los hallazgos reportados en la literatura mundial. El cambio del aporte de nutrición parenteral a vía oral, debe ser progresivo así como bien tolerado por el paciente y cubrir al mismo tiempo sus demandas energéticas y metabólicas para garantizar su crecimiento; e iniciarla tan pronto como sea posible, puesto que la alimentación se relaciona con la producción de hormonas intestinales llamadas incretinas, que se liberan en respuesta a la ingesta de alimentos y que, a niveles fisiológicos, aumentan la respuesta de la insulina de una manera dependiente de la glucosa.

De los factores asociados durante la hospitalización en nuestros pacientes con mayor frecuencia se encontraron la sepsis, el choque séptico y la hemorragia interventricular. Es altamente conocido que de los pacientes que cursan con hiperglucemia tienen mayor probabilidad de desarrollar sepsis así como hemorragia interventricular, sin embargo en nuestra población solo fue estadísticamente significativa la hemorragia interventricular, debido a que probablemente es una muestra pequeña, sin embargo si se pudo relacionar positivamente el choque séptico y mortalidad en nuestra población, además de que se encontró una mayor frecuencia de choque séptico en nuestra población; requiriendo para su atención el uso de sustancias aminérgicos como la adrenalina y norepinefrina que tienen un efecto hiperglucemiantes. A esta evidencia se agrega el hecho que entre más días de aminérgicos recibieron, la mortalidad fue mayor.

La frecuencia de hemorragia interventricular fue alta en nuestra población, donde si se encontró significancia estadística como lo refieren Auerbach A et. al. Que compararon a neonatos pretérmino de bajo peso con neonatos que además, de estas condiciones, tuvieran Hemorragia interventricular grado IV donde se pudo asociar hiperglucemia en las primeras 96 horas de vida con hemorragia interventricular grado IV.²³.

Aunque hay estudios previos donde se encontró significancia estadística en relación de hiperglucemia con retinopatía del prematuro en nuestra población no se encontró ningún paciente con estas características en los pacientes que tenían la edad apropiada para el tamizaje. A diferencia de estudios previos, donde se ha demostrado la asociación de hiperglucemia y el desarrollo de Displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante, en nuestro estudio no se demostró significancia, lo cual podría tener relación con el hecho de que fueron tratados con insulina; encontramos dos estudios controlados aleatorizados, donde comparan muestras pequeñas, de 24-27 pacientes, (como la nuestra), uno de Collins 1991 y otro de Meetze 1998, quienes compararon dos grupos de neonatos con hiperglucemia, uno tratado con reducción de glucosa kilo minuto y el otro con infusión de insulina donde no pudieron establecer una correlación entre el tratamiento con infusión de insulina y la reducción de la mortalidad, ni de la morbilidad (la hemorragia interventricular, enterocolitis necrosante).

Respecto a Asfixia Perinatal, encontramos diferencia con la mortalidad, sin embargo no hay estudios previos que refieran esta diferencia, ni de que la asfixia perinatal aumente el riesgo de hiperglucemia, ni viceversa, ni que la insulina disminuya el riesgo. Sin embargo, existen estudios, de que la hiperglucemia sostenida en prematuros disminuye el neurodesarrollo así como que el tratamiento de insulina en recién nacidos pretérmino con hiperglucemia aumenta el crecimiento en general como el neurodesarrollo, como lo demostró Alsweiler JM et al. que compararon 88 neonatos pretérmino con hiperglucemia en estudio aleatorizado controlado, pero no doble ciego, a un grupo le monitorizo estrictamente la glucemia y fue trato con insulina desde el inicio de hiperglucemia, y otro grupo donde se restringió primero el aporte glucosa-kilo minuto y se inició infusión de insulina hasta que los valores de glucosa sérica llegaron 10-12mmol/l y los siguió hasta que tuvieran 36 semanas corregidas dando como resultado que el primer grupo tuvo un mayor crecimiento con aumento de peso ponderal y así como aumento de perímetro cefálico.²⁴En nuestro estudio no fue el objetivo el seguimiento del crecimiento y desarrollo de los pacientes.

Los días de estancia intrahospitalaria y días de estancia en UCIN tuvieron significancia estadística, encontrándose que a mayor número de días mayor es la mortalidad, esto es multifactorial los neonatos que mayor estancia tuvieron son aquellos que mayor número de complicaciones presentaron, sepsis, choque séptico, cirugía, apoyo ventilatorio, y aminérgico.

No se pudo encontrar significancia estadística relacionada con el número de días de infusión de insulina y la mortalidad, como ha sido reportado en otros estudios. Las dos principales y más temidas complicaciones; hipoglucemia e hipocalcemia, tuvieron una frecuencia baja y no hubo diferencia estadística con la mortalidad.

Entre otros aspectos que es importante mencionar, se encuentra la hiponatremia, esta tuvo una frecuencia de 20%, la hiperglucemia es la principal causa de hiponatremia hipertónica. Así, por cada 100 mg/dl que aumenta la glucosa plasmática, respecto a su valor normal, la concentración plasmática de sodio desciende aproximadamente 1,3mmol/L, lo cual nos dice que la hiponatremia hipotónica no es verdadera por lo que no amerita corrección, pero aumenta el riesgo de edema cerebral y daño neurológico, por lo que es de vital importancia tener en consideración estos efectos sobre los niveles de sodio.

La frecuencia de diabetes neonatal en nuestra población fue baja, se encontró un caso, es decir el 6.6% consistente con la frecuencia reportada a nivel mundial, (un caso en 500 000 nacidos vivos).

Existen muchas incógnitas aún sin resolver y se requieren estudios prospectivos que generen nuevos conocimientos que den luz a los clínicos en la atención de los recién nacidos y mejoren sus oportunidades de crecer y desarrollarse integralmente al máximo de sus posibilidades.

CONCLUSIONES

La mortalidad de recién nacidos pretérmino con hiperglucemia tratados con infusión continuada de insulina fue de 53.3%.

No se encontró diferencia en la mortalidad de los sujetos con hiperglucemia tratados con insulina en infusión continua que presentaron complicaciones asociadas al tratamiento como hipoglucemia o hipocalcemia.

Se encontró diferencia entre el aporte de glucosa/kilo/minuto al momento de la infusión hubo diferencia significativa

Encontramos diferencia estadísticamente significativa en los neonatos pretérmino con hiperglucemia que recibieron infusión de insulina, y tuvieron Asfixia perinatal, Hemorragia Interventricular, estado de Choque. Y aquellos con el mayor número de días de apoyo aminérgico, días de estancia en UCIN y estancia hospitalaria.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Tiempo	Actividades
Febrero-Agosto del 2014	Recolección de información para realizar marco teórico
Septiembre 2014- febrero del 2015	Recolección de datos clínicos, revisión de expedientes
Abril del 2015 a Enero del 2016	Análisis de resultados
Febrero del 2016 a junio del 2016	Conclusiones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Blanco CL, Baillargeon JG, Morrison RL, Gong AK. *Hyperglycemia in extremely low birth weight infants in a predominantly Hispanic population and related morbidities*. Journal of Perinatology 2006; 26: 737-41
2. Coulthard MG, Hey EN. *Renal processing of glucose in well and sick neonates*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999; 81: F92-98.
3. Karp TB, Scardino C, Butler LA. *Glucose metabolism in the neonate: the short and sweet of it*. Neonatal Netw 1995; 14: 17-23.
4. *American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2008*. Diabetes Care. 2008; 31 Suppl 1: S12-54
5. Elk Grove Village, IL. *Nutritional needs of preterm infants*. In: Kleinman R (ed). *Pediatric Nutrition Handbook: American Academy of Pediatrics*; American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition 1998. p. 55-87.
6. Thabet F, Bourgeois J, Guy B, Putet G. *Continuous insulin infusion in hyperglycaemic very-low-birth-weight infants receiving parenteral nutrition*. Clin Nutr 2003; 22: 545-547.
7. Louik C, Mitchell AA, Epstein MF, Shapiro S. *Risk factors for neonatal hyperglycemia associated with 10% dextrose infusion*. American Journal of Diseases of Children 1985; 139: 783-6
8. Finberg L. *Dangers to infants caused by changes in osmolal concentration*. Pediatrics 1967; 40: 1031-1034.
9. Savich RD, Finley SL, Ogata ES. *Intravenous lipid and amino acids briskly increase plasma glucose concentrations in small premature infants*. Am J Perinatol 1988; 5: 201-205.
10. Faustino EV, Apkon M. *Persistent hyperglycemia in critically ill children*. J Pediatr 2005; 146: 30-34.
11. Zylberberg R, Pepper M. *Continuous insulin infusion: promoting growth in low birth weight infants*. Neonatal Netw 2001; 20: 17-24.
12. Simeon PS, Gottesman MM. *Neonatal continuous insulin infusion: A survey of ten level III nurseries in Los Angeles County*. NeonatNetw 1991; 9: 19-25.

13. Eetr T, Gyamati J, Gaal, Vszabo I. *relationship between hyperglucemia and retinopahya of prematurity in very low birth weight infants*. Biol, Neonate, 2006;89;56-59
14. Sze May Ng Judith E. May Anthony J.B. Emmerson, *Continuos insulin infusion in Hyperglycaemic Extremely low Birth Weight Neonates*. Neonatal Medical Unit, StMary Hospital, Manchester, UkBiol Neonate 2005;87:269-272.
15. R. .Rosa Monasterolo y J. Carretero Bellon, *Hiperglucemia en le recién nacido pretérmino, unidad de neonatología, Hospital Universitario Joan XXIII, Facultad de medicina de ciencias de salud, Universidad RovariVirgili Tarragona, AnEspPediatr* 2001; 54:431-434.
16. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al (*NICE-SUGAR Study Investigators*). *Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients*. N Engl J Med. 2009;360:1283-1297.sz
17. Meetze W, Bowsher R, Compton J, Moorehead H. *Hyperglycemia in extremely-low-birth-weight infants*. Biol Neonate 1998; 74: 214-221.
18. Collins JW, Hoppe M, Brown K, Edidin DV, Padbury J, Ogata ES. *A controlled trial of insulin and parenteral nutrition in extremely low birth weight infants with glucose intolerance*. J Pediatr 1991; 118: 921-927.
19. Ng SM, May JE, Emmerson AJ. *Continuous insulin infusion in hyperglycaemic extremely-low-birth-weight neonates*. Biol Neonate 2005; 87: 269- 272.
20. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud
21. Ahmed M, Irwin S, Tuthill D. *Education and evidence are needed to improve neonatal parenteral nutrición practive* JPEN, J. Parenter Enteral. Nutr. 2004; 28: 176-9
22. Auerbach A, Eventov-Friedman S, Arad I, et. al. *Long duration of hyperglycemia in the first 96 hours of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants* J Pediatr. 2013 Aug; 163(2): 388-93.
23. Alsweiler JM, Harding JE, Bloomfield FH. *Tight glycemic control with insulin in hyperglycemic preterm babies: a randomized controlled trial*. Pediatrics. 2012 Apr; 129(4):639-47.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El HIMFG es un hospital de referencia nacional en salud, de ahí que todos los pacientes que ingresan son trasladados de distintas unidades de atención médica, con diferentes procesos de atención previa, no siempre llegan prontamente en el primer día de vida, y el traslado puede complicar la evolución inicial del paciente.

Se trata de un estudio retrospectivo, en recién nacidos prematuros con hiperglucemia tratados con insulina, el tamaño de la muestra es pequeño, aunque para fines de estudios de calidad podría ser muy útil aplicando otros métodos de evaluación estadística.

Dentro de las principales limitaciones esta el registro y medición de la glucosa mientras hay infusión de control, mientras que las determinaciones séricas son las más confiables, son la más invasivas, además no hay un protocolo de registro y control de glucosa.

Otras de las limitaciones es que si bien en otros estudios se ha podido asociar retinopatía del prematuro con hiperglucemia, en este caso no se encontró diferencia significativa probablemente a que no se pudo seguir a largo plazo la evolución de los pacientes.