

# Hiperglucemia en el recién nacido prematuro

R. Closa Monasterolo y J. Carretero Bellón

Unidad de Neonatología. Hospital Universitari Joan XXIII.  
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54: 431-434)

Existen dos grandes causas de hiperglucemia en el recién nacido: la prematuridad y, mucho menos frecuente, la diabetes mellitus neonatal transitoria o permanente, por una situación de hipoinsulinismo o resistencia a la insulina. En relación con esta última causa, el lector puede consultar los artículos que se publican en este número de ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA.

Véanse las páginas 497-505

La hiperglucemia del prematuro es, sin duda, la alteración metabólica más frecuente del período neonatal, y es consecuencia de una mala regulación de la glucosa exógena y/o de algunos de los tratamientos usados habitualmente en estos pacientes. A medida que asistimos a recién nacidos más inmaduros constituye un hallazgo casi cotidiano.

Como pediatras neonatólogos que cada día y con más frecuencia nos enfrentamos a este problema, aprovechamos la posibilidad de escribir esta editorial para intentar responder, según los conocimientos actuales, a las preguntas que nos formulamos a diario y cuya respuesta pueden ayudar en el cuidado de estos pacientes.

## ¿Cuáles son los requerimientos de glucosa en los prematuros?

Intentar responder a esta pregunta parece de vital importancia, ya que la glucosa es crítica para aportar energía al cerebro del prematuro, cuyos requerimientos son mayores cuando más inmaduro es<sup>1</sup>. La medida real de la producción de glucosa hepática es, en condiciones basales, una buena estimación de los requerimientos<sup>2</sup>. Por razones éticas obvias, la producción endógena de glucosa no puede ser medida en condiciones basales en los pre-

maturos, ya que requiere tiempos prolongados de ayuno y hoy todavía es un valor desconocido.

Diferentes grupos de investigadores han intentado estudiar la producción a través de distintas metodologías: perfusión continua de glucosa en dosis crecientes; diferentes concentraciones plasmáticas de glucosa y mediante diferentes concentraciones plasmáticas de insulina<sup>3</sup>. A pesar de las diferencias en peso, semanas de gestación, concentración de glucosa, ritmo de perfusión, etc., de los diferentes estudios, existe acuerdo general en que los grandes prematuros son capaces de reducir la producción endógena de glucosa cuando reciben perfusión de glucosa y que esta reducción es aún más incompleta cuando más inmaduro es el prematuro, lo que indica que los requerimientos en estas circunstancias son superiores<sup>4</sup>.

Así, considerando estos resultados, la producción de glucosa estimada probablemente infravalore el grado verdadero de producción de glucosa, que podría situarse entre 6 y 10 mg/kg/min, dependiendo de la inmadurez<sup>3</sup>.

## ¿Cuál es la cifra de glucemia "normal" en el prematuro?

Con los conocimientos actuales no podemos estar seguros de la cifra "normal" en todos los prematuros. Para acercarnos a este valor debemos referirnos a estudios realizados intraútero por cordocentesis<sup>5</sup> o en sangre de cordón<sup>6</sup> inmediatamente al nacimiento, ya que posteriormente los valores se encuentran condicionados por las diferentes y necesarias formas de manejo, tratamiento y situaciones patológicas (perfusión y/o absorción intestinal, lípidos parenterales, hipotermia, dificultad respiratoria, asfixia, infección, etc.). Según estos estudios, puede pensarse que los valores normales en sangre se sitúan entre 3 y 6 mmol/l (54 a 108 mg/dl) en prematuros menores de 28 semanas de gestación, teniendo en cuenta que los valores plasmáticos son el 18% más elevados<sup>7</sup>.

**Correspondencia:** Dr. R. Closa Monasterolo.  
Unidad de Neonatología. Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona.  
Dr. Mallafre Guasch, 4. 43007 Tarragona.  
Correo electrónico: rclosa@tinet.fut.es

Recibido en febrero de 2001.

Aceptado para su publicación en febrero de 2001.

### ¿Cuáles son los valores de glucemia que definen la hiperglucemia en el prematuro?

Aunque la definición de hiperglucemia no es clara en el prematuro, estadísticamente puede considerarse cuando los valores de glucosa en sangre son superiores o iguales a 125 mg/dl o en plasma superiores o iguales a 150 mg/dl<sup>3,8</sup>. Este valor de glucemia está relacionado con el umbral renal de la glucosa a partir del cual aparece glucosuria en los prematuros<sup>9</sup>.

Esta definición estadística no tiene en cuenta variables biológicas u otras enfermedades que pueden alterar la respuesta del neonato a la glucosa exógena<sup>8</sup>.

### ¿Cuál es la frecuencia de la hiperglucemia en el prematuro?

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 menores de 1.000 g que en los de más de 2.000 g, presentando hasta el 86% de ellos glucemias plasmáticas superiores a 125 mg/dl y el 72% glucemias sanguíneas superiores a 300 mg/dl<sup>10</sup>. Esta incidencia contrasta con la del recién nacido a término, que es inferior al 5%<sup>11</sup>.

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 nacidos con pesos entre 500 y 599 g es de 218 mg/dl, mientras que en los de 900 a 999 g el promedio es de 124 mg/dl<sup>12</sup>.

### ¿Qué consecuencias puede tener la hiperglucemia en el prematuro?

La hiperglucemia causa diuresis osmótica, deshidratación y pérdida de peso. Probablemente, la consecuencia más temible de la hiperglucemia sea el aumento de la osmolaridad y la contracción del espacio intracelular, sobre todo del cerebro de los de más bajo peso, con el riesgo potencial de hemorragia.

Varios estudios han intentado demostrar un incremento de la mortalidad y un aumento de hemorragia intraventricular y déficit neurológicos posteriores graves<sup>1,10,13</sup>. Lamentablemente no se ha evaluado la hiperglucemia como variable independiente sin tener en cuenta los factores distorsionantes, como el estrés producido por las diferentes situaciones propias de su inmadurez. Probablemente, el efecto sea dependiente de concentraciones sanguíneas diferentes según el grado de inmadurez y, aunque no se sabe, resulta razonable pensar que hiperglucemias intensas (superiores a 400 mg/dl) pueden ocasionar hemorragias en el sistema nervioso central (SNC)<sup>14</sup>.

### ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico de la hiperglucemia?

No siempre es el mismo y depende del factor etiológico. En general, deben considerarse las cifras altas de glu-

cemia en prematuros como un indicador de problemas clínicos no relacionados primariamente con el metabolismo de la glucosa: perfusión intravenosa de lípidos con o sin aminoácidos que produce una reducción del uso de glucosa; drogas como la cafeína, dexametasona y dopamina; enfermedades sistémicas graves y recién nacidos sometidos a inducción anestésica y procedimientos quirúrgicos que actúan como factores estresantes produciendo una elevación de los valores circulantes de cortisol, glucagón y catecolaminas. Una vez descartados estos factores conocidos, hay que considerar que la causa de la hiperglucemia pueda ser un incremento de la producción de glucosa o una disminución de su uso.

En los prematuros de menos de 1.000 g, la producción de glucosa hepática no se suprime durante la perfusión de glucosa ni de insulina intravenosa<sup>3,15</sup>, situación que se consigue al aumentar la maduración<sup>16</sup>. Hay una producción persistente de glucosa (superior a 1 mg/kg/min) durante la perfusión de glucosa intravenosa a un ritmo similar o ligeramente superior al ritmo de producción de glucosa basal en el recién nacido a término (4-7 mg/kg/min). Por el contrario, en adultos la producción de glucosa puede ser suprimida con perfusión de glucosa a ritmo igual o ligeramente mayor que el ritmo de producción endógena (2-3 mg/kg/min)<sup>12</sup>.

En el recién nacido pretérmino, por lo tanto, la falta de respuesta hepática y la disminución de la respuesta de la célula  $\beta$ -pancreática explican la predisposición a las hiperglucemias. Esto podría relacionarse con los transportadores de glucosa (GLUT). Hay 7 isoformas de GLUT con diferente afinidad y distribución en el organismo y cuya distribución también depende de la maduración<sup>12,16</sup>. Hay predominio de GLUT-1 en el feto y en el recién nacido prematuro, que se encuentra virtualmente en todos los tejidos, tiene alta afinidad por la glucosa y puede atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica<sup>3,17</sup>. Este transportador es crucial para alcanzar los requerimientos altos de glucosa por parte del cerebro durante la vida fetal e inmediatamente al nacimiento de los prematuros. El GLUT-2 (que es un transportador de baja afinidad por la glucosa que se encuentra en la célula hepática y pancreática), el GLUT-3 (responsable de la entrada de glucosa a la neurona) y el GLUT-4 (isoforma que se encuentra en tejido adiposo, músculo esquelético y cardíaco, con moderada afinidad por la glucosa), aumentan después del nacimiento<sup>3</sup>. Esta disminución de la expresión de GLUT-2 en los prematuros limita la sensibilidad y la falta de respuesta del hepatocito al aumento de las concentraciones de glucosa e insulina durante la hiperglucemia<sup>18</sup>.

Los prematuros tienen pocos GLUT-4 comparado con el adulto, lo que produce una disminución de la sensibilidad periférica a la insulina. Como consecuencia, se produce una disminución de la captación de glucosa periférica en músculo esquelético y cardíaco<sup>19</sup>. Por lo tanto, ante moderados incrementos en la concentración de in-

sulina plasmática la utilización de glucosa periférica no aumenta de manera significativa, lo que requiere la perfusión exógena de insulina de 6 a 10 veces la concentración basal<sup>12</sup>.

### ¿Cuáles son las opciones terapéuticas?

Las opciones son tratamiento de la enfermedad subyacente que probablemente motiva la hiperglucemia, reducción del aporte de glucosa y la administración de insulina.

El tratamiento y, más aún, la prevención del proceso subyacente (asfíxia, hipotermia, dificultad respiratoria, infección, etc.) es básico en el tratamiento de la hiperglucemia.

La velocidad de administración de glucosa en mg/kg/min es uno de los factores principales de hiperglucemia en los grandes prematuros, sobre todo cuando se añade la administración de lípidos por vía parenteral. La reducción del aporte de glucosa exógena es una práctica habitual y constituía el tratamiento de elección años atrás<sup>20</sup>. Esta opción disminuye el aporte calórico, en algunos casos hasta límites peligrosos para el desarrollo futuro de estos prematuros, teniendo en cuenta el momento de crecimiento rápido, sobre todo del SNC. Creemos que esta forma de tratamiento puede ser útil en casos transitorios y en las primeras 24-48 h de vida.

Creemos que es necesario tratar de mantener un aporte de glucosa entre 6 y 10 mg/kg/min y si la hiperglucemia persiste y la concentración plasmática es superior a 250 mg/dl, se debe iniciar insulina intravenosa en perfusión continua<sup>12</sup>. Ésta incrementa de forma eficaz la tolerancia a la glucosa intravenosa perfundida y facilita el incremento ponderal en grandes prematuros hiperglucémicos<sup>21-23</sup>. Otros estudios sólo demuestran mejoría en la tolerancia a la glucosa, pero no observan ningún impacto en el aporte de energía o peso<sup>24</sup>. La capacidad de respuesta frente a la perfusión continua de insulina constituye una prueba más de que los prematuros pueden precisar relaciones insulina/glucosa mayores, pero que son capaces de responder frente a dosis mayores. La perfusión de insulina en dosis de 2-4 mU/kg/min incrementa de manera significativa el uso periférico de glucosa (mejor que si se utilizan dosis bajas de 0,5-1 mU/kg/min)<sup>18</sup>.

Para el tratamiento prolongado de la hiperglucemia, una pauta útil de tratamiento con perfusión continua de insulina es comenzar con una dosis de 1 mU/kg/min que puede ser incrementada gradualmente a 2 mU/kg/min según necesidades<sup>3</sup>. Es conveniente iniciar la perfusión en dosis bajas para probar la sensibilidad individual.

La perfusión debe hacerse con suero salino mezclado con albumina al 1% para prevenir la adherencia al plástico de las jeringas<sup>24</sup>.

Si bien cifras de glucemia de 250 mg/dl o superiores son indicativas de iniciar tratamiento con insulina, el objetivo del tratamiento debe ser mantener valores normales

de glucemia (100-150 mg/kg/dl), ya que glucemias superiores a 150 mg/dl por períodos prolongados en estos momentos del desarrollo alteran la programación de los sensores de glucosa de diferentes órganos, en particular del páncreas, que se produce en etapas tempranas del desarrollo<sup>25</sup> y aumentar el riesgo futuro de diabetes<sup>25,26</sup>.

En conclusión, creemos que en los prematuros siempre debería mantenerse un aporte adecuado de glucosa (6 a 10 mg/kg/min) para asegurar un buen desarrollo cerebral. Este aporte ocasiona, en los extremadamente prematuros, hiperglucemias en algún momento de su desarrollo que debemos acostumbrarnos a tratar con insulina.

### BIBLIOGRAFÍA

- Stephan Pildes R, Pyati PS. Hypoglycemia and hyperglycemia in tiny infants. *Clin Perinatol* 1986; 13: 351-375.
- Bier DM, Leake RD, Haymond MW, Arnold KJ, Gruenke LD, Sperling MA et al. Measurement of "true" glucose production rates in infancy and childhood with 6,6-dideuterio glucose. *Diabetes* 1977; 26: 1016-1023.
- Farrag HM, Cowett RM. Glucose homeostasis in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27: 1-22.
- Sunehag A, Guftafsson J, Ewald U. Very immature infants (< 30 wk) respond to glucose infusion with incomplete suppression of glucose production. *Pediatr Res* 1994; 36: 550-555.
- Battaglia FC, Thureen PJ. Nutrition of the fetus and premature infant. *Nutrition* 1997; 13: 903-906.
- Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley Green A. Pattern of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child* 1992; 67: 357-365.
- Williams AF. Hypoglycaemia of the newborn: a review. *Bull World Health Organ* 1997; 75: 261-290.
- Pildes RS. Neonatal hyperglycemia. *J Pediatr* 1986; 109: 905-907.
- Cowett RM, Oh W, Pollak A, Stonestreet BS. Glucose disposal of low birth weight infants: steady state hyperglycemia produced by constant glucose infusion. *Pediatrics* 1979; 63: 389-396.
- Dweck HS, Cassady G. Glucose intolerance in infants of very low birth weight: incidence of hyperglycemia in birth weights 1100 gms or less. *Pediatrics* 1974; 53: 189-195.
- Hay WW. Glucose metabolism, hypoglycemia, and hyperglycemia. Overview. *Semin Neonatal Nutrit Metabol* 1997; 4: 1-2.
- Farrag HM, Cowett RM. Glucose homeostasis in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27: 1-22.
- Lilien LD, Rosenfield RL, Pildes RS. Hyperglycemia in stressed small premature neonates. *J Pediatr* 1979; 94: 454.
- Arant BS Jr, Gooch WN. Effect of acute hyperglycemia on brain of neonatal puppies. *Pediatr Res* 1979; 13: 488A.
- Lane RH, Simmons RA. Hyperglycemia and other consequences of aggressive intravenous glucose administration. *Semin Neonatal Nutrit Metabol* 1997; 4: 3-7.
- Simmons R. Glucose transports: Molecular, biochemical, and physiologic aspects. En: Cowett RM, ed. *Principles of Perinatal-Neonatal Metabolism*, 2ª ed. Nueva York: Springer-Verlag, 1998.
- Santalucia T, Camps M, Castello A, Muñoz P, Nuel A, Testar X et al. Developmental regulation of Glut 1 (erythroid/Help2) and Glut 4 glucose transporter expression in rat heart, skeletal muscle, and brown adipose tissue. *Endocrinology* 1992; 130: 837-846.

18. Farrag HM, Nawrath LM, Healey JE, Dorcus EJ, Rapoza RE, Oh W et al. Persistent glucose production and greater peripheral sensitivity to insulin in the neonate vs the adult. *Am J Physiol* 1997; 272: 86-93.
19. Studelska DR, Campbell C, Pang S, Rodnick KJ, James DE. Developmental expresion of insulin-regulatable glucose transporter Glut 4. *Am J Physiol* 1992; 263: 102-106.
20. Ogata ES. Carbohydrata metabolism in the fetus and neonate and altered neonatal glucoeregulation. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 25-45.
21. Ostertag SG, Jovanovic L, Lewis B, Auld PA. Insulin pump therapy in the very low birth weight infant. *Pediatr* 1986; 78: 625-630.
22. Collins JW, Hoppe M, Brown K, Edidin DV, Padbury J, Ogata ES. A controlled trial of insulin infusion and parenteral nutrition in extremely low birth weight infants with glucose intolerance. *J Pediatr* 1991; 118: 921-927.
23. Tejera C, Siles C, Bonnet D, González G, Reyes D. Perfusión continua de insulina en RN pretérminos con peso inferior a 1.500 gramos que reciben nutrición parenteral. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 213-215.
24. Binder ND, Raschko PK, Benda GI, Reynolds JW. Insulin infusion with parenteral nutrition in extremely low birth weight infants with hyperglycemia. *J Pediatr* 1989; 114: 273-280.
25. Schwitzgebel VM, Gitelman SE. Neonatal hyperinsulinism. *Clin Perinatol* 1998; 25: 1015-1038.
26. Aynsley-Green A, Hawdon JM, Deshpande S. Neonatal insulin secretion: implications for the programming of metabolic homeostasis. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 21-25.