

Universidad de Almería. Facultad de Ciencias de la Salud.

Doctorado en Salud, Psicología y Psiquiatría.



**PERFIL GLUCEMICO EN RECIÉN NACIDOS MENORES DE 1500 GRAMOS MEDIANTE UN SISTEMA DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA. FACTORES ASOCIADOS A HIPOGLUCEMIA E HIPERGLUCEMIA.**

Julio 2020

Tesis doctoral



**Título:** Perfil glucémico en recién nacidos menores de 1500 gramos mediante un sistema de monitorización continua de glucosa. Factores asociados a hipoglucemia e hiperglucemia.

**Autor:** María del Mar Fernández Martínez

**Directores:**

Antonio Bonillo Perales

José Luis Gómez Llorente

Manuel Martín González

**Programa de doctorado:** Salud, psicología y psiquiatría

## **AGRADECIMIENTOS**

Son muchas las personas que han contribuido a la realización y conclusión de este trabajo. La realización de la tesis doctoral es un trabajo largo que requiere gran dedicación, así lo han hecho los directores de tesis por lo que quiero expresar mi gratitud. Desde el comienzo José Luis Gómez Llorente creyó en este proyecto y me hizo participe de él, haciendo posible con su trabajo el desarrollo y finalización de esta tesis doctoral. Quiero agradecer a Antonio Bonillo Perales el haber ofrecido su tiempo y dedicación, aportando experiencia y trabajo en este proyecto. También quiero agradecer a Manuel Martín González por su colaboración y participación.

Quiero mencionar a María del Carmen Olvera, por su trabajo y disposición, estando además rodeada en todo momento de amabilidad.

Gracias a los pediatras de cuidados intensivos, neonatólogos, enfermeros y auxiliares de enfermería del Hospital universitario Torrecárdenas que con su colaboración desinteresada ayudaron al inicio de este proyecto, recogida de datos y seguimiento.

Mención importante a los pacientes y familiares que han brindado su colaboración para que este proyecto pueda ver la luz.

La realización de este tesis doctoral ha sido larga y laboriosa, no hubiera sido posible sin el apoyo de mi familia. Mis padres me ayudaron a crecer en el trabajo y constancia dándome las herramientas para hacer realidad mis expectativas y pudiendo cumplir mis metas. Mi marido me ha dado su apoyo incondicional teniendo siempre palabras de ánimo y cariño. Mis hijos dan luz a todos mis proyectos aportándome amor infinito.

Gracias a todo el personal de la escuela internacional de doctorado de la universidad de Almería por su ayuda brindada durante los años de realización de esta tesis doctoral.

Por último me gustaría agradecer su colaboración a todas las personas que de alguna forma han estado implicadas en este proyecto y gracias a todos ellos es posible que hoy sea una realidad.



**PERFIL GLUCÉMICO EN RECIÉN NACIDOS MENORES DE 1500 GRAMOS  
MEDIANTE UN SISTEMA DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE  
GLUCOSA. FACTORES ASOCIADOS A HIPOGLUCEMIA E  
HIPERGLUCEMIA.**

**INDICE**

<b>Dirección y certificaciones</b> .....	10
<b>Compromiso de respeto de los derechos de autor</b> .....	13
<b>Resumen</b> .....	15
<b>Listado de tablas</b> .....	19
<b>Listado de figuras</b> .....	21
<b>Abreviaturas y símbolos</b> .....	26
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	
1.1 Prematuridad .....	30
1.2 Metabolismo de la glucosa .....	33
1.3 Homeostasis de la glucosa en el recién nacido .....	38
1.4 Características propias del recién nacido prematuro .....	44
1.5 Hipoglucemia neonatal: .....	48
1.5.1 Definición de hipoglucemia .....	48
1.5.2 Etiología y factores asociados a hipoglucemia .....	54
1.6 Hiperglucemia neonatal: .....	58
1.6.1 Definición de hiperglucemias .....	58
1.6.2 Etiología y factores asociados a hiperglucemias .....	59
1.7 Consecuencias de la hipoglucemia .....	64
1.8 Consecuencias de la hiperglucemia .....	68
1.9 Monitorización continua de la glucosa .....	72
1.9.1 Historia de la monitorización continua de la glucosa .....	72

1.9.2 Fundamentos de la monitorización continua de la glucosa .....	75
1.9.3 Precisión y seguridad de la monitorización continua de la glucosa en el recién nacido .....	76
1.9.4 Utilidad de la monitorización continua en el recién nacido prematuro .....	80
<b>2. JUSTIFICACIÓN E HIPOTESIS .....</b>	<b>84</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>87</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>89</b>
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>100</b>
5.1 Descripción de la muestra.	
5.1.1 Características generales.....	101
5.1.2 Aportes nutricionales recibidos parenterales y enterales.....	103
5.1.3 Tratamientos y complicaciones presentadas por los pacientes .....	109
5.2 Resultados dividiendo a la muestra en dos grupos, no presentar alteraciones de la glucemia frente a presentar alteraciones de la glucemia.	
5.2.1 Características generales .....	111
5.2.2 Aportes nutricionales recibidos parenterales y enterales .....	114
5.2.3 Tratamientos y complicaciones presentadas por los pacientes .....	120
5.3 Análisis de hipoglucemias	
5.3.1 Características generales.....	122
5.3.2 Aportes nutricionales recibidos parenterales y enterales .....	124

5.3.3	Tratamientos y complicaciones presentadas por los pacientes .....	131
5.3.4	Perfil de las hipoglucemias. Distribución en el tiempo	134
5.4	Análisis de hiperglucemias	
5.4.1	Características generales. ....	137
5.4.2	Aportes nutricionales recibidos parenterales y enterales .....	139
5.4.3	Tratamientos y complicaciones presentadas de los pacientes .....	145
5.4.4	Perfil de las hiperglucemias. Distribución en el tiempo .	150
5.5	Resultados dividiendo a la muestra en 4 grupos: sin alteraciones de la glucemia, hipoglucemias, hiperglucemias y ambas alteraciones de la glucemia.	
5.5.1	Características generales.....	154
5.5.2	Aportes nutricionales recibidos parenterales y enterales .....	157
5.5.3	Tratamientos y complicaciones presentadas por los pacientes .....	164
5.6	Correlación entre las glucemias obtenidas por determinación capilar y las obtenidas por CGMS .....	165

## **6. DISCUSIÓN**

6.1	Incidencia, duración y distribución en el tiempo de las hipoglucemias .....	170
6.2	Factores asociados a hipoglucemias .....	173
6.3	Complicaciones en los pacientes con hipoglucemias .....	176
6.4	Correlación entre ambos métodos de medida en hipoglucemias .....	177
6.5	Incidencia, duración y distribución en el tiempo de las hiperglucemias .....	179
6.6	Factores asociados a hiperglucemias .....	181



6.7 Complicaciones en los pacientes con hiperglucemias .....	183
6.8 Correlación entre ambos métodos de medida en hiperglucemia .....	185
<b>7. LIMITACIONES .....</b>	<b>187</b>
<b>8. CONCLUSIONES .....</b>	<b>190</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>192</b>
<b>10. ANEXO.....</b>	<b>204</b>

Dr. D. Antonio Bonillo Perales, Doctor en Medicina y Cirugía

CERTIFICA que:

Dña. María del Mar Fernández Martínez, Licenciada en Medicina y Cirugía y especialista en Pediatría, ha realizado bajo nuestra dirección su trabajo de investigación para la confección de su Tesis Doctoral, sobre el tema: “Perfil glucémico en recién nacidos menores de 1500 gramos mediante un sistema de monitorización continua de glucosa. factores asociados a hipoglucemia e hiperglucemia”

La que ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo sido leída y revisada la presente y estando conforme con su presentación para ser juzgada.

En Almería junio 2020

Fdo: Antonio Bonillo Perales

Dr. D. José Luis Gómez Llorente, Doctor en Medicina y Cirugía.

CERTIFICA que:

Dña. María del Mar Fernández Martínez Licenciada en Medicina y Cirugía y especialista en Pediatría, ha realizado bajo nuestra dirección su trabajo de investigación para la confección de su Tesis Doctoral, sobre el tema: “Perfil glucémico en recién nacidos menores de 1500 gramos mediante un sistema de monitorización continua de glucosa. factores asociados a hipoglucemia e hiperglucemia”

La que ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo sido leída y revisada la presente y estando conforme con su presentación para ser juzgada.

En Almería junio 2020

Fdo: José Luis Gómez Llorente

Dr. D. Manuel Martín González, Doctora en Medicina y Cirugía.

CERTIFICA que:

Dña. María del Mar Fernández Martínez, Licenciada en Medicina y Cirugía y especialista en Pediatría, ha realizado bajo nuestra dirección su trabajo de investigación para la confección de su Tesis Doctoral, sobre el tema: “Perfil glucémico en recién nacidos menores de 1500 gramos mediante un sistema de monitorización continua de glucosa. factores asociados a hipoglucemia e hiperglucemia.”

La que ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo sido leída y revisada la presente y estando conforme con su presentación para ser juzgada.

Fdo: Manuel Martín González

En Almería junio 2020

## Compromiso de respeto de los derechos de autor

El doctorando Dña. María del Mar Hernandez Martínez y los directores de la tesis Dr. D. Antonia Bonilla Perales, Dr. D. José Luis Gómez Moreno y Dr. D. Manuel Martín González autorizamos al tener esta tesis doctoral que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

## Directores de la Tesis

D. José Luis Gómez Moreno

Dña. Antonia Bonilla Perales

# **RESUMEN**

## RESUMEN

**Introducción:** Las alteraciones del metabolismo de la glucemia son las alteraciones metabólicas más frecuentes en los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento, presentando tanto hipoglucemias como hiperglucemias. La incidencia de hipoglucemia descrita previa a la utilización de sistemas de monitorización continua de glucosa se cifraba en torno a 45-50% y de hiperglucemia entre el 20-80% durante la primera semana de vida. La importancia de estos trastornos radica en el incremento de la morbilidad y la mortalidad que producen, así la hipoglucemia puede conllevar problemas motores, de lenguaje, visión, auditivos y comportamiento e incluso escaso crecimiento craneal y convulsiones. A largo plazo la consecuencia más importante es el daño neurológico pudiendo producirse una gran variedad de lesiones en el sistema nervioso central. La hiperglucemia se asocia a aumento de la incidencia de enterocolitis necrotizante grado II/III, retinopatía del prematuro (ROP), retraso en el crecimiento, sepsis, hemorragia intraventricular y prolongación de la estancia hospitalaria e incrementando la probabilidad de muerte en un 56,8%. Este incremento en las complicaciones hace que sea fundamental mantener un control estrecho de la glucemia. Hasta el momento se ha realizado mediante determinaciones capilares, sin embargo, en los últimos años han surgido nuevas tecnologías como es CGMS (monitorización continua de la glucosa) permitiendo tener un control continuo de la glucemia de forma que se obtiene mayor información acerca de este trastorno metabólico y su comportamiento en recién nacidos de bajo peso, pudiendo optimizarse el control de los mismos.

**Objetivos:** Estudiar el perfil de las hipoglucemias e hiperglucemias en recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento en la práctica clínica habitual y mediante un sistema de monitorización continua de la glucosa (CGSM), su duración y su distribución en el tiempo.

Determinar las características perinatales, tratamientos y complicaciones asociadas con el desarrollo de estos trastornos.

Establecer la correlación entre las determinaciones capilares y tecnología CGMS.

**Material y métodos:** Estudio de Cohortes Prospectivo de recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento (<1500 gramos) ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de un hospital terciario. La monitorización se inició en las primeras 24 horas de vida.

A los prematuros incluidos en el estudio se les monitorizó la glucemia durante los primeros 7 días de vida mediante un dispositivo de monitorización continua (Grabador digital iPro™2, MMT-774. Medtronic, Northridge, CA). La generación de la señal eléctrica se realiza cada 10 s y el valor es transmitido al monitor donde se almacena en la memoria como la media de la glucemia durante 5 min, los datos obtenidos no se visualizaban a tiempo real y posteriormente se realizaba la descarga de los datos mediante software específico (CareLink iPro, MMT-7340. Medtronic, Northridge, CA). Se realizaron controles de glucemia cada 8 horas con determinaciones capilares que se utilizaron como calibración del sistema de monitorización continua de la glucosa.

La inserción del sensor se realizó en tejido celular subcutáneo en el glúteo o bien en la cara lateral del muslo. Se definió hipoglucemia como cifras de glucemia  $\leq 47$  mg/dl ( $\leq 2,6$  mmol/L) e hiperglucemia como aquellos valores  $\geq 180$  mg/dl ( $\geq 10$  mmol/L). Se definió episodio de hipoglucemia como aquella glucemia  $\leq 47$  mg/dl cuya duración fue superior a los 30 minutos sin que en ese tiempo hubiera normalización de las cifras de glucemia y episodio de hiperglucemia como aquella glucemia  $\geq 180$  mg/dl cuya duración fue superior a los 30 minutos sin que en ese tiempo hubiera normalización de las cifras de glucemia

Analizamos las siguientes variables: edad gestacional, peso al nacimiento, sexo, tipo de parto, uso de corticoides prenatales, tipo de reanimación cardiopulmonar, gemelaridad, crecimiento intrauterino restringido (CIR); tipo de ventilación recibida, administración de fármacos ionotrópicos, cafeína, teofilina, antibióticos y las complicaciones sepsis, retinopatía del prematuro (ROP), enterocolitis necrotizante (ECN), hemorragia intraventricular (HIV), ductus arterioso persistente (DAP), displasia broncopulmonar (DBP) y exitus.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación.



Para analizar las diferencias entre los pacientes que presentaron hipoglucemias e hiperglucemias se utilizó el test U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y el test de la chi-cuadrado de Pearson o test exacto de Fisher para variables cualitativas. Para conocer los factores asociados a ambas alteraciones de la glucosa realizamos un análisis de regresión bivalente y con las variables estadísticamente significativas y clínicamente relevantes un análisis de regresión multivariante. Consideramos estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

La concordancia entre monitorización continua de glucosa y los resultados obtenidos por las determinaciones capilares se evaluó el método de Bland-Altman

### **Resultados:**

Se monitorizó la glucemia mediante CGMS a 60 prematuros  $< 1500g$  durante la primera semana de vida. La edad gestacional media de la muestra fue de  $29,68 \pm 2,5$  semanas y de peso al nacimiento de  $1127,9 \pm 259,2$  gramos. El tiempo medio de monitorización con CGMS fue de  $6,25 \pm 1,65$  días. Los prematuros  $< 1500g$  tuvieron una incidencia de hipoglucemia con CGMS del 41,66% (IC95 29,07-55,12) ( $n=25$ ) durante la primera semana de vida. El peso al nacimiento en los pacientes que cursaron con hipoglucemias fue inferior ( $1243,9$  vs  $1052,16$   $p = 0,012$ ) (OR 0,99  $p=0,03$ ) esta diferencia de peso se mantuvo a lo largo de los 7 días que duró la monitorización. El resto de características perinatales analizadas fueron similares. No hubo diferencia entre los aportes de glucosa por vía parenteral y enteral que recibieron los pacientes sin hipoglucemias y aquellos que si las tuvieron. Las complicaciones presentadas fueron similares entre ambos grupos excepto la presencia de DAP que fue más prevalente en los pacientes con hipoglucemias. Al analizar las hipoglucemias encontramos que el 69,64% (IC95 0,56-0,81) fueron de duración mayor a 30 minutos. Se detectaron episodios de hipoglucemia a lo largo de todos los días que dura la monitorización, pero se evidenció un descenso progresivo del número de episodios conforme avanzan los días, siendo en las primeras 48 horas donde confluyen el mayor número. Se encuentra una buena correlación entre las determinaciones de glucemia capilares y CGMS ( $r=0,77$ ,  $p<0,001$ )

Respecto al estudio de las hiperglucemias se obtuvo una incidencia de hiperglucemia con CGMS del 36,66% (IC95: 24,6-50,1) ( $n=22$ ) durante la primera semana de vida.

Los grandes prematuros con hiperglucemia tuvieron menor edad gestacional ( $30,5 \pm 1,9$  vs  $28,2 \pm 2,8$  semanas,  $p=0,0046$ ) y menor peso al nacimiento ( $1243,9 \pm 178,3$  vs  $988,4$

$\pm 289,7$  gramos,  $p=0,0044$ ), siendo la menor edad gestacional (OR:0,66;  $p=0,002$ ) y el menor peso al nacimiento (OR:0,99;  $p=0,003$ ) factores asociados a la mayor incidencia de hiperglucemia. No hubo otras diferencias significativas en el resto de variables perinatales analizadas. En el estudio de regresión múltiple se pone de manifiesto que la edad gestacional es el factor primordial que favorece el desarrollo de hiperglucemias.

La administración de fármacos ionotrópicos (OR=11,07;  $p=0,05$ ) y el exitus (OR:10,59;  $p=0,037$ ) están asociados significativamente con una mayor incidencia de hiperglucemia en grandes prematuros, estando muy próxima a la significación estadística presentar sepsis neonatal (OR:2,73;  $p=0,1$ ).

Con el resto de las complicaciones analizadas no observamos asociación estadísticamente significativa con ninguna de ellas.

Al analizar la presencia y distribución de las hiperglucemias el 74,6%  $\pm 5,48$  presentaron una duración  $\geq$  a 30 minutos siendo el 68,1% de ellas de más de 2 horas de duración. Son en las primeras 48 horas donde confluyen el mayor número de episodios con un descenso progresivo en los siguientes días.

Se observa una buena correlación entre ambas técnicas ( $r=0,90$ ,  $p<0,001$ ).

CGMS permitió detectar alteraciones de la glucemia que con determinaciones capilares hubieran pasado desapercibidas. De forma que detectó un 35,71% de hipoglucemias que por glucemias capilares no se encontraron siendo un 26,78% de duración mayor a 30 minutos y un 10,71% mayor de 120 minutos. Respecto a las hiperglucemias un 20,63% sólo fueron detectadas por CGMS pasando desapercibidas con determinaciones capilares, de ellas 11 (84,6%) tuvieron una duración mayor de 30 minutos y 2 de ellas (15,38%) duraron más de 2 horas.

### **Conclusiones:**

Los trastornos de la glucemia son frecuentes en los recién nacidos de peso menor de 1500 gramos, sobre todo en los primeros dos días de vida y siendo además eventos de larga duración, no siendo detectados un alto porcentaje de ellos por las determinaciones capilares de rutina de las Unidades Neonatales. Pensamos que la incorporación del CGMS a tiempo real nos permitiría mejorar el manejo terapéutico de estos pacientes y evitar hipoglucemias e hiperglucemias de muy larga duración.

# LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Métodos actuales de monitorización de glucemia

Tabla 2. Datos descriptivos de la muestra

Tabla 3. Características perinatales de la muestra.

Tabla 4. Duración de la monitorización.

Tabla 5. Incidencia de hipoglucemias e hiperglucemias

Tabla 6. Tratamiento recibidos por los pacientes durante los 7 días de la monitorización

Tabla 7. Complicaciones aparecidas en los pacientes durante los 7 días de la monitorización

Tabla 8. Peso y edad gestacional en el grupo de niños que no tuvo alteraciones de la glucemia y el que tuvo alteraciones de la glucemia.

Tabla 9 Características descriptivas de las características del grupo de no alteraciones de la glucemia y el de alteraciones de la glucemia

Tabla 10. Comparación entre la duración de la monitorización en el grupo de no alteración de la glucemia y en el de alteración de la glucemia.

Tabla 11. Tratamientos recibidos por los pacientes sin alteraciones de la glucemia y con alteraciones de la glucemia.

Tabla 12. Complicaciones en el grupo de no alteraciones de la glucemia y en el que presentó alteraciones de la glucemia.

Tabla 13. Edad gestacional y peso al nacimiento en pacientes sin hipoglucemia y con hipoglucemia.

Tabla 14. Características del grupo que no tuvo hipoglucemias comparado con el grupo que tuvo hipoglucemias.

Tabla 15. Tratamientos recibidos en el grupo que no tuvo hipoglucemias y en el que si tuvo.

Tabla 16. Complicaciones posnatales en el grupo que no presentó hipoglucemias y en el que tuvo hipoglucemias.

Tabla 17. Regresión logística para las variables perinatales en caso de hipoglucemias y episodios de hipoglucemia

Tabla 18. Tratamientos y complicaciones en pacientes con hipoglucemias y episodios de hipoglucemias.

Tabla 19. Comparación de edad gestacional y peso al nacimiento en los pacientes que no tuvieron hiperglucemias y lo que si las tuvieron.

Tabla 20. Características del grupo que no tuvo hiperglucemias comparado con el grupo que tuvo hiperglucemias.

Tabla 21. Tratamientos recibidos en los pacientes sin hiperglucemias y con hiperglucemias.

Tabla 22. Complicaciones en el grupo que no tuvo hiperglucemias y el que tuvo hiperglucemias.

Tabla 23. Regresión logística para las características perinatales de los pacientes con hiperglucemias y sin hiperglucemias.

Tabla 24. Análisis bivariante de las complicaciones presentadas y tratamientos recibidos en pacientes sin hiperglucemias y con hiperglucemias.

Tabla 25. Factores fundamentales de desarrollo de hiperglucemia con el análisis multivariante.

Tabla 26. Regresión logística comparando las variables perinatales en pacientes con hiperglucemias y con episodios de hiperglucemias.

Tabla 27. Regresión logística comparando las complicaciones y tratamientos recibidos en pacientes con hiperglucemias y con episodios de hiperglucemias.

Tabla 28. Distribución de pacientes por tipo de alteración de la glucemia (hipoglucemia, hiperglucemia o ambas).

Tabla 29. Edad gestacional y peso medio al nacimiento en función del tipo de alteración de la glucemia (hipoglucemia, hiperglucemia o ambas).

Tabla 30. Características perinatales de los 4 grupos de estudio en función de la alteración de glucemia cursada (hipoglucemia, hiperglucemia o ambas).

Tabla 31. Duración de la monitorización del estudio en función de la alteración glucemia cursada.

Tabla 32. Complicaciones de los pacientes sin alteraciones de la glucemia, con hipoglucemias, hiperglucemias o ambas alteraciones de la glucemia.

# LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Metabolismo de la glucosa

Figura 2. Regulación de la glucólisis

Figura 3. Rutas alternativas de obtención de energía.

Figura 4. Tipo de alimentación enteral recibida

Figura 5. Aportes de líquidos por vía parenteral durante los 7 días de monitorización

Figura 6. Aportes de hidratos de carbono vía parenteral durante los 7 días de monitorización

Figura 7. Aportes de proteínas a lo largo de los 7 días de la monitorización

Figura 8. Aportes de lípidos a lo largo de los 7 días de la monitorización

Figura 9. Aportes de líquidos vía enteral a lo largo de los 7 días de monitorización

Figura 10. Aportes de hidratos de carbono vía enteral a lo largo de los 7 días de monitorización

Figura 11. Aportes de proteínas vía enteral a lo largo de los 7 días de monitorización

Figura 12. Aportes de lípidos vía enteral a lo largo de los 7 días de monitorización

Figura 13. Aportes totales, tanto por vía parenteral como enteral.

Figura 14. Evolución del peso en el grupo de no alteraciones de la glucemia respecto a alteraciones de la glucemia a lo largo de los 7 días de la monitorización.

Figura 15. Aportes de líquidos parenterales durante los 7 días de la monitorización en el grupo de niños que no tuvo alteraciones y en el que tuvo alteraciones de glucemia.

Figura 16. Aportes de hidratos de carbono por vía parenteral en el grupo que no tuvo alteraciones de la glucemia y en el que tuvo alteraciones de la glucemia.

Figura 17. Aportes de proteínas por vía parenteral en el grupo de niños que no tuvo alteraciones de la glucemia y el que tuvo alteraciones de la glucemia durante los 7 días de la monitorización.

Figura 18 Aportes de lípidos por vía parenteral en el grupo que no tuvo alteraciones de la glucemia y el que tuvo alteraciones de la glucemia durante los 7 días que duró la monitorización.

Figura 19. Aportes de nutrición enteral en el grupo que no tuvo alteraciones de la glucemia y el que tuvo alteraciones de la glucemia durante los 7 días que duró la monitorización.

Figura 20. Aportes de hidratos de carbono en la nutrición enteral en el grupo que no tuvo alteraciones de la glucemia y el que tuvo alteraciones de la glucemia durante los 7 días que duró la monitorización.

Figura 21. Aportes de proteínas en la nutrición enteral en el grupo que no tuvo alteraciones de la glucemia y el que tuvo alteraciones de la glucemia durante los 7 días que duró la monitorización.

Figura 22. Aportes de lípidos en la nutrición enteral en el grupo que no tuvo alteraciones de la glucemia y el que tuvo alteraciones de la glucemia durante los 7 días que duró la monitorización

Figura 23. Aportes totales recibidos por los pacientes, tanto por vía parenteral como por vía enteral en el grupo que no tuvo alteraciones de la glucemia y el que tuvo alteraciones de la glucemia durante los 7 días que duró la monitorización.

Figura 24. Comparación en la evolución del peso durante los 7 días de monitorización entre no tener alteraciones de la glucemia y tener hipoglucemias.

Figura 25. Aportes de líquidos parenterales en los casos de no presentar hipoglucemias y los que tuvieron hipoglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.

Figura 26. Aportes de hidratos de carbono parenterales en los casos de no presentar hipoglucemias y los que tuvieron hipoglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.

Figura 27 Aportes de proteínas parenterales en los casos de no presentar hipoglucemias y los que tuvieron hipoglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.

Figura 28. Aportes de proteínas parenterales en los casos de no presentar hipoglucemias y los que tuvieron hipoglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.

Figura 29. Aportes de líquidos por vía enteral en los casos de no presentar hipoglucemias y los que tuvieron hipoglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.

Figura 30. Aportes de hidratos de carbono por vía enteral en los casos de no presentar hipoglucemias y los que tuvieron hipoglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización

Figura 31. Aportes de proteínas por vía enteral en los casos de no presentar hipoglucemias y los que tuvieron hipoglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.

Figura 32. Aportes de lípidos por vía enteral en los casos de no presentar hipoglucemias y los que tuvieron hipoglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización

Figura 33. Aportes de líquidos totales recibidos en los casos de no presentar hipoglucemias y los que tuvieron hipoglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización

Figura 34. Complicaciones en el grupo de no hipoglucemias y el de hipoglucemias.

Figura 35. Incidencia hallada de hipoglucemia.

Figura 36. Número de episodios registrados por día

Figura 37. Duración de los episodios de hipoglucemia a lo largo de los 7 días de la monitorización

Figura 38. Comparación del peso entre los pacientes que no tuvieron alteraciones de la glucemia y los que tuvieron hiperglucemias a lo largo de los 7 días de la monitorización.

Figura 39. Aportes de líquidos por vía parenterales en los casos de no presentar hiperglucemias y los que tuvieron hiperglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.

Figura 40. Aportes de hidratos de carbono por vía parenterales en los pacientes sin hiperglucemias y los que tuvieron hiperglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.

Figura 41. Aportes de lípidos por vía parenterales en los pacientes sin hiperglucemias y los que tuvieron hiperglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.

Figura 42. Aportes de líquidos por vía enteral en los pacientes sin hiperglucemias y los que tuvieron hiperglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.

Figura 43. Aportes de hidratos de carbono en los pacientes sin hiperglucemias y el que tuvieron hiperglucemias a lo largo de los 7 días de la monitorización.

Figura 44. Aportes de proteínas en los pacientes sin hiperglucemias y el que tuvieron hiperglucemias a lo largo de los 7 días de la monitorización

Figura 45. Aportes de lípidos en los pacientes sin hiperglucemias y el que tuvieron hiperglucemias a lo largo de los 7 días de la monitorización.

Figura 46. Aportes de líquidos totales recibidos en los pacientes sin presentar hiperglucemias y los que tuvieron hiperglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización

Figura 47. Complicaciones y tratamientos recibidos en el grupo de pacientes sin hiperglucemias frente a los pacientes con hiperglucemias.

Figura 48. Incidencia hallada de hiperglucemia.

Figura 49. Número de episodios de hiperglucemia por día durante los 7 días de monitorización

Figura 50. Duración de los episodios por día durante los 7 días de monitorización

Figura 51. Caso 1 de paciente con hipoglucemia y posteriormente hiperglucemia.

Figura 52. Caso 2 de paciente con hipoglucemia y posteriormente hiperglucemia.

Figura 53. Comparación por grupos y pesos diarios entre los cuatro grupos: niños sin alteraciones de la glucemia, niños con solo hipoglucemias, niños con sólo hiperglucemias y niños con ambas alteraciones de la glucemia.

Figura 54. Aportes de líquidos por vía parenteral a lo largo de los 7 días de monitorización en niños sin alteraciones de la glucemia, niños con sólo hipoglucemias, niños con sólo hiperglucemias y niños con ambas alteraciones de la glucemia

Figura 55. Aportes de hidratos de carbono por vía parenteral a lo largo de los 7 días de monitorización en niños sin alteraciones de la glucemia, niños con sólo hipoglucemias, niños con sólo hiperglucemias y niños con ambas alteraciones de la glucemia.

Figura 56. Aportes de proteínas por vía parenteral a lo largo de los 7 días de monitorización en los pacientes que no tuvieron alteraciones de la glucemia, los que cursaron con hipoglucemias, hiperglucemias o bien ambas alteraciones de la glucemia.

Figura 57. Aportes de lípidos por vía parenteral a lo largo de los 7 días de monitorización en los pacientes que no tuvieron alteraciones de la glucemia, los que cursaron con hipoglucemias, hiperglucemias o bien ambas alteraciones de la glucemia.

Figura 58. Aportes de líquidos por vía enteral a lo largo de los 7 días de monitorización en los pacientes que no tuvieron alteraciones de la glucemia, los que cursaron con hipoglucemias, hiperglucemias o bien ambas alteraciones de la glucemia.

Figura 59. Aportes de hidratos de carbono por vía enteral a lo largo de los 7 días de monitorización en los pacientes que no tuvieron alteraciones de la glucemia, los que cursaron con hipoglucemias, hiperglucemias o bien ambas alteraciones de la glucemia.

Figura 60. Aportes de proteínas por vía enteral a lo largo de los 7 días de monitorización en los pacientes que no tuvieron alteraciones de la glucemia, los que cursaron con hipoglucemias, hiperglucemias o bien ambas alteraciones de la glucemia.

Figura 61. Aportes de lípidos por vía enteral a lo largo de los 7 días de monitorización en los pacientes que no tuvieron alteraciones de la glucemia, los que cursaron con hipoglucemias, hiperglucemias o bien ambas alteraciones de la glucemia.

Figura 62. Aportes de totales enterales y parenterales a lo largo de los 7 días de monitorización en los pacientes que no tuvieron alteraciones de la glucemia, los que cursaron con hipoglucemias, hiperglucemias o bien ambas alteraciones de la glucemia.

Figura 63. Gráfica de Bland Altman. La diferencia entre los datos de las glucemias capilares y las detectadas por la monitorización continua para hipoglucemias.



Figura 64. Gráfica de Bland Altman. La diferencia entre los datos de las glucemias capilares y las detectadas por la monitorización continua para hiperglucemias.

# ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AGL: ácidos grasos libres

AAP: Asociación americana de pediatría

AMPc: Adenosín monofosfato cíclico

ARN: Ácido ribonucleico

ATP: Adenosina trifosfato

CGMS: Monitorización continua de la glucosa

CIR: crecimiento intrauterino restringido

CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea

CPD: Anticoagulante citrato-dextrosa

CoA: Acetil coenzima A

DAP: ductus arterioso persistente

DBP: displasia broncopulmonar

EG: Edad gestacional

ECN: Enterocolitis necrotizante

GBP: Proteína de unión

GH: Hormona de crecimiento

GR: Gramos

95% IC: Intervalo de confianza al 95%

IGF: Factor de crecimiento de la insulina

INE: instituto nacional de estadística

HIV: Hemorragia intraventricular

HMG: Hemorragia de la matriz germinal

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MBPN: muy bajo peso al nacimiento

NADH: Dinucleótido de nicotinamida-adenina

NEC: enterocolitis necrotizante

OR: Odds ratio

PEG: pequeño para la edad gestacional

PEPCK: carboquinasa fosfoenolpiruvato citosólica

PES: Sociedad de endocrinología pediátrica

PRN: Peso al nacimiento

RN: Recién nacido

ROP: Retinopatía del prematuro

RNBP: Recién nacidos de bajo peso

VEGF: Factor vascular de crecimiento endotelial

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

# **INTRODUCCIÓN**



## INTRODUCCIÓN

### 1.1 PREMATURIDAD

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como prematuros a los neonatos vivos que nacen antes de la semana 37 a partir del primer día del último período menstrual.<sup>1</sup> Estos recién nacidos tienen un elevado riesgo de mortalidad y morbilidad, relacionada con el peso y la edad gestacional. Sin embargo, no todos los niños prematuros son iguales, el grado de madurez de los distintos órganos y sistemas se relaciona de forma directa con la edad gestacional. En consecuencia, la patología secundaria a la prematuridad difiere tanto en incidencia como en gravedad dependiendo de las semanas de gestación, existiendo una relación inversamente proporcional entre menor edad gestacional y mayor morbimortalidad. Dado que no todos los recién nacidos (RN) prematuros son iguales ni tienen el mismo riesgo de secuelas se ha establecido una estratificación de la misma por edad gestacional del siguiente modo: RN prematuro extremo ( $\leq 27+6$  semanas); RN muy prematuro ( $28+0 - 31+6$  semanas); RN moderadamente prematuro ( $32+0 - 36+6$  semanas). El prematuro tardío quedaría incluido dentro del anterior y comprende únicamente de las  $34+0 - 36+6$  semanas)<sup>1</sup>.

Con independencia de la edad gestacional los RN se clasifican en función del peso: RN de Bajo Peso ( $< 2.500$  gramos); RN de Muy Bajo Peso ( $< 1.500$  gramos); RN de Extremado Bajo Peso ( $< 1.000$  gramos)<sup>2</sup>. Entre el peso y la edad gestacional existe relación directamente proporcional, lo normal es que aumente el peso conforme mayor edad gestacional tenga el niño. Aunque no siempre es así, el peso y la edad gestacional pueden estar acorde o no, dando lugar a tres situaciones, bajo peso para la edad gestacional (BPEG), peso adecuado para la edad gestacional (PAEG) y por último peso elevado para la edad gestacional (PEEG). Existe otra situación clínica que es el de crecimiento intrauterino restringido (CIR), que junto con BPEG comparten parte de su definición sin embargo, no corresponden a conceptos idénticos. Los niños que tienen BPEG no asocian otra patología, excepto que presentan un bajo peso al nacimiento que no está acorde al esperado por las semanas de gestación que tiene el paciente. Los niños CIR se diferencian de los anteriores en que además de tener una desviación patológica en el patrón de crecimiento normal del feto con una detención en su crecimiento, además tienen alteraciones específicas de ultrasonido y doppler, perfiles biofísicos y mediciones antropométricas. Así un niño de BPEG puede ser CIR o no. El crecimiento intrauterino restringido supone un riesgo en sí mismo aumentando la morbimortalidad

de los neonatos y la posibilidad de secuelas. En muchas ocasiones se une la prematuridad con el CIR. Es importante por tanto diferenciar las dos situaciones BPEG y CIR, de todos los BPN alrededor del 30% en estados Unidos presenta un CIR. Cada vez es más frecuente encontrar la asociación de pacientes prematuros con CIR, de forma que esta unión de CIR y prematuridad llega incluso en los países en vías de desarrollo al 70% de los niños con BPN presenta CIR<sup>3</sup>.

Los RN de muy bajo peso (RNMBP) son grandes consumidores de recursos económicos y humanos en las unidades neonatales, por necesitar con frecuencia: cuidados intensivos, estancias prolongadas y mayor cantidad de recursos materiales, farmacológicos y humanos que los niños prematuros de más peso. Este grupo de niños es el menos numeroso (1-2% de todos los recién nacidos) pero el responsable de la mayor morbilidad y mortalidad en el período neonatal. Se estima que cada año nacen unos 15 millones de niños prematuros, la OMS ha incluido en su estudio a 184 países, estableciendo la tasa de nacimientos prematuros entre el 5% y el 18% de los recién nacidos.<sup>1,4</sup> Aproximadamente el 12% de todos los nacimientos en Estados Unidos son niños prematuros, correspondiendo el 8,8% a nacidos entre las 34 y las 36 semanas de edad gestacional, y aproximadamente el 2% a los menores de 32 semanas de gestación<sup>2</sup>. El número de recién nacidos en nuestro país en el año 2006 fue de 482.957 y se atendieron 3651 neonatos de peso inferior a 1500 gramos, ambas tasas referidas a los que sobrevivieron más de 24 horas<sup>(1)</sup>. En los datos disponibles en el Instituto Nacional de Estadística (INE) de los últimos 10 años, la tasa de prematuridad global varió entre 1996 y 2006 del 5,84% al 6,84%, a los que debe añadirse el infrarregistro producido por nuestra legislación. Existen diferencias entre comunidades autónomas y entre los diferentes hospitales que superan en algunos casos al 10% del total de nacimientos. De los 65 países de los que dispone datos la OMS, todos menos tres han registrado un aumento en las tasas de nacimientos prematuros en los últimos 20 años. España se encuentra incluida entre los que han aumentado las tasas de prematuridad. El registro oficial de los recién nacidos de peso inferior a 1500 gramos era de 0,62% en el año 1996 y el 0,75% en 2006<sup>3</sup>.

Los niños con un muy bajo peso al nacimiento, tal y como se ha definido previamente, son los que pesan menos de 1500 gramos al nacer y la mayoría son prematuros. La tasa de RNMBP es un indicador preciso de la tasa de mortalidad en lactantes. Los niños con RNMBP representan más de la mitad de las muertes

neonatales y la mitad de los niños con discapacidad. La supervivencia de estos recién nacidos es directamente proporcional al peso en el nacimiento, de forma que sólo alcanza el 20% cuando el neonato pesa entre 500 y 600 gramos y sobrepasa el 90% entre los que pesan de 1250 a 1500 gramos.<sup>5</sup> La atención perinatal ha mejorado notablemente en los últimos años, lo que lleva a un aumento de la tasa de supervivencia de los niños con BPN. Si se comparan con los niños nacidos a término, la incidencia de rehospitalización durante el primer año de vida por secuelas de la prematuridad, infecciones, secuelas neurológicas y trastornos psicosociales es mayor en los niños con muy bajo peso al nacimiento (MBPN).<sup>5</sup>

La explicación de por qué ocurre un parto prematuro es aún hoy en día desconocida en la mayoría de los casos. Aunque existen ciertas circunstancias que se asocian al parto pretérmino o el bajo peso al nacimiento (BPN): un bajo nivel socioeconómico, ser mujer afroamericana (el parto antes de las 32 semanas de gestación es casi tres veces superior que en las mujeres caucásicas), edad materna menor de 16 años o mayor de 35 años, actividad materna (periodos prolongados de bipedestación o esfuerzo físico importante), enfermedad materna aguda o crónica, partos múltiples, mal resultado de un parto previo, factores obstétricos, problemas fetales y lo menos frecuente un parto prematuro inadvertido debido a una estimación incorrecta de la EG<sup>1-2</sup>. Uno de los factores más importantes es haber tenido un parto prematuro con anterioridad<sup>3</sup>.

Los niños prematuros tienen diversos problemas debido a la inmadurez de los sistemas orgánicos. Entre ellos se encuentran: problemas respiratorios (depresión perinatal, síndrome de distress respiratorio, apnea, displasia broncopulmonar), neurológicos (hemorragias intracraneales, lesión de la sustancia blanca periventricular), cardiovasculares (persistencia del conducto arterioso), alteraciones hematológicas (anemia, hiperbilirrubinemia), nutrición, gastrointestinales (enterocolitis necrotizante), metabólicos (especialmente del metabolismo de la glucosa y del calcio), renales (baja tasa de filtración glomerular, incapacidad para manejar las cargas del agua, solutos y ácidos), regulación de la temperatura, inmunológicos (déficit de la respuesta tanto humoral como células, tienen mayor riesgo de infección) y oftalmológicos (inmadurez retiniana)<sup>2</sup>. De entre todas las alteraciones que pueden aparecer en los niños MBPN las alteraciones endocrinas son de las más frecuentes y dentro de estas, las alteraciones del



en el metabolismo de la glucosa tienen especial importancia por su alta incidencia y por la gravedad que conllevan tanto a corto como a largo plazo.

## **1.2 METABOLISMO DE LA GLUCOSA**

La glucosa es un monosacárido con fórmula molecular  $C_6H_{12}O_6$ . La glucosa, libre o combinada, es el compuesto orgánico más abundante de la naturaleza. Es la fuente primaria de síntesis de energía de las células, mediante su oxidación catabólica, y es el componente principal de polímeros de importancia estructural como la celulosa y de polímeros de almacenamiento energético como el almidón y el glucógeno. Así pues, la glucosa es vital para el organismo pues es el principal sustrato del metabolismo energético, es una fuente de energía inmediata y proporciona 38 mol de adenosina trifosfato (ATP) por mol de glucosa oxidada, mediante la glucólisis (conversión de la glucosa o el glucógeno en piruvato) o la fosforilación oxidativa mitocondrial (conversión del piruvato en dióxido de carbono y agua) o ambas. Su rendimiento energético es de 3,75 kilocalorías por cada gramo. Figura 1. Es posible su almacenamiento en forma de glucógeno, proteínas y grasas.

La obtención de glucosa puede provenir de forma exógena o bien endógena. La dieta es la fuente de glucosa exógena, procedente de la ingestión de polisacáridos, principalmente almidón y disacáridos, tales como la lactosa, maltosa y sacarosa. Dado que el aporte oral de glucosa es intermitente y poco fiable existe también una vía de obtención endógena de glucosa, que puede ser por liberación de depósitos en forma de glucógeno (que se encuentran principalmente en el hígado y en segundo lugar en el músculo) o bien por la obtención a partir de otros sustratos.

El cuerpo humano consigue mantener la homeostasis de la glucosa gracias a la intervención de sistemas hormonales y enzimáticos mediante las siguientes vías, gluconeogénesis, glucogenólisis, glucogenogénesis y glucólisis.<sup>6-7</sup>

Gluconeogénesis: es la ruta metabólica por la que se sintetiza glucosa a partir de precursores que no son carbohidratos, principalmente el lactato (formado en músculo), el glicerol (que proviene de la degradación de triglicéridos) y casi todos los aminoácidos

(de la dieta o la degradación de proteínas en el músculo), a excepción de leucina y lisina. El aminoácido más importante es esta vía es la alanina. Es una ruta muy importante para mantener la glucemia en los periodos de ayuno, pero este proceso requiere tiempo para activarse.

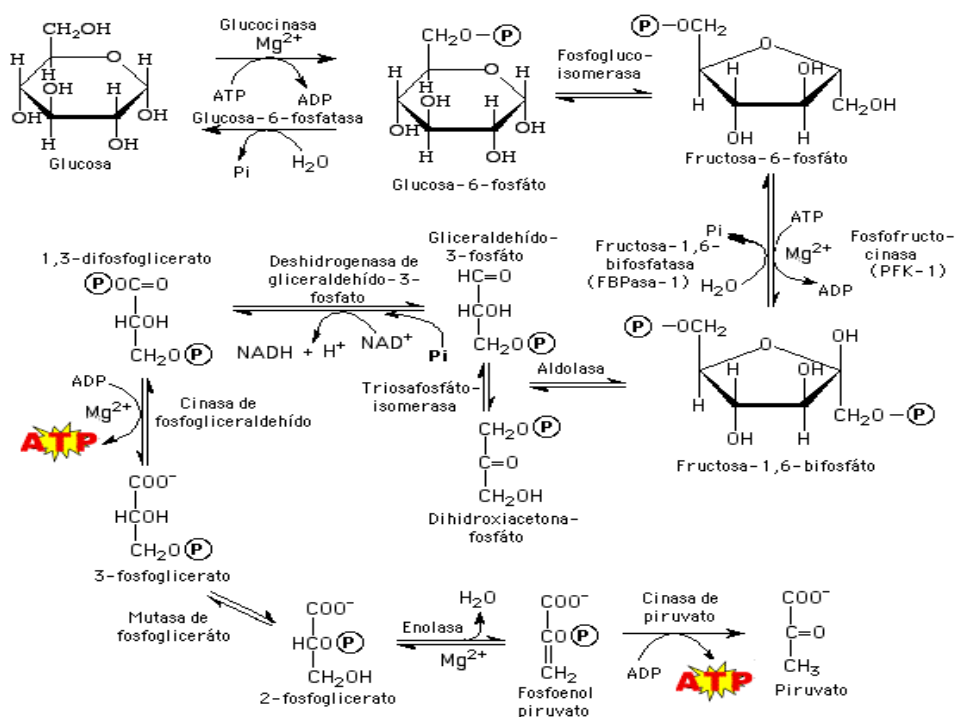
**Glucogenólisis:** la glucosa se almacena en el cuerpo en forma de glucógeno, de esta forma a través de esta ruta metabólica se obtiene glucosa a partir del glucógeno que se almacena a nivel hepático. La descomposición del glucógeno hepático determina una rápida liberación de glucosa, lo que mantiene una concentración constante de glucosa en sangre. La segunda fuente importante de almacenamiento de glucosa es el glucógeno del músculo esquelético. Estos depósitos proporcionan glucosa para la actividad muscular durante el ejercicio.

**Glucogenogénesis:** es la vía metabólica que se encarga de la síntesis de glucógeno a partir de la glucosa y que se realiza mediante la acción de la enzima glucógeno-sintasa. Esta es la manera en la que el cuerpo obtiene glucosa endógena sintetizando glucosa de novo.

**Glucólisis:** es la ruta de degradación de la glucosa mediante la oxidación. Mediante esta vía, la glucosa se convierte principalmente en piruvato (glucólisis aerobia), que podrá entrar en el ciclo de Krebs que tiene lugar en la mitocondria. Es por tanto una vía de obtención de energía, que consigue hasta 38 moléculas de trifosfato de adenosina (ATP) de cada molécula de glucosa.

Existen otros monosacáridos que también aportan energía para el metabolismo celular, son la galactosa y la fructosa, pero su papel es menos importante que el de la glucosa. La galactosa procede de la lactosa (galactosa + glucosa) que se encuentra en la leche y sus derivados y constituye una importante fuente de energía en los lactantes, aunque primero se metaboliza a glucosa. La galactosa (sintetizada exógena o endógenamente a partir de la glucosa) también es un componente importante de ciertos glucolípidos, glucoproteínas y glucosaminoglucanos. La fructosa se puede obtener de dos fuentes dietéticas, una es la sacarosa (fructosa+ glucosa, sorbitol) y la otra es la propia fructosa presente en frutas, verduras y miel<sup>6</sup>.

Figura 1. Metabolismo de la Glucosa



La glucosa es el principal sustrato energético del cerebro y eso justifica prácticamente el consumo total de oxígeno del cerebro. De ahí la importancia de mantener unos aportes adecuados o sistemas de almacén y obtención de la misma. La captación de glucosa por el cerebro se produce a través de una proteína transportadora de glucosa o de moléculas que no están reguladas por la insulina. El transporte cerebral de glucosa es un proceso de difusión facilitada mediado por un transportador que es independiente de la glucemia. Para mantener la glucemia e impedir que disminuya a valores que alteren la función cerebral se ha desarrollado un elaborado sistema regulador.<sup>7</sup>

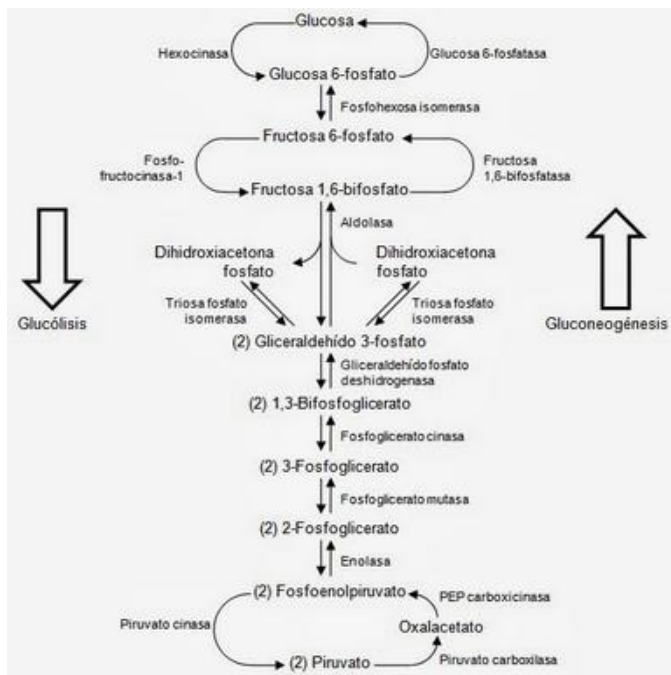
Esta regulación se basa en dos sistemas, uno el sistema nervioso autónomo y el otro hormonal que actúan conjuntamente para regular los niveles de glucosa (insulina y hormonas contrarreguladoras: glucagón, hormona de crecimiento, cortisol y catecolaminas). La insulina es una hormona secretada por el páncreas dentro de cuyas múltiples funciones se encuentran las de estimular la glucogenogénesis e inhibir la glucogenólisis. Mientras que las llamadas hormonas contrarreguladoras ante una

situación de hipoglucemia activan la glucogenólisis. Lo primero que ocurriría ante una hipoglucemia, sería una supresión de la insulinemia, posteriormente le sigue un pico secretorio rápido de glucagón y si éste no es suficiente para normalizar la glucemia se produce una secreción de epinefrina. Detrás de esta escala jerárquica antihipoglucemiante, se encuentra la hormona de crecimiento (GH) y el cortisol, que actuarían en hipoglucemias prolongadas. La secreción de GH y cortisol no es imprescindible para la recuperación de la hipoglucemia brusca provocada por la insulina. De hecho, si existe un déficit de glucagón y epinefrina en presencia de insulina se produce una hipoglucemia aunque la GH y el cortisol sean normales, lo que indica un escalón bajo de estas dos últimas hormonas en la cascada jerárquica contrarreguladora de la hipoglucemia<sup>7</sup>.

Uno de los mayores desafíos que se encuentran los niños menores de 1500 gramos al nacer, es la transición posnatal de la total dependencia de los aportes de glucosa maternos por la vena umbilical a la completa independencia de la homeostasis de la glucosa tras el cese de aportes por el cordón umbilical. El recién nacido se enfrenta a una nueva situación que se caracteriza por el suministro intermitente de glucosa exógena, con los consiguientes periodos de ayuno entre comidas. En estos niños se garantiza el estado de normoglucemia por los aportes endógenos de glucosa que se consiguen gracias a los depósitos corporales. La demanda energética del recién nacido es tres o cuatro veces mayor que la de un adulto, debido a las altas necesidades del cerebro, comparando el tamaño de la cabeza que tiene con respecto al cuerpo, así esta relación entre cerebro y cuerpo es bastante mayor que la de un adulto y por tanto lo son sus requerimientos.

El cese abrupto de obtención de glucosa tras el nacimiento se sigue de una caída de la glucemia, hasta que una o dos horas después la glucogenólisis y la gluconeogénesis se activan en respuesta al aumento de glucagón, cortisol y catecolaminas en sangre. En los siguientes días se irá estableciendo una alimentación regular mientras continua la maduración hepática de la gluconeogénesis (Figura 2).

Figura 2. Regulación de la glucólisis



En los recién nacidos los trastornos en la homeostasis de la glucosa, tanto hipoglucemia como hiperglucemia, son bastante frecuentes, en especial la hipoglucemia. La hipoglucemia representa una alteración en una o varias de las complejas interacciones que normalmente integran la homeostasis de la glucosa durante la alimentación y el ayuno. Este proceso resulta realmente importante en los neonatos, en los que, como se ha dicho anteriormente, existe una brusca transición desde la vida intrauterina, caracterizada por la dependencia del transporte transplacentario de glucosa, a la extrauterina, determinada por la capacidad autónoma para mantener la euglucemia. Este problema se acrecienta en los recién nacidos menores de 1500 gramos debido a que la prematuridad o la insuficiencia placentaria limitan los depósitos de nutrientes en los tejidos y a que las anomalías genéticas de las enzimas u hormonas pueden ser evidentes, lo que hace que la hipoglucemia sea frecuente en el periodo neonatal.<sup>8-9</sup>

### **1.3 HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA EN EL RECIEN NACIDO**

La homeostasis de la glucosa es una propiedad que consiste en la capacidad del organismo para mantener una condición interna estable de la glucemia, compensando los cambios mediante la activación de una red de sistemas de control realimentados que constituyen los mecanismos de autorregulación. En este equilibrio dinámico intervienen las rutas metabólicas previamente mencionadas (gluconeogénesis, glucolisis, glucogenogénesis y glucogenólisis,) y las hormonas reguladoras, entre ellas la insulina y las contra reguladoras glucagón, adrenalina, glucocorticoides y la hormona de crecimiento<sup>7</sup>.

Los fetos a las 13 semanas de gestación ya producen insulina y a partir de la semana 20 el páncreas del feto es capaz de responder a las necesidades de glucosa. La acción de la insulina está modulada por los glucocorticoides que inducen la expresión de factores de transcripción. Estos factores regulan la expresión de enzimas relacionadas con el glucógeno y la síntesis de lípidos. Sin embargo, la insulina está inactiva hasta el segundo trimestre cuando se inicia la acción de los glucocorticoides. Esto explica por qué los almacenes de glucógeno no aparecen hasta la semana 27 de gestación.

La síntesis de glucógeno se inicia en el segundo trimestre de la gestación y aumenta despacio y progresivamente hasta la semana 36. Aunque la mayoría de las enzimas de la gluconeogénesis tienen una actividad significativa en el hígado del feto, están inhibidas por la presencia de altas concentraciones de insulina. La insulina realiza la síntesis de ácidos grasos en el hígado. Los triglicéridos, los ácidos grasos y el glicerol pasan la placenta en el tercer trimestre del embarazo, así al nacimiento el contenido de grasa en el neonato es del 16% <sup>9</sup>.

La glucosa aporta al feto aproximadamente el 60-70% de sus necesidades energéticas. En condiciones no estresantes, la glucosa fetal procede totalmente de la madre a través de la circulación placentaria por difusión placentaria facilitada. Por tanto, la concentración de glucosa fetal suele reflejar la materna, aunque es ligeramente más baja. La concentración de glucosa en la vena umbilical al nacimiento es aproximadamente el 60-80% de la concentración materna venosa. La liberación de catecolaminas, que ocurre en las situaciones de estrés fetal, como la hipoxia, movilizan

la glucosa y los ácidos grasos libres (AGL) fetales mediante mecanismos  $\beta$  adrenérgicos, lo que refleja la actividad  $\beta$  adrenérgica en el hígado y el tejido adiposo fetales. Las catecolaminas inhiben también la insulina fetal y estimulan la liberación de glucagón.

En las primeras dos horas de vida existe un descenso de la glucemia, incluso hasta pueden presentar cifras de 30 mg/dl una o dos horas tras el nacimiento que normalmente vuelve a elevarse a las 2-3 horas. Parece que esta hipoglucemia podría ser transitoria y una adaptación a la vida postnatal, por lo que probablemente no habría que tomar medidas extraordinarias, excepto en el 10% de los neonatos en los que se estima que no pueden mantener la concentración de glucosa en plasma por encima del 30 mg/dl (1,7 mmol/L) si su primer alimento se retrasa más allá de las 3-6 horas tras el nacimiento <sup>10-16</sup>. La gran mayoría de los estudios así definen esta situación, excepto en un trabajo retrospectivo realizado en Arkansas en el que se valoró a niños nacidos entre las 23 y 42 semanas de gestación que presentaron hipoglucemias neonatales transitorias a los 10 años con un examen de literatura y otro de matemáticas y los resultados fueron peores en el grupo que presentó hipoglucemias en el periodo neonatal <sup>16</sup>. Esta adaptación está asociada a la liberación de glucosa hepática a un ritmo de 4-6 mg/kg/min, que es la producción de glucosa por parte del hígado que se ha estimado en niños a término <sup>9-11</sup>.

La interrupción brusca de la transferencia de glucosa materna al feto en el momento del parto impone una necesidad inmediata de movilizar la glucosa endógena, sobretudo en los recién nacidos con un peso inferior a 1500 gramos, pues estos no suelen ser maduros como para poder lactar y en ocasiones están enfermos por lo que no pueden obtener alimento suficiente para mantener la glucemia. Así, se debe activar tras el nacimiento la glucogenólisis y la gluconeogénesis, pero los almacenes de glucógeno se agotan a las 8-12 horas del nacimiento. Después los niveles de glucosa en plasma se mantienen por la síntesis de láctico, glicerol y aminoácidos <sup>12,17</sup>. Aunque la fuente energética más importante en el recién nacido es la glucosa, también tienen capacidad de oxidar ácidos grasos, lactato y posiblemente aminoácidos. Parece que presentan durante los primeros días de vida niveles bajos de cuerpos cetónicos y de ácidos grasos que no serían suficientes como fuente energética en caso de hipoglucemia. Esta situación se explica porque existe una supresión incompleta de la secreción de insulina secundaria a que la expresión del transportador de pirúvico y láctico de las células beta y

de láctico deshidrogenasa se expresan de forma diferente variando en función del momento de maduración de los islotes pancreáticos y se continuaría secretando insulina a pesar de presentar un umbral bajo de glucosa; por lo que no aumentarían de forma suficiente estos dos sustratos en sangre <sup>15</sup>.

Tres acontecimientos relacionados facilitan la transición del metabolismo del neonato del útero materno a la vida postnatal <sup>9</sup>: cambios en las hormonas, cambios en la actividad de las enzimas esenciales y cambios en sus receptores. Respecto al primero de los cambios referido, el hormonal, al cabo de unos minutos a horas del nacimiento tiene lugar un aumento brusco de la concentración de glucagón, de 3 a 5 veces con respecto a su valor previo. Este aumento inicial en plasma de glucagón produce la rápida caída del glucógeno activando la glucógeno fosforilasa. Generalmente, la concentración de insulina disminuye inicialmente y permanece dentro del intervalo basal durante varios días sin mostrar la respuesta rápida habitual a los estímulos fisiológicos tales como la glucosa. También es característica la presencia de un incremento llamativo de la secreción espontánea de catecolaminas. La adrenalina también puede aumentar la secreción de hormona de crecimiento por mecanismos  $\alpha$  adrenérgicos; la concentración de esta hormona se encuentra por tanto elevada al nacer<sup>13</sup>. Actuando conjuntamente, estos cambios hormonales al nacimiento movilizan la glucosa a través de la glucogenolisis y la gluconeogénesis, activan la lipólisis y promueven la cetogénesis. Como resultado de estos procesos, la glucemia se estabiliza tras este descenso transitorio que en caso de no establecerse unos adecuados aportes exógenos puede llevar a que los depósitos hepáticos de glucógeno se vacíen rápidamente a las pocas horas de nacer <sup>9,13</sup>. La activación hormonal se resume en un mantenimiento de la glucosa en sangre gracias al consumo del glucógeno hepático (glucogenolisis) tras el aumento en plasma de adrenalina y glucagón y la disminución de los niveles de insulina, todo secundario a la respuesta del páncreas endocrino que favorece la secreción de estas hormonas para el mantenimiento de la concentración de glucosa

El segundo cambio que tiene lugar en el organismo para paliar la interrupción del paso de glucosa transplacentaria y mantener la euglucemia es relativo a la actividad de las enzimas esenciales de las rutas metabólicas de la glucosa <sup>9,13</sup>. Las enzimas esenciales que intervienen en la síntesis de glucosa sufren notables cambios en el



periodo perinatal. De forma fisiológica el organismo activa la biosíntesis de glucosa a partir de lactato, glicerol y aminoácidos. Los dos mayores sustratos de la gluconeogénesis son la suma de la alanina resultante de la ruptura proteica y el glicerol de la ruptura de triglicéridos. El principal aminoácido gluconeogénico es la alanina, representando aproximadamente el 10% del recambio de glucosa en el recién nacido durante las primeras horas de vida. La glucosa se reserva parcialmente para su utilización en el cerebro, mientras los AGL y los cuerpos cetónicos proporcionan fuentes alternativas de energía para los músculos. Para el inicio de la gluconeogénesis se precisan ciertas enzimas que permitan el desarrollo de esta actividad, la más importante es la carboquinasa fosfoenolpiruvato citosolica (PEPCK). Esta puesta en marcha no es inmediata tras el nacimiento debido a la baja actividad de la PEPCK, siendo ésta la enzima limitante de esta ruta metabólica. El gen de esta enzima y su actividad metabólica aumentan después del nacimiento en respuesta al descenso de la ratio insulina/glucagón, el glucagón y las catecolaminas aumentan en respuesta al incremento de AMPc intracelular. Así aunque la síntesis del ARNm de PEPCK comienza tras el nacimiento, la vía de la gluconeogénesis no se inicia hasta las dos horas y alcanza su pico máximo a las 12 horas <sup>9</sup>. También existen otras enzimas que tienen un papel esencial en estas rutas metabólicas así como son la acetil coenzima A (CoA) y la forma reducida del dinucleótido de nicotinamida-adenina (NADH) procedente de la oxidación hepática de los ácidos grasos, que son necesarias para llevar a cabo la gluconeogénesis.

9

En resumen respecto al cambio hormonal y enzimático que ocurre en el neonato es que se evidencia una rápida disminución de la actividad de la glucógeno sintetasa y un rápido aumento de la glucógeno fosforilasa. A la vez que la cantidad de enzima limitante de la gluconeogénesis, la fosfoenol-piruvato carboxilasa, se eleva notablemente siendo activada en parte por el aumento de glucagón y la disminución de insulina. Así se consiguen hacer efectivos tras el nacimiento una serie de cambios: la movilización de glucosa y ácidos grasos desde los almacenes de glucógeno y triglicéridos para el mantenimiento de una glucemia adecuada.

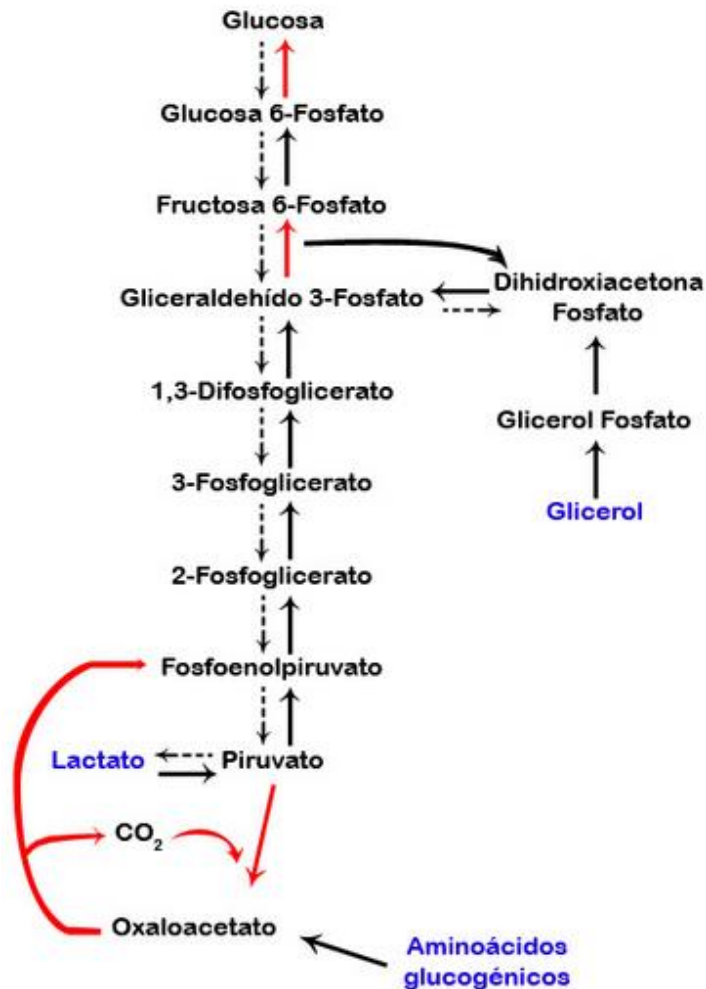
Hasta el momento se ha hecho referencia al sustrato energético necesario para el mantenimiento de la homeostasis de la glucemia pero también se necesita que la glucosa sea transportada al lugar donde debe ejercer su acción. Así, el tercer cambio adaptativo que ocurre se refiere a los relativos a los transportadores de la glucosa al interior de la

célula. Los transportadores de glucosa se denominan GLUT, hay 7 isoformas de GLUT con diferente afinidad y distribución en el organismo y cuya distribución también depende de la maduración. Utilizan el gradiente de difusión de glucosa a través de la membrana plasmática. Los GLUT 1 se expresan en el cerebro y eritrocitos. Los GLUT 2 son transportadores de baja afinidad que se expresan en las células beta del páncreas, en la membrana del hepatocito y riñón, permitiendo el paso bidireccional del transporte de glucosa. Los GLUT 3 tienen una alta afinidad por la glucosa, se expresan en el cerebro cuando los requerimientos energéticos son muy altos <sup>18-20</sup>. Los GLUT 4 están en el corazón, músculo esquelético y tejido adiposo. La insulina actúa estimulando al GLUT4 desde almacenes de vesículas intracelulares a la membrana plasmática. En la vida fetal y neonatal predominan los GLUT1 en todos los tejidos, esto permite una apropiada respuesta a los altos requerimientos metabólicos del crecimiento y desarrollo. A su vez existe una disminución de la expresión de GLUT-2 en los prematuros lo que limita la sensibilidad y la falta de respuesta del hepatocito al aumento de las concentraciones de glucosa e insulina durante la hiperglucemia. También los prematuros tienen pocos GLUT4 comparados 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 el músculo esquelético y cardíaco. Por lo tanto, ante moderados incrementos en la concentración de insulina 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. Los transportadores GLUT1 van progresivamente disminuyendo hasta aparecer cada isoforma de transportador en su tejido correspondiente y así predominar cada tipo en la localización anteriormente descrita<sup>9, 21</sup>.

A pesar de los mecanismos mencionados, regulación hormonal, activación enzimática y la disponibilidad de transportadores de glucosa puede que estos no sean suficientes y que existan hipoglucemias neonatales. En caso de que el neonato no tenga el glucógeno suficiente y tampoco la alimentación le provea de glucosa suficiente se activarán fuentes alternativas de glucosa <sup>11-12</sup>. Llegado este punto se activa la obtención de energía a través de rutas alternativas que utilizan otros sustratos como son el ácido láctico y pirúvico en un intento de compensar la falta de depósitos (Figura 3). Sin embargo, el flujo de ácido láctico es bajo durante los periodos de hipoglucemia, esto se

explica porque se ha visto que tanto en niños como en adultos el láctico no es capaz de sustituir a la glucosa como fuente energética para el cerebro <sup>9-10</sup>.

Figura 3. Rutas alternativas de obtención de energía.



Los aminoácidos tienen un papel destacado en la obtención de energía. Durante la gestación, la placenta aporta de forma activa aminoácidos de los cuales aproximadamente la mitad se oxidan para obtener energía. En el tercer trimestre del embarazo se utilizan unos 6,25 mg/kg/día de aminoácidos, disminuyendo de forma progresiva hasta el final llegando a un uso que está en torno a 3,6-4,8 g/Kg/día. Los recién nacidos con un peso < 1250 gramos parece que siguen precisando esas altas necesidades de proteínas para obtener energía, pero casi nunca reciben las cantidades mencionadas tras su nacimiento. El principal aminoácido en esta vía es la alanina, la

cual entra en la vía de la gluconeogénesis a nivel del pirúvico. Dada la importancia de este aminoácido lo esperable sería que su concentración fuese mayor, pero se ha visto que no es así, que incluso es más baja y además se ha demostrado que la administración de alanina exógena no estimula la gluconeogénesis a pesar de aumentar los niveles en sangre <sup>9</sup>( Figura 3).

La cetogénesis es una ruta alternativa de obtención de energía a partir de la hidrólisis de ácidos grasos para conseguir glicerol y transformarlo en glucosa, el glicerol entra en la vía de la gluconeogénesis a nivel del paso de la triosa fosfato. Esta vía se encuentra limitada en los pretérmino siendo las reservas de AGL tan sólo del 2% del total de su peso corporal y además los niveles de cuerpos cetónicos en sangre son menores que en otras edades. <sup>23-24</sup>. Esto parece ser debido a una combinación entre fallo de lipólisis y cetogénesis. Sin embargo, sí que existe una relación positiva entre las concentraciones de cuerpos cetónicos y el volumen de nutrición enteral, probablemente debido a que la alimentación induce las enzimas cetogénicas <sup>9</sup>. Los niños alimentados con lactancia materna tienen niveles más elevados de cuerpos cetónicos en sangre que los que reciben fórmulas artificiales. El resto del glicerol lo obtienen gracias al aporte parenteral <sup>24</sup>.

A pesar de los cambios que se producen en el organismo en el intento de solventar la situación de predisposición a presentar una hipoglucemia puede que estos no sean suficientes y existan hipoglucemias neonatales.

#### **1.4 CARACTERÍSTICAS PROPIAS DEL PREMATURO:**

Los recién nacidos prematuros son un grupo de pacientes con características propias que los hacen diferentes del resto. Las rutas metabólicas son las mismas que en otros grupos de edad, aunque con ciertas peculiaridades que los hacen más sensibles e indefensos para afrontar las necesidades energéticas del cuerpo en determinadas circunstancias. Todos los mecanismos expuestos con anterioridad se pueden extrapolar a esta población, añadiendo además ciertas peculiaridades relativas a su prematuridad y a su bajo peso al nacimiento.

Su innata inmadurez les lleva a someterse a procedimientos que hacen variables los aportes exógenos de glucosa y otros nutrientes. Habitualmente los primeros días de vida reciben nutrición parenteral y en ocasiones los aportes enterales pueden retrasarse incluso días. Las pautas de nutrición parenteral han cambiado mucho en los últimos años, previamente la tendencia consistía en aumentar los aportes de forma lenta y progresiva partiendo de dosis bajas de hidratos de carbono y particularmente bajas de proteínas y lípidos. Sin embargo, esta forma de actuar ha sufrido un gran cambio, actualmente se administran desde el principio mayores cantidades de lípidos, proteínas e hidratos de carbono <sup>25-26</sup>. Junto a la mayor agresividad en la introducción de la nutrición parenteral se ha priorizado también el inicio precoz de la nutrición enteral trófica siendo el objetivo comenzar en las primeras 24 horas de vida y utilizando en la medida de lo posible lactancia materna.

Como consecuencia de la inmadurez previamente mencionada y a pesar del control exhaustivo que se lleva a cabo en las unidades de cuidados intensivos neonatales estos niños reciben múltiples terapias que afectan al perfil glucémico. Ejemplo de ello son su mayor susceptibilidad a infecciones que hace que habitualmente reciban varios ciclos de antibióticos. Estos se administran diluidos en suero, que bien puede ser fisiológico, glucosado o glucosalino, suponiendo un aporte extra de líquidos, iones, sales minerales y glucosa y además de un gran volumen que no siempre es valorado por el clínico cuando existen alteraciones glucémicas.

La inmadurez de sus órganos, enzimas y rutas metabólicas, la variabilidad en los aportes, la patología asociada que presentan y el escaso depósito de glucógeno justifican la frecuencia y gravedad de las hipoglucemias en esta población <sup>9,13,18,20</sup>. Al mismo tiempo la presentación de hiperglucemias en estos niños es un hecho habitual, es un problema común en los recién nacidos de bajo peso al nacimiento, probablemente secundario a una insuficiente madurez del páncreas y una insuficiente sensibilidad del hígado. Como consecuencia de este funcionamiento particular del páncreas y de cierta resistencia a la insulina estos niños continúan segregando glucosa a pesar del estado de hiperglucemia.

En relación a la hiperglucemia, la causa más frecuente particularmente en RNMBP es la excesiva administración de glucosa intravenosa <sup>25</sup>. Pero existen otras causas que favorecen la aparición de las mismas, como son el estrés secundario a sepsis, enterocolitis necrotizante o cirugía. De hecho con frecuencia se sospecha el inicio de

una sepsis o enterocolitis necrotizante por la presencia de hiperglucemias <sup>25</sup>. También son bastante frecuentes en las infecciones fúngicas, más que en las bacterianas <sup>27</sup>. Ciertas medicaciones como dosis altas de corticoides, drogas vasoactivas y teofilina tienen como efecto secundario un aumento de glucosa en sangre <sup>28</sup>. Además la presencia de hiperglucemia se ha asociado al desarrollo de hemorragias intraventriculares.

La disregulación glucémica es una realidad esperable dadas las situaciones previamente descritas junto con la inmadurez en los sistemas que regulan la homeostasis de la glucosa. Así, la inmadurez hepática y pancreática, los aportes exógenos de glucosa, el aumento de las catecolaminas, el estrés, el consumo de fármacos (drogas inotrópicas, xantinas, corticoides), los escasos aportes enterales (conduce a la secreción de insulina), etc producen junto con la resistencia a la insulina la hiperglucemia neonatal <sup>9,26</sup>. La insulina es una hormona clave en la regulación de la glucemia, tal y como se ha mencionado previamente.

El neonato prematuro responde a la hiperglucemia mediante la secreción de péptidos de proinsulina, que se identificaron como "insulina" <sup>9,29</sup>. El páncreas fetal produce insulina desde la semana 20 de edad gestacional, sin embargo las vías bioquímicas para la actuación de la insulina no están activas hasta el 2º trimestre de la gestación pues precisan la mediación del cortisol. Conforme la gestación progresa a lo largo del tercer trimestre, la relación entre la insulina y el receptor de la insulina promueven la captación de glucosa por el hígado y el músculo dando lugar a la síntesis de glucógeno y a la disminución de la degradación del mismo. Los resultados del almacén de glucógeno suponen aproximadamente un 10% de la masa corporal al final de la gestación <sup>29</sup>.

En estos niños existe cierta resistencia a la insulina que se ve agravada por el estrés. Dado que la insulina controla el estado energético del músculo, esta resistencia influye negativamente en la dinámica pulmonar y en la dependencia de la ventilación mecánica. Los mediadores más importantes relacionados con el estrés y la resistencia a la insulina son las citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral, interleukina 1 y 6). Además el estado proinflamatorio se perpetúa porque suelen tener insuficiencia adrenal que se suma a la situación de enfermedad e inmadurez que normalmente presentan estos pacientes. Parece que el factor de necrosis tumoral tiene un papel clave

en la resistencia a la insulina, actúa alterando la conformación de la molécula del receptor de la insulina, permitiendo la fosforilación de los residuos de serina / treonina que normalmente no están fosforilados favoreciendo así la resistencia a la actuación de la insulina <sup>30-31</sup>.

El cortisol y la hormona de crecimiento (GH) son hormonas contrarreguladoras que aumentan en sangre las concentraciones de glucosa reduciendo el depósito en los hepatocitos, tejido adiposo y muscular a la vez que estimulan la lipólisis y la gluconeogénesis. El efecto de la GH es un aumento de la gluconeogénesis, de la secreción de insulina y la resistencia a la insulina. <sup>32</sup>

Tradicionalmente se ha dicho que estos niños son resistentes a la actuación de la GH porque la densidad de sus receptores era realmente baja, sin embargo se ha visto que los recién nacidos con déficit de GH o de sus receptores son realmente pocos y que los receptores de la GH son funcionales. Estudios realizados en fetos de ovejas demuestran que la administración de GH disminuye la utilización de glucosa y los niveles de urea <sup>32</sup>. También se ha visto que la administración de corticoides prenatales en estos animales aumenta la expresión de los receptores de GH y la actividad de esta hormona, por lo que se especula que pueda ocurrir lo mismo en seres humanos <sup>32</sup>. Este punto adquiere relevancia en los pacientes que aquí se están estudiando pues son tratados prenatalmente con glucocorticoides para estimular su maduración previa al parto, concurriendo por tanto en un aumento de GH que podría condicionar una resistencia a la insulina.

En la regulación de la GH interviene el factor de crecimiento de la insulina (IGF I), entre ambas existe una relación de feed back negativa. Dentro del trabajo NIRTURE<sup>32</sup> realizado para ver el impacto del uso de insulina en neonatos, se ha estudiado la relación entre insulina e IGF I y las consecuencias en recién nacidos de bajo peso al nacimiento. Se vio que a pesar de la infusión de insulina en los pacientes con glucemias mayores de 180 mg/dl (10 mmol/L) los valores de IGF I en la primera semana no aumentaban pero que entre el día 7 de vida y el 28 sí que aumentaban, y a su vez que los pacientes que tenían niveles mayores de IGF I tenían menor riesgo de desarrollo de ROP (retinopatía del prematuro), NEC (enterocolitis necrotizante), displasia broncopulmonar (DBP) y mejor perfil de peso y talla<sup>32</sup>. Así se postula que la hiperglucemia lleva a tener menores niveles de IGF I pudiendo repercutir negativamente

en el desarrollo del niño a diferentes niveles como es ocular, digestivo, pulmonar y de parámetros corporales y antropométricos <sup>33</sup>. Recientemente se ha publicado un estudio que hace referencia a esta misma hipótesis entre hiperglucemia y crecimiento posnatal, en él se ha visto que la hiperglucemia promueve un estado proinflamatorio por un aumento de radicales libres y de stress oxidativo que suprime el eje hipotálamo hipofisario llevando a una disminución de IGF I y disminuyendo el crecimiento de los niños y de su tejido adiposo. Así, se encuentra que los pacientes con hiperglucemias en el periodo neonatal tienen a los 4 meses de edad un crecimiento menor y unos índices corporales menores que los que no tuvieron alteraciones en la glucemia <sup>33-34</sup>.

Todas estas explicaciones condicionan que el recién nacido prematuro se encuentre en una situación de riesgo, con posibilidad de grandes oscilaciones en el metabolismo hidrocarbonado. Teniendo por tanto un mayor riesgo de hipoglucemias y de hiperglucemias, por lo que es especialmente relevante el estudio y manejo de la homeostasis de la glucosa en estos niños.

## **1.5 HIPOGLUCEMIA:**

### **1.5.1 DEFINICIÓN HIPOGLUCEMIA:**

La definición de hipoglucemia es una cuestión controvertida e importante dada la frecuencia con la que se presenta en el periodo neonatal. En Estados Unidos se estima que alrededor de 550.000 neonatos precisan controles de glucemia por presentar factores de riesgo, de los cuales 12,5 % podrían presentar hipoglucemias <sup>35</sup>. La incidencia de hipoglucemia en recién nacidos es similar en otras poblaciones, así Dalgic y su grupo de trabajo encuentran una frecuencia de hipoglucemia neonatal de 9,18%<sup>36</sup>. En menores de 1500 gramos la cifra puede ascender al 45-50%, y de los extremo bajo peso pueden tener hipoglucemias asintomáticas hasta el 70% durante la primera semana de vida <sup>37-38</sup>. El límite entre normoglucemia e hipoglucemia en el periodo neonatal es diferente al resto de la edad pediátrica y más aún del adulto. En la literatura hay trabajos en los que se ha visto que las concentraciones neonatales descienden hasta 30 mg/dl una o dos horas tras el nacimiento y aumentan



posteriormente estando por encima de 45 mg/dl <sup>11-14</sup>. Parece que esta hipoglucemia podría ser transitoria y una adaptación a la vida postnatal, siendo sólo el 10% de los neonatos los que precisarían medidas extraordinarias en caso de no iniciar una adecuados aportes de glucosa en las primeras horas tras el nacimiento <sup>15,44</sup>. En el otro 90% de los casos no habría que dar aportes extra de glucosa, esta adaptación está relacionada con la liberación de glucosa hepática a un ritmo de 4-6 mg/Kg/min <sup>10</sup> que es la producción de glucosa por parte del hígado que se ha estimado en niños a término <sup>9</sup>. Esta glucosa hepática obtenida de la glucogenólisis y gluconeogénesis es la única fuente de glucosa hasta que la lactancia del recién nacido se establece.

Entonces, si cifras de 45 mg/dl e incluso tras el parto de 30 mg/dl son bien toleradas en la mayoría de los neonatos y además tampoco está claro a partir de qué valores los niños tienen repercusión en su desarrollo, se plantea la cuestión de cuál es la cifra que define el límite entre normoglucemia e hipoglucemia. Parece coherente definir la hipoglucemia neonatal como la concentración de glucosa a partir de la cual se debería comenzar a actuar para evitar una importante morbilidad, especialmente las secuelas neurológicas, pero surge la pregunta de cuál es esa cifra <sup>35</sup>.

Con el objetivo de esclarecer esta cuestión en los últimos años han aparecido diversas teorías y definiciones que han ido cambiando en función de la evidencia hallada en los estudios y la experiencia en el reciente campo de la neonatología. Entre los años 1925 y 1960 se utilizó la situación clínica del paciente para definir hipoglucemia. Durante la misma existen 4 fases que se activan en el organismo: 1ª se pone en marcha una vía alternativa para obtener energía. 2º las vías alternativas se agotan pero aún no hay sintomatología. 3º aparecen síntomas pero la situación es reversible con tratamiento. 4º Se instaura un daño <sup>33</sup>. Así, lo que definía la hipoglucemia era la presencia de síntomas: temblor, sudoración, letargia, convulsiones y coma. La glucemia a la que se iniciaban las convulsiones determinaban las cifras de hipoglucemia preocupantes, así durante años se ha establecido el límite entre normoglucemia e hipoglucemia en 30 mg/dl, porque parece que cifras menores de esa conllevan mayor riesgo de convulsiones<sup>39</sup>. Sin embargo, esta clínica puede confundirse con otras situaciones en las que aparece la misma sintomatología, como ocurre en la asfisia perinatal, sepsis y otras alteraciones metabólicas.

Basándose en la clínica, hay una serie de síntomas que han sido los que clásicamente han ayudado a detectar hipoglucemias. Esta es la triada de Whipple<sup>8</sup>, para

diagnosticarla deben de cumplirse tres criterios: 1) manifestaciones típicas, 2) cifras bajas de glucemia que coincidan con la clínica y detectadas por métodos fiables y 3) la clínica debe ceder en los minutos u horas siguientes al restablecimiento de la glucemia. Esta triada clásicamente se ha utilizado en niños y adultos, pero presenta un problema en recién nacidos, y es que existen una serie de pacientes que podrían quedar sin diagnosticar. Hay neonatos que presentan hipoglucemias, pero permanecen asintomáticos, los cuales podrían presentar una morbilidad que no sea perceptible por el clínico. Y sin embargo, puede haber pacientes que no tengan manifestaciones clínicas pero si una hipoglucemia y otros en los que la clínica sea debida a otro proceso<sup>8</sup>. A la hora de definir el concepto de hipoglucemia surge el problema, pues poner límite entre la glucemia normal y la patológica es complicado ya que no hay aún un punto de referencia que sea válido para todos los pacientes <sup>11</sup>.

Dado que la definición no está clara existen 4 tendencias que tratan de definir la hipoglucemia, 1. Definir la misma en función de la clínica. 2 en función de determinadas cifras 3. En función de cambios metabólicos y de la respuesta endocrina y 4. Basado en la evolución neurológica. Aunque realmente ninguna es exacta.

A lo largo de los años diversos grupos científicos han tratado de definir la cifra de glucosa a partir de la cual se considera hipoglucemia. Así esta definición ha variado ampliamente a lo largo del tiempo, Hartmann y Jaudon en el año 1937 <sup>40</sup>, la clasificaron basándose en 286 neonatos y niños que presentaron clínica por bajas concentraciones de glucosa. Estos autores definen la severidad de la hipoglucemia como:

- Leve: 2,2 -2,8 mmol/L (40-50mg/dl)
- Moderada: 1,1 – 2,2 (20-40 mg/dl)
- Grave: < 1,1 mmol/L (<20 mg/dl) <sup>40</sup>

La mayoría de los estudios toman como referencia 2,6 mmol/L (47 mg/dl) basándose en un estudio de Lucas et al, realizado en 661 niños < 1850 gramos y su desarrollo neurológico posterior<sup>41-43</sup>. Este trabajo se considera un referente en la materia, en el mismo se describe un peor desarrollo neurológico en niños con cifras de glucemia < 2,6 mmol/L, aumentando al doble el riesgo neurológico si además los episodios de hipoglucemia se repetían durante 3 días seguidos y si ocurría durante 5 días el riesgo aumentaba al triple. Sin embargo, este peor desarrollo neurológico no se confirmó en un estudio llevado a cabo en 781 niños menores 32 semanas de gestación,

en los que se determinó la glucemia durante los primeros diez días de vida y no se encontró que a los dos años tuvieran secuelas neurológicas asociadas a hipoglucemias.

Hawdon y col <sup>45</sup>, publica recientemente que la hipoglucemia debe ser un estado repetido de cifras bajas de glucemia mantenidas en el tiempo en un niño con riesgo de no adaptación metabólica y así lo que se propone es un esquema de trabajo en el que se le da a la situación de hipoglucemia una orientación más pragmática. Quedando el concepto de hipoglucemia como:

- Una sola medición  $< 1$  mmol/L (18 mg/dl)
- Glucosa  $< 2$ mmol/L (26 mg/dl) que se repita.
- Una sola medida de glucosa  $< 2,5$  mmol/L (45 mg/dl) en un niño con clínica.

En el año 2000 se hizo un consenso por grupos de expertos para tomar una actitud, en el se acordó que<sup>10,46-47</sup>:

- Pacientes con cifras de glucemia  $< 1$ mmol/L en una sola determinación tiene que recibir tratamiento.
- Si aparecen síntomas más glucemia  $< 2,5$  mmol/L requiere tratamiento.
- si hay riesgo pero no síntomas y la glucemia es  $< 2$ mmol/L se instaura tratamiento.
- Si continúa la glucemia  $< 2$  mmol/L se inicia tratamiento.

Sin embargo, a pesar de este esfuerzo la definición de hipoglucemia sigue siendo controvertida, las diferentes sociedades científicas pediátricas y comités de expertos continúan trabajando en esta materia intentando aclarar la definición de hipoglucemia neonatal. En 2011 la Academia Americana de Pediatría (AAP) adoptó como hipoglucemia los valores de glucosa en sangre  $< 47$  mg/dl (2,6mmol/L), proponiendo un umbral de actuación por debajo de 45 mg/dl (2,5 mmol/L)<sup>17</sup>. Sin embargo la sociedad de endocrinología pediátrica (PES) se inclina por establecer el límite en 55-65 mg/dl basándose en datos neuroendocrinos y metabólicos que demuestran que en las primeras 48 horas existe un hiperinsulinismo transitorio con cuerpos cetónicos bajos y escasos depósitos de glucógeno<sup>14,35,48</sup>. La diferencia entre estas dos sociedades científicas parece estar en que la AAP define hipoglucemia teniendo en cuenta el neurodesarrollo de estos niños y sin embargo la PES se basa en la respuesta fisiopatológica del cuerpo<sup>14</sup>. Es evidente por tanto que no existe una definición universal de hipoglucemia neonatal, dado que aún es un tema sin resolver en los últimos

años se ha incorporado un nuevo concepto: la clínica, de esta forma se incluye en la definición la sintomatología del paciente. En esta línea en 2014 Win tin y col <sup>40</sup> propone definir hipoglucemia en recién nacidos asintomáticos a partir de niveles de glucosa < 36 mg/dl (2 mmol/L) y en recién nacidos sintomáticos con menos 45 mg/dl de glucemia (2,5mmol/L). Esta misma forma de actuar es la propuesta por Kalhan en el año 2000 <sup>49</sup>.

En las últimas recomendaciones sobre este tema en el Up to date del año 2016<sup>17</sup> se diferencia entre niños asintomáticos y sintomáticos poniendo puntos de corte diferentes en cada grupo. En asintomáticos propone para definir hipoglucemia en neonatos:

- En las primeras 4 horas tras el nacimiento niveles de glucosa plasmáticos <25 mg/dl (1,4mmol/L)
- Entre las 4 horas y las 24 horas de vida niveles de glucosa plasmáticos < 35 mg/dl (1,9 mmol/L)
- Entre las 24 y las 48 horas de vida niveles de glucosa plasmáticos 50 mg/dl (2,8 mmol/L)
- Más allá de las 48 horas de vida niveles de glucosa plasmáticos > 60 mg/dl (3,3 mmol/L)

Definir hipoglucemia como glucosa en sangre menor de 2,6 mmol/L (<47 mg/dl) es quizás la cifra más aceptada en la mayoría de estudios e hipoglucemia severa < 2 mmol/L (<36 mg/dl). <sup>13- 14, 37, 41-43, 47, 50-51</sup>

Se han realizado bastantes trabajos en los que se ha seguido a niños con cifras bajas de glucosa en sangre durante los primeros días de vida intentando dar luz a la pregunta de a partir de qué cifra los pacientes tienen secuelas neurológicas. Se ha visto que cifras < 47 mg/dl durante los primeros días de vida en recién nacidos con peso al nacimiento <1850 gramos tienen peor desarrollo neurológico a los 18 meses, aunque a los 7 años estas diferencias se minimizan, presentando sólo déficit en los test aritméticos y motores <sup>52</sup>. Sin embargo, en un estudio realizado en 566 recién nacidos < 32 semanas de gestación al nacimiento considerando hipoglucemia cifras < 45 mg/dl, a los que se les midió la glucemia durante los primeros diez días de vida, analizando posteriormente el desarrollo neurológico, no se encontró que a los dos años tuvieran secuelas<sup>40</sup>. Ante los diferentes resultados hallados en la bibliografía sobre la definición

de hipoglucemia y las posibles secuelas a largo plazo surgen varias cuestiones cómo cual es realmente la cifra de glucosa a partir de la cual el desarrollo neurológico del recién nacido se ve afectado, lo que hace que sea realmente difícil la actitud del clínico en su día a día.

Además de la controversia expuesta sobre cuál es el punto de corte para definir hipoglucemia, existen otros temas controvertidos relativos a esta definición, como es si el límite entre glucemia normal e hipoglucemia es el mismo para niños nacidos pretérmino y niños a término. En el año 1986<sup>40</sup> se estableció como límite inferior en niños pretérmino 1,1 mmol/L y en niños a término 1.7 mmol/L pero no todos los autores estaban de acuerdo con esta definición porque era realmente aleatoria. Algunos sugieren que el límite inferior aceptable debe ser 2,2 para todos los grupos, tanto pretérmino como término<sup>44</sup>. Hasta el momento no hay datos para sugerir que la definición de hipoglucemia deba ser diferente en los niños pretérmino que en los niños a término.

Además se deben contemplar algunas situaciones especiales en las que la glucemia se debe de mantener en un rango mayor, como es el caso de que el neonato reciba nutrición parenteral. Dada la inmadurez de estos niños con gran frecuencia precisan nutrición parenteral y se ha visto que con esta nutrición la producción de insulina está aumentada por lo que se deben mantener cifras de glucosa por encima de 45 mg/dl o bien 2,5 mmol/L.

Tal y como se ha expuesto anteriormente, la definición de hipoglucemia neonatal es bastante compleja, además de estar condicionada por peculiaridades propias de la fisiología del recién nacido. No es un tema resuelto en la actualidad, sino que sigue siendo conflictivo y variable en función de la fuente de información consultada, no existiendo una definición de hipoglucemia aceptada globalmente, lo que conlleva que tampoco exista un consenso sobre la actuación ante la misma<sup>12, 35, 53, 54</sup>.

## **1.5.2 ETIOLOGÍA Y FACTORES ASOCIADOS A HIPOGLUCEMIA NEONATAL**

La etiología de la hipoglucemia es muy diversa, así Cornblath y Schwartz <sup>55</sup> hicieron una clasificación en cuatro categorías clínicas. El grupo uno consiste en hipoglucemias transitorias adaptativas, que se caracterizan por presentación muy precoz y respuesta rápida a la administración de glucosa, suelen ser hijos de madres diabéticas o niños con eritroblastosis. El grupo dos tiene hipoglucemias secundarias, habitualmente a eventos hipóxico-isquémicos, hemorragias intracraneales o sepsis. El tercer grupo tienen hipoglucemias transitorias a lo largo del final del primer día y pueden requerir altos aportes de glucosa para estabilizarse, normalmente tienen un crecimiento intrauterino restringido o son pequeños para la edad gestacional. El cuarto grupo tiene hipoglucemias severas en relación con alteraciones primarias de la alteración de la glucosa, como es el síndrome de Beckwith-Wiedemann, hiperinsulinismo, hiperplasia de células beta, deficiencias endocrinas o errores innatos del metabolismo<sup>39, 55</sup>. Esta clasificación divide a los neonatos en cuatro grandes grupos etiológicos que presentan una misma clínica, sin embargo desde el punto de vista fisiopatológico parece más correcto hablar de desbalance entre la producción y la utilización, que puede resumirse en <sup>17</sup>:

1. Inadecuados suplementos de glucosa
2. Inadecuado almacenamiento de glucosa
3. Afectación de la producción de glucosa
4. Aumento en la utilización primaria de glucosa (hiperinsulinismo)

### 1. Inadecuados suplementos de glucosa

Durante el embarazo la glucosa es obtenida por el cordón umbilical a través de la madre. En el momento del nacimiento esta fuente energética se termina de forma brusca. A partir de este momento los suplementos de glucosa se deben de obtener de forma exógena, pero los menores de 1500 gramos suelen ser inmaduros para poder establecer correctamente la lactancia, por lo que debe administrarse nutrición enteral, parenteral o bien sueroterapia intravenosa. Esta situación puede derivar en un insuficiente aporte calórico.

## 2. Inadecuados almacenamiento de glucosa:

El glucógeno se deposita durante el tercer trimestre del embarazo, lo que explica que los recién nacidos prematuros tengan menores reservas. Igualmente los niños con bajo peso al nacimiento tienen menores reservas de glucógeno secundario a concentraciones intraútero menores de insulina, hecho que se potencia si además sufren una situación de hipoxia intraútero, lo que acaba resultando en un ineficiente uso anaeróbico de la glucosa. Después del nacimiento una pobre coordinación de la respuesta de las hormonas contrarreguladoras y de la sensibilidad periférica a estas puede contribuir a la hipoglucemia de algunos niños.<sup>11,17</sup>

## 3. Afectación en la producción de glucosa:

Existe un desequilibrio entre la glucogenolisis y la gluconeogénesis. Puede existir una disminución de la producción o de los depósitos debido a diversas causas como son la prematuridad o la restricción del crecimiento intrauterino (CIR).<sup>10</sup> Inmediatamente tras el nacimiento la concentración de glucosa se mantiene por el glucógeno hepático (glucogenolisis) en respuesta al aumento en plasma de epinefrina y glucagón y la disminución de los niveles de insulina. Los almacenes de glucógeno se agotan a las 8-12 horas del nacimiento. Después los niveles de glucosa en plasma se mantienen por la síntesis de láctico, glicerol y amino ácidos. Estos mecanismos compensatorios para mantener los niveles de glucosa en los menores de 1500 gramos no son del todo efectivos por la inmadurez hepática y pancreática, la resistencia a la insulina, el aumento de las catecolaminas, el estrés y el consumo de fármacos<sup>28</sup>

## 4. Aumento en la utilización primaria de glucosa

Puede haber un aumento de la utilización y/o un descenso de la producción, así ocurre en el estrés perinatal (sepsis, shock, asfisia, hipotermia, distres respiratorio o tras reanimación).

Además existen situaciones como es el hiperinsulinismo en el que aumenta la utilización de la glucosa. Es relativamente frecuente, se caracteriza por una mala regulación de la función beta de las células pancreáticas. Este es el caso de los hijos de madre diabética. Se ha postulado que hiperglucemias maternas causan hiperglucemias fetales con hipertrofia de las células beta resultando hiperinsulinismo fetal que suele resolver en 2-4 días.<sup>2,11</sup> La genética se basa en defectos en los genes ABCC8 y

KCNJ11 codificado en dos subunidades SUR1 y Kir 6.2 respectivamente los cuales regulan la función pancreática de las células beta. Fisiopatológicamente lo que ocurre es que se reduce la producción de glucosa, superando la cantidad de glucagón. <sup>19,56</sup>

Otras situaciones de hiperinsulinismo e hipoglucemia transitorias son: recién nacidos grandes para la edad gestacional, eritroblastosis (hiperplasia de los islotes de langerhans), hiperplasia tisular, hiperfunción, hiperinsulinismo focal o difuso (mutaciones del SUR1 (receptor de sulfunilurea de alta afinidad) o Kir 6,2 (gen del canal del calcio). <sup>56</sup>

También hay posibilidad de desarrollar hipoglucemias en los neonatos con la siguiente patología asociada:<sup>17</sup>

- ✓ Síndrome de Beckwith Wiedeman el 50% tienen hipoglucemias transitorias causadas por hiperinsulinismo.
- ✓ Tumores con producción de insulina (nesidioblastosis, adenoma de células insulares o dismadurez de las células insulares).
- ✓ Tratamiento tocolítico materno con fármacos  $\beta$  simpaticomiméticos (terbutalina) o con  $\beta$  bloqueantes. Entre los posibles mecanismos se encuentran: evitación de la estimulación simpática de la glucogenólisis, evitación de la recuperación de los descensos de ácidos grasos libres y glicerol inducidos por la insulina y la inhibición de los aumentos de ácidos grasos libres y lactato después del ejercicio inducidos por la insulina.
- ✓ Tratamiento materno con clorpropamida; posiblemente diuréticos tiazídicos maternos.
- ✓ Catéter arterial umbilical, empleado para perfundir glucosa a elevadas concentraciones, situado en posición errónea en las arterias celíaca y mesentérica superior, a nivel de D11 y D12, lo que estimula la liberación de insulina pancreática.
- ✓ Cese brusco de una perfusión concentrada de glucosa.
- ✓ Después de una exanguinotransfusión en la que se utiliza sangre heparinizada en la mayoría de las ocasiones con un bajo nivel de glucosa y en ausencia de una perfusión glucosada. También existe hipoglucemia reactiva después del recambio mediante sangre con el anticoagulante citrato-dextrosa (CPD) que es relativamente hiperglucémico <sup>11</sup>



- ✓ Respuesta exagerada a la transición neonatal.<sup>2,17</sup>
- ✓ En los casos de policitemia puede haber hipoglucemias por una mayor utilización de la glucosa por la mayor masa de eritrocitos. La menor cantidad de suero por gota de sangre puede ocasionar una lectura compatible con hipoglucemia en las mediciones con sangre total, pero el resultado será normal en el análisis del suero.

Además de estas causas que son las propias de la prematuridad puede haber casos en los que los recién nacidos asocien patología, como son los errores innatos del metabolismo. En los desórdenes del metabolismo de la glucosa (mutaciones de genes relacionados con la síntesis, degradación o regulación de estos procesos), como son la enfermedad por almacenamiento de glucógeno, intolerancia a la fructosa y galactosemia. También, producen hipoglucemias algunos trastornos endocrinos como son: la insuficiencia suprarrenal, déficit hipotalámico, la insuficiencia hipofisaria congénita, el déficit de glucagón y el déficit de adrenalina.<sup>26</sup>

También pueden existir desórdenes en la gluconeogénesis por alteración en el metabolismo de los aminoácidos, de los hidratos de carbono y ácidos grasos. Esto ocurre en la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, academia propionica, academia metilmalónica, tirosinemia, acidemia glutarica tipo II, aciduria adípica etilmalónica.

A pesar de tener cifras óptimas de glucosa en sangre el problema puede aparecer si las proteínas transportadoras no son correctamente funcionantes o bien que no sea adecuado el número de las mismas. Existen diversos transportadores, entre los que destaca la proteína transportadora GLUT1, es la que facilita el transporte de glucosa a través del cerebro y LCR (líquido cefalorraquídeo). Aunque la glucosa sea normal el déficit de GLUT1 puede producir hipoglucemia.<sup>9</sup>

En los recién nacidos sin antecedentes patológicos de interés no se suelen realizar controles de glucemia pues los mecanismos fisiológicos para mantener la glucemia son suficientes. Sin embargo, todo lo expuesto anteriormente demuestra que los menores de 1500 gramos pueden presentar diversas situaciones que los hacen susceptibles de presentar hipoglucemias a pesar de no tener una clínica acompañante.

## **1.6 HIPERGLUCEMIA**

### **1.6.1 DEFINICIÓN DE HIPERGLUCEMIA**

La definición de hiperglucemia es incierta, aunque no existe tanta controversia como en la hipoglucemia. A menudo se considera hiperglucemia como valores de glucosa en sangre total  $> 125$  mg/dl o un nivel de glucosa plasmática  $> 145$  mg/dl.<sup>57-60</sup> Sin embargo, otros autores la definen como una concentración en sangre mayor de 126 mg/dl (7 mmol/L) o en plasma mayor de 150 mg/dl (8,25 mmol/L)<sup>34, 51, 61-65</sup> Se debería tener en cuenta si la medición se realiza en sangre o sólo en plasma, pues en plasma la cifra de glucemia es un 15% mayor.<sup>9, 66</sup> Se podría optar por una definición clínico - funcional de hiperglucemia, esta vendría dada en función de la respuesta fisiológica para mantener el metabolismo cerebral en situaciones de estrés. En estos casos, sólo debería de utilizarse insulina cuando apareciese glucosuria, diuresis osmótica y deshidratación, sin embargo existe una debilidad implícita en esta definición pues no aparece glucosuria a no ser que la glucemia sea  $> 180$  mg/dl<sup>59, 64, 67-68</sup>

La hiperglucemia neonatal es más frecuente cuanto menor es la edad gestacional y menor es el peso al nacimiento. Los neonatos que pesan menos de 1000 gramos tienen un riesgo 18 veces mayor de desarrollar una hiperglucemia que los mayores de 2000 gramos.<sup>38</sup> La incidencia de hiperglucemia es bastante variable en función de la bibliografía consultada así algunos autores la describen como entre 20-80%<sup>38, 58-59, 64, 67-69</sup> mientras que otros refieren en sus trabajos que es próxima al 40%<sup>69</sup>. Esto es debido a la inmadurez de los sistemas metabólicos y a situaciones como el estrés, administración de drogas, metilxantinas o corticoides y la infusión excesiva de glucosa. Este problema suele existir en lactantes prematuros de bajo peso al nacer que reciben glucosa parenteral, pero también se observa en otros lactantes enfermos.<sup>9, 64.</sup>

No suele haber síntomas específicos relacionados con la hiperglucemia neonatal, pero los principales problemas clínicos suelen ser un aumento en el riesgo de glucosuria, diuresis osmótica y deshidratación, así como de hemorragia intraventricular. La osmolaridad  $> 300$  mosmol/L suele provocar una diuresis osmótica (por cada aumento de 18 mg/dl en la glucemia se incrementa la osmolaridad sérica en 1 mosmol/L).<sup>59</sup> La deshidratación subsiguiente puede ocurrir con rapidez en los pequeños prematuros con grandes pérdidas hídricas insensibles. Se realizó un estudio en el que

cifras entre 200 y 300 mg/dl se vio que no necesitaban tratamiento con insulina pues no aparecía la clínica anteriormente descrita ni aumento de morbimortalidad a largo plazo.

<sup>71</sup> El estado hiperosmolar, con un aumento de 25- 40 mosmol o un nivel de glucosa >450 mg/dl - 720 mg/dl, puede producir un desplazamiento de agua desde el compartimento intracelular al extracelular. La contracción consiguiente del volumen intracelular del cerebro puede originar una hemorragia intracraneal.

Definir con exactitud el límite entre normoglucemia e hiperglucemia es importante por el posible aumento de morbimortalidad en los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacimiento.

## **1.6.2 ETIOLOGÍA Y FACTORES ASOCIADOS A HIPERGLUCEMIA NEONATAL**

Existen diversas causas que pueden originar hiperglucemias en el recién nacido con peso menor a 1500 gramos. Son las siguientes:

1. El aporte de glucosa exógena a través de la alimentación parenteral. La administración de >4-5 mg/Kg/min de glucosa a un niño pretérmino con peso < 1000 gramos se puede asociar con hiperglucemia. En los últimos años las pautas en nutrición parenteral han ido cambiando, anteriormente se iniciaba esta alimentación con menores aportes de glucosa, lípidos y proteínas pero se ha visto que el establecimiento precoz y a dosis mayores ayuda a eliminar el estado catabólico que presentaban los pacientes con las recomendaciones previas. Este cambio de tendencia puede ocasionar otras alteraciones metabólicas como es el caso de hiperglucemias. <sup>59</sup>

2. El uso de algunos fármacos: la asociación más común es con los esteroides. Hay otros fármacos que se asocian con hiperglucemia, como son la cafeína, la teofilina, la difenilhidantoína y el diazóxido. <sup>59</sup>

3. Los lactantes de muy bajo peso al nacimiento (MBPN) (<1000 gramos), posiblemente por una respuesta variable a la insulina, o por una producción endógena persistente de glucosa hepática a pesar del aumento significativo de la insulina plasmática, o por una resistencia a la insulina debido en parte a la inmadurez de los sistemas enzimáticos de la gluconeogénesis.<sup>9, 26, 59</sup> Los lactantes MBPN son tratados a menudo con aportes de líquidos en cantidades mayores a 200ml/Kg/día, por lo que puede resultar complicado mantener un equilibrio correcto entre el aporte necesario de líquidos y la glucosa adecuada. Habría que utilizar una concentración mínima de glucosa del 5% para evitar que la perfusión fuese una solución hipotónica, y, por otro lado, al administrarle esta cantidad de líquido, el neonato puede afrontar una carga excesiva de glucosa.

4. La perfusión de lípidos. Los ácidos grasos libres se asocian con un aumento de los niveles de glucosa.<sup>25-26</sup>

5. Las sepsis, en una situación potencialmente grave como es una sepsis se produce una menor liberación de insulina, mayor de citocinas o endotoxinas y por tanto existe un descenso de la utilización de glucosa. Otras sustancias como son el cortisol y las catecolaminas también están relacionadas y aumentadas en situaciones de este tipo, favoreciendo conjuntamente una situación hiperglucemiante.<sup>9,26,59</sup> Ante la situación de un lactante con niveles de glucosa normales y que más tarde presente una hiperglucemia, sin que haya una sobrecarga de glucosa, se debe de considerar en primer lugar la existencia de una sepsis.

6. Prematuros “estresados”: que requieren ventilación mecánica, procedimientos dolorosos u otras situaciones que requieran terapia intensiva. Estos pacientes pueden presentar hiperglucemias por producción endógena persistente de glucosa debido a las catecolaminas u otras “hormonas de estrés”.<sup>9,26</sup> Sin embargo, en estos casos los niveles de insulina suelen ser apropiados para la cifra de glucosa.

7. Hipoxia: debido posiblemente al aumento de producción de glucosa sin que se modifique su utilización periférica.<sup>59</sup>

8. Procedimientos quirúrgicos. En este contexto la hiperglucemia se debe posiblemente a la secreción de adrenalina, glucocorticoides y glucagón, además de a la administración excesiva de líquidos intravenosos junto con glucosa.<sup>9,26</sup>

9. Diabetes Mellitus neonatal.<sup>59</sup> En este raro trastorno los lactantes presentan una hiperglucemia significativa que requiere tratamiento con insulina en los primeros meses de vida. Es típico que sean niños a término con peso adecuado para la edad gestacional, no hay predominio de sexo y la tercera parte tiene antecedentes familiares de diabetes mellitus. Se presenta con glucosuria importante, hiperglucemia (240-2300mg/dl), poliuria, deshidratación grave, acidosis, cetonuria escasa o nula, reducción de la grasa subcutánea y retraso ponderoestatural. Los niveles de insulina son bajos en términos absolutos o relativos para la elevación correspondiente de la glucemia. Muchos pacientes con diabetes permanente tienen mutaciones que implican a la regulación de los canales de potasio sensibles al ATP de las células  $\beta$  del páncreas. Las mutaciones activadoras del gen KCNJ11 que codifica la subunidad 6.2, o del gen ABCC8 que codifica SUR1 se han implicado en la causa de la diabetes neonatal.

10. Diabetes por lesiones pancreáticas.<sup>56,59</sup> Como aplasia pancreática o la ausencia de células  $\beta$  del páncreas; se suele observar en lactantes pequeños para su edad gestacional (PEG), que pueden presentar otros trastornos congénitos. Habitualmente aparece poco después del nacimiento y los pacientes raras veces sobreviven.

11. Hiperglucemia transitoria asociada a la ingestión de una leche hiperosmolar.<sup>56,59</sup> La presentación clínica puede simular una diabetes transitoria neonatal con glucosuria, hiperglucemia y deshidratación. La clave es el antecedente de una dilución inapropiada de la leche. El tratamiento consiste en rehidratación, cese de la leche hiperosmolar e instrucciones apropiadas para preparar la leche concentrada o en polvo. Se ha utilizado la insulina brevemente con precaución.

12. Producción de glucosa en el hígado, que puede persistir a pesar de unas cifras normales o elevadas de glucosa.<sup>9,26</sup>

13. Desarrollo inmaduro de las proteínas transportadoras de la glucosa, como es el GLUT 4.<sup>56,59</sup>

A todas las causas mencionadas se suman todos los problemas propios de la inmadurez de los recién nacidos menores de 1500 gramos. Estos niños tienen un metabolismo característico hormonal y una persistente producción de glucosa. Este es el caso de la producción pancreática de insulina y de glucagón. Las células pancreáticas en estos niños son más sensibles a los cambios de glucosa, sin embargo lo que producen es

proinsulina, esta es 10 veces menos activa que la insulina. Además de producir una hormona menos activa existe evidencia de que los niños pretérmino tienen cierta resistencia a la acción de la insulina mayor que en los niños a término.<sup>56</sup> Para determinar la resistencia parcial a la insulina se han realizado diversos estudios. Se realizó un trabajo en el que se determinaron las glucemias basales, después se les administraba insulina en dosis crecientes a estos recién nacidos pese a lo que se evidenció una producción persistente de glucosa. Estos resultados indican que en contraste con el adulto en el neonato existe una persistencia de la producción de glucosa ( $p < 0,001$ ) a pesar de la acción de la insulina y de la hiperglucemia presente<sup>66, 72, 73</sup>

Además se han encontrado otros mecanismos que influyen en la persistente producción de glucosa a pesar de hiperglucemia, como es el caso de la acción de la glucokinasa. El transportador GLUT2 introduce la glucosa en el hepatocito y allí por medio de la glucokinasa la glucosa pasa a ser glucosa 6 fosfato. La glucokinasa es dependiente de insulina y puede estar descendida en el pretérmino debido a un relativo defecto de la actividad de la insulina o de su sensibilidad. También se han encontrado niveles de glucagón más elevados de lo normal y un ratio insulina/glucagón aumentado. No está claro pero parece que la resistencia a la insulina más la actividad disminuida de la enzima glucokinasa más el aumento de los niveles de glucagón probablemente sean factores contribuyentes a la situación hiperglucemiante.<sup>9</sup>

Otro factor que contribuye a la hiperglucemia es el estrés. La falta de desarrollo de los diversos órganos hace que en numerosas ocasiones precisen asistencia respiratoria, incluso siendo necesario el uso de ventilación mecánica invasiva. La insulina y los receptores de la insulina controlan el estado energético del músculo, así el estrés influye en la resistencia a la insulina y esta a su vez tiene gran relevancia en la musculatura pulmonar y en la dependencia del paciente de la ventilación mecánica. Los mediadores más importantes relacionados con el estrés y la resistencia a la insulina son las citoquinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral, interleukina 1 y 6). Existe pues, un estado proinflamatorio secundario al estrés y que se ve acentuado por la insuficiencia adrenal propia de estos pacientes, por lo que este estado proinflamatorio se perpetúa. Parece que el factor de necrosis tumoral tiene un papel clave en la resistencia

a la insulina. Alterando la conformación de la molécula del receptor de la insulina, permitiendo la fosforilación de los residuos de serina y treonina que normalmente no están fosforilados favoreciendo la resistencia a la actuación de la insulina <sup>74, 75, 76</sup>

La GH ejerce efectos metabólicos y en el desarrollo y mantiene una relación estrecha con la insulina. Esta hormona ayuda a conservar los depósitos de glucógeno en el músculo, ya que incrementa la utilización de ácidos grasos. Al contrario que la insulina, la hormona del crecimiento provoca un aumento de los niveles de glucosa en sangre. Tiene, por lo tanto, capacidad para paliar la hipoglucemia. La GH aumenta la cantidad de glucosa en sangre por tres mecanismos: estimula la gluconeogénesis a partir de lípidos, bloquea la captación de glucosa por otros tejidos distintos del sistema nervioso y promueve la utilización de los ácidos grasos en lugar de la glucosa. Además, la GH estimula la secreción de insulina, directamente a través de su acción sobre las células beta pancreáticas, e indirectamente al elevar los niveles de glucosa plasmática. <sup>32</sup>

Entre la GH e IGF 1 existe una relación de feed-back negativa, de modo que la secreción de GH está regulada por la IGF 1. En los recién nacidos prematuros, especialmente en los menores de 28 semanas se postulaban niveles más elevados de hormona de crecimiento y menores de IGF 1. Tradicionalmente se ha dicho que estos niños son resistentes a la actuación de la GH porque la densidad de sus receptores era realmente baja, sin embargo se ha visto que los recién nacidos con déficit de GH o de sus receptores son realmente pocos y que los receptores de la GH son funcionantes. Estudios realizados en fetos de ovejas demuestran que la administración de GH disminuye la utilización de glucosa y los niveles de urea. También se ha visto que la administración de corticoides prenatales en estos animales aumenta la expresión de los receptores de GH y la actividad de esta hormona, por lo que se especula que pueda ocurrir lo mismo en seres humanos. Este punto adquiere relevancia en los pacientes que aquí se están estudiando pues son tratados prenatalmente con glucocorticoides para estimular su maduración previa al parto concurriendo por tanto en un aumento de GH que podría condicionar una resistencia a la insulina. <sup>77</sup>

Todo lo descrito hace que sea especialmente importante el control de la glucemia en los días posteriores al nacimiento de los niños menores de 1500 gramos, pues debido a las causas expuestas y a su inmadurez se encuentran en una situación de riesgo de

alteración del metabolismo hidrocarbonado entre otras múltiples alteraciones metabólicas.

## **1.7 CONSECUENCIAS DE LA HIPOGLUCEMIA E HIPERGLUCEMIA NEONATALES**

### **1.7.1 CONSECUENCIAS DE LA HIPOGLUCEMIA NEONATAL**

La importancia de mantener los niveles de glucemia dentro de la normalidad radica en que esta alteración metabólica puede producir daño en el recién nacido y es aún más vulnerable el niño nacido pretérmino. A largo plazo la consecuencia más importante es el daño neurológico pudiendo producirse una gran variedad de lesiones en el sistema nervioso central. El espectro de lesiones cerebrales es amplio: lesión de la sustancia blanca, procesos isquémicos, hemorragias parenquimatosas, lesión neuronal cortical y en algunas ocasiones cambios en los ganglios de la base (con mayor frecuencia el globo pálido y el tálamo). La vulnerabilidad de la sustancia blanca está descrita sobretodo en la parte posterior de los lóbulos parietal y occipital <sup>8, 36-37, 39, 78-85</sup> La explicación a este hecho se debe a la activación de diversos mecanismos que podrían ser los causantes del daño neuronal, el aumento de las neurotoxinas excitatorias, como por ejemplo los receptores de la N-metil-d-aspartato, el aumento de radicales libres mitocondriales, el inicio de la apoptosis y la alteración de la fuente energética para el cerebro. <sup>8, 86</sup> Además se ha visto que la hipoglucemia altera la síntesis de proteínas en las capas superficiales de la corteza, en el caudado, en el putamen, y en ciertas poblaciones de células del hipocampo (CA1 y células CA3 piramidales, células granulares de cresta dendrítica) (10), mientras que el cerebelo y la síntesis de proteínas del tallo cerebral se afectan relativamente poco. <sup>39</sup> Muchos trabajos obtienen resultados en la misma línea de los cambios descritos, muestra de ello es el realizado por el grupo de Burns. En su cohorte incluyeron 35 niños recién nacidos a término y con hipoglucemias sintomáticas, encontraron un 30% de alteraciones en la sustancia blanca, de las cuales un 20% fueron hemorragias focales y un 80% múltiples y periventriculares. <sup>86</sup>



Estos cambios patológicos en el sistema nervioso central secundarios a hipoglucemias neonatales están ampliamente descritos en la literatura, sin embargo la cuestión importante a responder es qué repercusión clínica tienen estas lesiones y si pueden traducirse en un desarrollo neurológico alterado.<sup>11,37,66,79,81</sup> Este es un tema preocupante para los clínicos, por lo que respecto a este tema existen diversos estudios. En 1988 se publicó un trabajo muy importante e influyente de Lucas et al<sup>42</sup> en el cual se cogió una muestra de 661 niños nacidos con un peso menor de 1850 gramos en los que se consideró hipoglucemia valores menores de 2,5 mmol/L. Concluyen que hipoglucemias moderadas pueden tener consecuencias importantes desde el punto de vista neurológico con un peor desarrollo mental y motor a los 18 meses de edad corregida, aunque estas diferencias se van haciendo menores a los 7-8 años. Aunque las lesiones neurológicas secundarias a hipoglucemias neonatales ya se habían descrito en la literatura el estudio de Lucas et al abrió un debate controvertido sobre el límite entre hipoglucemia y normoglucemia y sus consecuencias neurológicas. Intentando esclarecer esta situación en el año 2006 se publicó un trabajo en el que se hizo una revisión sistemática de 18 estudios, no encontrando evidencia suficiente para establecer una relación directa entre hipoglucemias y neurodesarrollo.<sup>41</sup>

Estos hallazgos fueron similares a los del grupo de McKinlay et al, que incluyó a 528 recién nacidos < 37 semanas de edad gestacional con glucemias <47 mg/dl (2,6mmol/L) a los que se evaluó con la escala de Bayley, test de visión y audiológicos y cuestionarios a los familiares a los 2 años. En sus resultados no encuentran déficit en el desarrollo de estos pacientes comparados con niños que no han tenido hipoglucemias en los primeros 7 días de vida.<sup>87</sup> En la misma línea se encuentra el estudio de Goode et al<sup>87</sup> en el que se sigue a 745 niños a los 3, 8 y 18 años que tuvieron glucemias <45 mg/dl en época neonatal y no hallan diferencias desde el punto de vista cognitivo, de comportamiento ni de logros académicos. Igualmente el reciente estudio de Tottman<sup>89</sup> no encuentra alteraciones neurológicas a los dos años de vida en los niños menores de 1500 gramos que tuvieron hipoglucemias <45 mg/dl en los primeros días de vida. Sin embargo, existe mayor número de estudios que si obtienen resultados significativos y una relación directa entre hipoglucemia y peor desarrollo neurológico.<sup>25,36,42-43,79, 81,90-91</sup> En un análisis retrospectivo multicéntrico realizado en prematuros, se demuestra la correlación entre las concentraciones de glucosa < 47 mg/dl (2,6 mmol/L) medidas durante 5 días y una menor puntuación en la escala de Bayley tanto en desarrollo

mental como psicomotor a los 18 meses.<sup>76</sup> El retraso mental y la parálisis cerebral fue 3,5 (95% CI 1,3-9,4) veces más frecuente en los pacientes que en dicho periodo habían presentado hipoglucemias. Sin embargo a los 7,5-8 años de edad sólo en las áreas de aritmética y motoras obtuvieron menor puntuación.<sup>42, 43, 81</sup> En el año 2012 en Holanda se llevó a cabo un estudio con un tamaño muestral de 1145 recién nacidos entre 32 y 35+6 semanas de edad gestacional que tuvieron glucemias <1,7 mmol/L (<30 mg/dl), cuando estos niños tuvieron 4 años de edad sus padres cumplimentaron un cuestionario que incluía 5 aspectos (comunicación, habilidad motora gruesa y fina, habilidad para resolver problemas y la capacidad de interactuar). El resultado fue un incremento del riesgo de un peor desarrollo neurológico de un 9,1% a un 20%.<sup>90</sup>

En otro estudio prospectivo cuya muestra constaba de 85 niños pequeños para su edad gestacional<sup>43</sup>, se vio que el perímetro cefálico a los 12 y 18 meses y a los 5 años era menor que el de los niños nacidos a término de edad gestacional y con peso adecuado. El perímetro cefálico reducido refleja un defecto en la proliferación de los astrocitos que habitualmente suponen un 20% del total del volumen cerebral. Los astrocitos juegan un papel muy importante en el metabolismo cerebral, siendo las únicas células que contienen enzimas tanto para la glucogénesis como para la glucogenolisis. Además, son capaces de oxidar ácidos grasos y producir cuerpos cetónicos, los cuales responden aumentando ante una situación de hipoglucemia. También se observó que los niños con glucemias < 2,6 mmol/L presentaban menor puntuación en los test psicométricos, como son Mc Carthy' y las escalas de psicomotricidad a los 3,5 y a los 5 años de edad. En este trabajo concluyen que se asocian con peor desarrollo neurológico los episodios repetidos de hipoglucemia más que los episodios severos.<sup>42</sup>

También el deterioro en la audición puede ser consecuencia de las hipoglucemias neonatales, habiendo relación entre la severidad de la hipoglucemia con el deterioro posterior en la prueba de potenciales evocados. Pero se plantea otra cuestión añadida, puede que no sólo la presencia de hipoglucemias determine un peor pronóstico sino que la recurrencia de las mismas sea la que marque la severidad de las secuelas. Se ha visto que episodios repetidos y severos de hipoglucemias conllevan un mayor riesgo de desarrollo neurológico, mayor riesgo de ceguera y de epilepsia.<sup>53, 79</sup>

Estos niños han sido valorados a lo largo de su crecimiento tanto clínicamente como con escalas, pero además en los últimos años estas alteraciones de la sustancia

blanca se han seguido evolutivamente con pruebas de imagen como son la resonancia nuclear magnética y la ecografía transfontanelar. La resonancia nuclear magnética realizada después de los 5-7 días de vida parece que tiene mayor sensibilidad que la ecografía transfontanelar para detectar lesiones corticales tras una hipoglucemia.<sup>39, 83</sup> En los últimos años además se empieza a utilizar la imagen potenciada en difusión en la resonancia nuclear magnética que añade como ventaja el uso de menor tiempo para realizarla y la no necesidad de contraste.<sup>84</sup> En trabajos como el de Cakmakci las alteraciones descritas en los primeros días de vida dejan de ser apreciadas posteriormente con ecografía.<sup>79-81</sup> Esta evolución de las imágenes se describe de forma similar en otros trabajos como es el de Tam et al<sup>91</sup> en el que se toma una muestra de 45 recién nacidos que presentan glucemias < 2,6 mmol/L en los primeros dos días de vida. Al ser realizada una resonancia nuclear magnética con difusión en los primeros 6 días de vida, se halló con mayor frecuencia hipointensidad en el lóbulo occipital, sin embargo, esta alteración desaparecía más allá de los 6 días. Estos resultados están en consonancia con los descritos previamente, indicando que las alteraciones en la neuroimagen son precoces, pero se van acercando a la normalidad con el paso del tiempo. De este fenómeno surge el concepto de pseudonormalización.<sup>91</sup> Parece el tiempo es clave y podría ser la explicación a la diferencia de datos obtenidos con el trabajo de Burns, los estudios realizados en niños de mayor edad presentan menos alteraciones que aquellos que han sido llevados a cabo de forma más precoz<sup>79-81, 91</sup> Sin embargo la frecuencia de alteraciones auditivas y visuales es mayor en los pacientes que presentaron alguna anomalía en las pruebas de imagen.<sup>91</sup>

Los trabajos mencionados hasta este punto tienen un seguimiento a corto y medio plazo. En el año 2012 se publicó un artículo<sup>52</sup> en el que se había realizado un seguimiento durante 15 años a 47 pacientes que en el periodo neonatal presentaron glucemias menores de 2,5 mmol/L en los primeros 3 días de vida. Se valoraron las discapacidades sensitivas y motoras, las alteraciones visuales y auditivas y test psicométricos no hallando diferencias significativas entre los pacientes que presentaron glucemias menores de 2,5 mmol/L y los que tuvieron cifras consideradas de normoglucemia. Por ello se postula que quizás las hipoglucemias sean mecanismos adaptativos pero que no sean determinantes en el desarrollo neurológico de los niños y sean cifras de glucosa menores las que puedan producir alteración neurológica a largo plazo en los prematuros.

La evidencia es aún controvertida respecto a qué cifras se consideran hipoglucemias y a partir de cuales existe riesgo de secuelas neurológicas. Pero, parece que glucemias bajas pueden producir secuelas en el desarrollo neurológico, no del tipo de parálisis cerebral pero sí problemas motores, de lenguaje, visión y comportamiento, escaso crecimiento craneal y convulsiones. Parece razonable recomendar una vigilancia estrecha en todos los niños con antecedentes de lesiones hipóxico isquémicas e hipoglucemias y más aún si en algún momento presentan un crecimiento bajo del perímetro craneal. Aún así se necesitan más estudios que puedan esclarecer el pronóstico de los niños nacidos pretérmino y que tienen hipoglucemias en los primeros días de vida.

## **1.8 CONSECUENCIAS DE LA HIPERGLUCEMIA**

Clásicamente la preocupación ha sido mayor respecto a la hipoglucemia que a la hiperglucemia, creyéndose que los problemas secundarios serían mayores con la primera alteración metabólica mencionada. Sin embargo, la hiperglucemia provoca diuresis osmótica y deshidratación lo que aumenta el riesgo de sangrado cerebral y desequilibrio electrolítico. También disminuye la inmunidad aumenta el riesgo de infección, peor cicatrización de las heridas y pérdida de músculo cardíaco y esquelético.<sup>66</sup> La hiperglucemia ha sido asociada a aumento de la mortalidad, siendo un factor de riesgo independientemente de otros factores asociados (perinatales, bioquímicos y ventilatorios) e incrementando la probabilidad de muerte en un 56,8%<sup>60</sup> Además, aumenta la morbilidad en niños pretérmino, incluyendo enterocolitis necrotizante grado II/III,<sup>60</sup> retinopatía del prematuro (ROP), sepsis, hemorragia interventricular y prolongación de la estancia hospitalaria.<sup>38, 58,60, 63-68</sup> En los últimos años también se ha asociado a un retraso en el crecimiento y bajo esta hipótesis se realizó un trabajo en 80 niños nacidos antes de las 30 semanas de edad gestacional en los que se midió la glucemia en los primeros 14 días de vida y posteriormente se les siguió durante dos años. Se valoraron las medidas antropométricas tanto de peso, como de talla y perímetro cefálico y los resultados fueron que el crecimiento en estos niños era menor, demostrando así una relación inversamente proporcional entre hiperglucemia y velocidad de crecimiento.<sup>62</sup> Sin embargo, no todos los artículos están de acuerdo con estos resultados, Van der Lugt realizó un estudio similar en 859 niños pretérmino, encontrando que a los dos años no existía diferencias en el crecimiento entre los niños

que presentaron hiperglucemias en periodo neonatal y los que no tuvieron. Aunque, sí que encuentra que el desarrollo neurológico es peor en estos niños y que tienen con mayor frecuencia alteraciones del comportamiento. <sup>67</sup>

ROP se ha relacionado estrechamente con la hiperglucemia en diferentes trabajos <sup>61-62,64,92-97</sup> es un cuadro que se caracteriza por una afectación vasoproliferativa de la retina. El papel de la hiperglucemia en su desarrollo se explica de forma similar a la actuación de la glucosa en la retinopatía del diabético. La hiperglucemia induce un aumento de flujo sanguíneo en la retina y de las fuerzas de cizallamiento, este efecto se ve potenciado si además se asocia con hipoxemia. Se añade también que la hiperglucemia aumenta la formación de diacilglicerol, que a su vez estimula la activación de la proteína C Kinasa y esta al factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF). La actuación de VEGF más el déficit de IGF1 se unen propiciando el desarrollo de ROP.

La asociación entre ROP e hiperglucemia ha sido motivo de diversos estudios como es el del grupo de Mohsen et al <sup>92</sup> en el que se realizó un estudio de cohortes prospectivo en menores de 32 semanas y de 1500 gramos, se midió la glucemia cada 8 horas durante 7 días. De un total de 65 niños 31 presentaron glucemias > 150 mg/dl, 19 niños del estudio tuvieron ROP, habiendo mayor número de casos de ROP en el grupo de hiperglucemia que en el de normoglucemia (45% vs 15%; p: 0,007). Concluyen que concentraciones elevadas de glucosa en la primera semana de vida se asocian de forma independiente con el desarrollo de ROP. <sup>92</sup> Los resultados de este estudio están en consonancia con los hallazgos obtenidos por el grupo de Chávez et al, hallándose que la duración de la hiperglucemia es un factor más importante para la predisposición al desarrollo de ROP que la severidad de la misma. <sup>93</sup>

En esta misma línea se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivo en 582 niños menores de 1500 gramos. Se definió hiperglucemia como niveles de glucosa mayores de 125 mg/dl en sangre y mayores de 150 mg/dl en plasma. De los niños incluidos 412 no tuvieron ROP y 170 cursaron ROP (29,06%), se encontró que los niños que desarrollaron ROP experimentaron un mayor número de días de hiperglucemia (7 vs 2, p < 0,00001) aumentando el riesgo de desarrollar ROP un 7% por cada día que el paciente curse con hiperglucemia. Además, se vio relación entre hiperglucemia severa (>180 mg/dl) y un mayor riesgo de muerte o sepsis. <sup>94</sup> Todos estos trabajos contrastan con el llevado a cabo por Nicolaeva en menores de 30 semanas de

edad gestacional y de 1500 gramos que no encuentra un incremento de desarrollar ROP en niños con hiperglucemia, aunque realmente el tamaño muestral es bastante menor que los estudios previamente mencionados.<sup>51</sup>

Los artículos mencionados están realizados con mediciones de glucemia capilar, sin embargo, existe un trabajo llevado a cabo por Vanhaesebrouck et al<sup>95</sup> con 100 niños nacidos con menos de 28 semanas de edad gestacional en el que se utiliza como método de control de la glucemia la monitorización continua de la glucosa y definiendo hiperglucemia cifras  $> 180$  mg/dl (10 mmol/L). No hallan que la hiperglucemia sea la etiología de la aparición de ROP, pero sí que es un factor de riesgo y una variable que contribuye a su desarrollo. Concluyendo que en pacientes de alto riesgo de desarrollo de ROP el manejo de la glucemia debería de ser por monitorización continúa de glucosa.

En un trabajo realizado por Hays et al<sup>37</sup> se definió hiperglucemia como cifras de glucosa  $> 150$  mg/dl y se evaluó la hiperglucemia como un factor de riesgo independiente para mortalidad y morbilidad, demostrando que la hiperglucemia neonatal está asociada de forma significativa con mayor riesgo muerte y desarrollo de hemorragia intraventricular grado III y IV.<sup>58,60-61,63-64,97</sup> Auerbach et al<sup>58</sup> en su estudio realizado en 70 neonatos con peso inferior a 1000 gramos al nacimiento relaciona las hiperglucemias con el desarrollo de hemorragias intraventriculares grado III y IV. Encuentra con mayor fuerza asociación entre el tiempo en que permanece el paciente en hiperglucemia y el desarrollo de hemorragia intraventricular moderada y severa. Además, aumenta la estancia hospitalaria de los niños que sobreviven y especulan que la hiperglucemia prolongada produce un efecto deletéreo en el pulmón probablemente por inducir hiperosmolaridad o desencadenar estrés oxidativo<sup>61,94</sup>. Esta relación entre alteraciones neurológicas e hiperglucemia ha sido descrita por otros autores. En 2010 Alenxadrou et al<sup>98</sup> realizó un estudio en el que querían ver la relación entre las cifras de glucemia con las alteraciones cerebrales y la mortalidad. Para ello se llevo a cabo un estudio prospectivo en el que se seleccionó una muestra de 113 niños menores de 27 semanas de edad gestacional, definiendo hipoglucemia como valores  $< 2,6$  mmol/L de glucosa plasmática e hiperglucemia como valores de glucosa en plasma  $> 8,3$  mmol/L (150 mg/dl) encontrando que el 41% de los niños presentaron hipoglucemias en la primera semana de vida e hiperglucemias el 81%. Cuando los niños llegaron a las 40 semanas posmenstruales se les realizó una resonancia nuclear magnética cerebral, donde se valoró la sustancia blanca y la sustancia gris y además las hemorragias

intraventriculares y leucomalacia periventricular completando con ecografías transfontanelares seriadas. Concluyeron que la mortalidad es mayor en el grupo de niños que presentaron hiperglucemias en las primeras 24 horas de vida (p: 0,001) y tuvieron mayores alteraciones en la sustancia blanca en la resonancia magnética cerebral. Las anomalías halladas en la sustancia blanca se deben a la vulnerabilidad de los oligodendrocitos. Sin embargo no se encontraron daños en la sustancia gris ni alteraciones que se puedan asociar a la hipoglucemia.<sup>98-99</sup> En consonancia con estos hallazgos el reciente estudio de Tottman<sup>89</sup> obtiene resultados similares en un estudio realizado en 443 niños con peso al nacimiento menor de 1500 gramos y < de 30 semanas de edad gestacional, de forma que los niños nacidos con peso menor a 1500 gramos y que cursan con hiperglucemias en los primeros días de vida tienen un peor desarrollo neurológico a los dos años medido con la escala de Bayley.

Además de las consecuencias directas de la hiperglucemia también de forma secundaria la resistencia a la insulina puede tener efectos deletéreos en el recién nacido. La resistencia a la insulina promueve el estado proinflamatorio y este a su vez favorece el daño pulmonar por diversos mecanismos, primero porque provoca mayor dependencia de la ventilación mecánica, haciendo más difícil su retirada y aumentando las posibles secuelas. Segundo porque ocasiona daño pulmonar y afecta negativamente al desarrollo de este órgano. Tercero también puede repercutir a otros niveles cómo es el sistema nervioso central y digestivo, incrementando los problemas ya propios de la prematuridad. La resistencia a la insulina no sólo es importante por el incremento de morbilidad en el periodo neonatal sino que a largo plazo se relaciona con el desarrollo de diabetes Mellitus 2, de forma que existe una asociación entre prematuridad y el CIR con la resistencia a la insulina y diabetes Mellitus tipo 2. Esta hipótesis ha sido estudiada encontrando en efecto una relación directa entre ellas.<sup>56</sup> un ejemplo de ello es el trabajo de Hofman en el que se reclutan 72 niños de entre 4 y 10 años, de forma retrospectiva se analizan los nacidos que habían nacido con menos de 32 semanas de edad gestacional y los CIR, hallando que la sensibilidad a la insulina era un 40% menos en los niños prematuros que en los controles.<sup>73</sup> Además hay trabajos en los que se ha incluido a adultos afectos diabetes Mellitus tipo 2 y se encuentra que un 35% de ellos al nacimiento tuvieron CIR. Por lo que parece que hay una asociación entre obesidad, DM tipo 2, hipertensión y aterosclerosis con prematuridad y CIR, aunque realmente es un campo que aún necesita más estudios.<sup>74</sup>

El estado proinflamatorio producido por la hiperglucemia neonatal también se ha relacionado menores niveles de IGF I repercutiendo en los niños en un menor crecimiento que se ve reflejado en valores antropométricos y de composición corporal más bajos que en niños sin alteraciones de glucemia.<sup>34</sup>

Todos estos trabajos ponen en evidencia que las hiperglucemias en el recién nacido ocasionan patología no sólo el periodo neonatal sino más allá, afectando desde la infancia hasta la vida adulta, por lo que son pacientes que deben ser estrechamente controlados.

## **1.9 MONITORIZACIÓN CONTINUA DE LA GLUCOSA:**

### **1.9.1 HISTORIA DE LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE LA GLUCOSA**

La glucosa es la principal fuente de energía para los seres vivos, como se ha mencionado previamente, sus alteraciones tienen grandes consecuencias y es por tanto importante su análisis y control. La determinación cuantitativa de este biocompuesto, ha sido objeto de muchos estudios y la literatura ofrece diversas técnicas de análisis que varían de acuerdo con diferentes factores como la naturaleza de la muestra, el contenido de glucosa y la viabilidad experimental. En los últimos años se ha introducido un nuevo método que monitoriza de forma continua la glucosa basado en mediciones de glucosa intersticial.

La medición de la glucemia es una práctica habitual en las unidades de cuidados intensivos neonatales, la cuestión es cuál es el método más adecuado. El que se utilice debería de cumplir tres requisitos: el uso de una cantidad pequeña de sangre, el análisis debe ser rápido y el resultado preciso. Además, los recién nacidos son una población muy dispar en los que el peso del paciente puede oscilar de 400 gramos a 4 kilogramos y aparte tienen peculiaridades como por ejemplo la cifra de hematocrito que al nacimiento suele ser más elevada que en el resto de la edad pediátrica y puede alterar el resultado de la glucemia<sup>100</sup>. Existen diversas técnicas aunque en la práctica las más comúnmente usadas son tres, la primera es la medición de glucosa sanguínea en el laboratorio que tradicionalmente ha sido la técnica gold estándar. Se lleva a cabo por medio de reacciones enzimáticas en una muestra sanguínea en la que intervienen la



glucosa oxidasa, hexoquinasa o reacciones de glucosa deshidrogenasa. Tiene como desventaja que la información obtenida es puntual y la técnica es invasiva. El segundo y más ampliamente utilizado es la medición mediante glucómetros, la muestra que utilizan es capilar. La ventaja que ofrece esta técnica es que el fungible no tiene un coste excesivo y se puede realizar al lado del paciente obteniendo la información en el momento, la base es la misma reacción enzimática a través de la glucosa oxidasa y deshidrogenasa. Esta técnica tiene varias desventajas, la primera es que es una prueba invasiva, además necesita una cantidad de sangre de 0,3 microlitros. Es también imprecisa y además su resultado está influenciado por varios factores como son el hematocrito, la hemoglobina, la saturación de oxígeno, bilirrubina o la presencia de edema, siendo necesario que los resultados obtenidos sobre todo en los casos de hipoglucemia sean contrastados con el laboratorio. La relación entre los datos obtenidos del laboratorio y los del glucómetro es buena excepto en presencia de una hipoglucemia donde puede haber variaciones de 10-20 mg/dl, siendo más fiable la correlación en situaciones de normoglucemia o hiperglucemia <sup>37</sup>. Como desventaja de ambas técnicas está que la información obtenida es un valor puntual. A pesar de todo lo expuesto, la técnica más ampliamente utilizada ha sido la medición de glucosa mediante glucemias capilares con un glucómetro dado la comodidad y sencillez de la misma <sup>54, 98, 101, 102</sup>. La tercera técnica de medición de glucosa es la medición continua de la glucosa tisular intersticial. Apareció en el campo de la endocrinología orientada a los pacientes afectados de diabetes Mellitus con el objetivo de optimizar el control de la glucosa. Así la monitorización continua de glucemia aparece como una nueva herramienta enfocada no sólo a medir un dato de glucemia puntual, sino a almacenar y gestionar todos los registros de glucemia diarios. Surgieron con la idea de mejorar el grado de control metabólico de los pacientes con diabetes tipo 1 ya que, a pesar de las mejoras y avances de los glucómetros en los últimos años, la medición intermitente de glucosa no informa sobre la magnitud de las fluctuaciones ni sobre la velocidad o dirección de los cambios que suceden en el tiempo <sup>103</sup>. Los primeros surgieron a partir de 1999, permitiendo analizar los datos de forma retrospectiva y ayudando a los profesionales para tomar decisiones respecto al tratamiento. Con esta técnica la glucosa se obtiene a partir del líquido intersticial del tejido celular subcutáneo. Estas medidas suplementan las clásicas medidas de glucemia capilar y aportan como principal beneficio la monitorización de las fluctuaciones que de otra forma se perderían <sup>37</sup>. Pese a las ventajas que ofrece esta tecnología continua siendo una técnica invasiva por lo que la ciencia continua

investigando cómo mejorar y conseguir controlar las glucemias en periodo neonatal evitando la punción del recién nacido. Así surge la detección transdérmica de glucosa a través de una proteína de unión (GBP), aunque por el momento tiene una modesta correlación con la glucemia sanguínea no siendo de uso en la práctica clínica <sup>104</sup>.

Tabla 1 Métodos actuales de monitorización de glucemia <sup>37</sup>

Métodos de monitorización de la glucosa	Tipo de análisis	Muestra analizada	Ventajas	Desventajas
Análisis de laboratorio	Glucosa oxidasa Hexoquinasa	Plasma/ muestra sérica	Mayor exactitud Gold estándar	Invasivo, muestra sanguínea, múltiples extracciones posible anemia. Tiempo entre la extracción y el resultado
Glucómetro	Glucosa oxidasa Tecnología basada en la unión de glucosa a proteínas	Muestra sanguínea por obtención cutánea	Resultados rápidos Mínima cantidad de sangre. No invasiva Menos dolorosa Mayor confort	Puede ser inexacto en caso de hipoglucemia.
Monitorización continua de glucosa	Detección enzimática subcutánea	Líquido intersticial	Detecta episodios de hipoglucemia Muestras a tiempo real	Invasivo Mala correlación en edema entre muestra intersticial y sanguínea. Degradación del sensor.
	Microdiálisis	Líquido intersticial	El sensor está fuera del cuerpo Mínima variabilidad entre sujetos	Herida abierta con inflamación tiempo hasta que el líquido intersticial alcance el sensor Disconfort
	Espectroscopia transdérmica	Tejido/muestra sanguínea	No invasiva, sin dolor, confort para el paciente	Pigmentación residual de la piel, depende del contenido de agua y las sustancias parecidas a la glucosa. Especificidad baja por la glucosa, diferencias de entre sujetos. Depende de la temperatura. Calibración con medidas de glucosa
	Muestreo de glucosa transdérmico	Muestra líquido intersticial	Mínimamente invasivo	Requiere enlaces físicos o químicos de glucosa difundida a través de la piel

En el mercado español han aparecido diversos sistemas que realizan monitorización continua de la glucosa, existen diferentes marcas comerciales pero

basados en la misma tecnología, entre ellos se encuentra el CGMS IPRO system que es el utilizado en este trabajo de investigación.

Esta tecnología de monitorización continua de la glucosa ha demostrado su utilidad en pacientes afectos de diabetes mellitus I <sup>50, 103, 105, 107</sup> y al haberse encontrado útil se extrapola su uso a otros ámbitos como es el de las unidades de cuidados intensivos neonatales. El uso de esta técnica en los recién nacidos podría ser beneficioso porque podría ayudar a optimizar el control glucémico y adecuar el tratamiento de forma que sea una herramienta valiosa para los cuidados neonatales.

### **1.9.2. FUNDAMENTOS DE LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE LA GLUCOSA**

La mayoría de los sistemas CGMS (continuous glucose monitoring system) miden el contenido de glucosa intersticial usando un sensor enzimático electroquímico, llegando al fluido intersticial por una aguja-sensor insertada en forma subcutánea o por el implante del dispositivo completo en forma subcutánea. Las versiones iniciales de sensores otorgaban lecturas variables y con una fiabilidad limitada, sin embargo estos sistemas han mejorado significativamente en el transcurso de la última década

Se pueden distinguir 2 tipos de sistemas, pueden ser ciegos (las glucemias no se pueden ver directamente en el receptor si no que la información tiene que ser descargada mediante un software específico) o a tiempo real (se visualiza en el receptor continuamente la medida de la glucemia).

Los más utilizados actualmente son los que se basan en la medición de la glucosa intersticial a través de un electrodo o sensor enzimático recubierto de platino glucosa oxidasa implantado en el tejido subcutáneo de abdomen, nalgas, brazos o muslos, y que utiliza el enzima glucosa oxidasa. El sensor es estéril, desechable y tiene una vida media limitada entre 6 y 7 días, según el sistema, debido a un proceso de degradación enzimática. Está compuesto por un microelectrodo de platino recubierto por una capa fina de glucosa-oxidasa, con un transmisor que envía las mediciones a un dispositivo receptor que nos permite realizar la lectura de las glucemias. Una vez insertado en el tejido subcutáneo, los dispositivos extraen el líquido intersticial a través

de la piel usando un potencial eléctrico aplicado (iontoforesis), sobre el cual se realizan las determinaciones. Se produce una oxidación de la glucosa en el extremo del electrodo por contener una glucosa oxidasa, se presenta la conversión de glucosa del líquido intersticial en unión con oxígeno, en ácido glucónico y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), el cual por su reactividad se disocia en hidrógeno y oxígeno, con liberación de energía (hasta 0,6 voltios), esta corriente eléctrica que se produce al final de esta reacción de oxidación-reducción presenta una correlación lineal a la concentración de glucosa que existe en el líquido intersticial. Esta descarga viaja a través de un electrodo al dispositivo, el cual interpreta la magnitud de la señal eléctrica como proporcional a la concentración de glucosa. La generación de la señal eléctrica se realiza cada 10 s y el valor es transmitido al monitor donde se almacena en la memoria como la media de la glucemia durante 5 min. Los límites de detección se establecen entre 40 y 400 mg/dl <sup>69, 106, 107</sup>.

El sistema registra un total de 288 mediciones de glucosa al día. El sensor debe ser calibrado con la glucemia (capilar) una o varias veces al día y la calibración se debe realizar en momentos de estabilidad glucémica.

### **1.9.3 PRECISION Y SEGURIDAD DE LA MONITORIZACION CONTINUA DE LA GLUCOSA EN EL RECIEN NACIDO**

Inicialmente los sistemas de monitorización continua de glucosa fueron diseñados para mejorar el control del paciente con diabetes tipo 1, pero sus evidentes ventajas para conocer el perfil glucémico de un paciente, han llevado a estudiar su utilidad en otras patologías y pacientes distintos a los diabéticos. En el campo de la neonatología esta tecnología podría ser realmente útil, debido a que en el periodo neonatal y especialmente en los prematuros de menos de 1500 gramos las alteraciones de la glucemia son muy frecuentes (hipoglucemia e hiperglucemias) y además tienen gran potencialidad para provocar morbilidades, fundamentalmente en el neurodesarrollo. Así pues, con la monitorización continua de glucosa se podrían detectar episodios no diagnosticados de hipo o hiperglucemia, incluyendo su duración y severidad y permitiendo evaluar la respuesta al tratamiento reduciendo extracciones repetidas de sangre <sup>105,112,117</sup>.

La práctica habitual en las unidades de neonatología es realizar en los menores de 1500 gramos determinaciones de glucemia con glucómetros de forma frecuente las primeras 48 horas y después habitualmente se hacen controles cada 6, 8 o 12 horas. En los recién nacidos de riesgo se suelen realizar varias determinaciones hasta que se obtienen 3 cifras dentro de la normalidad, aunque esta actuación es variable según el protocolo de cada centro. Se ha publicado que el 51% de los pacientes considerados de riesgo tienen glucemias menores de 2,6 mmol/L (47 mg/dl) y el 19% < 2 mmol/L (36 mg/dl)<sup>10,46</sup>. En el estudio realizado por Harris et al <sup>110</sup> utilizando la tecnología CGMS se documentó que el 37% de los pacientes tenía su primer episodio de hipoglucemia después de tres mediciones de glucosa dentro de la normalidad y el 6% después de las primeras 24 horas. En uno de los primeros trabajos con monitorización continua en prematuros se estudiaron a 3 niños, uno de 27 semanas de edad gestacional, otro de 28 y otro de 30 en los que se midió la glucemia con monitorización continua de la glucosa (CGMS) una vez que estaban recibiendo todos los aportes por vía enteral entre los días 12 y 16 de vida y se vio que las hipoglucemias e hiperglucemias eran frecuentes y con importantes fluctuaciones. Estas alteraciones incluso pueden extenderse hasta la semana 38-40 postmenstrual. Este estudio concluye que el uso de CGMS es muy útil para ver fluctuaciones y tendencias en esta población <sup>108</sup>. Todo esto sugiere que los controles llevados a cabo hasta ahora son insuficientes debiéndose prolongar a los siguientes días, pudiendo ser la monitorización continua de glucosa una alternativa para el control de la glucemia con disminución del dolor, del número de extracciones y aportando información más allá de las primeras 24 horas <sup>24</sup>.

Sin embargo, a pesar de las ventajas que puede aportar esta tecnología en neonatología no se puede olvidar que este periodo de la vida y sobre todo el recién nacido prematuro es tremendamente vulnerable, por lo que era necesario saber si esta tecnología era segura, fiable y válida para esta población. Para ello se han realizado diversos trabajos para esclarecer estas interrogantes <sup>50, 106-108</sup>.

Respecto a la seguridad de la monitorización continua de la glucosa es un aspecto abordado en la literatura. Serían esperables efectos adversos del tipo irritación de la piel y molestias en la zona de inserción del sensor o incluso infección o interferencia con la rutina de cuidados del neonato, sin embargo, en los diversos estudios se describe como una técnica segura con buena tolerancia por parte del paciente <sup>38, 65, 110-114</sup>.

Para la demostración de la validez de esta tecnología se han llevado a cabo diferentes trabajos, como es el realizado en el hospital de Waikato (Nueva Zelanda) en la unidad de cuidados intensivos neonatales <sup>110</sup>. Se reclutaron 102 niños  $\geq 32$  semanas de edad gestacional con un peso medio de 2327 gramos (1032-4960) entre diciembre 2006 y Febrero de 2009, a los que se les implantó un sistema CGMS durante 7 días. Se excluyeron los niños con grandes malformaciones o alteraciones en la piel. Los controles de glucemia capilar realizados a los niños sanos en riesgo fueron a la hora, 2, 4 y 12 horas de nacer, consideraron hipoglucemia a cifras de glucosa  $< 2,6$  mmol/L ( $< 47$  mg/dl. Se utilizó un sensor de monitorización continua de la glucosa (CGMS system gold, Medtronic, Minimed, Northridge, California), de modo que las mediciones de glucosa no se podían ver a tiempo real, así la práctica clínica no se veía influenciada por estas mediciones. Se obtuvo una buena correlación entre las determinaciones de glucosa en sangre y las determinadas con el sensor, con una diferencia de  $0,03$  mmol/L (95% CI,  $-1,02$  a  $1,08$  mmol/L). Esta correlación se halló incluso en los casos de hipoglucemias bajas ( $< 3$  mmol/L  $- 0,18$  mmol/L; 95% CI,  $- 1,25$  a  $0,85$  mmol/L). Las diferencias durante el periodo de 7 días fueron de  $-0,03$  mmol/L; 95% CI,  $-0,97$  a  $0,85$  mmol/L). Sin embargo la dispersión de los datos fue mayor el primer día y sobretodo en las dos primeras horas de la monitorización ( $-0,4$  mmol/L; 95% CI,  $-2,0$  a  $1,2$  mmol/L). Con la monitorización continua de glucemia se detectaron 45 niños que presentaron hipoglucemias y la detección de las mismas con mediciones intermitentes fue de tan sólo 32 casos. Hubo 265 episodios de hipoglucemias que duraron entre 5 y 475 minutos. Se hallaron 107 episodios de hipoglucemia con duración  $> 30$  min, 35 niños con episodios  $> 30$  min de duración y 21 niños en los que les repitió la hipoglucemia. Un tercio de los niños siguió teniendo hipoglucemias más allá de las primeras 24 horas. 1/3 de los alimentados vía oral continuó con cifras bajas de glucosa y 1/3 de estos episodios duraron más de 30 minutos. Concluyen que la monitorización continua de glucosa es segura, bien tolerada y fácil de usar. Respecto a la utilidad, hubo buenas correlaciones entre las mediciones de glucosa intermitentes y las de la monitorización continua de la glucosa. Aunque los hallazgos encontrados consisten en mayores episodios de hipoglucemias de los que se hubieran detectado, el problema es que esta tecnología se diseñó para detectar hiperglucemias, pero no detecta valores  $< 2,2$  mmol/L. Sin embargo, se ha visto que es fiable también en hipoglucemias, además de ser una técnica segura <sup>76-77, 87, 99, 106- 108, 111</sup>.

Es necesaria una buena correlación entre las glucemias capilares y los resultados obtenidos con la monitorización continua de la glucosa para que los datos obtenidos sean fiables y válidos. Así este ha sido un objetivo perseguido en diversos estudios, como es el de Uettwiller donde se encontró una correlación entre las mediciones realizadas por el glucómetro y la monitorización continua CGMS muy buena siendo  $r^2 = 0,96$  con  $p < 0,0001$ <sup>106</sup>. Cifras muy similares son las descritas en otros trabajos, con correlaciones de  $r = 0,99$ .<sup>114</sup> En el trabajo de Harris la concordancia entre ambos métodos de medida también obtuvo muy buenos resultados. (la principal diferencia, 0.0 mmol/L; 95% CI, -1.1–1.1).<sup>110</sup> En el Hospital Sant Joan de Déu se realizó un estudio con monitorización continua con la tecnología GMS durante 48-72 horas, para ello se reclutaron 60 pacientes menores de 32 semanas de edad gestacional. Definieron hipoglucemia como valores de glucosa menores de 45 mg/dl e hiperglucemia mayores de 140 mg/dl siendo severa  $> 180$  mg/dl. La correlación obtenida fue buena ( $r = 0,869$ ,  $P < 0,0001$ ), con una media de diferencia de glucosa de  $-3,99$  (0,2mmol/L)<sup>38</sup>. Otro trabajo en el que los resultados son similares y apoya la hipótesis de que la monitorización continua de la glucosa es una tecnología válida en periodo neonatal es el estudio multicéntrico<sup>117</sup> realizado en 8 centros de Europa entre Febrero del 2005 y Agosto del 2007. Se reclutaron 188 niños a los que se les colocaba el sensor subcutáneo en las primeras 24 horas tras el nacimiento en la cara lateral del muslo y a su vez se les realizaban glucemias capilares cada 8 horas. Se definió hiperglucemia como glucosa en sangre  $> 10$ mmol/L e hipoglucemia  $< 2,6$  mmol/L. Al estudiar la fiabilidad y validez se necesitaba conocer el error máximo asumible, para lo que Medtronic definió que la correlación debía ser al menos de 0,79 con un error menor del 28%. Durante el proceso no se describieron efectos adversos. Respecto a la correlación obtenida fue de 0,94 con un error absoluto de 8,8%. No hubo diferencias en función del día, aunque si fue menor el primer día 0,91 y mayor en el 4º día 0,96. Parece que esta pequeña diferencia se pueda deber a la mayor labilidad metabólica del primer día tras el nacimiento.

Como conclusiones respecto a la validez encontrada se obtiene:<sup>117</sup>

- Respecto a la hiperglucemia una sensibilidad del 88% una especificidad del 98% un VPP (valor predictivo positivo) del 90% y un VPN (valor predictivo negativo) del 98%
- Respecto a la hipoglucemia una sensibilidad del 17% una especificidad del 100% un VPP del 40% y un VPN del 99%.

Así pues, en base a las diferentes publicaciones se puede afirmar que la seguridad, validez y fiabilidad de esta técnica es bastante alta.<sup>112-114</sup> por lo que la siguiente cuestión es cuál es su utilidad en la práctica clínica y qué puede aportar en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

#### **1.9.4 UTILIDAD DE LA MONITORIZACION CONTINUA DE GLUCOSA EN EL RECIEN NACIDO:**

Los sistemas de monitorización de glucosa en tejido celular subcutáneo ofrecen la posibilidad de una valoración continua y dinámica de los niveles de glucosa intersticial. Aun tratándose de sistemas menos precisos que los medidores de glucemia capilar, han demostrado ciertos beneficios en la mejora del control glucémico (HbA1c) y la disminución de la variabilidad glucémica en pacientes con diabetes tipo I en tratamiento intensivo.

Debido a la alta prevalencia de alteraciones de la glucemia presentes en el recién nacido prematuro, se ha planteado si los sistemas de monitorización continua de glucosa usados en los paciente diabéticos, podrían aplicarse para el control de la glucemia en el prematuro con el objetivo de disminuir el número de extracciones que se le han de hacer al paciente y sobretodo tener una monitorización más estrecha de las glucemias y así poder disminuir el número de hipoglucemias e hiperglucemias y disminuir su morbimortalidad<sup>118</sup>. La incidencia de las alteraciones de la glucemia varían en función del método diagnostico utilizado, de forma que las determinaciones de capilares de glucemia las infradiagnostican, pudiendo acercarnos al número real gracias a CGMS.  
65,115

Al comparar los resultados obtenidos con monitorización continua de la glucemia con controles con glucómetro se ha visto que hasta un 50% de los episodios pueden pasar desapercibidos si sólo se realizan glucemias capilares<sup>114</sup>. Además, la distribución en el tiempo de las glucemias es importante porque al llevar a cabo estudios de monitorización continua de glucosa se ha hallado que entre un 2,6-13,2% de los niños puede presentar su primera hipoglucemia después del primer día de vida,<sup>113</sup> por lo que en el caso de no tener un control tan estrecho como puede ofrecer la monitorización continua estos eventos podrían pasar desapercibidos.



Algunos autores encuentran que esta tecnología no sirve para definir la hipoglucemia, aunque sí para ver la tendencia glucémica que es más importante que los valores absolutos <sup>112, 114</sup>. De forma que un paciente puede presentar de forma puntual una hipoglucemia o una hiperglucemia, pero ser muy recortada en el tiempo o bien puede tener pocas determinaciones alteradas, pero con un perfil de glucemia que tienda a ser patológico o incluso eventos de hipoglucemia o hiperglucemia duraderos en el tiempo que con determinaciones puntuales parecerían sólo eso, determinaciones puntuales de glucemia alteradas, perdiendo por consiguiente mucha información <sup>114,119</sup>. Así pues, al introducir la variable tiempo cambia el panorama a tratar, las dudas expresadas previamente de qué es más determinante para la evolución del paciente pueden esclarecerse con la información obtenida con la monitorización continua de la glucosa. De forma que de cada paciente ya no se tiene una determinación puntual, sino que actualmente es posible hablar de un tiempo en el cual se mantiene dicha alteración. La importancia de este hecho se encuentra en que puede ser que sea más perjudicial para el paciente mantener en el tiempo la alteración de la glucemia que esté cursando que el hecho de tener determinaciones puntuales de hipoglucemia o hiperglucemia. De esta forma surge el concepto de episodio de hipoglucemia o de hiperglucemia. No existe un consenso sobre la definición de episodio de alteración de la glucosa en la actualidad, se ha mencionado en diferentes trabajos publicados pero cada autor da su propia definición. En el estudio de Pertierra et al<sup>38</sup>, episodio se considera una alteración de la glucemia cuya duración exceda los 30 minutos, al igual que describe Thomson en su trabajo <sup>120</sup>; en el de Harris et <sup>110</sup> al episodio es considerado con una sola determinación patológica de la glucemia. En el trabajo de McKinlay para considerarse episodio la alteración de la glucemia debe durar al menos 10 minutos<sup>121</sup>. Dado que no existe acuerdo en el concepto de episodio pensamos que se debería consensuar la definición para hipoglucemia como aquella alteración de la glucemia  $\leq 2,6$  mmol/L que se mantiene en el tiempo al menos 30 minutos sin que durante ese tiempo exista normalización de la misma <sup>38,110,114,119</sup>. Para hiperglucemia la definición más consensuada es la de considerarla cuando la glucemia es  $\geq 180$  mg/L que se mantiene en el tiempo al menos 30 minutos sin que durante este tiempo exista normalización de la misma.

Existen diversos estudios que tratan sobre la seguridad y la validez de la monitorización continua de la glucosa en el recién nacido <sup>110,113,116-117,121</sup>, pero esta

técnica puede aportar más información que hasta el momento no ha sido suficientemente estudiada. Revisando la bibliografía la mayoría de estudios se han diseñado para la finalidad anteriormente mencionada sin embargo, son escasos los estudios que describen la distribución de las alteraciones de la glucemia y valoran en su conjunto tanto la presencia de estas alteraciones como su distribución en el tiempo<sup>38,106,114</sup>. Con nuestro estudio se pretende ampliar el conocimiento que se tiene hasta el momento del perfil de las hipoglucemias e hiperglucemias en la primera semana de vida de los RNMBP, de forma que se pueda obtener una mayor información de cómo se comportan a lo largo de los primeros días de vida y cómo fluctúan. Además, se plantea en el trabajo que gracias a realizar una monitorización continua con CGMS se puede estudiar la posible asociación entre los diversos factores, tratamientos y complicaciones que acontecen al RNMBP y las hipoglucemias o hiperglucemias que presentan. De forma que este control que se realiza con la monitorización continua de la glucosa puede aportar un control más estrecho de la glucemia en esta población que junto con la introducción de la variable tiempo podría ayudar a disminuir la morbimortalidad que pueden producir las alteraciones de la glucemia. Con la realización del estudio se pretende ampliar el conocimiento que se tiene hasta el momento de la distribución de las hipoglucemias e hiperglucemias en el RNMBP y su posible asociación con otros factores perinatales encaminando toda esta información a ser una herramienta útil en el trabajo diario con estos pacientes con el objetivo de mejorar la atención de estos niños<sup>111</sup>.

# **JUSTIFICACION E HIPOTESIS**



En los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacimiento (RNMBP) los trastornos metabólicos son frecuentes, siendo las alteraciones del metabolismo de la glucosa los más importante por su frecuencia. Se describen altas incidencias de hipoglucemias (45-50%)<sup>37-38</sup> e hiperglucemias (20-80%)<sup>38, 58-59, 64, 67-69</sup>, siendo de gran importancia detectarlas porque estas alteraciones se han relacionado con mayor morbilidad y mortalidad de los recién nacidos prematuros<sup>25, 36, 38, 42-43, 58, 60, 63-68, 79, 81, 90-91</sup>.

La práctica habitual en las unidades de cuidados intensivos es realizar controles de glucemia a estos pacientes con determinaciones capilares, siendo hasta el momento esta técnica la considerada como “gold estándar”. Recientemente se ha desarrollado una nueva tecnología que permite realizar una monitorización continua de la glucosa, permitiendo un registro continuo de la glucosa del recién nacido y no puntual como se realizaba hasta el momento. Estos dispositivos permiten incorporar la variable tiempo al control glucémico y por tanto profundizar en el conocimiento de estos trastornos y como fluctúa la glucemia a lo largo de los primeros días de vida. Se ha encontrado que la correlación entre las determinaciones capilares y CGMS es buena, y además parece que CGMS es capaz de detectar hipoglucemias e hiperglucemias que de otra forma pasarían desapercibidas.

La mayoría de los estudios hasta ahora se han centrado en valorar la seguridad y validez de esta técnica en el niño prematuro, siendo escasos los trabajos que valoran en profundidad la incidencia, distribución y duración en el tiempo de las glucemias en RNMBP respecto a las determinaciones capilares realizadas hasta el momento. Con este trabajo se pretende ampliar el conocimiento que se tiene hasta el día de hoy sobre las hipoglucemias e hiperglucemias y evaluar los posibles factores asociados al desarrollo de las mismas. Conocer como se comporta la glucemia en los primeros días de vida de los RNMBP nos va a permitir mejorar el control glucémico y disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a estos trastornos.

# **OBJETIVOS**



### **3.OBJETIVOS:**

#### **Objetivo principal:**

1. Cuantificar la frecuencia y duración de hipoglucemias e hiperglucemias en recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento en la práctica clínica habitual mediante un sistema de monitorización continua de la glucosa (CGSM), y su distribución durante la primera semana de vida.

#### **Objetivos secundarios:**

2. Analizar si existen diferencias en las variables perinatales, en los tratamientos recibidos o en las enfermedades de los recién nacidos con y sin hipoglucemias detectadas mediante CGMS durante los primeros 7 días de vida
3. Analizar si existen diferencias en las variables perinatales, en los tratamientos recibidos o en las enfermedades de los recién nacidos con y sin hiperglucemias detectadas mediante CGMS durante los primeros 7 días de vida.
4. Analizar el grado de correlación entre las determinaciones capilares de glucosa y las cifras de glucosa detectada mediante tecnología CGMS.
5. Cuantificar el número de hipoglucemias e hiperglucemias detectadas con CGSM que no son detectadas en la práctica clínica habitual mediante las glucemias capilares habitualmente programadas.



# **MATERIAL Y METODOS**



#### **4. MATERIAL Y METODOS:**

##### **Características del proyecto:**

Se realizó un estudio de cohortes prospectivo analítico de recién nacidos prematuros menores de 1500 g ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería, siguiendo la siguiente cronología:

1. Mediante inclusión secuencial se seleccionó una muestra de tamaño adecuado, representativa de la población de recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacimiento en Almería provincia, que cumplieran unos criterios de inclusión previamente establecidos.
2. El equipo de estudio estuvo formado por dos pediatras y con la colaboración de los pediatras de cuidados intensivos neonatales del complejo hospitalario de Torrecárdenas se encargaron de solicitar el consentimiento informado a los padres de los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacimiento en las primeras 24 horas de vida. Una vez obtenido el consentimiento informado se procedió a la inserción del sensor de monitorización continua de la glucosa y realización de su calibración y control con las determinaciones capilares de glucemias.
3. La monitorización continua de la glucosa se mantenía durante 7 días tras los cuales el sensor era retirado del paciente, en ese momento se procedía a la descarga de los datos en la aplicación de Medtronic. Los datos de los pacientes eran agregados a una base de datos del programa SPSS.
4. Se desarrolló el análisis estadístico en función de las variables analizadas y los objetivos planteados.

El estudio se desarrolló entre los meses de abril 2013 y junio del año 2015, fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Torrecárdenas de Almería, asignándole el código interno del estudio 68/2011.

## **Ámbito:**

Almería provincia está situada en la costa Mediterránea al sureste de la Península Ibérica, con una población de 461.593 habitantes en 2020. Durante el periodo estudiado hubo 17020 nacimientos de los cuales 123 correspondieron a recién nacidos con un peso inferior a 1500 gramos.

## **Diseño del Estudio**

Estudio de Cohortes Prospectivo de recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería.

## **Población de estudio y selección de la muestra:**

### **Selección de la muestra:**

Se realizó una inclusión secuencial de pacientes con un peso inferior a los 1500 gramos al nacimiento en las primeras 24 horas de vida.

La muestra se obtuvo de tres fuentes: recién nacidos en el hospital de Poniente, en el complejo hospitalario de Torrecárdenas y en el hospital La Inmaculada de Huércal Overa, todos pertenecientes a la provincia de Almería. Independientemente de cual fuera su hospital de nacimiento debían estar ingresado en el complejo hospitalario Torrecárdenas antes de las primeras 24 horas de vida para poder ser incluidos en el estudio.

Para estimar el tamaño muestral necesario en nuestro estudio, consideramos una prevalencia de hipoglucemia en recién nacidos de peso menor al nacimiento < 1500 gramos del 36,8% (una media de 2,45 horas)<sup>38</sup> y de hiperglucemia de 58% (con una media de 22 horas)<sup>38, 66,114,115</sup>, con un error beta del 10%, un nivel de confianza del 95% y para una precisión del 6%; el mínimo tamaño muestral necesario incluir en el estudio para conocer la incidencia de hipoglucemia e hiperglucemia en nuestra población de recién nacidos con un peso menor de 1500 gramos al nacimiento es de 58 recién nacidos. Considerando un porcentaje de pérdidas del 10% (debido a criterios de exclusión, falta de disponibilidad de sensores o de los investigadores principales,

ausencia de registro de los sensores) consideramos inicialmente el reclutamiento de 64 recién nacidos prematuros menores de 1500 g al nacimiento.

### **Población de estudio:**

Prematuros menores de 1500 g ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital universitario Torrecárdenas entre abril del 2013 hasta junio del 2015 que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de Inclusión: prematuros menores de 1500 g, aceptación de los padres de participar en el estudio.

Criterios de Exclusión: hijos de madre diabética, presencia de malformaciones, no iniciar la monitorización continua de la glucosa en las primeras 24 horas de vida y haber realizado monitorización continua de la glucemia con una duración mínima de al menos durante 72 horas. Hubo pacientes que no fueron incluidos en el estudio por no estar disponible el aparato de monitorización encontrándose en uso por otro paciente o bien por no estar disponible en ese momento el investigador.

### **Periodo de estudio:**

En el servicio de neonatología del Hospital Universitario Torrecárdenas hospitalizan anualmente 60-70 recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos, se disponía de 2 monitores continuos de glucemia que se pueden utilizar simultáneamente. Considerando un porcentaje de pérdidas del 10% (criterios de exclusión, falta de disponibilidad de sensores, averías de los sensores o falta de disponibilidad de los investigadores principales), se estima que el período de reclutamiento será de 24 a 36 meses.

### **Método de Monitorización Continua de la Glucosa**

La monitorización se inició en las primeras 24 horas de vida tras la aceptación de participar en el estudio por parte de los padres (firma del consentimiento informado).

La monitorización se realizó durante los primeros 7 días de vida mediante un dispositivo de monitorización continua (Grabador digital iPro™2, MMT-774. Medtronic, Northridge, CA). Su funcionamiento se basa en la medición de la glucosa intersticial a través de un electrodo o sensor enzimático recubierto de platino. El implante del sensor se realizó en el tejido celular subcutáneo de los glúteos o bien en la cara lateral de los muslos. El sistema registraba un total de 288 mediciones de glucosa al día, de forma que generaba una señal eléctrica cada 10 segundos y el valor se transmitía al monitor donde se almacenaba en la memoria como la media de la glucemia durante 5 min. Los límites inferior y superior detectados por el sensor fueron 40 y 400 mg/dl respectivamente (2,2 y 22,2 mmol/L). El sensor debe ser calibrado con la glucemia (capilar) una o varias veces al día, de forma que mientras duró la monitorización se obtuvieron controles de glucemia cada 8 horas con mediciones capilares mediante glucómetro Free style.

La monitorización se mantuvo durante 7 días, tras los cuales el sensor era retirado y se procedía a la descarga de los datos de forma retrospectiva mediante software específico (CareLink iPro, MMT-7340. Medtronic, Northridge, CA).

### **Variables del estudio.**

Se recogieron variables relativas a las características perinatales, tratamientos recibidos y complicaciones presentadas.

- Se analizaron las siguientes características perinatales:
  - Edad gestacional medida en semanas:<sup>1</sup>
    - RN prematuro extremo ( $\leq 27+6$  semanas).
    - RN muy prematuro (28+0 - 31+6 semanas).
    - RN moderadamente prematuro (32+0 - 36+6 semanas).
  - Peso al Nacimiento medido en gramos.<sup>2</sup>
    - RN de extremado bajo peso (< 1.000 gramos)
    - RN de muy bajo peso (<1.500 gramos)
    - RN de bajo peso (< 2.500 gramos).

- Sexo: varón o mujer
- Tipo de parto: vaginal eutócico, instrumental o cesárea
- Uso de corticoides prenatales: se administra betametasona en cantidad de 12mg cada 24 horas, siendo el número de dosis recibidas dos.
- Tipo de reanimación: se clasifica en función de la asistencia recibida siendo tipo I en el caso de realizar medidas iniciales de estabilización incluyendo posicionamiento, administración de fuente de calor, aspiración de secreciones. Tipo II consisten en la administración de oxígeno indirecto, tipo III administración de presión positiva y tipo IV intubación y administración de drogas vasoactivas
- Gemelaridad
- Crecimiento intrauterino restringido (CIR): aquel recién nacido cuyo peso está situado por debajo del percentil 10 para su edad gestacional y además que presenta alteraciones del Doppler y por tanto, hay compromiso hipóxico-isquémico.<sup>122</sup>
- Se realizó un estudio de perfil glucémico y distribución de hipoglucemias e hiperglucemias.
- Hipoglucemia: definida como como cifras de glucosa capilar o en CGSM  $\leq 47$  mg/dl ( $\leq 2,6$  mmol/L)
- Episodio de Hipoglucemia: cifras de glucosa por CGSM  $\leq 47$  mg/dl de duración superior a los 30 minutos sin que en ese tiempo hubiera normalización de las cifras de glucemia.<sup>114</sup>
- Hiperglucemia: valores de glucemia capilar o por DGSM  $\geq 180$  mg/dl (10 mmol/L).
- Episodio de Hiperglucemia: glucemia detectada mediante CGSM  $\geq 180$  mg/dl con duración superior a los 30 minutos sin que en ese tiempo hubiera normalización de las cifras de glucemia<sup>114</sup>

Se analizaron los siguientes tratamientos recibidos:

- El tipo de ventilación recibida durante el tiempo de monitorización, utilización de aire ambiente, uso de gafas nasales, uso de presión continua en la vía aérea y ventilación mecánica invasiva.
- La necesidad del uso de fármacos inotrópicos
- La necesidad del uso de cafeína
- La necesidad del uso de teofilina
- La necesidad del uso de antibióticos
- La administración de nutrición parenteral: nuestro protocolo comenzó con glucosa 7 gr/Kg/día, proteínas 2 gr/Kg/día y lípidos 1 gr/Kg/día, incrementándose al máximo hasta glucosa 14 gr/Kg/día, proteínas 3,5 gr/Kg/día y lípidos 3 gr /Kg/día. La nutrición enteral se comenzó lo más pronto posible, dependiendo del estado clínico de cada paciente. La nutrición parenteral se retiraba conforme la enteral iba incrementándose.

Se analizaron las siguientes complicaciones:

- Sepsis: aquella situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido (RN) y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida. <sup>123</sup>
- ROP: definido por ser una vitreoretinopatía proliferativa periférica que acontece en niños prematuros y que tiene una etiología multifactorial. <sup>124</sup>
- Enterocolitis necrotizante: patología digestiva consistente en necrosis del intestino con o sin perforación. Se siguió el estadiaje de Bell con la modificación de Walsh y Kleigman <sup>125</sup> :
  - Estadio I (sospecha ECN): signos y síntomas clínicos, radiografías no diagnósticas.
  - Estadio II (ECN confirmada): signos y síntomas clínicos, neumatosis intestinal en las radiografías. A. Enfermedad leve. B. Enfermedad moderada con toxicidad sistémica.



- Estadio III (ECN avanzada): signos y síntomas clínicos, neumatosis intestinal y enfermedad grave. A. Perforación intestinal inminente. B. Perforación intestinal manifiesta.
- HIV: presencia de sangre en el sistema ventricular del sistema nervioso central. La clasificación utilizada es la de Papile <sup>126</sup>:
  - I hemorragia de la matriz germinal (HMG) aislada sin HIV.
  - II HIV sin dilatación ventricular
  - III. HIV con dilatación ventricular
  - IV HIV con hemorragia parenquimatosa.
- Ductus arterioso persistente (DAP): definido por la apertura de la estructura vascular fetal que comunica la aorta con la arteria pulmonar favoreciendo un shunt pulmonar más allá de las primeras 72 horas de vida. <sup>127</sup>
- Displasia broncopulmonar (DBP): definida por la necesidad de oxígeno suplementario > 21% durante 28 días o más. <sup>128</sup>
- Exitus.

#### Tratamiento de la muestra:

Para realizar el análisis de la muestra se realizaron estudios a diferentes niveles y haciendo diferentes grupos. Lo primero fue hacer el análisis de los 60 niños. En segundo lugar se estudiaron por separado los niños que presentaron alteraciones de glucemia, incluyendo en el mismo grupo los recién nacidos tanto si tuvieron hipoglucemias como hiperglucemias sin hacer distinciones y en otro grupo los que no tuvieron alteraciones de glucemia. En tercer lugar, se realizó un estudio de hipoglucemias e hiperglucemias por separado, de forma que se comparó a pacientes sin hipoglucemias con pacientes con hipoglucemias y por otro lado pacientes sin hiperglucemias frente a pacientes con hiperglucemias. No se pudo comparar directamente a pacientes con hipoglucemias frente a pacientes con hiperglucemias porque hubo niños que presentaron ambas alteraciones y por tanto se presentaban en

ambos grupos. Por último, se quiso estudiar si estos pacientes mencionados que tuvieron ambas alteraciones de glucemia tenían características diferentes y para ello se dividió a la muestra en 4 grupos, uno sin alteraciones de la glucemia, otro solo con hipoglucemias, otro solo con hiperglucemias y el último que cursó con ambas alteraciones.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Se realizó un análisis estadístico descriptivo donde las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  sd y las variables categóricas mediante frecuencias y porcentajes. Para determinar si se encontraban diferencias entre el grupo que no tuvo hipoglucemias versus el que tuvo hipoglucemias y al igual se realizó con el grupo que no tuvo hiperglucemias versus el que tuvo hiperglucemias con respecto a las variables numéricas se aplicó el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Con respecto a las variables cualitativas se usó el test de la chi-cuadrado de Pearson o test exacto de Fisher, según correspondiera.

Para determinar las variables asociadas a episodio de hipoglucemia o hiperglucemia se realizó un análisis de regresión logística bivalente. Con las variables asociadas a hipoglucemia o hiperglucemia realizaremos un análisis de regresión logística multivariante para conocer las variables predictivas de episodio de hipoglucemia e hiperglucemia de los prematuros menores de 1500 gramos.

La concordancia entre monitorización continua de glucosa y los resultados obtenidos por las determinaciones capilares se evaluó el método de Bland-Altman además se calculó el coeficiente Kappa. También se analizó la correlación entre ambas mediciones.

Los intervalos de confianza se obtuvieron al 95%. La significación estadística fue establecida para un valor de  $p < 0.05$ . Los cálculos se realizaron con el programa estadístico STATA versión 12.

# **RESULTADOS**



## **5.RESULTADOS**

### **5.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA**

#### **5.1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA:**

Sobre un total de 65 recién nacidos reclutados fueron excluidos 5 pacientes (2 no firmaron los padres el consentimiento informado, 2 porque no se pudo implantar el CGSM antes de las 24 horas, 1 caso en el que no se obtuvo registro al descargar los datos). Finalmente fueron analizados 60 prematuros menores de 1500g. A todos los pacientes se les implantó un sistema de monitorización continua de glucosa realizándose la inserción del sensor en las primeras 24 horas de vida y manteniéndolo durante 7 días. La muestra estaba compuesta por 26 varones (43,3%), con una edad gestacional de  $29,68 \pm 2,5$  y de peso al nacimiento  $1127.9 \pm 259.2$  gramos (Tabla 2).

**Tabla 2. Datos descriptivos de la muestra.**

Variable	Media	95 IC
<b>Peso</b>	1127.90	1060,94-1194.85
<b>Edad</b>	29,68	25.634- 26.925

*95 IC: intervalo de confianza.*

Como observamos en la tabla 3 el 80% de los prematuros nacieron mediante cesárea, el parto fue gemelar en el 29% de los casos y CIR un tercio de los prematuros analizados.

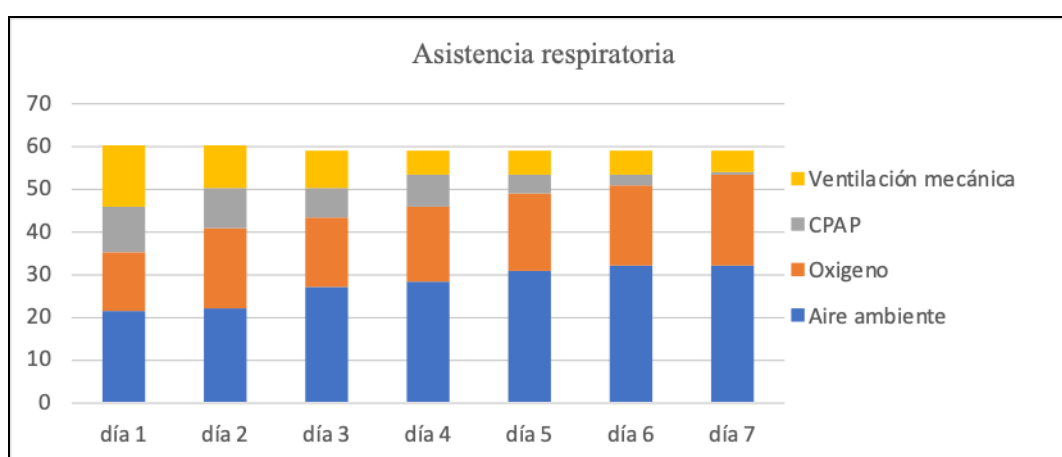
**Tabla 3. Características perinatales de la muestra.**

Variable	n= 60	Porcentaje	95 IC
<b>Varón</b>	26	43,3 %	30,59 - 56,76
<b>Mujer</b>	34	56,7 %	58,83- 89,25
<b>Parto:</b>			
<b>Vaginal eutócico</b>	11	18,33	9,52- 30,44
<b>Instrumental</b>	1	1,66	0,14-8,94
<b>Cesárea</b>	48	80	67,67-89,22
<b>Corticoides prenatales</b>	49	81,66	69,56 -90,48
<b>Tipo de reanimación</b>			
<b>I</b>	22	37,93	26-52
<b>II</b>	2	3,45	0,4-11,9
<b>III</b>	20	34,48	22,5-48,2
<b>IV</b>	14	24,14	13,9-37,2
<b>Gemelaridad</b>	17	29,31	5,72-81,9
<b>CIR</b>	19	32,76	5,37-78,9

*N número de individuos. 95 IC: intervalo de confianza.*

La asistencia respiratoria recibida va variando a lo largo de los 7 días que dura la monitorización de forma que no recibir soporte respiratorio va siendo más prevalente conforma avanzan los días de vida y las técnicas más invasivas van disminuyendo en frecuencia (Figura 4).

**Figura 4. Tipo de asistencia respiratoria recibida a lo largo de los 7 días de monitorización**



La monitorización se mantuvo la primera semana de vida, como media 6,25 días  $\pm$  1,65 (Tabla 4). No hubo efectos adversos relacionados con la inserción ni el

mantenimiento del sensor subcutáneo. No hubo casos de infección o sangrado en el sitio de colocación y los niños no mostraron señales de dolor o disconfort durante el tiempo que duró la monitorización.

**Tabla 4. Duración de la monitorización.**

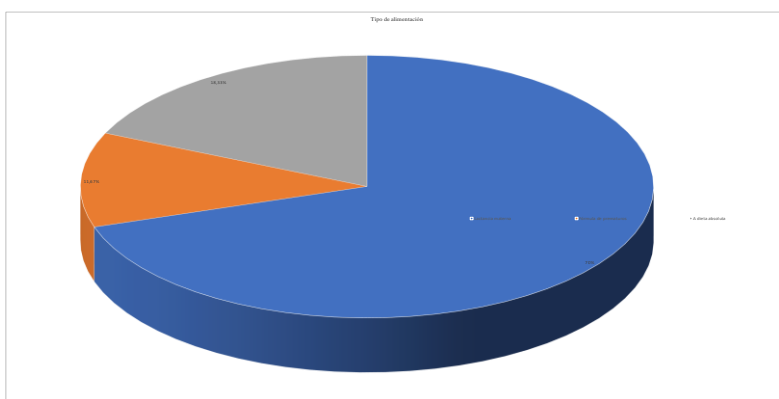
Variable	n	IC 95%
Días de monitorización	6,25	5.824 - 6.676
Minutos de monitorización	8768,47	8129.19 - 9407.75

*n: número de individuos. 95 IC: intervalo de confianza.*

### **5.1.2 APORTES NUTRICIONALES RECIBIDOS PARENTERALES Y ENTERALES:**

Todos los pacientes recibieron aportes parenterales en el primer día de vida. Respecto a la nutrición enteral, se inició de forma precoz y trófica, fomentando el uso de la lactancia materna. Así, 15 niños (25%) iniciaron la ingesta de lactancia materna en las primeras 24 horas de vida, recibiendo lactancia materna exclusiva 42 niños (70%), 7 fórmula de prematuros (11,67%) y 11 (18,33%) de ellos no recibieron aportes enterales por su situación clínica (Figura 4).

**Figura 4. Tipo de alimentación enteral recibida.**



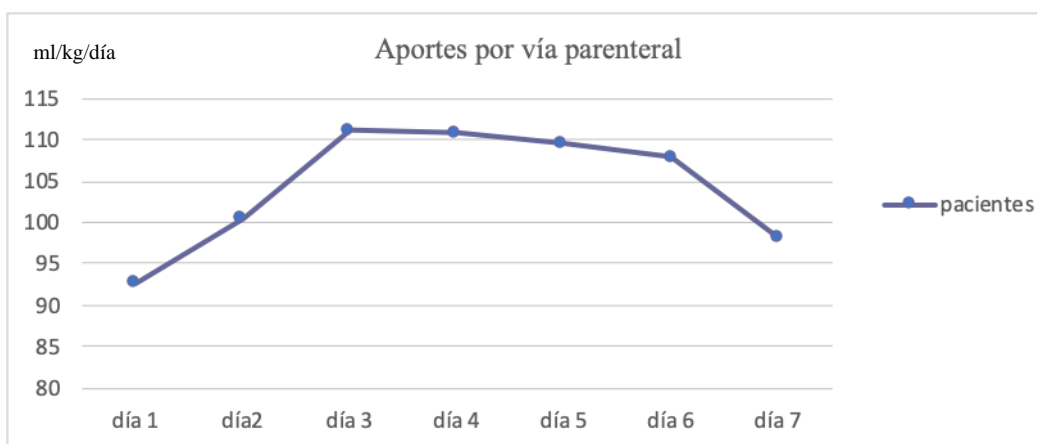
Los pacientes de la muestra recibieron alimentación en forma de nutrición parenteral, nutrición enteral o ambas. Así, se han estudiado los aportes recibidos a lo largo de los siete días que duró la monitorización (Figura 5-13).

## **A. ALIMENTACIÓN PARENTERAL**

### **A.1. APORTES NUTRICIONALES VÍA PARENTERAL**

Todos los pacientes iniciaron alimentación por vía parenteral al nacimiento incrementándose de forma progresiva los primeros días de vida para ir descendiendo a partir del 5º día (Figura 5).

**Figura 5. Aportes de líquidos recibidos por los pacientes por vía parenteral durante los 7 días de monitorización .**

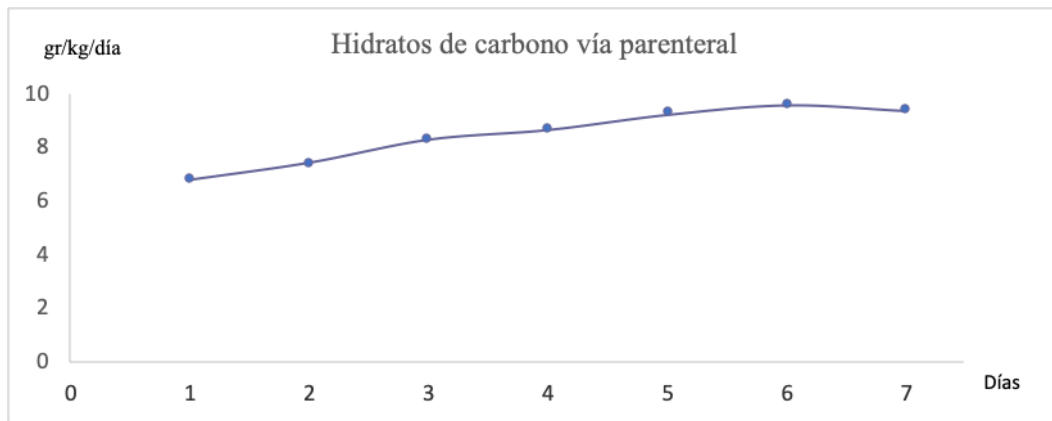


### **A. 2. APORTES DE HIDRATOS DE CARBONO VÍA PARENTERAL**

Los aportes nutricionales de hidratos de carbono van aumentando de forma progresiva a lo largo de los cinco primeros días de monitorización comenzando por 7 gr /Kg/día para luego comenzar a descender la cantidad (Figura 6).

**Figura 6. Aportes de hidratos de carbono recibidos por los pacientes por vía parenteral durante los 7 días de monitorización**

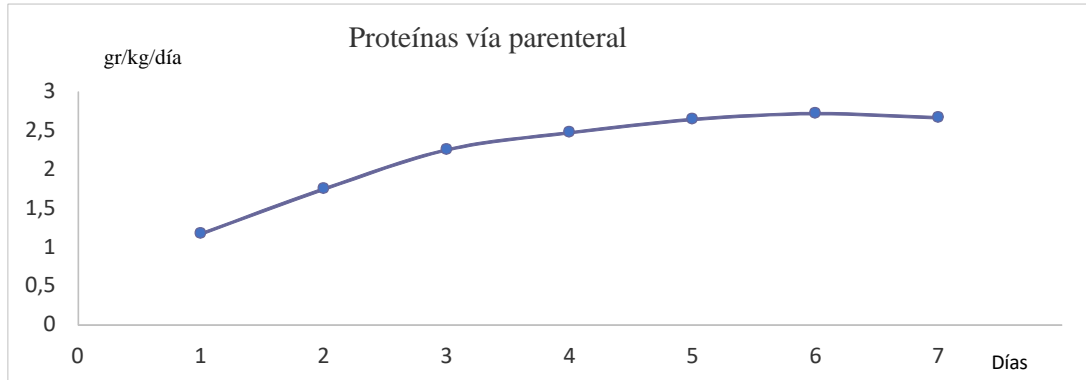




### A.3. APORTES DE PROTEÍNAS VÍA PARENTERAL

El aporte proteico por vía parenteral se inicia desde el primer día de vida aproximadamente en 1 gr/Kg/día aumentado después de forma progresiva hasta ser de 3 gr/Kg/día (Figura 7).

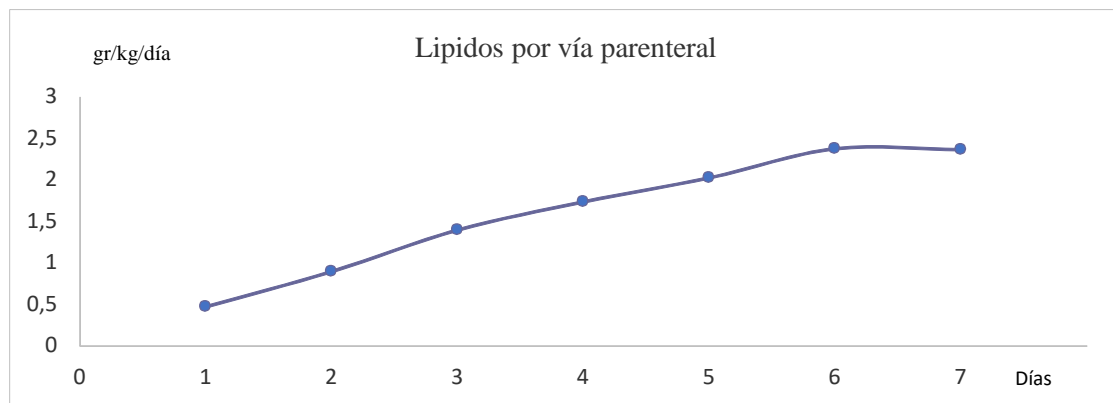
**Figura 7. Aportes de proteínas recibidos por los pacientes vía parenteral a lo largo de los 7 días de la monitorización.**



### A.4. APORTES DE LÍPIDOS POR VÍA PARENTERAL

El aporte nutricional de lípidos por vía parenteral se inicia en 0,5 gr/Kg/día habitualmente para ir progresivamente aumentado hasta llegar a 2,5 gr/Kg/día al final de la primera semana de vida (Figura 8).

**Figura 8. Aportes de lípidos recibidos por los pacientes vía parenteral a lo largo de los 7 días de la monitorización.**



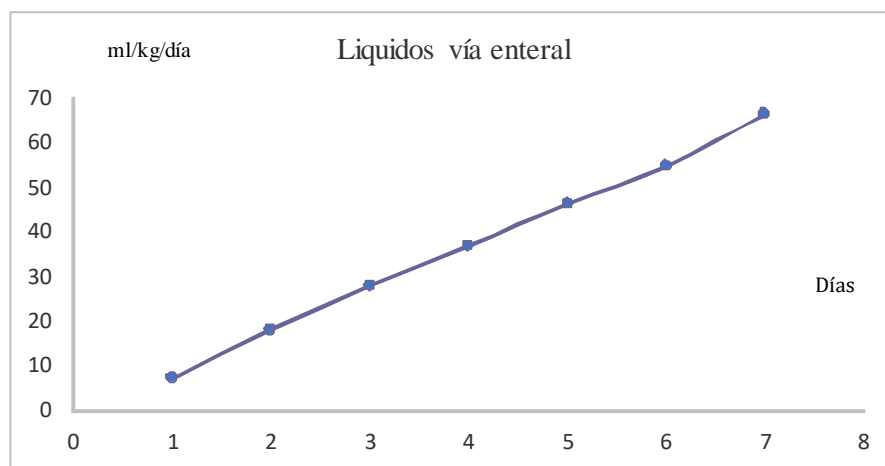
## **B.APORTES NUTRICIONALES VÍA ENTERAL**

Los aportes de nutrición parenteral que han recibido los prematuros quedan reflejados en las figuras 9-12.

### **B.1 APORTES DE LIQUIDOS VÍA ENTERAL**

Los recién nacidos inician la alimentación enteral trófica en el primer día de vida y va aumentando de forma progresiva hasta alcanzar prácticamente 70 ml/Kg/día al 7º día (Figura 9).

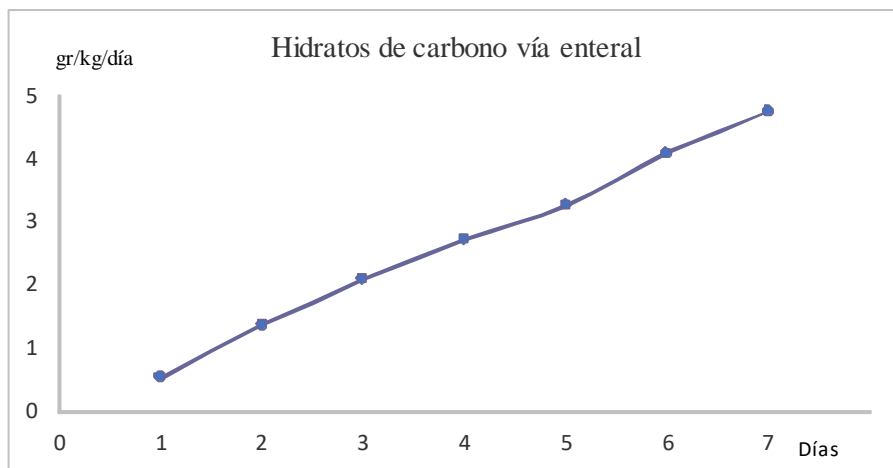
**Figura 9. Aportes de líquidos recibidos por los pacientes por vía enteral a lo largo de los 7 días de monitorización.**



## B.2 APORTES DE HIDRATOS DE CARBONO VÍA ENTERAL

En el gráfico se aprecia como el incremento de hidratos de carbono por vía enteral es progresivo desde el primer día de vida para alcanzar los 5 gr /Kg/día hacia el 7º día (Figura 10).

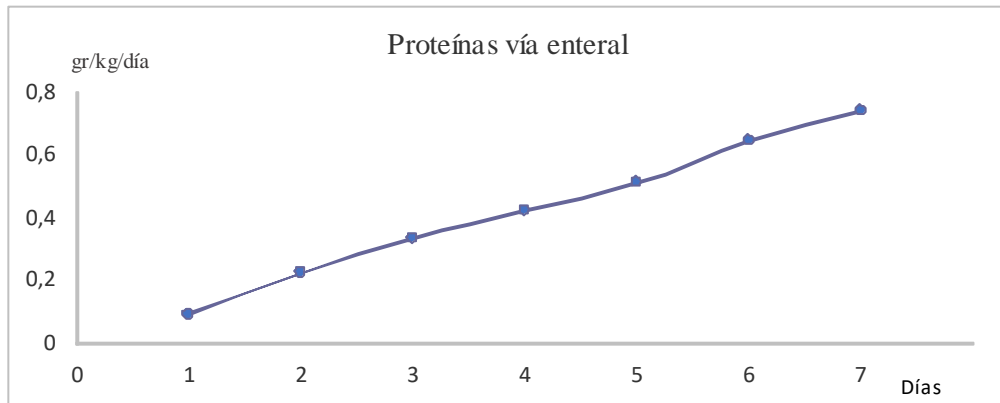
**Figura 10. Aportes de hidratos de carbono recibidos por los pacientes vía enteral a lo largo de los 7 días de monitorización.**



## B.3 APORTES DE PROTEÍNAS VÍA ENTERAL

El aporte de proteínas por vía enteral es progresivo a lo largo de los 7 días con forma aumenta la ingesta enteral en los recién nacidos prematuros (Figura 11).

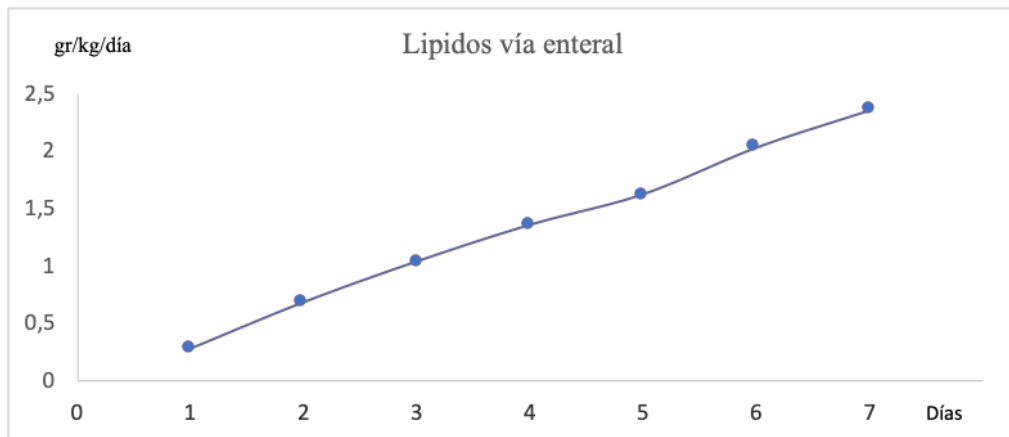
**Figura 11. Aportes de proteínas recibidos por los pacientes por vía enteral a lo largo de los 7 días de monitorización.**



#### **B.4 APORTES DE LIPIDOS VÍA ENTERAL**

El aporte de proteínas por vía enteral es progresivo a lo largo de los 7 días con forma aumenta la ingesta enteral en los recién nacidos prematuros (Figura 12).

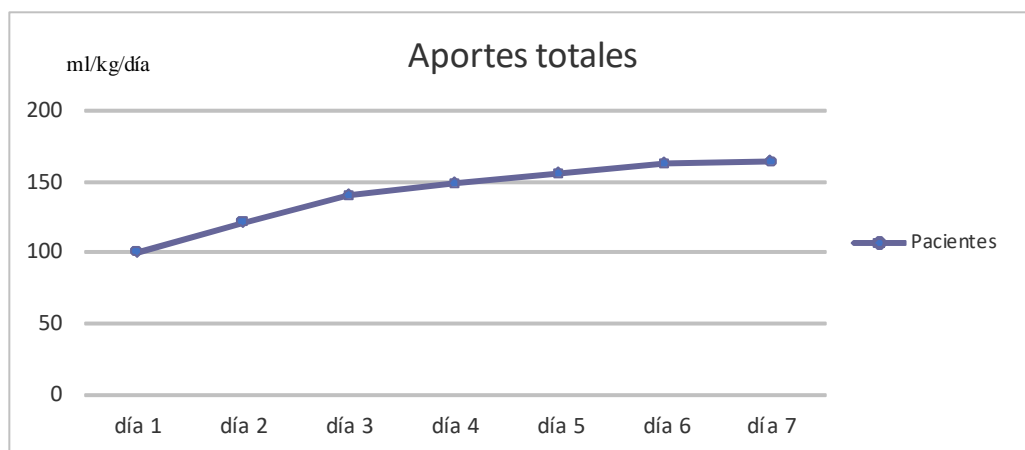
**Figura 12. Aportes de lípidos recibidos por los pacientes por vía enteral a lo largo de los 7 días de monitorización.**



### **C. APORTES DE NUTRICIONALES VÍA PARENTERAL Y VÍA ENTERAL**

El aporte nutricional se inicia alrededor de los 100 ml/Kg/día y aumenta de forma progresiva al final de la primera semana de vida para estar en torno a 160 ml/Kg/día (Figura 13).

**Figura 13. Aportes totales tanto por vía parenteral como enteral recibidos por los pacientes a lo largo de los 7 días que duró la monitorización.**



### **5.1.3. TRATAMIENTOS Y COMPLICACIONES PRESENTADAS POR LOS PACIENTES**

De los 60 niños recién nacidos incluidos en el estudio presentaron hipoglucemias 25 (41,7%) e hiperglucemias 22 niños (36,7%) (Tabla 5).

**Tabla 5. Incidencia de hipoglucemias e hiperglucemias**

Variable	n	Porcentaje	IC 95
<b>Hipoglucemia</b>	25	41,7 %	29,07-55,12
<b>Hiperglucemia</b>	22	36,7 %	24,59- 50,1

*IC 95: intervalo de confianza al 95%.*

Los tratamientos recibidos por los pacientes durante los días de monitorización se muestran en la tabla 6.

**Tabla 6. Tratamientos recibidos por los pacientes durante la monitorización**

Variable	n	Porcentaje	IC 95
<b>Cafeína</b>	37	62,7%	49,15- 74,95
<b>Teofilina</b>	18	30,5 %	19,19- 43,87
<b>Antibióticos</b>	40	67,8 %	54,36- 79,38
<b>Inotrópicos</b>	10	16,9 %	8,39- 28,97
<b>Asistencia respiratoria (días):</b>			
<b>No asistencia</b>	26	43,33%	23,91- 40,42
<b>Gafas nasales</b>	17	28,56%	14,45- 27,22
<b>CPAP</b>	7	11,89%	4,56-14,11
<b>Ventilación mecánica</b>	10	15,23%	3,84-19,82

*n: muestra. IC 95: intervalo de confianza al 95%.*

De la muestra destaca que un 14,81% desarrolló DBP. Hasta un 30,5% de los recién nacidos cursó con hemorragia intraventricular aunque siendo la mayoría grado I o II y la mitad de ellas sólo unilateral. Desarrollaron retinopatía un tercio de los pacientes. (Tabla 7).

**Tabla 7. Complicaciones postnatales aparecidas en los pacientes durante los 7 días de monitorización.**

Variable	n	Porcentaje	IC 95
<b>Enterocolitis necrotizante</b>	5	8,5 %	2,8- 18,7
<b>Hemorragia intraventricular</b>	18	30,5 %	31,92- 65,6
<b>Grado I</b>	7	35 %	7,96- 35,15
<b>Grado II</b>	8	40 %	9,83- 38,21
<b>Grado III</b>	1	5 %	0,01- 14,16
<b>Grado IV</b>	3	15 %	1,7- 21,9
<b>Unilateral</b>	9	45 %	23,06- 68,47
<b>Bilateral</b>	11	55 %	31,53 -76,94
<b>Sepsis</b>	15	25,4 %	14,90- 38,40
<b>DAP</b>	15	25,86 %	6,09-84,80
<b>ROP</b>	16	29,63 %	17,98- 43,61
<b>DBP</b>	8	14,81 %	7,29-93,4
<b>Exitus</b>	6	10,2 %	0,38- 20,83

*n: número de muestra. 95 IC: intervalo de confianza.*

**5.2. RESULTADOS DIVIENDO A LA MUESTRA EN DOS GRUPOS, NO PRESENTAR ALTERACIONES DE LA GLUCEMIA FRENTE A PRESENTAR ALTERACIONES DE LA GLUCEMIA.**

Continuando en el estudio de la muestra se dividió la misma en dos grupos, un primer grupo que no presentó alteraciones de la glucemia y un segundo grupo que cursó con alteraciones de la glucemia, sin hacer distinción en qué tipo de alteración presentaba.

**5.1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES.**

Como se puede observar en la Tabla 8 los recién nacidos prematuros que cursaron con alteraciones de la glucemia tuvieron menor peso al nacimiento que los prematuros sin alteraciones glucémicas ( $p=0,01$ ). La edad gestacional fue una semana inferior en los pacientes con alteraciones de la glucemia sin embargo esta diferencia no es estadísticamente significativa ( $p=0,10$ , NS).

**Tabla 8. Peso y edad gestacional en el grupo de niños que no tuvo alteraciones de la glucemia y el que tuvo alteraciones de la glucemia.**

Variable	No alteraciones de la glucemia		Alteraciones de la glucemia		p
	Media	95 IC	Media	95 IC	
<b>Peso</b>	1243,91	1168.61- 1319.23	1050,58	956.7- 1144.47	0,01
<b>Edad</b>	30,38	29.58 - 31.18	29,21	28.25 - 30.18	0,10

*95 IC: intervalo de confianza al 95% p: significación estadística.*

Como observamos en la Tabla 9 no existieron diferencias en el tipo de parto, administración de corticoides prenatales, tipo de reanimación, gemelaridad y porcentaje de CIR en los prematuros con o sin alteraciones de la glucemia.

**Tabla 9. Características descriptivas del grupo de no alteraciones de la glucemia y el de alteraciones de la glucemia.**

Variable	No alteraciones de la glucemia			Alteraciones de la glucemia			p
	n	%	95 IC	N	%	95 IC	
<b>Varón</b>	11	45,83	25,55- 67,18	15	41,67	25,51- 59,24	NS
<b>Mujer</b>	13	54,17	32,82- 74,44	21	58,33	40,76- 74,49	
<b>Parto:</b>							NS
<b>Eutócico</b>	4	16,67	4,74- 37,38	7	20	8,44- 36,94	
<b>Instrumental</b>	0	0	0- 14,25	1	2,86	0,07- 14,92	
<b>Cesárea</b>	20	83,33	62,61- 95,26	27	77,14	59,86- 89,58	
<b>Corticoides prenatales</b>	21	87,5	67,64- 97,34	27	79,41	62,1- 91,29	NS
<b>Tipo de reanimación</b>							NS
<b>I</b>	9	39,13	19,71- 61,47	13	37,14	21,47- 55,08	
<b>II</b>	1	4,35	0,14- 21,94	1	2,86	0,07- 14,92	
<b>III</b>	8	34,78	16,37- 57,27	12	34,29	19,13- 52,21	
<b>IV</b>	5	21,74	7,5- 43,7	9	25,71	12,48-43,26	
<b>Gemelaridad</b>	8	34,78	16,38- 57,27	9	25,71	12,49- 43,26	NS
<b>CIR</b>	8	34,78	16,38- 57,27	11	31,43	16,85- 49,23	NS

*N: muestra, 95 IC intervalo de confianza al 95%, p: significación estadística. NS: no significación estadística..*

El tiempo que se mantuvo la monitorización en ambos grupos fue similar no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 10).

**Tabla 10. Comparación entre la duración de la monitorización en el grupo de no alteración de la glucemia y en el de alteración de la glucemia.**

Variable	No alteraciones de la glucemia		Alteraciones de la glucemia		p
	n	95 IC	n	95 IC	
<b>Días de monitorización</b>	6,54	6.112-6.963	6,05	5.39- 6.71	NS
<b>Minutos de monitorización</b>	9305,33	8661.43-9949.24	8410,56	7426.08- 9395.03	NS

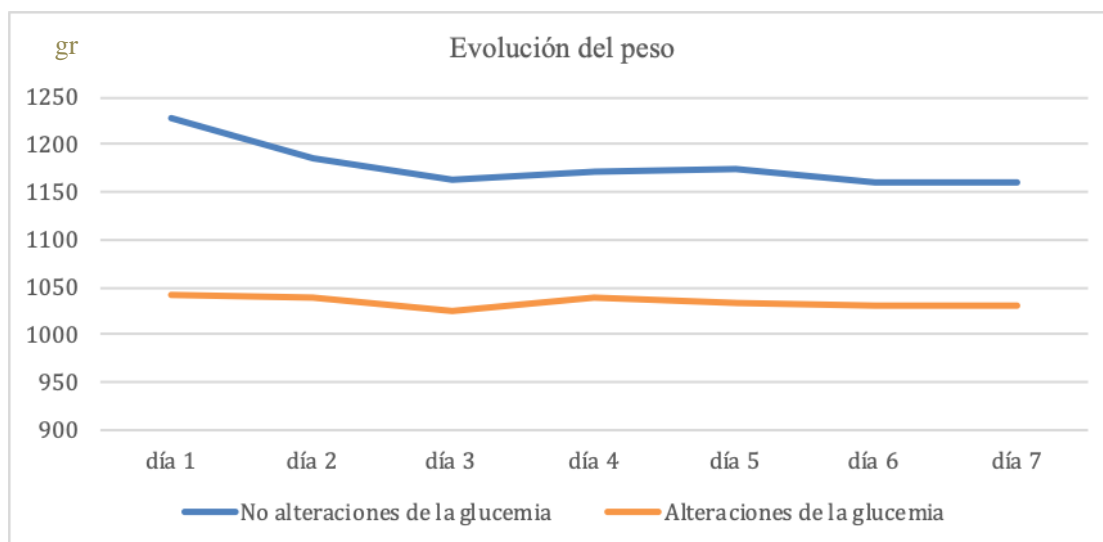
*n: muestra, 95 IC: intervalo de confianza al 95% , p: significación estadística. NS: no significación estadística..*



## EVOLUCIÓN DEL PESO:

Se analizó el peso en los dos grupos (los niños que no presentaron alteraciones de la glucemia y los que si las tuvieron), siendo menor el peso a lo largo de los 7 días que se mantuvo la monitorización en los niños del grupo que tuvo alteraciones de la glucemia, siendo estadísticamente significativa esta diferencia los primeros 3 días, mientras que entre el 4º y 5º día los resultados sólo muestran indicios de significación (Figura 14).

**Figura 14. Evolución del peso en el grupo sin alteraciones de la glucemia respecto a con alteraciones de la glucemia a lo largo de los 7 días de la monitorización.**



## ASISTENCIA RESPIRATORIA

Se analizó el tipo de asistencia respiratoria que recibió cada grupo, tanto los que no tuvieron alteraciones de la glucemia como los que tuvieron alteraciones de la glucemia. La asistencia respiratoria recibida podía ser: ninguna y el paciente recibía aire ambiente, oxígeno, CPAP o bien ventilación mecánica. Así pues, no hubo diferencias entre ambos grupos durante los primeros 4 días de vida, sin embargo el 5º y el 6º si, habiendo mayor uso de oxígeno o bien uso de aire ambiente y disminuyendo el uso de CPAP y ventilación mecánica obteniendo diferencias estadísticamente significativas con

un valor de  $p= 0,006$  y  $p=0,034$  respectivamente. Sin embargo, el 7° día no hubo diferencias estadísticamente significativas aunque si indicios de significación ( $p=0,1$ ).

## **5.2.2. APORTES RECIBIDOS: NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL:**

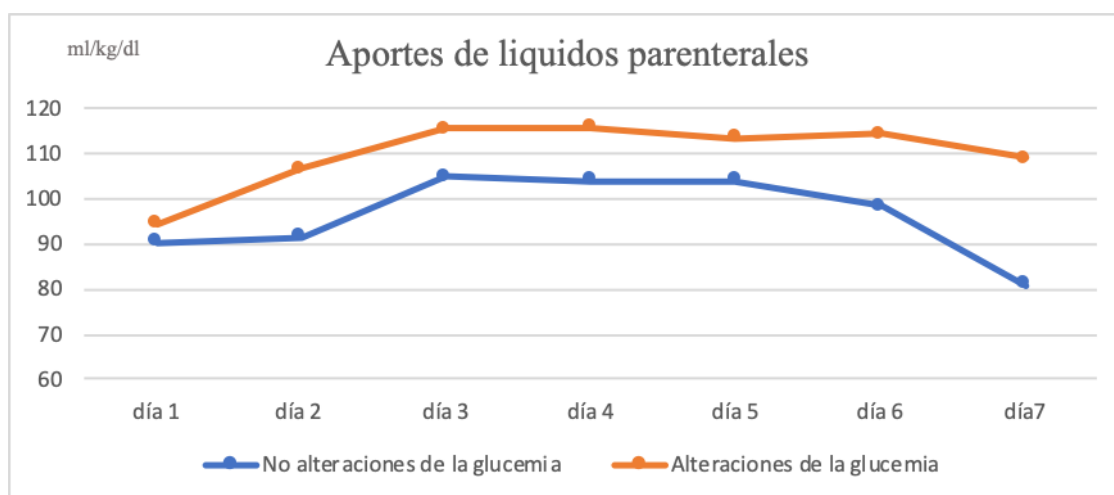
Se analizaron los aportes que habían recibido los niños durante los 7 días que duró la monitorización tanto de aportes parenterales como enterales.

### **A. APORTES NUTRICIONALES PARENTERALES**

#### **A.1 APORTES DE LIQUIDOS VIA PARENTERAL**

Respecto a la nutrición parenteral administrada el grupo de niños que tuvo alteraciones de la glucemia recibió mayor cantidad de aportes, llegando a ser esta diferencia estadísticamente significativa los últimos dos días (con una  $p = 0,04$  el 6° día y  $0,01$  el 7° día) (Figura 15).

**Figura 15. Aportes de líquidos parenterales durante los 7 días de la monitorización en el grupo de niños que no tuvo alteraciones y en el que tuvo alteraciones de glucemia.**

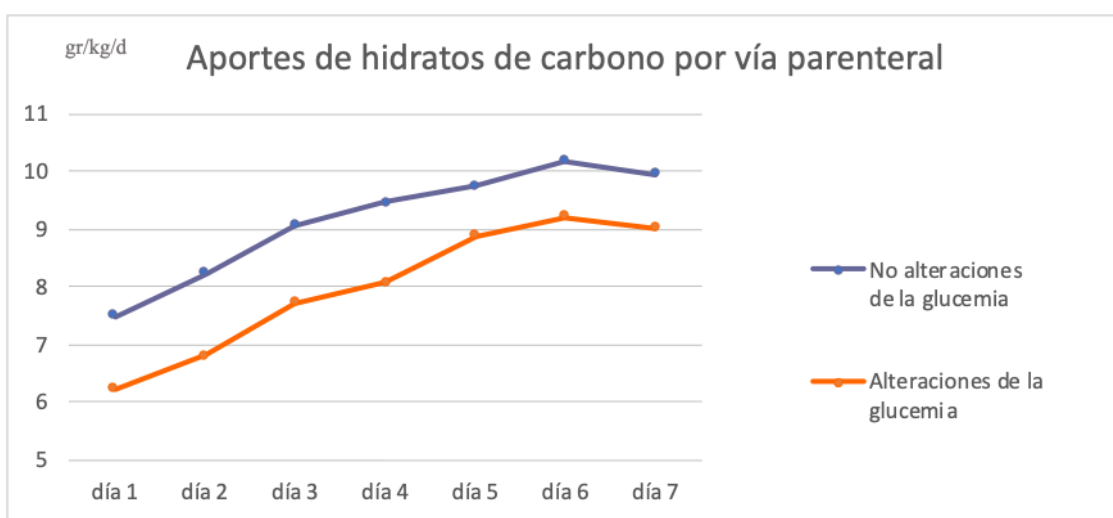


#### **A.2 APORTES DE HIDRATOS DE CARBONO PARENTERALES**

Los aportes que recibieron ambos grupos de niños respecto a los hidratos de carbono no son iguales tal y como se refleja en el figura 16. A pesar de que el grupo de

alteraciones de la glucemia recibió mayor cantidad de líquidos parenterales no fue a expensas de hidratos de carbono porque al realizar el análisis se evidencia que los niños que tuvieron alteraciones de la glucemia recibieron menor cantidad de hidratos de carbono, llegando a ser estadísticamente significativas estas diferencias los primeros 3 días (valores el primer día  $p=0,009$ , el 2º día  $p=0,019$  y el 3º  $p=0,049$ ).

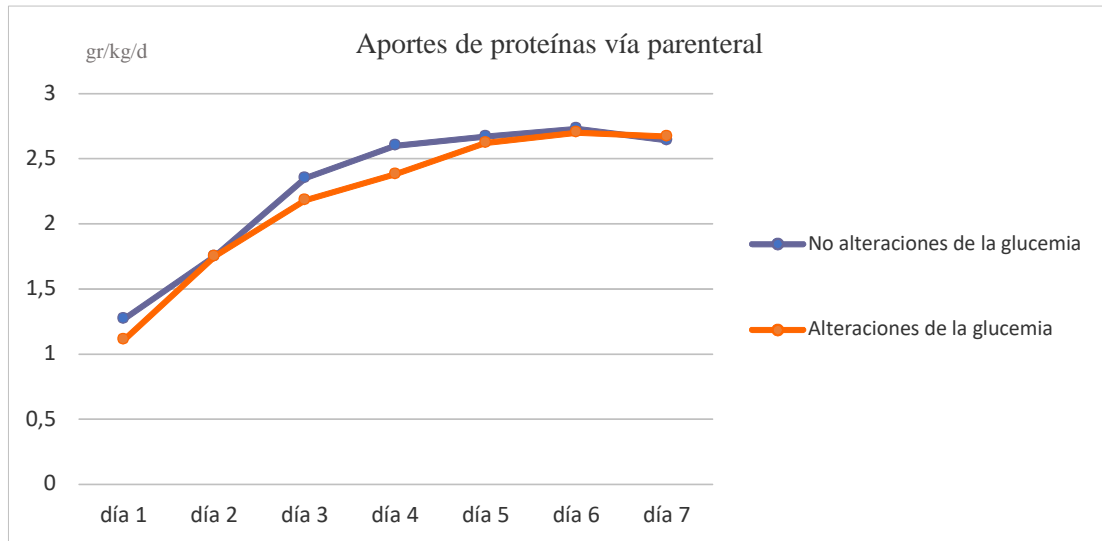
**Figura 16. Aportes de hidratos de carbono por vía parenteral en el grupo que no tuvo alteraciones de la glucemia y en el que tuvo alteraciones de la glucemia.**



### A.3 APORTE DE PROTEÍNAS PARENTERAL

Analizando los aportes de proteínas por recibieron los niños por vía parenteral fueron bastante similares entre ambos grupos iniciándose en 1 gr/Kg/día aumentándose de forma progresiva a lo largo de los 7 días que duró la monitorización. No encontrándose por tanto diferencias estadísticamente significativas (Figura 17).

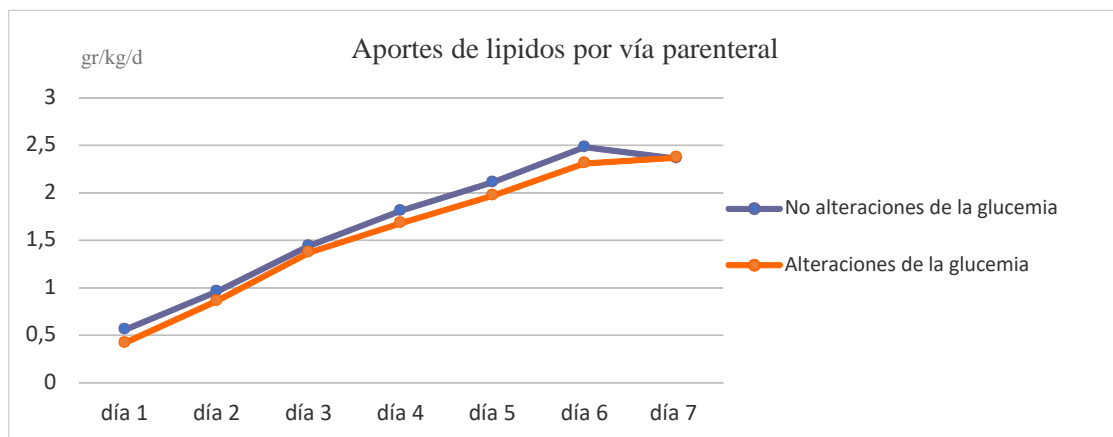
**Figura 17. Aportes de proteínas por vía parenteral en el grupo de niños que no tuvo alteraciones de la glucemia y el que tuvo alteraciones de la glucemia durante los 7 días de la monitorización.**



#### **A.4 APOORTE DE LIPIDOS PARENTERAL**

El estudio de los aportes de lípidos por vía parenteral refleja que la cantidad recibida por ambos grupos es muy similar, no habiendo diferencias entre ambos (Figura18).

**Figura 18 Aportes de lípidos por vía parenteral en el grupo que no tuvo alteraciones de la glucemia y el que tuvo alteraciones de la glucemia durante los 7 días que duró la monitorización.**

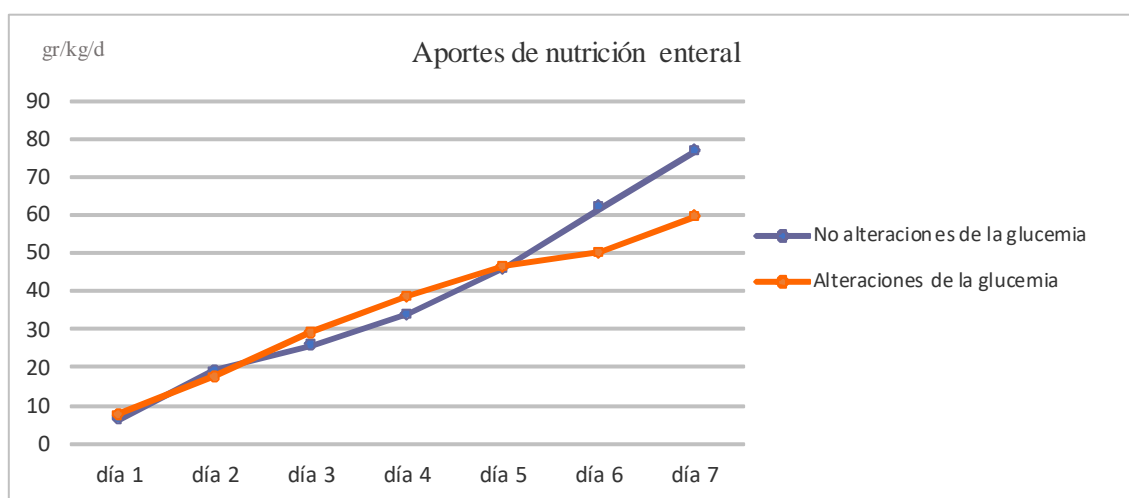


## B. APORTES NUTRICIONALES POR VIA ENTERAL

### B.1 APORTE DE LIQUIDOS VIA ENTERAL

Se analizó la cantidad de aportes por vía enteral que recibieron los niños tanto en el grupo que no tuvo alteraciones de la glucemia como en el que tuvo alteraciones de la glucemia, siendo muy similares ambos (Figura 19).

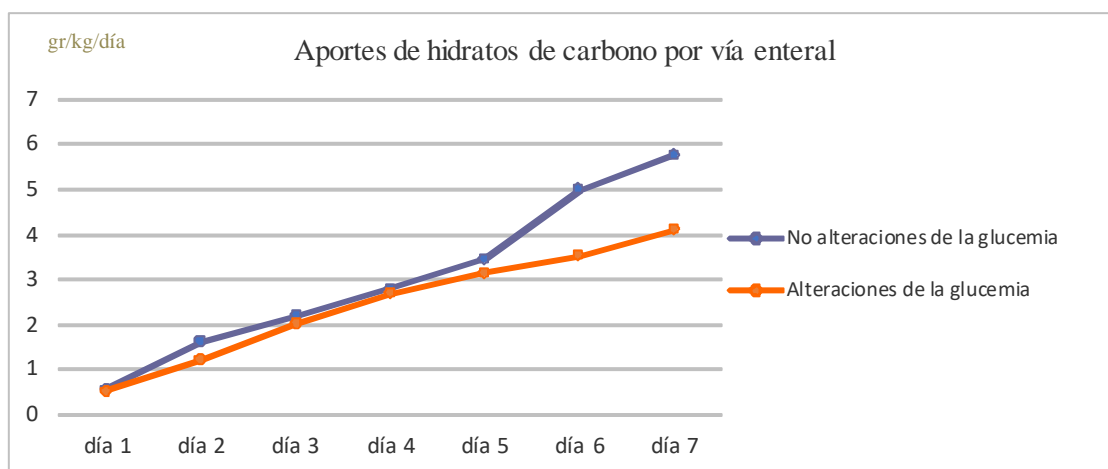
**Figura 19. Aportes de nutrición enteral en el grupo que no tuvo alteraciones de la glucemia y el que tuvo alteraciones de la glucemia durante los 7 días que duró la monitorización.**



### B.2 APORTES ENTERALES DE HIDRATOS DE CARBONO

Respecto a los aportes por vía enteral de hidratos de carbono fueron similares en los primeros 5 días de monitorización, sin embargo, los 2 últimos días de monitorización se observa que los neonatos que presentan algún tipo de alteración de la glucosa reciben menos aportes de hidratos de carbono siendo la diferencia estadísticamente significativa, con un valor de  $p=0,03$  el 6 día y el 7º  $p=0,02$  (Figura 20).

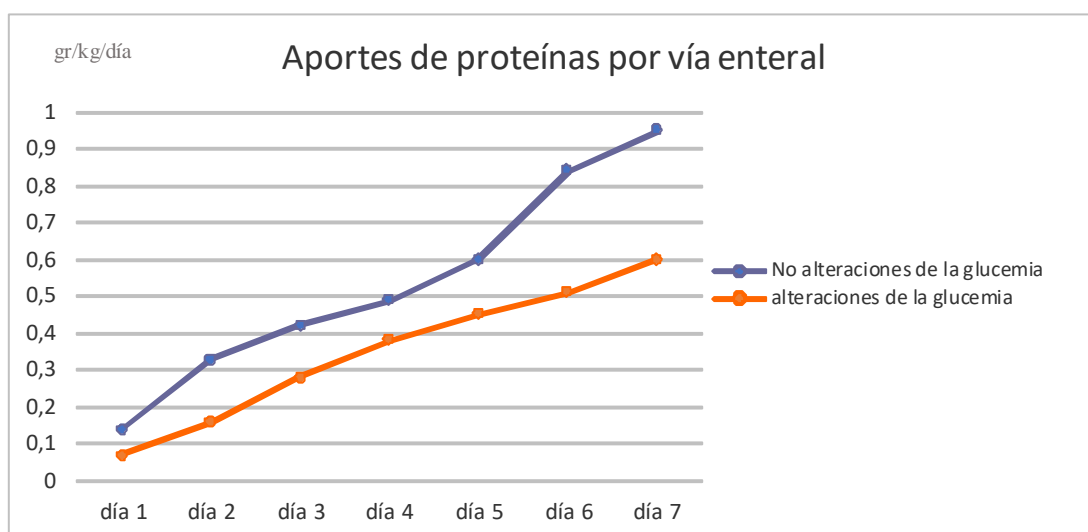
**Figura 20. Aportes de hidratos de carbono en la nutrición enteral en el grupo que no tuvo alteraciones de la glucemia y el que tuvo alteraciones de la glucemia durante los 7 días que duró la monitorización.**



### B.3 APORTE DE PROTEINAS VIA ENTERAL

Los aportes de proteínas que se administraron con la nutrición enteral fueron similares entre ambos grupos los primeros 5 días de la monitorización, sin embargo, no fueron iguales el 6º y 7º día siendo mayores en el grupo que no tuvo alteraciones de la glucemia. Además, estos resultados son estadísticamente significativos con un valor de  $p=0,02$  y  $p=0,01$  respectivamente (Figura 21).

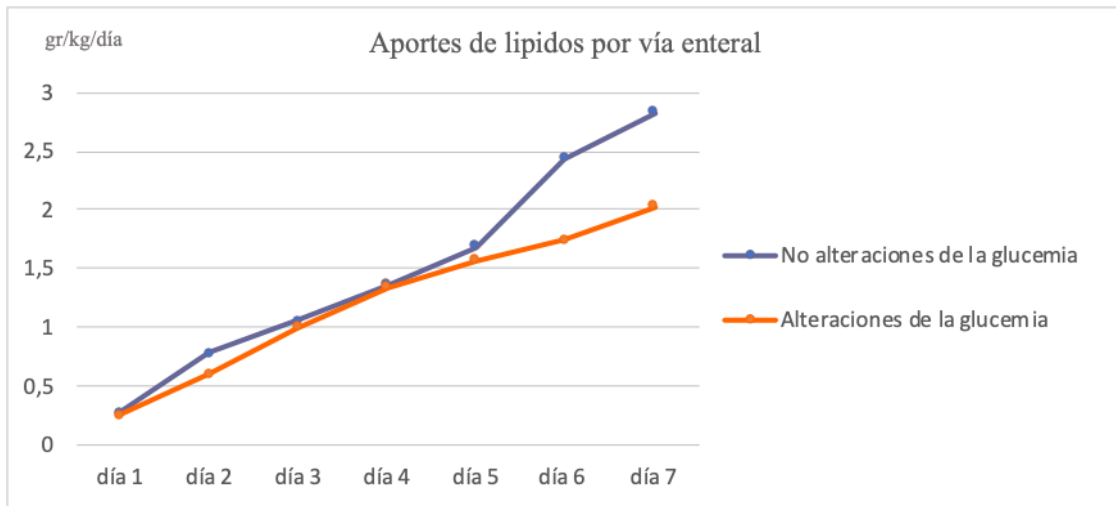
**Figura 21. Aportes de proteínas en la nutrición enteral en el grupo que no tuvo alteraciones de la glucemia y el que tuvo alteraciones de la glucemia durante los 7 días que duró la monitorización.**



#### B.4 APOORTE DE LIPIDOS VIA PARENTERAL

Los aportes de lípidos que se administraron con la nutrición enteral fueron similares entre ambos grupos los primeros 5 días de la monitorización, sin embargo, no fueron iguales el 6° y 7° día siendo mayores en el grupo que no tuvo alteraciones de la glucemia. Además, estos resultados son estadísticamente significativos con un valor de  $p = 0,04$  y  $p = 0,03$  respectivamente (Figura 22).

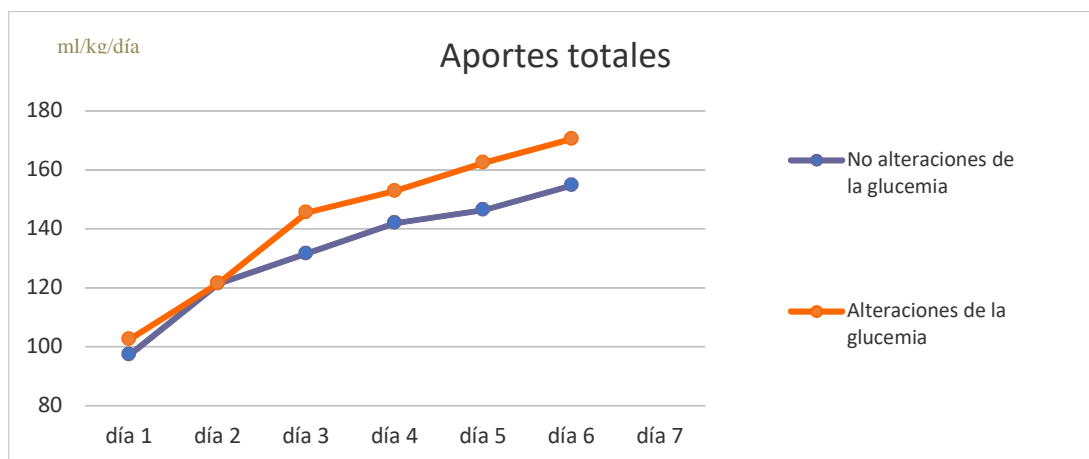
**Figura 22. Aportes de lípidos en la nutrición enteral en el grupo que no tuvo alteraciones de la glucemia y el que tuvo alteraciones de la glucemia durante los 7 días que duró la monitorización**



#### C. APOORTE DE LIQUIDOS TOTALES ENTERAL MAS PARENTERAL

Analizando todos los aportes que recibieron los niños tanto por vía parenteral como por vía enteral los dos primeros días fueron similares, sin embargo, a partir del tercer día fueron mayores en el grupo que tuvo alteraciones de la glucemia siendo diferentes de forma significativa entre el tercer y quinto día de la monitorización con un valor de  $p$  de 0,04 y 0,037 respectivamente, el 4° día observamos valores cercanos a la significación ( $p=0,06$ ) (Figura 23).

**Figura 23. Aportes totales recibidos por los pacientes, tanto por vía parenteral como por vía enteral en el grupo que no tuvo alteraciones de la glucemia y el que tuvo alteraciones de la glucemia durante los 7 días que duró la monitorización.**



### **5.2.3 TRATAMIENTOS Y COMPLICACIONES PRESENTADAS POR LOS PACIENTES**

Se muestran los tratamientos recibidos por los pacientes durante los 7 días que duró la monitorización tanto en pacientes sin alteraciones de la glucemia como pacientes que si las presentaron (Tabla 11).

**Tabla 11. Tratamientos recibidos por los pacientes que no tuvieron alteraciones de la glucemia y los que si tuvieron**

Variable	No alteraciones de la glucemia			Alteraciones de la glucemia			p
	N	%	95 IC	n	%	95 IC	
<b>Fármacos inotrópicos</b>	1	4,17	0,11 -21,12	9	25,71	12,49- 43,26	0,038
<b>Cafeína</b>	17	70,83	48,9-87,38	20	57,14	39,35-73,78	NS
<b>Teofilina</b>	7	29,17	12,61-51,09	11	31,43	16,85-49,29	NS
<b>Antibióticos</b>	16	66,67	44,68-84,37	24	68,57	50,71-83,15	NS

*N: muestra, 95 IC: intervalo de confianza al 95% , p: significación estadística. NS: No significación estadística.*



Se estudiaron las complicaciones que aparecieron en ambos grupos, el que no tuvo alteraciones de la glucemia y el que, si tuvo, no habiendo diferencias para las variables estudiadas sepsis, ROP, enterocolitis necrotizante, HIV, uso de cafeína, teofilina y, antibióticos, DAP y DBP. Hubo diferencias con respecto al número de exitus habiendo sólo un caso en el grupo que no tuvo alteraciones de la glucemia y 5 en el que tuvo alteraciones de la glucemia, aunque estos datos no son estadísticamente significativos. Si hubo diferencias en el uso de fármacos inotrópicos y además, estas diferencias si fueron significativas estadísticamente (Tabla 12).

**Tabla 12. Complicaciones en el grupo de no alteraciones de la glucemia y en el que presentó alteraciones de la glucemia.**

Variable	No alteraciones de la glucemia			Alteraciones de la glucemia			p
	n	%	95 IC	n	%	95 IC	
<b>Sepsis</b>	6	25	9,77- 46,71	9	25,71	12,49- 43,26	NS
<b>Enterocolitis necrotizante</b>	1	4,17	0,11- 21,12	4	11,43	3,2- 26,74	NS
<b>HIV</b>	9	37,5	18,79-59,4	9	25,71	12,49- 43,26	NS
<b>DAP</b>	6	25	9,77-46,71	9	26,47	12,88- 44,36	NS
<b>ROP</b>	8	33,33	15,63- 55,32	8	26,67	12,28- 45,89	NS
<b>DBP</b>	4	17,39	4,95- 38,78	4	12,9	3,63-29,83	NS
<b>Exitus</b>	1	4,17	0,11-0,211	5	14,29	4,81-30,26	NS

*HIV: hemorragia intraventricular, DAP: ductus arterioso permeable, DBP: displasia broncopulmonar, n: muestra, 95 IC: intervalo de confianza al 95%, p: significación estadística., NS: no significación estadística.*

### **5.3.- ANÁLISIS DE HIPOGLUCEMIAS.**

#### **5.3.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES:**

Para profundizar más en el estudio de la muestra y conocer más acerca de los casos de hipoglucemias e hiperglucemias se dividió a los pacientes en un grupo que no presentó hipoglucemias y se comparó con el grupo que presentó hipoglucemias y por otro lado se cogió el grupo que no presentó hiperglucemias y se comparó con los niños que si tuvieron hiperglucemias. En todos los casos se analizaron las características de los pacientes y se hizo un estudio de correlación.

Se detectó una incidencia de 41,67% de hipoglucemias (IC95 29,07 -55,12)

#### **EDAD GESTACIONAL**

Se comparó la edad gestacional de los diferentes grupos según sus alteraciones de la glucemia. Se realizó una comparación entre los casos que no tuvieron hipoglucemias y los que tuvieron hipoglucemias obteniendo una edad gestacional  $29,76 \pm 2,27$  semanas en el grupo de no alteraciones de la glucemia mientras que los casos de hipoglucemias tuvieron  $29,57 \pm 2,96$  semanas de gestación al nacimiento. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes (Tabla 13).

**Tabla 13. Edad gestacional y peso al nacimiento en pacientes sin hipoglucemia y con hipoglucemia.**

Variable	NO hipoglucemia		SI Hipoglucemia		p
	Media	95 IC	Media	95 IC	
<b>EG</b>	29,76	28,98-30,54	29,57	-92,61-151,75	NS
<b>PRN</b>	1243,9	1182,63-1305,16	1052,16	940,51-1163,81	0,012

*EG: edad gestacional, PRN: peso al nacimiento, 95 IC: intervalo de confianza al 95%, p: significación estadística. NS: no significación estadística.*

#### **PESO**

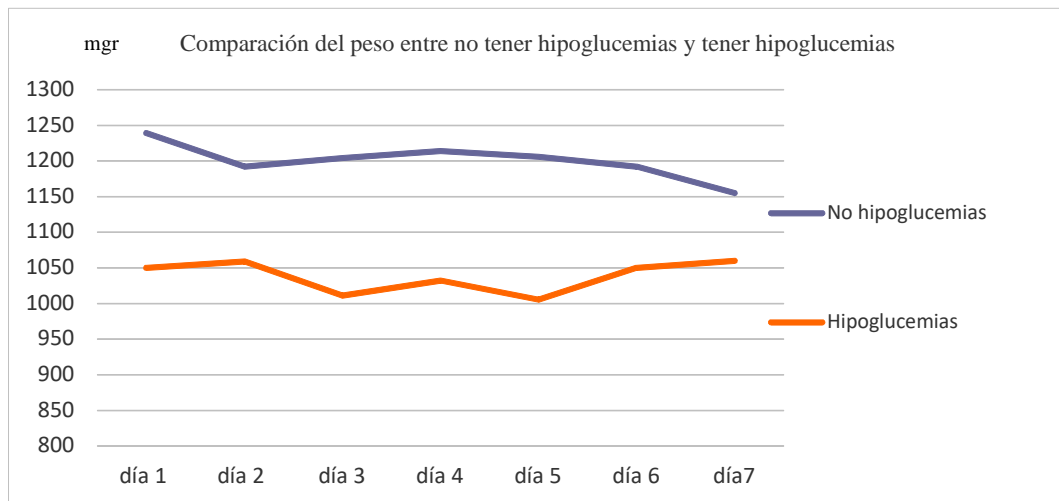
Se analizó el peso al nacimiento comparando a los pacientes que no tuvieron hipoglucemias y los que tuvieron hipoglucemias. El peso medio al nacimiento de los

casos que no tuvieron hipoglucemias fue de  $1243,9 \pm 178,34$  gramos, los casos que tuvieron hipoglucemias tuvieron un peso medio al nacimiento de  $1052,16 \pm 270,49$  gramos, se puede ver que hay diferencia entre ambos grupos que además fue estadísticamente significativa, teniendo  $p 0,012$  (Tabla 13).

### **Evolución del peso a lo largo de los 7 días que duró la monitorización**

Se realizó una comparación del peso entre los casos que no tuvieron hipoglucemias y los que tuvieron hipoglucemias mediante un análisis bivariante. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, aunque realmente en los casos de hipoglucemias el peso fue inferior los 7 días, probablemente el no hallar significancia estadística se deba a que sería necesario tener un tamaño mayor de número de muestra (Figura 24).

**Figura 24. Comparación en la evolución del peso durante los 7 días de monitorización entre no tener alteraciones de la glucemia y tener hipoglucemias.**



Se realizó la comparación de las características entre los pacientes que no tuvieron hipoglucemias y lo que, si las presentaron, no obteniendo diferencias relevantes entre ambos grupos (Tabla 14).

**Tabla 14. Características del grupo que no tuvo hipoglucemias comparado con el grupo que tuvo hipoglucemias.**

Variable	No hipoglucemias			Hipoglucemias			p
	N	%	95 IC	n	%	95 IC	
<b>Varón</b>	17	48,57	31,38- 66,01	9	36	17,97- 57,48	NS
<b>Mujer</b>	18	51,43	33,99 -68,62	16	64	42,52-82,02	
<b>Parto:</b>							NS
<b>Eutócico</b>	6	17,25	67,64- 34,53	5	20	6,83 – 40,7	
<b>Instrumental</b>	0	0	0-10,28	1	4	0,1- 20,35	
<b>Cesárea</b>	28	82,35	65,47- 93,24	19	76	17,97 -57,47	NS
<b>Corticoides prenatales</b>	29	85,29	68,94- 95,05	19	79,17	57,84- 92,87	
<b>Tipo de reanimación</b>							NS
<b>I</b>	13	38,24	22,16 -56,43	9	37,5	18,8-59,4	
<b>II</b>	1	2,94	0,07-15,33	1	4,17	0,11-21,1	
<b>III</b>	10	29,41	15,09-47,48	10	41,67	22,11-63,36	
<b>IV</b>	10	29,41	15,09-47,48	4	16,67	4,74-37,38	
<b>Gemelaridad</b>	10	29,41	15,09-47,48	7	29,17	12,62-51,09	NS
<b>CIR</b>	11	32,35	0.174-0.505	8	33,33	15,63-55,32	NS

*CIR: crecimiento intrauterino restringido, n: muestra, 95 IC: intervalo de confianza para el 95%, p: significación estadística, NS: no significación estadística.*

### **5.3.2 APORTES RECIBIDOS NUTRICIÓN PARENTERAL Y ENTERAL :**

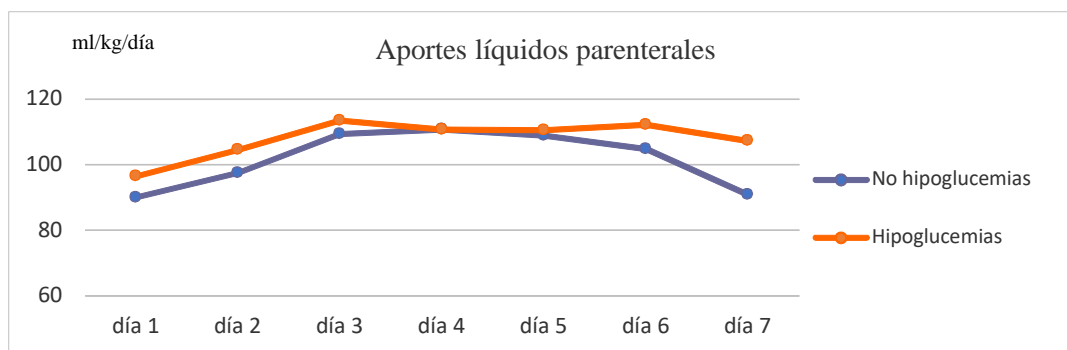
Se comparó la alimentación recibida entre los pacientes que no tuvieron hipoglucemias y los que si las presentaron.

#### **A. APORTES PARENTERALES RECIBIDOS**

##### **A.1 APORTES DE LIQUIDOS PARENTERALES**

Los aportes de nutrición parenteral totales fueron similares entre ambos grupos, sólo hubo diferencia el 7º día de monitorización donde se encuentran indicios de significación estadística  $p= 0,098$  (Figura 25).

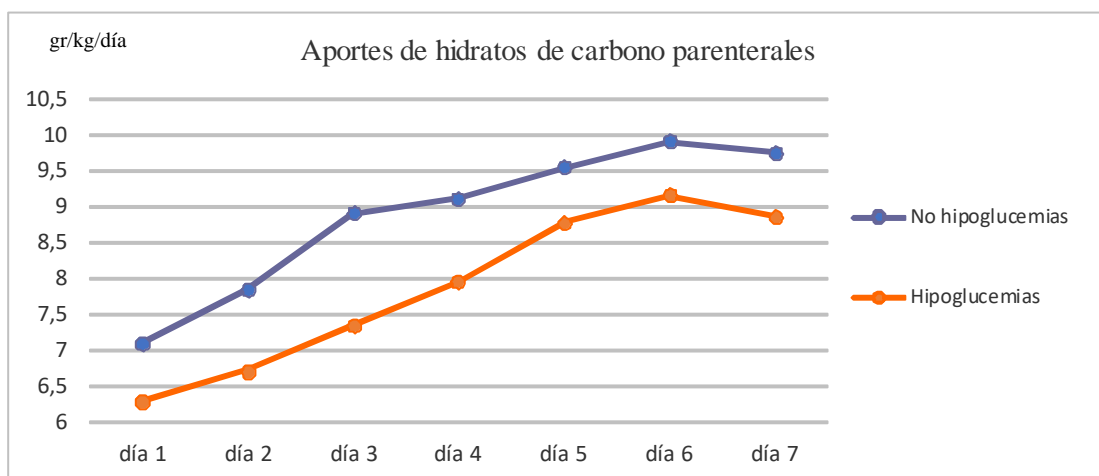
**Figura 25. Aportes de líquidos parenterales en los casos de no presentar hipoglucemias y los que tuvieron hipoglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.**



## A.2 APORTES DE HIDRATOS DE CARBONO POR VÍA PARENTERAL

Se estudiaron los aportes de hidratos de carbono que recibieron los pacientes sin hipoglucemias y los que recibieron los pacientes con hipoglucemias a lo largo de los 7 días que duró la monitorización. Hubo diferencias en los aportes durante los tres primeros días, los pacientes que tuvieron hipoglucemias recibieron menos aportes de hidratos de carbono que los que mantuvieron la glucemia en límites normales. Al hacer es estudio estadístico se encuentra que en los dos primeros días se hallaron indicios de significación, el 1er día con una  $p = 0,099$ , el 2º  $0,052$ , al tercer día el resultado si es estadísticamente significativo  $p = 0,044$  (Figura 26).

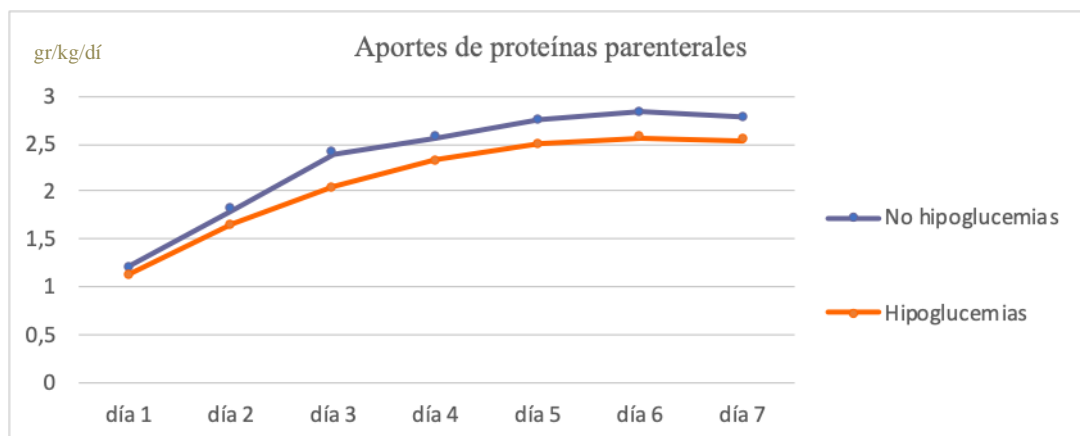
**Figura 26. Aportes de hidratos de carbono parenterales en los casos de no presentar hipoglucemias y los que tuvieron hipoglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.**



## A. 2 APORTES DE PROTEÍNAS VÍA PARENTERAL

Los aportes parenterales de proteínas que recibieron los pacientes sin hipoglucemias y los que si las presentaron fueron muy similares (Figura 27).

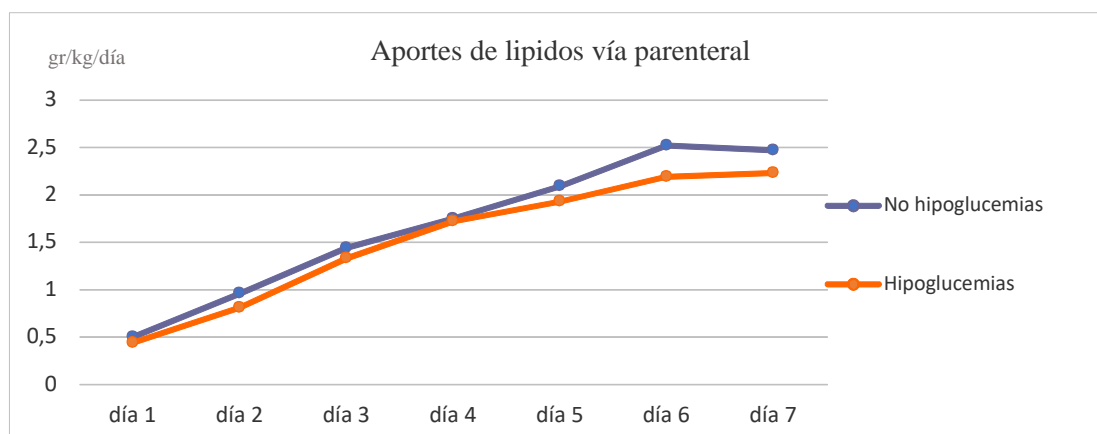
**Figura 27** Aportes de proteínas parenterales en los casos de no presentar hipoglucemias y los que tuvieron hipoglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.



## A. 3 APORTES DE LIPIDOS VÍA PARENTERAL

Se analizaron los aportes parenterales de proteínas entre los pacientes sin hipoglucemias y los que, si las presentaron, siendo muy similares los aportes entre ambos grupos (Figura 28).

**Figura 28.** Aportes de proteínas parenterales en los casos de no presentar hipoglucemias y los que tuvieron hipoglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.



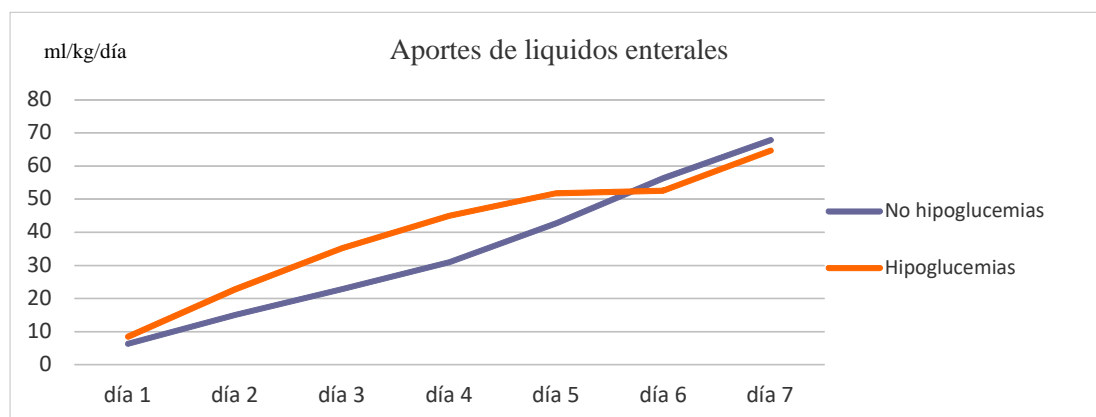
## **B. APORTES NUTRICIONALES VÍA ENTERAL COMPARANDO PACIENTES SIN HIPOGLUCEMIAS Y LOS QUE TUVIERON HIPOGLUCEMIAS.**

Se comparó la alimentación enteral recibida entre los pacientes que no tuvieron hipoglucemias y los que si las presentaron.

### **B.1 APORTES NUTRICIONALES VÍA ENTERAL**

Los 5 primeros días los aportes enterales de líquidos fueron mayores en el grupo que tuvo hipoglucemias, aunque no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (Figura 29).

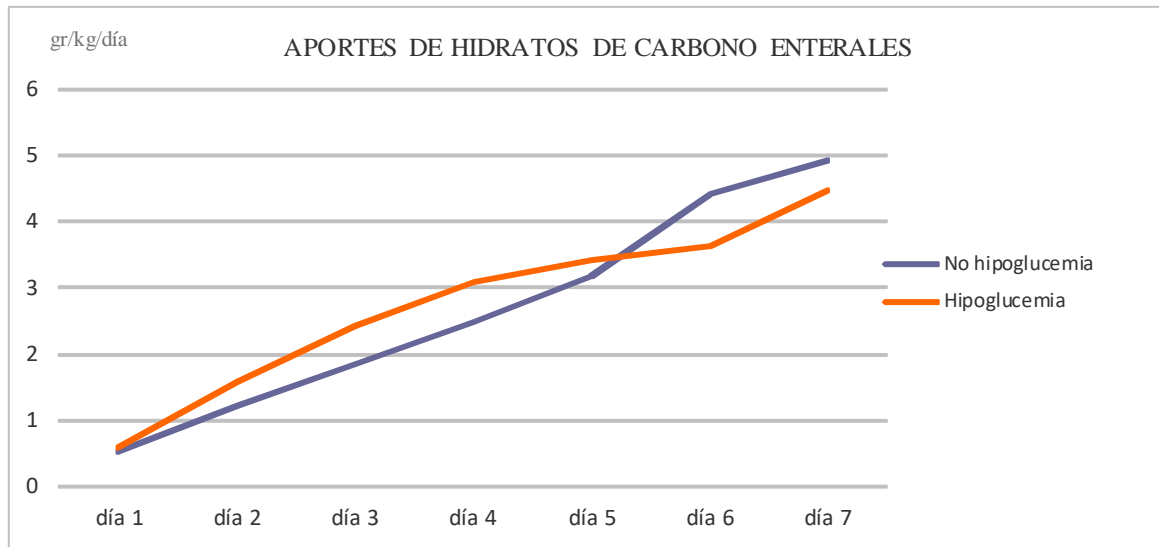
**Figura 29. Aportes de líquidos por vía enteral en los casos de no presentar hipoglucemias y los que tuvieron hipoglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.**



### **B.2 APORTES DE HIDRATOS DE CARBONO VÍA ENTERAL**

Los aportes de hidratos de carbono los primeros 4 días por vía enteral son mayores en el grupo que presentó hipoglucemias siendo al revés a partir del 5 día de monitorización, no siendo los datos estadísticamente significativos (Figura 30).

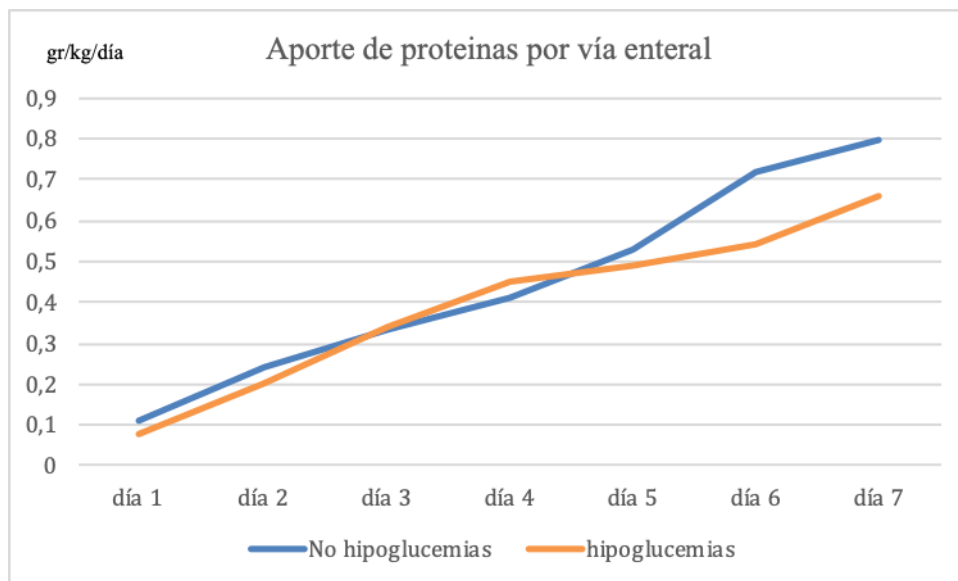
**Figura 30. Aportes de hidratos de carbono por vía enteral en los casos de no presentar hipoglucemias y los que tuvieron hipoglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización**



### B.3 APORTES DE PROTEINAS VÍA ENTERAL

Los aportes de proteínas por vía enteral fueron similares en ambos grupos a lo largo de los 7 días que duró la monitorización continua de la glucosa (Figura 31).

**Figura 31. Aportes de proteínas por vía enteral en los casos de no presentar hipoglucemias y los que tuvieron hipoglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.**

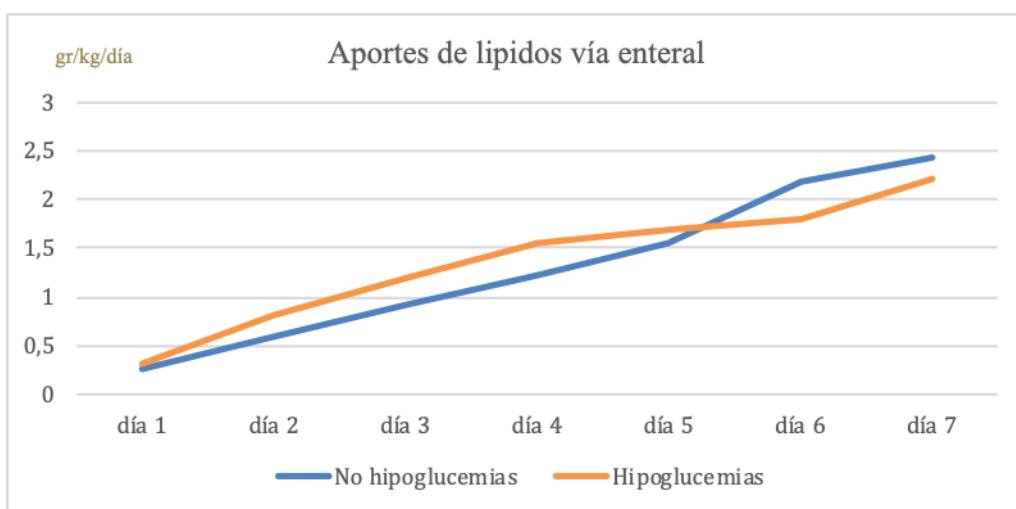




#### B.4 APORTES DE LÍPIDOS VÍA ENTERAL

Los aportes de lípidos recibidos por vía enteral en ambos grupo fue similar a lo largo de los 7 días que duró la monitorización (Figura 32).

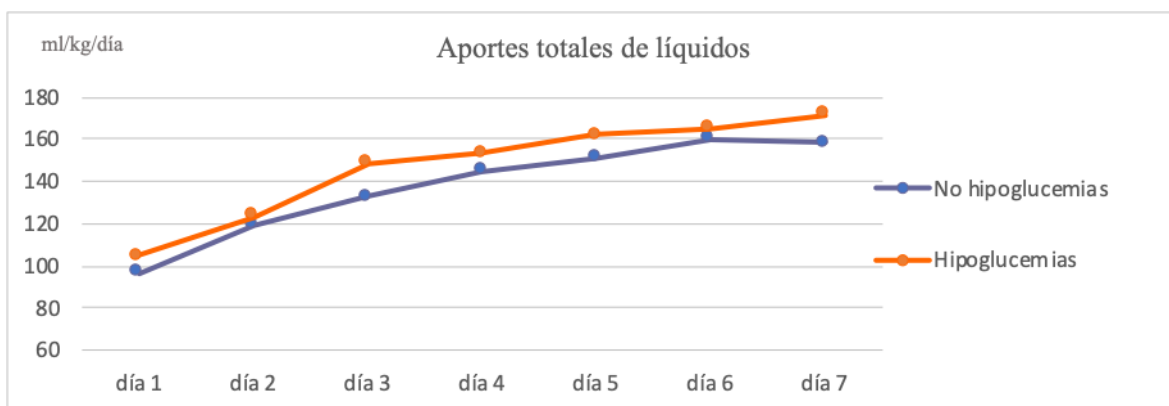
**Figura 32. Aportes de lípidos por vía enteral en los casos de no presentar hipoglucemias y los que tuvieron hipoglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización**



#### C. APORTES NUTRICIONALES RECIBIDOS TANTO POR VÍA PARENTERAL COMO POR VÍA ENTERAL, COMPARANDO ENTRE LOS PACIENTES SIN HIPOGLUCEMIAS Y LOS QUE TUVIERON HIPOGLUCEMIAS.

Se estudiaron los aportes totales que recibieron tanto enterales como parenterales en los casos que no tuvieron hipoglucemias y los que si tuvieron. Los aportes fueron ligeramente mayores en el grupo que tuvo hipoglucemias, aunque sólo se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos el tercer día de monitorización, obteniendo una  $p = 0,028$  (Figura 33).

**Figura 33. Aportes de líquidos totales recibidos en los casos de no presentar hipoglucemias y los que tuvieron hipoglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.**



### **TIPO DE ASISTENCIA RESPIRATORIA**

Se realiza el estudio del tipo de asistencia respiratoria recibida en cada uno de los dos grupos no hipoglucemia frente a tener hipoglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización. Los primeros 4 días no hubo diferencias entre el tipo de asistencia respiratoria recibida, sin embargo, entre el grupo que no tuvo hipoglucemias y el que tuvo hipoglucemias los días quinto y sexto sí que hubo diferencias estadísticamente significativas en el tipo de ventilación recibida, el quinto día  $p=0,012$  y el sexto  $p= 0,02$ .

### **DURACIÓN DE LA MONITORIZACIÓN**

Se estudió el tiempo que duró la monitorización en el grupo de niños que no tuvo hipoglucemias y en el grupo que tuvo hipoglucemias siendo similar entre ambos grupos.

### **5.3.3 TRATAMIENTOS Y COMPLICACIONES PRESENTADAS POR LOS PACIENTES.**

**Tabla 15. Tratamientos recibidos en los pacientes que no presentaron hipoglucemias y los que si las tuvieron**

Variable	No hipoglucemias			Hipoglucemias			p
	n	%	95 IC	n	%	95 IC	
<b>Fármacos inotrópicos</b>	4	11,43	3,2- 26,74	6	25	9,77- 46,71	NS
<b>Cafeína</b>	21	60	42,11 – 76,13	16	66,67	44,68-84,36	NS
<b>Teofilina</b>	14	40	23,87- 57,89	4	16,67	4,73 – 37,38	0,056
<b>Antibióticos</b>	24	68,57	50,71 – 83,15	16	66,67	44,68- 84,39	NS

*n: muestra, 95 IC: intervalo de confianza para el 95%, p:significación estadística., NS: no significación estadística.*

Se estudiaron las complicaciones presentadas en los casos entre los niños que no tuvieron hipoglucemias y los que si presentaron hipoglucemias. Las complicaciones halladas en ambos grupos respecto a sepsis, ROP, enterocolitis necrotizante, HIV, fármacos inotrópicos, cafeína, antibióticos, DAP, DBP y exitus fueron similares, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables. El uso de teofilina parece mayor en los casos que tuvieron hipoglucemias, no se obtiene un resultado estadísticamente significativo con un valor  $p=0,056$  se considera que tiene indicios de significación (Tabla 16).

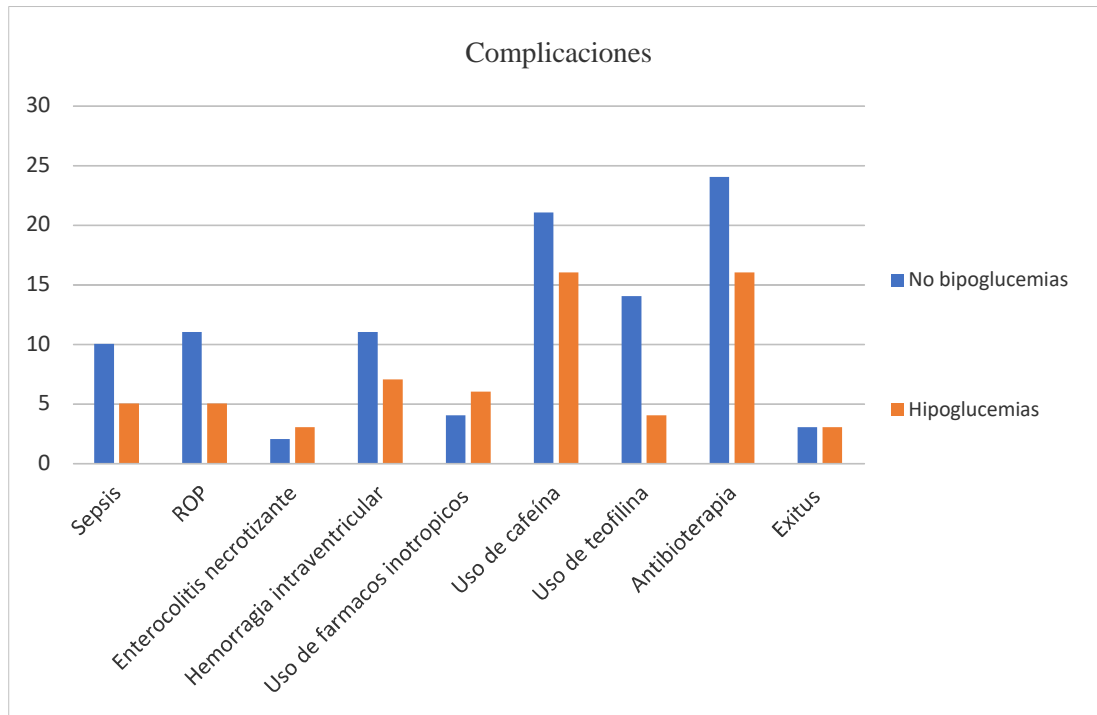
**Tabla 16. Complicaciones posnatales en el grupo que no presentó hipoglucemias y en el que tuvo hipoglucemias.**

Variable	No hipoglucemias			Hipoglucemias			p
	n	%	95 IC	n	%	95 IC	
<b>Fármacos inotrópicos</b>	4	11,43	3,2- 26,74	6	25	9,77- 46,71	NS
<b>Cafeína</b>	21	60	42,11 – 76,13	16	66,67	44,68-84,36	NS
<b>Teofilina</b>	14	40	23,87- 57,89	4	16,67	4,73 – 37,38	0,056
<b>Antibióticos</b>	24	68,57	50,71 – 83,15	16	66,67	44,68- 84,39	NS
<b>Sepsis</b>	10	29,41	15,09- 47,48	5	20	6,83- 40,70	NS
<b>Enterocolitis necrotizante</b>	2	5,71	0,69- 19,16	3	12,50	2,66-32,36	NS
<b>HIV</b>	11	31,43	16,85- 49,29	7	29,17	12,62 -51,09	NS
<b>DAP</b>	8	22,86	10,42- 40,14	7	30,43	13,21-52,92	NS
<b>ROP</b>	11	33,33	17,96 - 51,83	5	23,81	8,22-47,17	NS
<b>DBP</b>	6	18,18	6,97- 35,46	2	9,52	1,17- 30,38	NS
<b>Exitus</b>	3	8,57	0,18 – 23,06	3	12,50	2,66-32,36	NS

*ROP: retinopatía de la prematuridad HIV: hemorragia intraventricular, n:muestra, 95 IC: intervalo de confianza para el 95% ,p: significación estadística , NS: no significación estadística. .*

Se muestra en la figura 34 las complicaciones aparecidas en los pacientes que cursaron sin hipoglucemias y los que no presentaron.

**Figura 34. Complicaciones en el grupo de no hipoglucemias y el de hipoglucemias.**



Se realizó un estudio de regresión logística tanto para las variables perinatales como para los tratamientos recibidos y complicaciones aparecidas en pacientes que presentaron hipoglucemias. También se realizó el mismo estudio para hipoglucemias de duración de más de treinta minutos, es decir para las consideradas. Se halló que el peso al nacimiento es un factor predisponente para el desarrollo de hipoglucemias y de episodios. La gemelaridad también se relacionó con el desarrollo de episodios de hipoglucemia (Tabla 17).

**Tabla 17. Regresión logística multivariante para las variables perinatales en caso de hipoglucemias y episodios de hipoglucemia**

Variable	Hipoglucemia			Episodios de hipoglucemia		
	OR	IC95%	p	OR	IC95	p
<b>EG</b>	0,97	0,79-1,19	NS	0,99	0,85-1,15	NS
<b>PRN</b>	0,99	0,99-1	0,06	0,99	0,996-0,998	0,03
<b>Sexo</b>	1,68	0,59-4,81	NS	1,23	0,53-2,85	NS
<b>Parto</b>						
<b>Eutocico</b>	1	0,22-3,05	NS	1		
<b>Cesarea</b>	0,81			0,78	0,28-2,25	NS
<b>Corticoides</b>	0,66	0,17-2,57	NS	0,37	0,11-1,21	0,1
<b>Tipo de reanimación</b>						
<b>3</b>	1,44	0,43-4,89	0,56	1,55	0,59-4,07	NS
<b>4</b>	0,58	0,14-2,43	0,46	0,39	0,11-1,48	NS
<b>Gemelaridad</b>	0,99	0,31-3,12	0,98	0,21	0,57-0,79	0,02
<b>CIR</b>	1,05	0,34-3,18	0,94	1,49	0,62-3,61	NS

*EG: edad gestacional, PRN: peso al Nacimiento, CIR: crecimiento intrauterino restringido, 95 IC: intervalo de confianza para el 95%, p: significación estadística, NS: no significativo.*

De los tratamientos recibidos por los pacientes el uso de teofilina se relaciona con la aparición de hipoglucemias. Como complicaciones aparecidas la sepsis y el DAP se relacionan cuando las hipoglucemias son de mayor duración (Tabla 18).

**Tabla 18. Tratamientos recibidos y complicaciones aparecidas en los pacientes con hipoglucemias y en pacientes con episodios de hipoglucemia.**

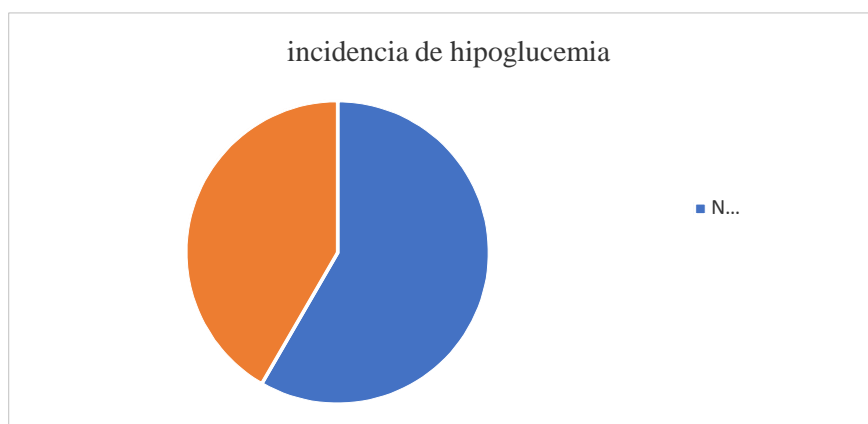
Variable	Asociación a Hipoglucemia			Episodios de hipoglucemia		
	OR	IC95	p	OR	IC 95	p
<b>Fármacos inotrópicos</b>	2,58	0,64-10,39	0,18	1,28	0,42-3,92	NS
<b>Cafeína</b>	1,33	0,45-3,95	NS	1,41	0,58-3,41	NS
<b>Teofilina</b>	0,3	0,08-1,07	0,06	0,23	0,07-0,75	0,02
<b>Antibióticos</b>	0,92	0,3-2,78	NS	0,96	0,38-2,42	NS
<b>Sepsis</b>	0,6	0,18-2,05	NS	0,27	0,08-0,91	0,03
<b>DAP</b>	1,48	0,45-4,84	NS	2,77	1,09-7,03	0,03
<b>HIV</b>	0,89	0,29-2,79	NS	0,69	0,27-1,74	NS
<b>Enterocolitis necrotizante</b>	2,36	0,36-15,31	NS	0,24	0,03-2,16	NS
<b>ROP</b>	0,6	0,18-2,16	NS	0,92	0,35-2,42	NS
<b>DBP</b>	0,47	0,08-2,6	NS	0,18	0,02-1,53	0,12
<b>Exitus</b>	1,52	0,28-8,28	NS	0,86	0,22-3,27	NS

*DAP: ductus arterioso persistente, HIV: hemorragia intraventricular, ROP: retinopatía de la prematuridad, DBP: displasia broncopulmonar, 95 IC: intervalo de confianza para el 95%, p: significación estadística. NS: no significación estadística.*

#### **5.4.4 PERFIL DE LAS HIPOGLUCEMIAS. DISTRIBUCIÓN EN EL TIEMPO**

De los 60 pacientes estudiados se detectaron 25 con esta alteración (41,67%) (Figura 35). En total se contabilizaron 105.221,64 lecturas válidas del sensor y 762 capilares, de las cuales 25 fueron hipoglucemias. El tiempo total de hipoglucemia hallado mediante el sensor fue de 6640 minutos, con un tiempo medio por paciente de  $101,45 \pm 122,49$  minutos.

**Figura 35. Incidencia hallada de hipoglucemia.**



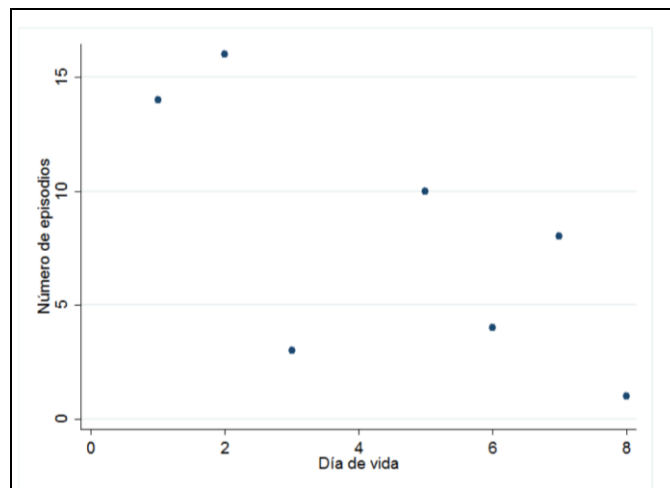
### EPISODIO

Se considera episodio de hipoglucemia aquel evento cuya duración fue  $\leq$  de 47 mg/dl durante al menos 30 minutos sin que durante este tiempo hubiese normalización de la glucemia. Así, de las hipoglucemias detectadas un 69,64% (IC95: 0,56-0,81) se consideraron episodios (N=39).

### DISTRIBUCIÓN EN EL TIEMPO DE LAS HIPOGLUCEMIAS

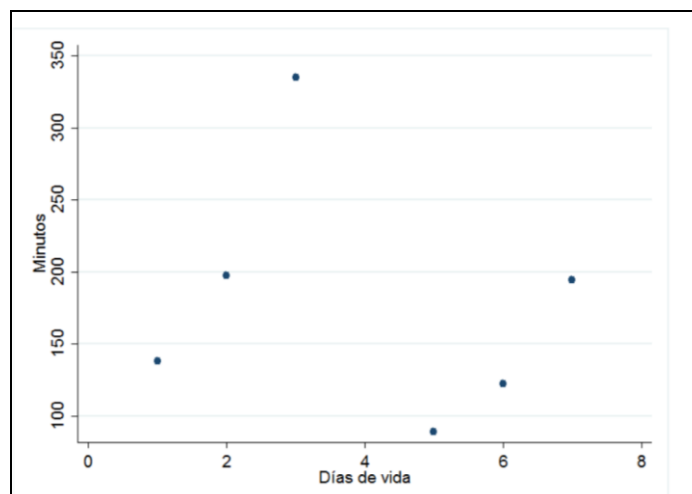
Se estudio cómo se distribuyeron las hipoglucemias a lo largo de los 7 días que duró la monitorización, viéndose que las hipoglucemias se inician de media a los 2,88 días de nacimiento (IC95:2,01-3,75 días). Se detectaron episodios de hipoglucemia a lo largo de todos los días que dura la monitorización pero se evidenció que hay un descenso progresivo del número de episodios conforme avanzan los días, siendo en las primeras 48 horas donde confluyen el mayor número de episodios (Figura 36). A pesar de esta disminución progresiva en el número de episodios la duración de los mismos no es similar a lo largo de los días, siendo el tercer día el que con gran diferencia presenta mayor duración de los mismos (335 minutos) (Figura 37).

**Figura 36. Número de episodios registrados por día**



La duración de los episodios de hipoglucemia fue muy variable, incrementándose de forma progresiva en los primeros días y siendo el día de mayor duración el tercero, al final de la semana la incidencias; es bastante menor pero aún sigue habiendo. Destaca que el cuarto día no hubo episodios de hipoglucemia

**Figura 37. Duración de los episodios de hipoglucemia a lo largo de los 7 días de la monitorización**





## **5.4.- ANÁLISIS DE HIPERGLUCEMIAS**

### **5.4.1 CARACTERISTICAS GENERALES:**

Se comparó la edad gestacional de los diferentes grupos, dividiendo a la muestra en no presentar hiperglucemias y presentarlas. Los pacientes que no tuvieron alteraciones de la glucemia tuvieron una edad gestacional de  $30,52 \pm 1,98$  semanas y los que cursaron con hiperglucemias tuvieron  $28,23 \pm 2,83$  semanas, esta diferencia de semanas de gestación fue estadísticamente significativa con una  $p=0,0046$ .

El peso medio al nacimiento de los que no tuvieron hiperglucemias fue de  $1243,9$  gramos  $\pm 178,34$  y en los casos de hiperglucemia el peso fue de  $988,45$  gramos  $\pm 289,73$ . También hay diferencia de peso entre estos dos grupos de niños siendo estadísticamente significativo este resultado con una  $p= 0,0044$  (Tabla 19).

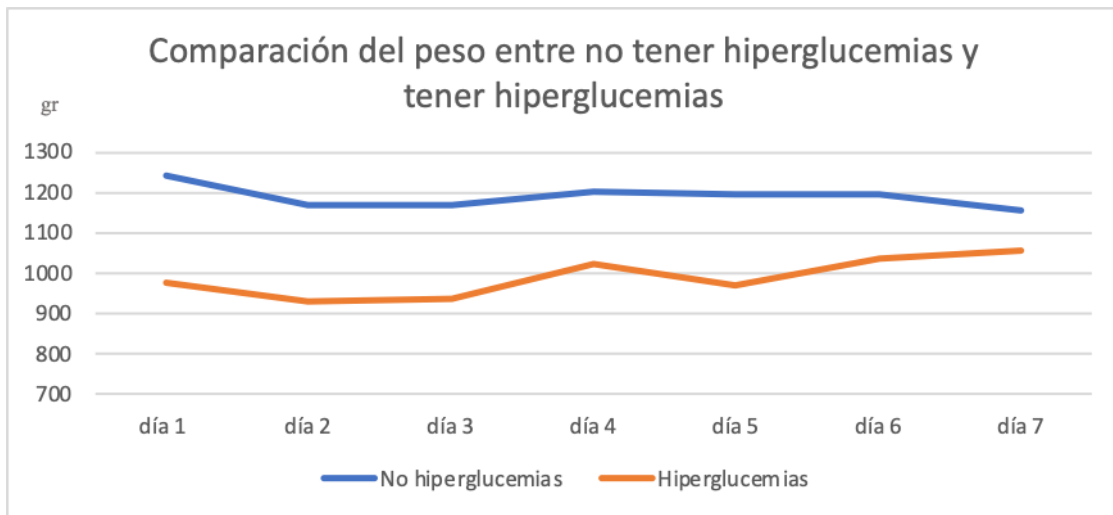
**Tabla 19. Comparación de edad gestacional y peso al nacimiento en los pacientes que no tuvieron hiperglucemias y lo que si las tuvieron.**

Variable	No hiperglucemia		Hiperglucemia		p
	Media	95 IC	Media	95 IC	
<b>EG</b>	30,52	29,87-31,17	28,23	26,98-29,48	0,005
<b>PRN</b>	1243,9	1185,28-1302,52	988,45	859,99-1116,91	0,001

*EG: edad gestacional, PRN: peso al nacimiento, 95 IC: intervalo de confianza para el 95%, p: significación estadística.*

Se comparó el peso a lo largo de los 7 días que duró de la monitorización entre los casos de no alteraciones de la glucemia y los de hiperglucemia obteniendo que el peso en el caso de los pacientes que tuvieron hiperglucemias es menor que en los que no tuvieron alteraciones de la glucemia. Este resultado es estadísticamente significativo en los días del primero de monitorización al quinto ambos incluidos (Figura 38).

**Figura 38. Comparación del peso entre los pacientes que no tuvieron alteraciones de la glucemia y los que tuvieron hiperglucemias a lo largo de los 7 días de la monitorización.**



Se analizaron las características de la muestra dividiendo a los pacientes en si había presentado o no hiperglucemias, no se hallaron diferencias relevantes entre un grupo de niños y otro. Excepto en el tipo de parto que hay mayor número de cesáreas en los casos que no tuvieron hiperglucemias, el resultado no es estadísticamente significativo, pero si se encuentran indicios de significación (Tabla 20).

**Tabla 20. Características del grupo que no tuvo hiperglucemias comparado con el grupo que tuvo hiperglucemias.**

Variable	No hiperglucemias			Hiperglucemias			p
	n	%	95 IC	n	%	95 IC	
<b>Varón</b>	16	42,11	26,3-59,18	10	45,45	24,39-67,79	NS
<b>Mujer</b>	22	57,89	40,82- 73,69	12	54,55	32,21-75,61	
<b>Parto:</b>							0,08
<b>Eutócico</b>	4	10,53	2,94- 24,8	7	33,33	14,59-56,97	
<b>Instrumental</b>	1	2,63	0,07-13,81	0	0	0.0- 16,11	
<b>Cesárea</b>	33	86,84	71,91-95,59	14	66,67	43,03 -85,41	
<b>Corticoides prenatales</b>	31	81,58	65,67 92,26	17	85	62,11-96,79	NS
<b>Tipo de reanimación</b>							NS
<b>I</b>							
<b>II</b>	15	41,47	25,51-59,24	7	31,82	13,86-.54,87	
<b>III</b>	2	5,56	0,068 -18,66	0	0	0 -15,44	
<b>IV</b>	14	38,89	23,14-56,54	6	27,27	10,73 -50,22	
	5	13,89	4,67-29,5	9	40,91	20,71-63,65	
<b>Gemelaridad</b>	12	33,33	18,56- 50,97	5	22,73	7,28- 45,37	NS
<b>CIR</b>	13	36,11	20,82 -53,78	6	27,27	10,73-50,22	NS

*N: muestra ,95 IC: intervalo de confianza para el 95%, p: significación estadística, NS: no significativo.*

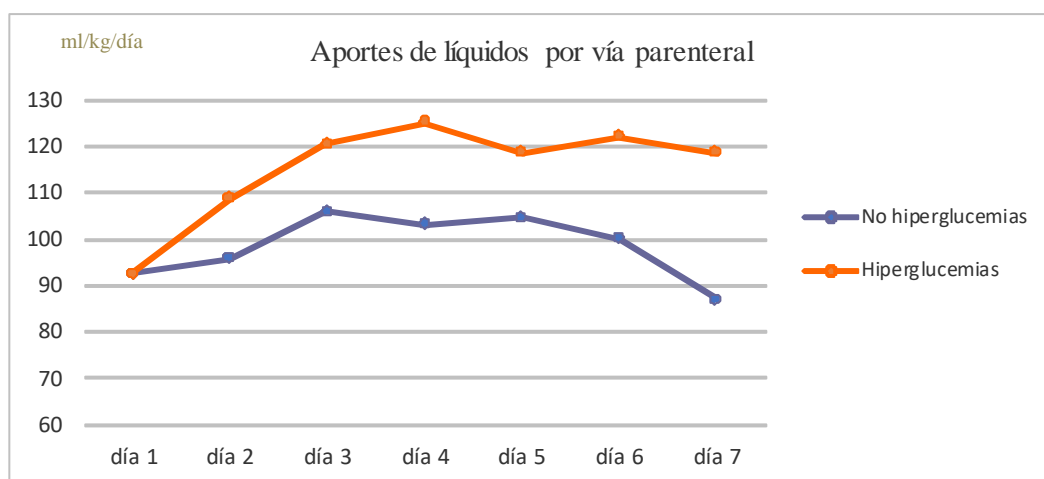
#### **5.4.2 APORTES NUTRICIONALES RECIBIDOS PARENTERALES Y ENTERALES**

## **A. APORTES NUTRICIONALES PARENTERALES COMPARADOS ENTRE LOS PACIENTES SIN HIPERGLUCEMIAS Y LOS QUE TUVIERON HIPERGLUCEMIAS.**

### **A.1 APORTES DE LIQUIDOS POR VÍA PARENTERAL**

Se comparó la alimentación recibida entre los pacientes que no tuvieron hiperglucemias y los que si las presentaron. Respecto al aporte total de líquidos por vía parenteral fue mayor en los casos que tuvieron hiperglucemias, las diferencias entre ambos grupos eran menores al inicio y se fueron acentuando con el paso de los días, aunque no se hallaron diferencias estadísticamente significativas hasta el 7° día, con una  $p= 0,024$  (Figura 39).

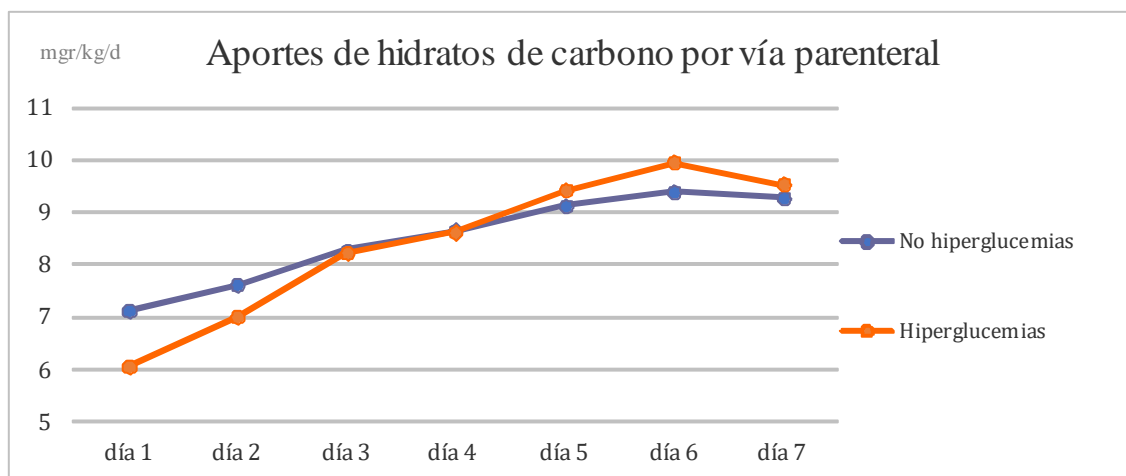
**Figura 39. Aportes de líquidos por vía parenterales en los casos de no presentar hiperglucemias y los que tuvieron hiperglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.**



### **A.2 APORTES DE HIDRATOS DE CARBONO VÍA PARENTERAL**

Se estudiaron los aportes de hidratos de carbono que ambos grupos recibieron los que no tuvieron hiperglucemias y los que tuvieron hiperglucemias no habiendo diferencias entre ambos, excepto el primero día que el grupo sin hiperglucemias recibió mayor cantidad de hidratos de carbono, además también de forma estadísticamente significativa,  $p 0,036$  (Figura 40).

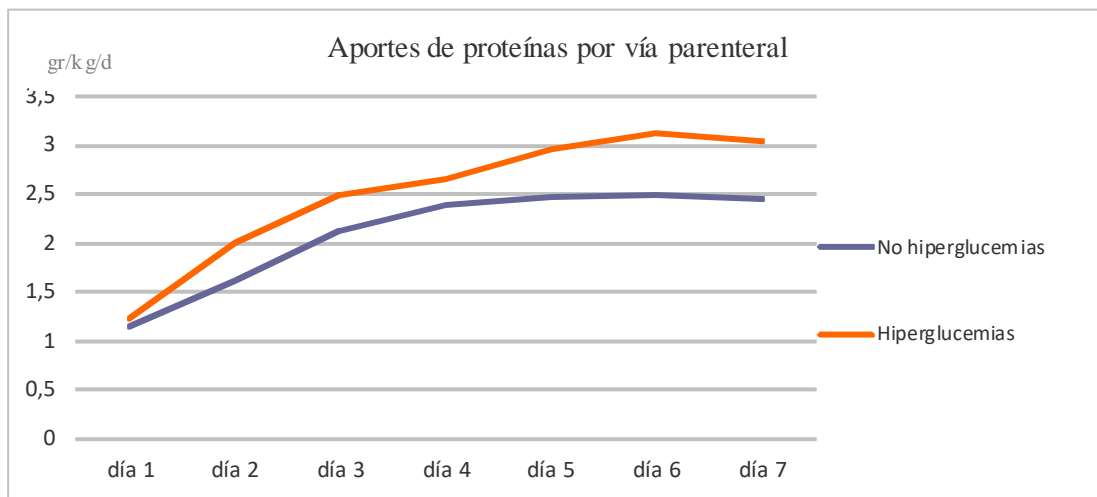
**Figura 40. Aportes de hidratos de carbono por vía parenterales en los pacientes sin hiperglucemias y los que tuvieron hiperglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.**



### **A. 3 APORTES DE PROTEÍNAS VÍA PARENTERAL**

Se analizaron los aportes de proteínas por vía parenteral no habiendo diferencias entre ambos grupos los primeros 4 días. A partir del 5º el aporte de proteínas es mayor en el grupo que tuvo hiperglucemias, los resultados estadísticos indican que el 5º día existen indicios de significación con una  $p$  0,085, el 6º y 7º día sí que hay diferencias estadísticamente significativas, con un valor de  $p= 0,02$  y  $p= 0,03$  respectivamente (Figura 41).

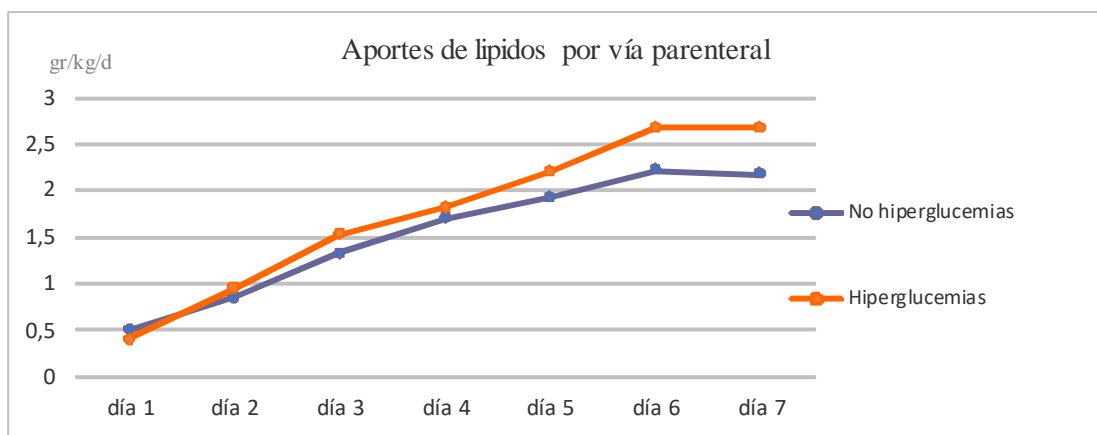
**Figura 41. Aportes de proteínas por vía parenterales en los pacientes de no presentar hiperglucemias y los que tuvieron hiperglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.**



#### A. 4 APORTES DE LIPIDOS POR VÍA PARENTERAL

Se estudiaron los aportes de lípidos por vía parenteral en ambos grupos de pacientes, los que tuvieron hiperglucemias y los que no, no encontrándose diferencias entre ambos grupos (Figura 41).

**Figura 41. Aportes de lípidos por vía parenterales en los pacientes sin hiperglucemias y los que tuvieron hiperglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.**



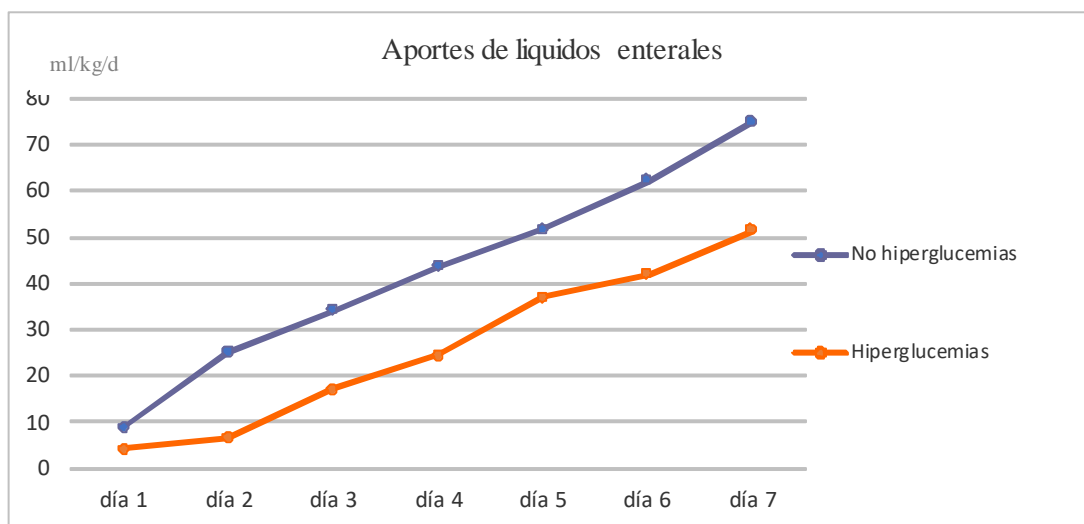
#### **B. APORTES NUTRICIONALES VÍA ENTERAL COMPARACIÓN ENTRE LOS PACIENTES SIN HIPERGLUCEMIAS Y LOS QUE TUVIERON HIPERGLUCEMIAS.**

Se comparó la alimentación enteral recibida entre los pacientes que no tuvieron hiperglucemias y los que si las presentaron.

## B.1 APORTES DE LIQUIDOS POR VÍA ENTERAL

Los aportes enterales fueron mayores durante los 7 días en el grupo que no tuvo hiperglucemias. Aunque estadísticamente sólo se obtuvieron datos significativos el 2º día de monitorización con un valor de  $p=0,016$  (Figura 42).

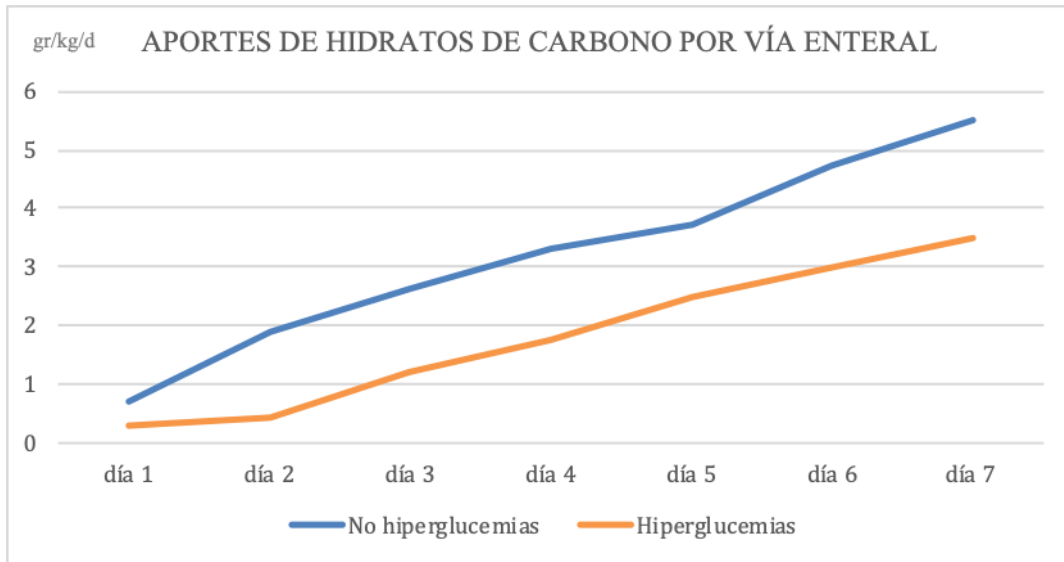
**Figura 42. Aportes de líquidos por vía enteral en los pacientes sin hiperglucemias y los que tuvieron hiperglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.**



## B.2 APORTES DE HIDRATOS DE CARBONO POR VÍA ENTERAL

No existen diferencias en los aportes enterales de hidratos de carbono entre ambos grupos excepto el séptimo día ( $p=0.0297$ ) (Figura 43).

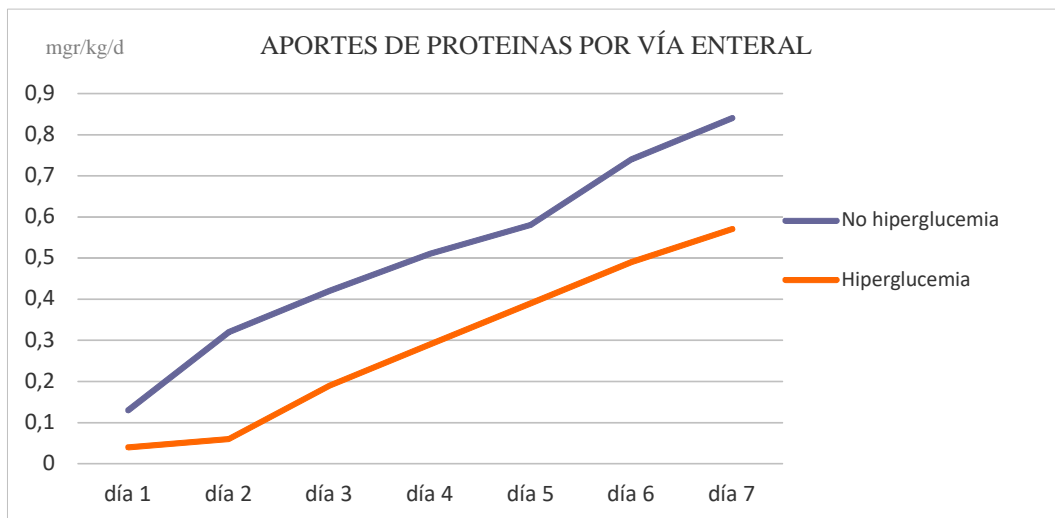
**Figura 43. Aportes de hidratos de carbono en los pacientes sin hiperglucemias y el que tuvieron hiperglucemias a lo largo de los 7 días de la monitorización.**



### B.3 APORTES DE PROTEINAS POR VÍA ENTERAL

El aporte de proteínas en ambos grupos fue similar a lo largo de los 7 días que duró la monitorización entre ambos grupos (Figura 44).

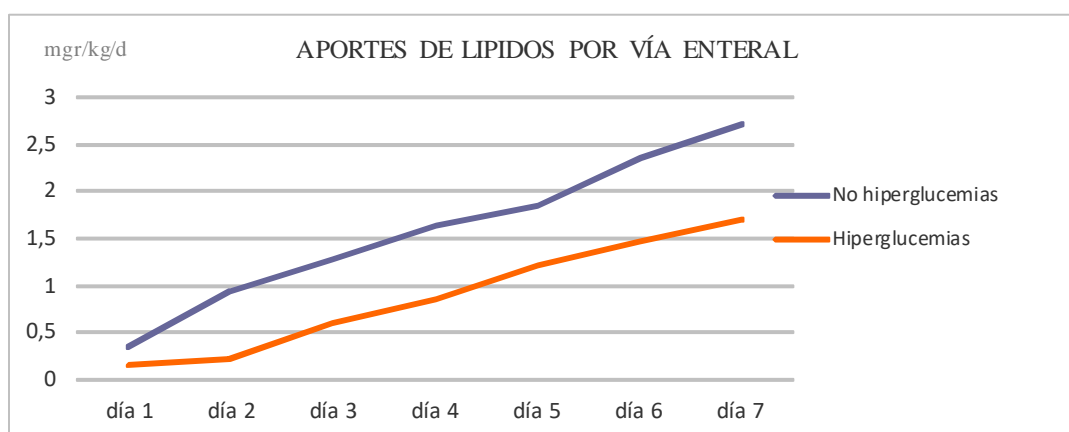
**Figura 44. Aportes de proteínas en los pacientes sin hiperglucemias y el que tuvieron hiperglucemias a lo largo de los 7 días de la monitorización**



#### B.4 APORTES DE LIPIDOS POR VÍA ENTERAL

Los aportes de lípidos en ambos grupos fueron similares en ambos grupos excepto el tercer y séptimo día que fueron inferiores en el grupo de las hiperglucemias, siendo los valores de p respectivos 0.0073 y 0.0308 (Figura 45).

**Figura 45. Aportes de lípidos en los pacientes sin hiperglucemias y el que tuvieron hiperglucemias a lo largo de los 7 días de la monitorización.**

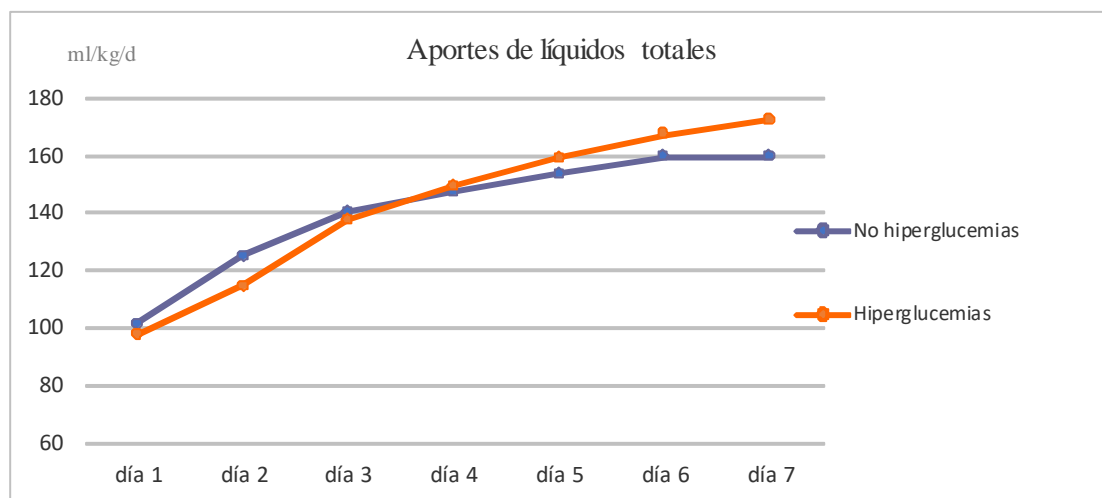


#### C. APORTES NUTRICIONALES POR VÍA PARENTERAL Y VÍA ENTERAL ENTRE LOS PACIENTES SIN HIPERGLUCEMIAS Y LOS QUE TUVIERON HIPERGLUCEMIAS.

Se estudiaron los aportes totales que recibieron tanto enterales como parenterales en los casos que no tuvieron hiperglucemias y los que sí tuvieron. Los aportes fueron bastante similares en ambos grupos hasta el 5º día, destaca en el análisis que el 2º día de monitorización los pacientes que no tuvieron hiperglucemias recibieron unos aportes mayores de líquidos, este dato no es estadísticamente significativo, aunque si se obtienen indicios de significación estadística, con un valor  $p=0,066$ . De forma sutil a partir del 5º día, aunque no de forma significativa desde el punto de vista estadístico, los aportes en los pacientes con hiperglucemias comienzan a ser mayores (Figura 46).



**Figura 46. Aportes de líquidos totales recibidos en los pacientes sin presentar hiperglucemias y los que tuvieron hiperglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización.**



## **TIPO DE ASISTENCIA RESPIRATORIA**

Se realiza el estudio del tipo de asistencia respiratoria recibida en cada uno de los dos grupos no hiperglucemia frente a tener hiperglucemias a lo largo de los 7 días de monitorización. Hubo diferencias estadísticamente significativas el quinto, sexto y séptimo día, con una  $p=0,005$ ,  $p=0,002$  y  $p=0,034$  respectivamente.

### **5.4.3 TRATAMIENTOS Y COMPLICACIONES PRESENTADAS POR LOS PACIENTES**

Se estudiaron las complicaciones presentadas en los casos entre los niños que no tuvieron hiperglucemias y los que si presentaron hiperglucemias. Se obtuvo que las complicaciones en ambos grupos respecto a ROP, enterocolitis necrotizante, HIV, caféina, teofilina, antibióticos, DAP y DBP fueron similares en ambos grupos, no obteniendo diferencias estadísticamente significativas en estas variables. Respecto a la sepsis hay diferencias entre ambos grupos, los niños con hiperglucemias cursaron con el doble de sepsis que los niños sin hiperglucemias sin embargo este dato no es estadísticamente significativo, aunque si se hallan indicios de significación.

Existen diferencias entre ambos grupos respecto a la necesidad de usar fármacos inotrópicos y en los casos de los niños que fueron exitus, siendo los resultados estadísticamente significativa entre la presencia de hiperglucemias y el uso de fármacos inotrópicos con una p valor de 0,001 y para exitus de  $p < 0,023$ . (Tablas 21 y 22), (figura 47).

**Tabla 21. Tratamientos recibidos en el grupo que no tuvo hiperglucemias y el que tuvo hiperglucemias.**

Variable	No hiperglucemias			Hiperglucemias			p
	N	%	95 IC	n	%	95 IC	
<b>Fármacos inotrópicos</b>	2	5,26	0,64 – 17,74	8	38,1	18,11-61,56	0,001
<b>Cafeína</b>	25	65,79	48,65 – 80,37	12	54,14	34,02-78,18	NS
<b>Teofilina</b>	10	26,32	13,40- 43,10	8	38,1	18,11-61,56	NS
<b>Antibióticos</b>	25	65,79	48,64- 80,37	15	71,43	38,67-78,87	NS

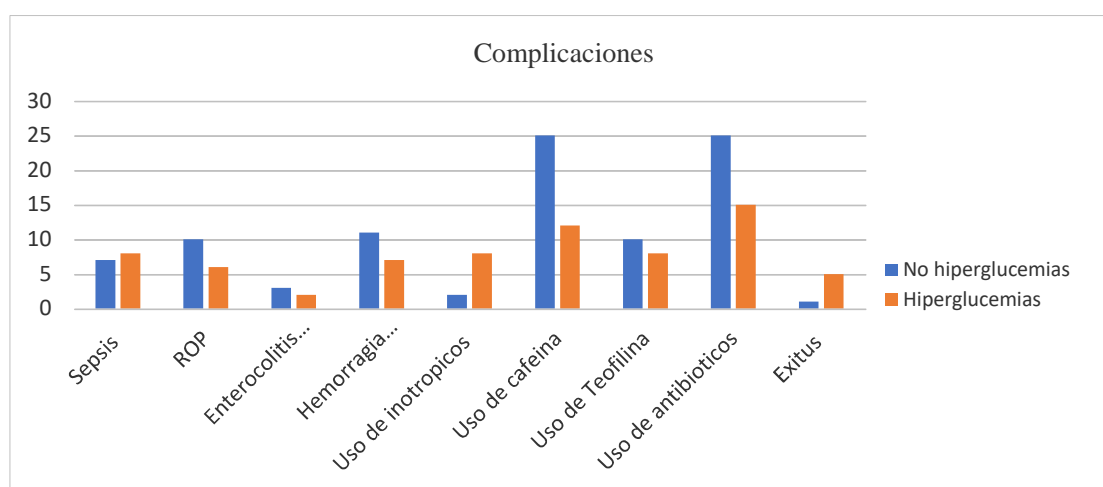
*n*: muestra, *95 IC*: intervalo de confianza para el 95%, *p*: significación estadística. *NS*: no significativo.

**Tabla 22. Complicaciones aparecidas en el grupo que no tuvo hiperglucemias y el que tuvo hiperglucemias.**

Variable	No hiperglucemias			Hiperglucemias			p
	n	%	95 IC	n	%	95 IC	
<b>Sepsis</b>	7	18,42	7,74-34,33	8	38,1	18,11 -61,56	0,01
<b>Enterocolitis necrotizante</b>	3	8,11	1,7- 21,91	2	9,09	1,12 -2916	NS
<b>HIV</b>	11	29,73	15,9- 46,9	7	31,82	13,9- 54,9	NS
<b>DAP</b>	8	21,62	9,82- 38,21	7	33,33	14,59 -56,97	NS
<b>ROP</b>	10	27,03	13,79- 44,12	6	35,3	14,21 -61,67	NS
<b>DBP</b>	4	11,11	3,11- 26,06	4	22,22	6,41- 47,64	NS
<b>Exitus</b>	1	2,7	0,06- 14,2	5	22,73	7,82 -45,37	0,02

*HIV*: hemorragia intraventricular, *DAP*: ductus arterioso permeable, *ROP*: retinopatía de la prematuridad, *n*: muestra, *95 IC*: intervalo de confianza para el 95%, *p*: significación estadística. *NS*: no significativo.

**Figura 47. Complicaciones y tratamientos recibidos en el grupo de pacientes sin hiperglucemias frente a los pacientes con hiperglucemias.**



Se realizó un estudio de regresión logística para estudiar la influencia de las diferentes variables perinatales en el desarrollo de hiperglucemias tabla 23 y la relación entre las complicaciones presentadas por los pacientes y la hiperglucemia. Como se observa en la tabla 1, de las variables asistenciales y complicaciones analizadas, el análisis bivalente identifica que sólo la administración de fármacos ionotrópicos (OR=11,07, p=0,05) y el exitus (OR10,59, p=0,037) están asociadas significativamente con una mayor incidencia de hiperglucemia en grandes prematuros (Tabla 23).

**Tabla 23. Regresión logística para las características perinatales de los pacientes con hiperglucemias y sin hiperglucemias.**

Variable	No hiperglucemia %	Hiperglucemia %	X <sup>2</sup>	p	OR	IC95%
<b>Sexo</b>			0,06	NS	0,87	0,3-2,51
Varón	42,11	45,45				
Mujer	57,89	54,55				
<b>Parto</b>			4,26	0,04	1	0,61-0,96
Eutocico	10,53	33,33				
Cesarea	86,84	66,67			0,24	
<b>Corticoides</b>	81,58	85	0,11	NS	1,28	0,29-5,6
<b>Tipo de reanimación</b>						
3	38,89	27,27	4,84	NS	0,92	0,25-3,41
4	13,89	40,91		0,06	3,86	0,94-15,87
<b>Gemelaridad</b>	33,33	22,73	0,76	NS	0,59	0,17-1,98
<b>CIR</b>	36,11	27,27	0,49	NS	0,66	0,66-0,39

CIR: crecimiento intrauterino restringido, OR: odds ratio, X<sup>2</sup>: chi cuadrado, 95 IC: intervalo de confianza para el 95%, p: significación estadística. NS: no significativo.

**Tabla 24. Análisis bivariante de las complicaciones presentadas y tratamientos recibidos en pacientes sin hiperglucemias y con hiperglucemias.**

Variable	Global	No hiperglucemia %	Hiperglucemia %	X <sup>2</sup>	p	OR	IC95%
Sepsis	25,4	18,42	38,1	2,68	0,1	2,73	0,82-9,07
ROP	29,63	27,03	35,3	0,38	NS	1,47	0,43-5,04
Enterocolitis necrotizante	8,5	8,11	9,09	0,02	0,13	1,13	0,17-7,37
Hemorragia intraventricular	30,5	29,73	31,82	0,03	0,17	1,1	0,35-3,45
Fármacos inotrópicos	16,9	5,26	38,1	10,12	0,005	11,08	2,08-59,09
Cafeína	62,7	65,79	54,14	0,43	NS	0,69	0,23-2,07
Teofilina	30,5	26,32	38,1	0,87	NS	1,72	0,55-5,38
antibióticos	67,8	65,79	71,43	0,2	NS	1,3	0,41-4,15
DAP	25,86	21,62	33,33	0,94	NS	1,81	0,55-6
DBP	14,81	11,11	22,22	1,12	NS	2,29	0,5-10,47
Exitus	10,2	2,7	22,73	6,02	0,04	10,59	1,15-97,8

ROP: retinopatía de la prematuridad, DAP: ductus arterioso permeable, DBP: displasia broncopulmonar, OR: odds ratio, X<sup>2</sup>: chi cuadrado, 95 IC: intervalo de confianza para el 95%, p: significación estadística, NS: no significativo.

Se realizó un análisis multivariante donde se identificaron los factores fundamentales para el desarrollo de la hiperglucemia en los grandes prematuros menores de 1500g, hallándose como factores principales la menor edad gestacional (OR=0,71, p=0,02) y el peso al nacimiento (OR= 0,99, p=0,003), (tabla 21) la utilización de fármacos inotrópicos sale como factor protector para desarrollar hiperglucemias aunque los resultados no son estadísticamente significativos (OR: 4,6; p=0,10).

**Tabla 25. Factores fundamentales de desarrollo de hiperglucemia con el análisis multivariante.**

Variable	No hiperglucemia	Hiperglucemia	X <sup>2</sup>	P	OR	IC95%
Edad gestacional	30,52	28,23	12,3	0,002	0,71	0,51-0,86
Peso al nacimiento	1243,9	988,45	10,6	0,003	0,99	0,99-0,99

OR: odds ratio, X<sup>2</sup>: chi cuadrado, 95 IC: intervalo de confianza para el 95%, p: significación estadística.

Se realizó el estudio de regresión logística para los casos de hiperglucemias más prolongadas (episodios). La menor edad gestacional se mantiene como factor predisponente incluso en las hiperglucemias más prolongadas para desarrollar esta alteración metabólica. El peso al nacimiento sigue también siendo menor en los pacientes con episodios de hiperglucemias sin embargo solo se obtienen indicios de significación estadística (Tabla 26).

**Tabla 26. Regresión logística comparando las variables perinatales en pacientes con hiperglucemias y con episodios de hiperglucemias.**

Variable	Hiperglucemia			Episodios de hiperglucemia		
	OR	IC95%	p	OR	IC95	p
<b>EG</b>	0,66	0,51-0,86	0,002	0,84	0,73-0,98	0,02
<b>PRN</b>	0,99	0,993-0,99	0,003	0,99	0,99-1	0,09
<b>Sexo</b>	0,87	0,3-2,51	NS	1,16	0,53-2,56	NS
<b>Parto</b>						
<b>Eutocico</b>	1	0,61-0,96		1	0,34-2,02	
<b>Cesarea</b>	0,24		0,04	0,83		NS
<b>Corticoides</b>	1,28	0,29-5,6	NS	3,91	0,79-19,45	0,09
<b>Tipo de reanimación</b>						
<b>3</b>	0,924	0,25-3,41	NS	0,25	0,07-0,82	0,02
<b>4</b>	3,86	0,94-15,87	0,06	1,14		
<b>Gemelaridad</b>	0,59	0,17-1,98	NS	1,27	0,53-3,03	NS
<b>CIR</b>	0,66	0,66-0,39	NS	0,62	0,23-1,65	NS

*CIR: crecimiento intrauterino restringido, OR: odds ratio, 95 IC: intervalo de confianza para el 95%, p: significación estadística. NS: no significativo.*

Se realizó el estudio de regresión logística en pacientes con episodios de hiperglucemia. No se hallaron ni complicaciones ni tratamientos recibidos que se asociaran con una mayor duración de las hiperglucemias (Tabla 27).

**Tabla 27. Regresión logística comparando las complicaciones y tratamientos recibidos en pacientes con hiperglucemias y con episodios de hiperglucemias.**

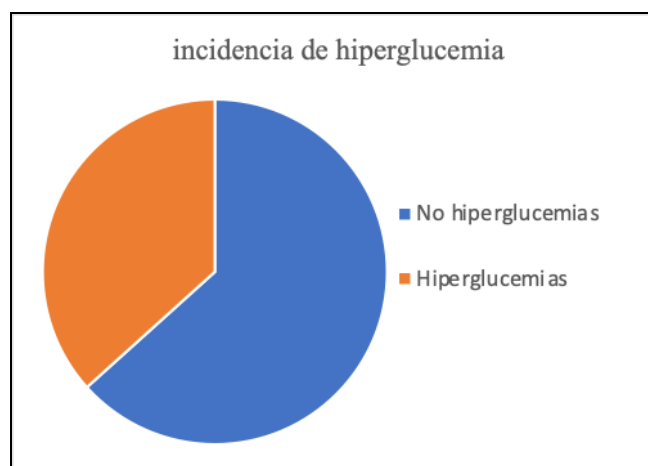
Variable	Hiperglucemia			Episodios hiperglucemias		
	OR	IC95	p	OR	IC 95	p
<b>Fármacos inotrópicos</b>	11,07	2,07-59,1	0,005	1,67	0,72-3,87	NS
<b>Cafeína</b>	0,69	0,23-2,07	NS	0,64	0,28-1,41	NS
<b>Teofilina</b>	1,72	0,55-5,38	NS	1,53	0,63-3,67	NS
<b>Antibióticos</b>	1,30	0,41-4,15	NS	0,72	0,3-1,72	NS
<b>Sepsis</b>	2,73	0,82-9,07	0,1	1,68	0,76-3,77	NS
<b>DAP</b>	1,81	0,55-6	NS	0,77	0,32-1,81	NS
<b>HIV</b>	1,10	0,35-3,45	0,17	0,86	0,38-1,94	NS
<b>Enterocolitis necrotizante</b>	1,13	0,17-7,37	0,13	0,54	0,09-3,12	NS
<b>ROP</b>	1,47	0,43-5,04	NS	1,11	0,46-2,68	NS
<b>DBP</b>	2,29	0,5-10,47	NS	0,87	0,29-2,57	NS
<b>Exitus</b>	10,59	1,15-97,8	0,04	2,25	0,8-6,31	0,12

*DAP: ductus arterioso permeable, ROP: retinopatía de la prematuridad, DBP: displasia broncopulmonar, OR: odds ratio, 95 IC: intervalo de confianza para el 95%, p: significación estadística. NS: no significativo.*

#### **5.4.4 PERFIL DE LAS HIPERGLUCEMIAS. DISTRIBUCIÓN EN EL TIEMPO**

De los 60 pacientes estudiados se detectaron 22 con esta alteración (36,67%). Figura 48. En total se contabilizaron 105.221,64 lecturas válidas del sensor y 762 capilares, de las cuales 1087 fueron hiperglucemias. El tiempo total de hiperglucemia hallado mediante el sensor fue de 10585 minutos, con un tiempo medio por paciente de  $161,41 \pm 228,03$  minutos.

**Figura 48. Incidencia hallada de hiperglucemia.**



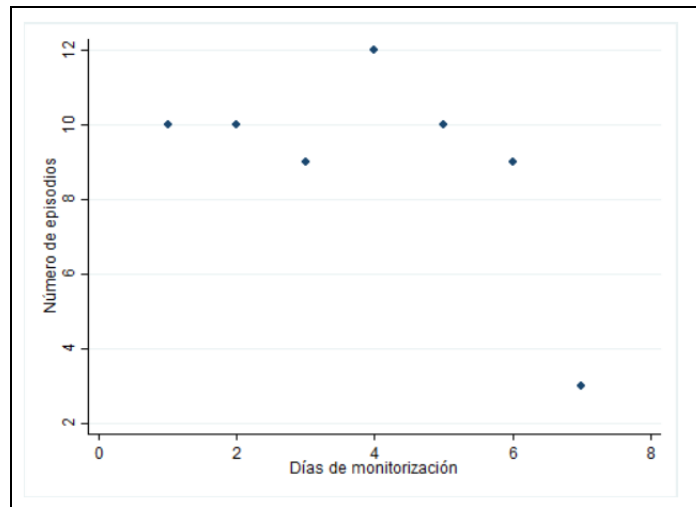
### EPISODIO

Se considera episodio de hiperglucemia aquel evento cuya duración fue  $\geq$  de 180 mg/dl durante al menos 30 minutos sin que durante este tiempo hubiese normalización de la glucemia. Así, de las hiperglucemias detectadas un  $74,6\% \pm 5,48$  se consideraron episodios (n=47).

### DISTRIBUCIÓN EN EL TIEMPO DE LAS HIPERGLUCEMIAS

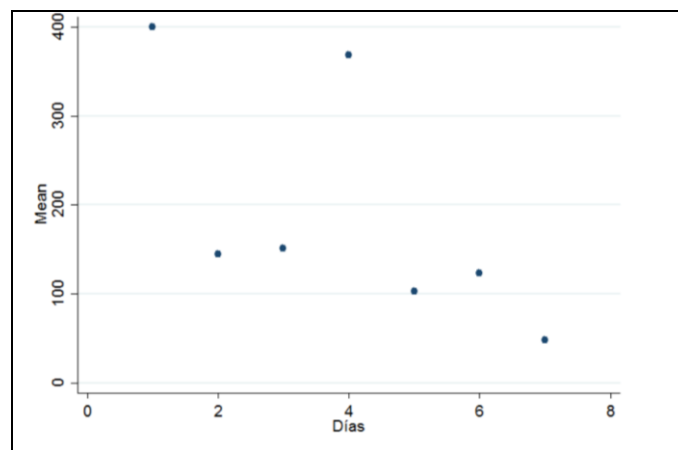
Se estudio cómo se distribuyeron las hiperglucemias a lo largo de los 7 días que duró la monitorización, viéndose que las hiperglucemias se inician de media a los 2,65 días desde el nacimiento con un IC 95 de 1,86-3,44. Se detectaron episodios de hiperglucemia a lo largo de todos los días que dura la monitorización pero se evidenció que hay un descenso progresivo del número de episodios con forme avanzan los días, siendo en las primeras 48 horas donde confluyen el mayor número de episodios. Hubo 11 niños que cursaron con dos o más episodios de hiperglucemia (Figura 49). A pesar de esta disminución progresiva en el número de episodios la duración de los mismos se mantiene bastante similar a lo largo de los días de la monitorización, destacando 15 pacientes que tuvieron episodios de más de 2 horas de duración.

**Figura 49. Número de episodios de hiperglucemia por día durante los 7 días de monitorización**



La duración de los episodios fue variable, el primer y el cuarto días fueron los de mayor duración con una media de 400 ( $\pm 370,98$ ) y 368,89 ( $\pm 630,39$ ) minutos respectivamente, el resto de los días los episodios tuvieron una duración similar excepto al 7º día que disminuyeron de forma significativa (Figura 50).

**Figura 50. Duración de los episodios por día durante los 7 días de monitorización**

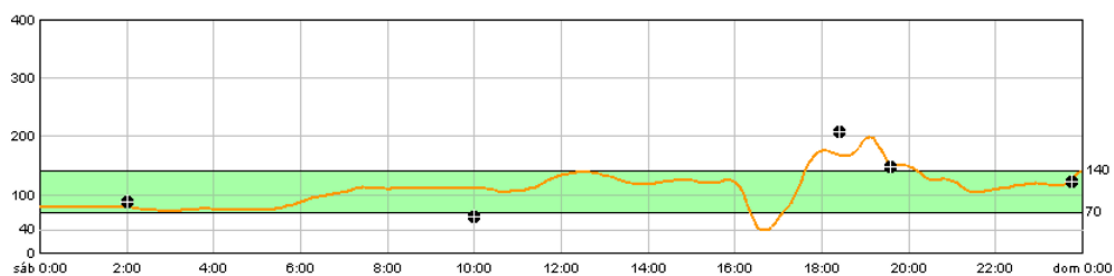




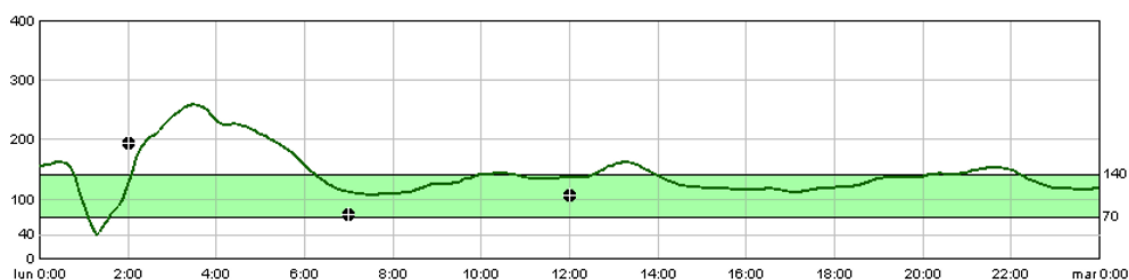
## ¿SE CONSIDERAN LAS HIPERGLUCEMIAS REACTIVAS A HIPOGLUCEMIAS PREVIAS?

Hubo 11 pacientes de la muestra que presentaron ambas alteraciones de la glucemia, es decir tanto hipoglucemias como hiperglucemias. Se plantea la duda de que realmente las hiperglucemias que tienen estos niños no sean reales, sino que sean reactivas a haber tenido previamente una hipoglucemia. Para resolver la cuestión se estudiaron estos 11 niños obteniendo dos casos en los que hubo una hipoglucemia y a la hora presentaban una hiperglucemia por lo que en ellos si se puede considerar que las hiperglucemias son reactivas a hipoglucemias. Ambos pacientes padecieron una sepsis varios días después de tener esta alteración de la glucemia descrita falleciendo el paciente del caso 2. Los dos casos quedan reflejados en los gráficos (Figura 51 y 52).

**Figura 51. Caso 1 de paciente con hipoglucemia y posteriormente hiperglucemia.**



**Figura 52. Caso 2 de paciente con hipoglucemia y posteriormente hiperglucemia.**



Hubo dos pacientes que presentaron hipoglucemias y que varias horas después tuvieron una hiperglucemia, el primero de ellos a las 3 horas de padecer la hipoglucemia y el segundo a las 4 horas.

## **5.5 RESULTADOS DIVIDIENDO A LA MUESTRA EN 4 GRUPOS: SIN ALTERACIONES DE LA GLUCEMIA, HIPOGLUCEMIAS, HIPERGLUCEMIAS Y AMBAS ALTERACIONES DE LA GLUCEMIA.**

### **5.5.1 CARACTERISTICAS GENERALES**

Se dividió a los pacientes en 4 grupos en función de si habían presentado o no alteraciones de la glucemia, de forma que las categorías obtenidas son: no tener alteraciones de la glucemia (n 24 niños), presentar sólo hipoglucemias (n 14 niños), presentar sólo hiperglucemias (n 11 niños) y tener ambas alteraciones glucémicas hipoglucemias e hiperglucemias (n 11 niños) (Tabla 28).

**Tabla 28. Distribución de pacientes por tipo de alteración de la glucemia (hipoglucemia, hiperglucemia o ambas).**

Variable	No alteraciones de glucemia	Hipoglucemias	Hiperglucemias	Ambas alteraciones glucémicas
<b>Número de pacientes: n 60</b>	24 (40%)	14 (23,33%)	11 (18,33%)	11 (18,33%)

*n: muestra.*

Como observamos en la tabla 29 los recién nacidos de menor peso y menor edad gestacional presentan más alteraciones de la glucemia ( $p=0,04$ ); estando las diferencias entre no tener alteraciones de glucemia y presentar una hiperglucemia ( $p=0,02$ ), no tener alteraciones de glucemia y tener ambas alteraciones ( $p=0,022$ ), tener hipoglucemias y ambas alteraciones glucémicas ( $p=0,025$ )

En cuanto al peso al nacimiento también existen diferencias entre los grupos que tienen significancia estadística, con una  $p=0,019$ . Al analizar dónde se encuentran esas diferencias entre grupos se encontró diferencias entre presentar hipoglucemias y ambas alteraciones de la glucemia con un valor de  $p=0,037$ , entre no tener alteraciones de la glucemia y tener ambas con un valor de  $p=0,001$ , entre no tener alteraciones y tener hiperglucemias con un valor de  $p=0,029$  (Tabla 29).

**Tabla 29. Edad gestacional y peso medio al nacimiento en función del tipo de alteración de la glucemia (hipoglucemia, hiperglucemia o ambas).**

Variable	No alteraciones de glucemia n :24	Hipoglucemias n 14	Hiperglucemias n11	Ambas alteraciones glucémicas n 11	p
<b>EG</b>	30,38 ± 1,89	30,76 ± 2,2	28,41± 2,5	28,05 ± 3,2	0,044
<b>Peso al nacimiento</b>	1243,9 ± 178,35	1148,21 ± 234,28	1047 ± 306,35	929,9 ± 273,67	0,019

PRN: Peso del recién nacido, EG: edad gestacional n: muestra p : significación estadística.

Se analizaron las características perinatales de los 4 grupos de la muestra, no existiendo diferencias entre los pacientes en función de la alteración de glucemia con la que cursaran (Tabla 30).

**Tabla 30. Características perinatales de los 4 grupos de estudio en función de la alteración de glucemia cursada (hipoglucemia, hiperglucemia o ambas).**

Variable n 60	No alteraciones de glucemia n 24	Hipoglucemias n 14	Hiperglucemias n 11	Ambas alteraciones glucémicas n 11	p
<b>Sexo</b>					NS
<b>Niños</b>	45,83%	35,71%	54,55%	36,36%	
<b>Niñas</b>	54,17 %	64,29%	45,45%	63,64%	
<b>Tipo de parto</b>					
<b>Eutocico</b>	16,67%	0%	20%	45,45%	
<b>Instrumental</b>	0%	7,14%	0%	0%	
<b>Cesárea</b>	83,33%	92,86	80%	54,55%	
<b>Uso prenatal de corticoids</b>	87,5%	71,43%	80%	90%	NS
<b>Tipo de reanimación</b>					NS
<b>I</b>	39,13%	46,15%	36,36%	27,27%	
<b>II</b>	4,35%	7,69%	0%	0%	
<b>III</b>	34,78%	46,15%	18,18%	36,36%	
<b>IV</b>	21,74%	0%	45,45%	36,36%	
<b>Gemelaridad</b>	34,78%	430,77%	28,18%	27,27%	NS
<b>CIR</b>	34,78%	38,46%	27,27%	27,27%	NS

n: muestra, p: significación estadística, CIR: crecimiento intrauterino restringido, NS: no significativo.

Se estudió la duración de la monitorización de los 4 grupos del estudio no habiendo diferencias entre ellos (Tabla 31).

**Tabla 31. Duración de la monitorización del estudio en función de la alteración glucemia cursada.**

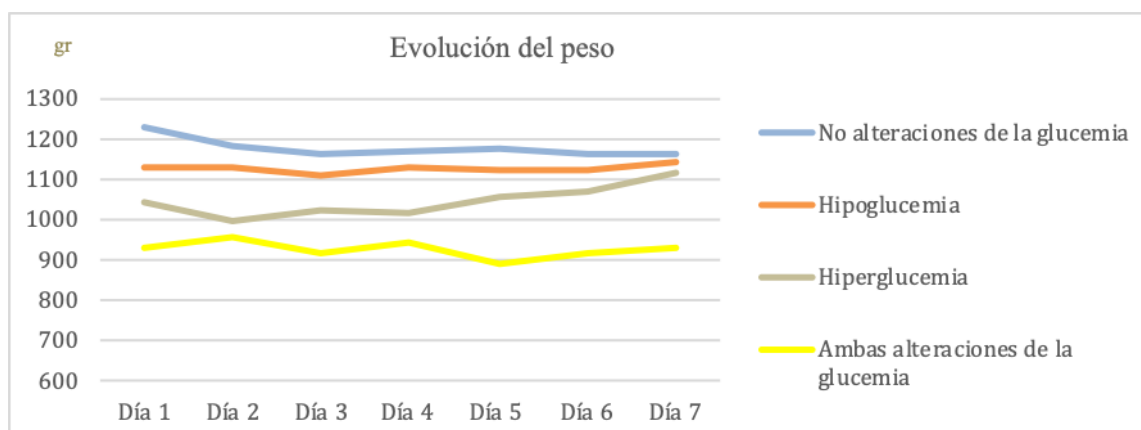
Variable	No alteraciones de glucemia n=24	Hipoglucemias n =14	Hiperoglucemias n= 11	Ambas alteraciones glucémicas n=11	p
<b>Días de monitorización</b>	6,53 ± 1	6,29 ± 1,59	6,27 ± 1,85	5,55 ± 2,5	NS
<b>Minutos de monitorización</b>	9305,33 ±1524	8567,5 ± 2699	8901,36 ± 2650	7720 ± 3507	NS

*N muestra p significación estadística.*

### EVOLUCIÓN DEL PESO A LO LARGO DE LOS 7 DÍAS EN PREMATUROS CON HIPOGLUCEMIA O CON HIPERGLUCEMIAS

Se estudió la evolución del peso a lo largo de los 7 días en ambos grupos, hubo diferencias entre el grupo de pacientes que no tuvieron alteraciones de la glucemia y el grupo que presentó hiperoglucemias y el que tuvo ambas alteraciones de la glucemia, aunque al realizar el estudio estadístico las diferencias no son estadísticamente significativas, tan sólo se obtienen indicios de significación en 2 y 3er día de monitorización (Figura 53).

**Figura 53. Comparación por grupos y pesos diarios entre los cuatro grupos: niños sin alteraciones de la glucemia, niños con solo hipoglucemias, niños con sólo hiperoglucemias y niños con ambas alteraciones de la glucemia.**



## **5.5.2 APORTES NUTRICIONALES RECIBIDOS PARENTERALES Y ENTERALES**

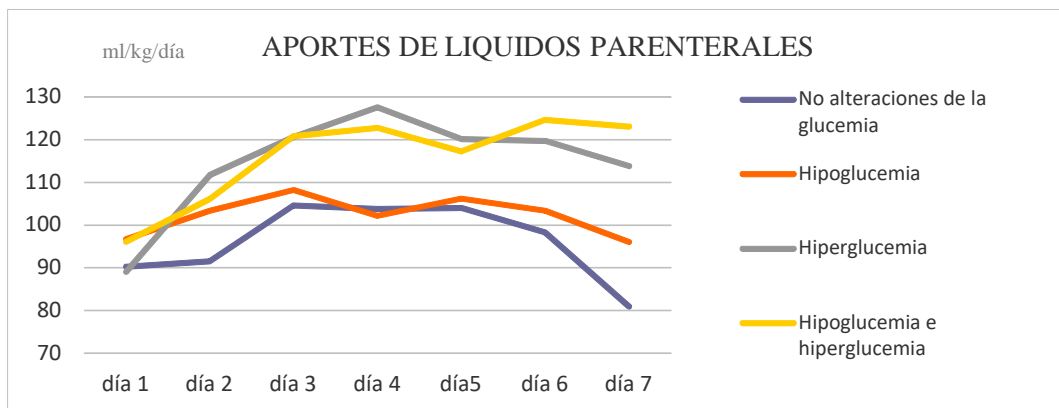
### **A. APORTES PARENTERALES**

Se estudiaron los aportes recibidos de nutrición parenteral en los 4 grupos de pacientes, no obteniendo diferencias entre ellos.

#### **A.1 APORTES DE LIQUIDOS VÍA PARENTERAL**

Los aportes administrados por vía parenteral fueron mayores en los en los pacientes que presentaron hiperglucemias o bien que cursaron con ambas alteraciones de glucemia, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Figura 54).

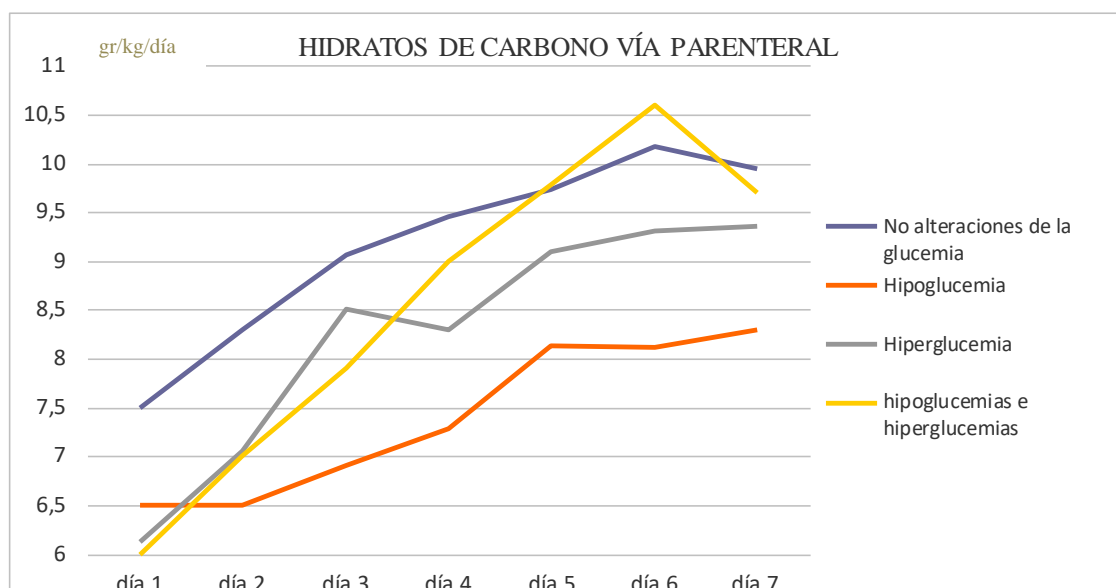
**Figura 54. Aportes de líquidos por vía parenteral a lo largo de los 7 días de monitorización en niños sin alteraciones de la glucemia, niños con sólo hipoglucemias, niños con sólo hiperglucemias y niños con ambas alteraciones de la glucemia.**



#### **A.2 APORTES DE HIDRATOS DE CARBONO VÍA PARENTERAL**

Los pacientes que tuvieron hipoglucemias recibieron menor cantidad de hidratos de carbono, mientras que los que tuvieron hiperglucemias y ambas alteraciones de glucemia recibieron mayor cantidad. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas aunque si presentaron indicios de significación. Las diferencias mencionadas fueron siendo menores conforme pasan los días de monitorización (Figura 55).

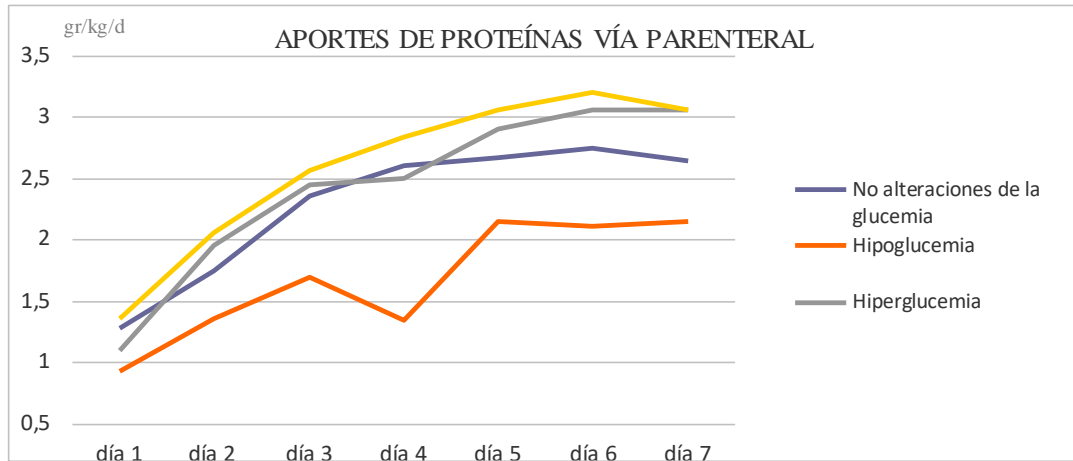
**Figura 55. Aportes de hidratos de carbono por vía parenteral a lo largo de los 7 días de monitorización en niños sin alteraciones de la glucemia, niños con sólo hipoglucemias, niños con sólo hiperglucemias y niños con ambas alteraciones de la glucemia.**



### A.3 APORTES DE PROTEÍNAS VÍA PARENTERAL

Los aportes de proteínas fueron menores en los pacientes que cursaron con hipoglucemias y mayores en los pacientes con hiperglucemias o bien ambas alteraciones de la glucemia, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Figura 56).

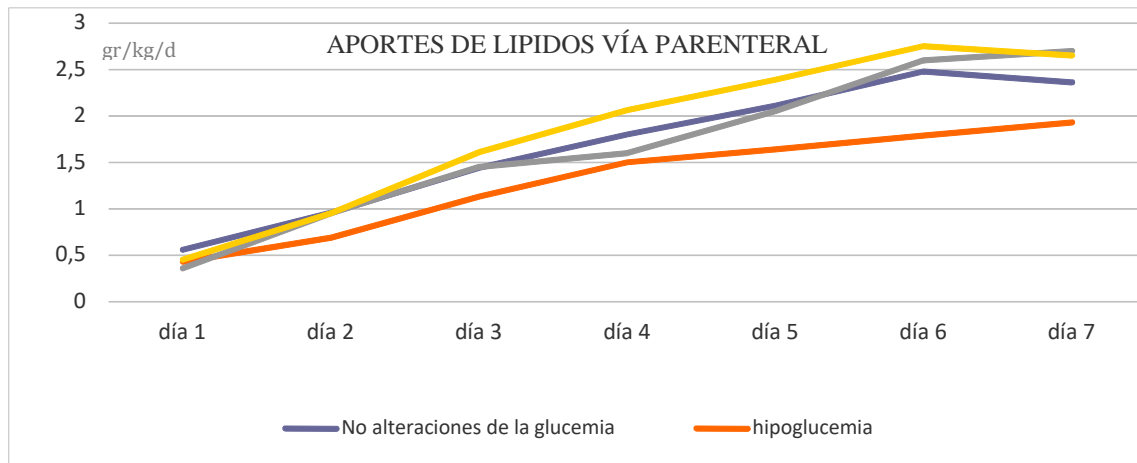
**Figura 56. Aportes de proteínas por vía parenteral a lo largo de los 7 días de monitorización en los pacientes que no tuvieron alteraciones de la glucemia, los que cursaron con hipoglucemias, hiperglucemias o bien ambas alteraciones de la glucemia.**



#### A.4 APORTES DE LÍPIDOS VÍA PARENTERAL

El aporte de lípidos por vía parenteral fue similar tanto en pacientes sin alteraciones de la glucosa, pacientes con hipoglucemias, hiperglucemias o bien ambas alteraciones de la glucemia (Figura 57).

**Figura 57. Aportes de lípidos por vía parenteral a lo largo de los 7 días de monitorización en los pacientes que no tuvieron alteraciones de la glucemia, los que cursaron con hipoglucemias, hiperglucemias o bien ambas alteraciones de la glucemia.**

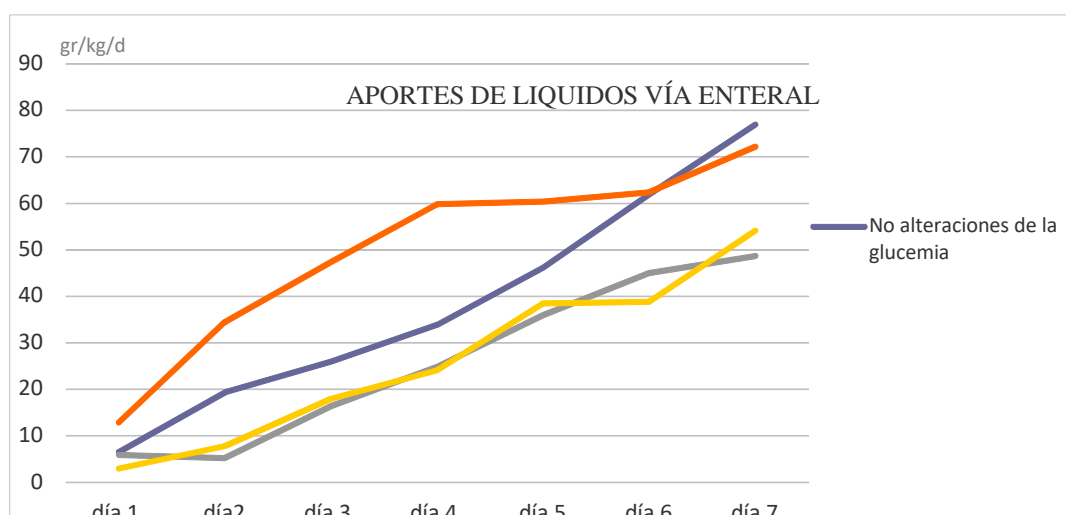


## **B. APORTES ENTERALES**

### **B.1 APORTES DE LIQUIDOS VÍA ENTERAL**

Los pacientes con hipoglucemias recibieron mayor cantidad de aportes enterales que el resto de los pacientes, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Además estas diferencias van siendo menores conforme pasan los días (Figura 58).

**Figura 58. Aportes de líquidos por vía enteral a lo largo de los 7 días de monitorización en los pacientes que no tuvieron alteraciones de la glucemia, los que cursaron con hipoglucemias, hiperglucemias o bien ambas alteraciones de la glucemia.**

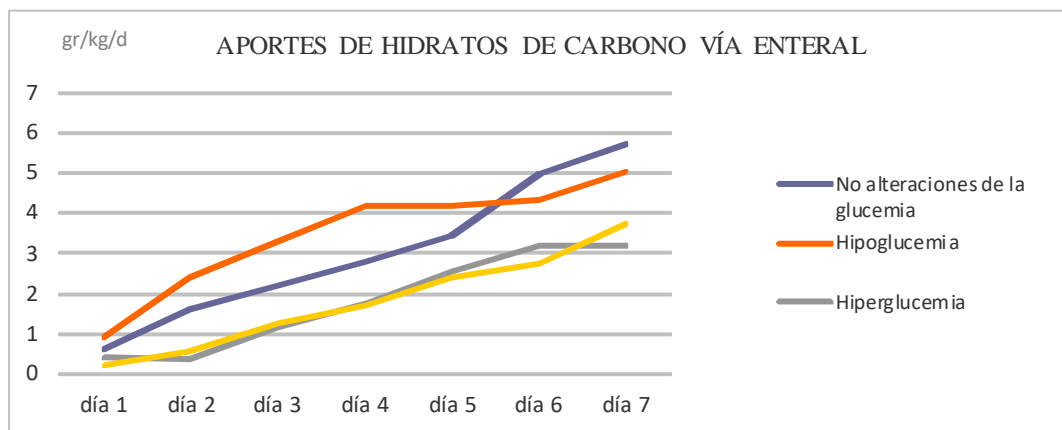


### **B.2 APORTES DE HIDRATOS DE CARBONO VÍA ENTERAL**

Los aportes de hidratos de carbono fueron mayores en los pacientes con hipoglucemias que en el resto, no siendo estos resultados estadísticamente significativos. (Figura 59)



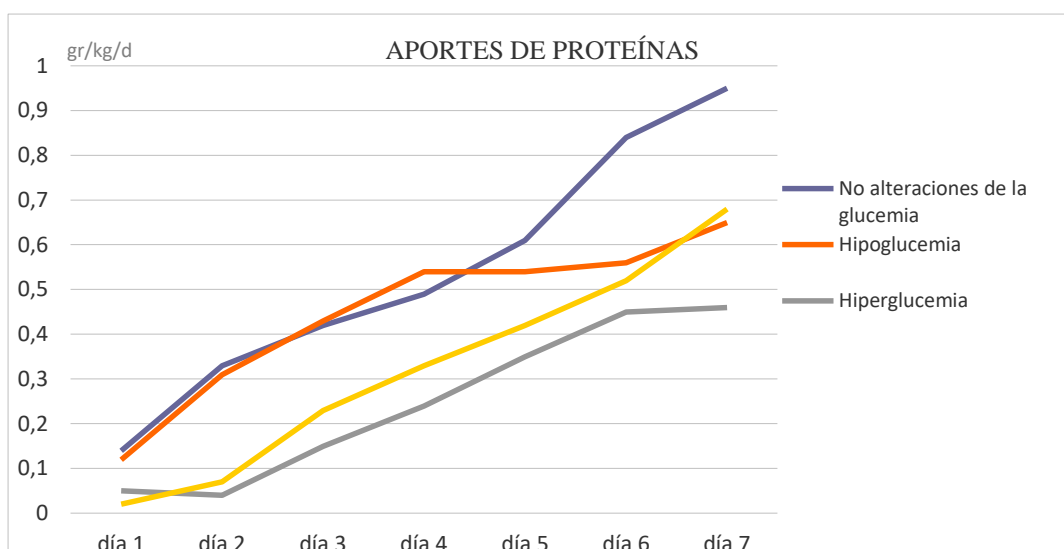
**Figura 59. Aportes de hidratos de carbono por vía enteral a lo largo de los 7 días de monitorización en los pacientes que no tuvieron alteraciones de la glucemia, los que cursaron con hipoglucemias, hiperglucemias o bien ambas alteraciones de la glucemia.**



### B.3 APORTES DE PROTEÍNAS VÍA ENTERAL

Los aportes de proteínas recibidos por vía enteral fueron similares entre ambos grupos (Figura 60).

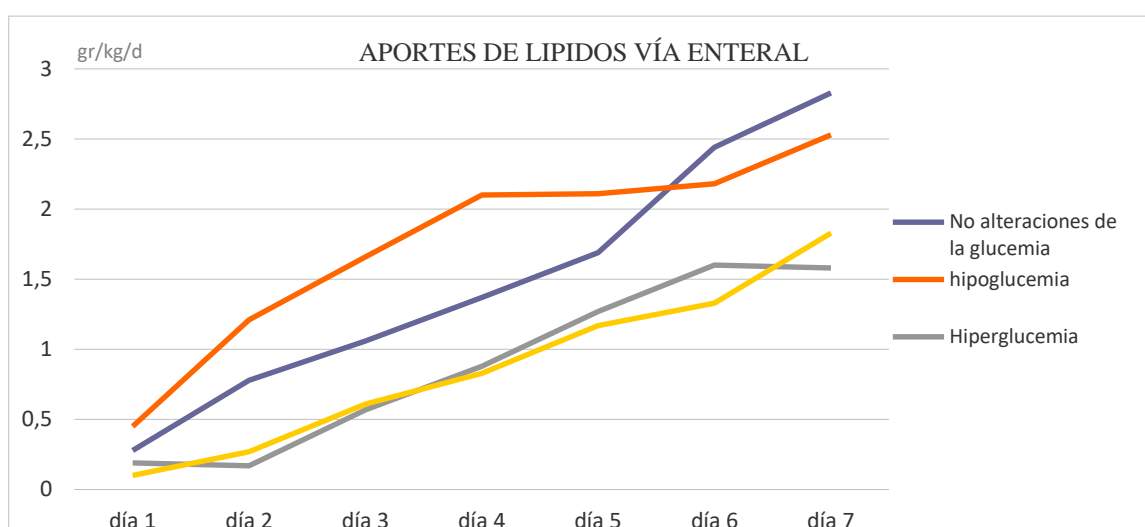
**Figura 60. Aportes de proteínas por vía enteral a lo largo de los 7 días de monitorización en los pacientes que no tuvieron alteraciones de la glucemia, los que cursaron con hipoglucemias, hiperglucemias o bien ambas alteraciones de la glucemia.**



#### B.4 APORTES DE LÍPIDOS VÍA ENTERAL

Los aportes de lípidos por vía enteral fueron mayores en los pacientes que cursaron con hipoglucemias aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos (Figura 61).

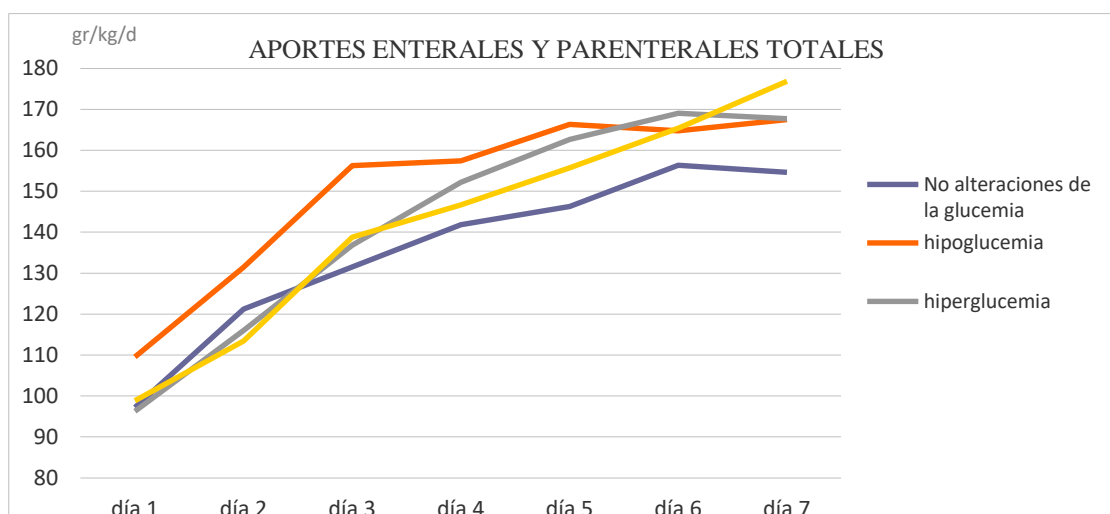
**Figura 61. Aportes de lípidos por vía enteral a lo largo de los 7 días de monitorización en los pacientes que no tuvieron alteraciones de la glucemia, los que cursaron con hipoglucemias, hiperglucemias o bien ambas alteraciones de la glucemia.**



#### C. APORTES ENTERALES Y PARENTERALES TOTALES

Los aportes recibidos sumando los parenterales y los enterales fueron similares en todos los pacientes monitorizados (Figura 62).

**Figura 62. Aportes de totales enterales y parenterales a lo largo de los 7 días de monitorización en los pacientes que no tuvieron alteraciones de la glucemia, los que cursaron con hipoglucemias, hiperglucemias o bien ambas alteraciones de la glucemia.**



### **5.5.3 TRATAMIENTOS Y COMPLICACIONES PRESENTADAS POR LOS PACIENTES**

Se estudiaron las complicaciones que aparecieron en los 4 grupos de pacientes, no habiendo diferencias en la mayoría de las variables estudiadas, es decir sepsis, retinopatía, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, el uso de cafeína y antibióticos. Si se hallaron diferencias en el uso de inotrópicos y además el resultado es estadísticamente significativo con un valor de  $p=0,006$ . Respecto a la teofilina y exitus no hay diferencias estadísticamente significativas, pero si existen indicios de significación, con un valor de  $p=0,055$  y  $p=0,07$  respectivamente (Tabla 32).

**Tabla 32. Complicaciones de los pacientes sin alteraciones de la glucemia, con hipoglucemias, hiperglucemias o ambas alteraciones de la glucemia.**

	No alteraciones de glucemia n=24	Hipoglucemias n=14	Hiperglucemias n=11	Ambas alteraciones glucémicas n=11	p
<b>Sepsis</b>	10%	1,6%	6,6%	6,6%	NS
<b>Retinopatía</b>	13,3%	3,3%	5%	5%	NS
<b>Enterocolitis</b>	1,6 %	3,3%	1,6%	1,6%	NS
<b>Hemorragia intraventricular</b>	15%	3,3%	3,3%	8,33%	NS
<b>Uso de inotrópicos</b>	1,6%	1,6%	6,6%	5%	0,01
<b>Cafeína</b>	28,3%	13,3%	6,6%	13,3%	0,16
<b>Teofilina</b>	11,6%	5%	11,6%	1,6%	0,05
<b>Antibióticos</b>	26,6%	15%	13,3%	11,6%	NS
<b>DAP</b>	25%	15,38%	18,18%	50%	NS
<b>DBP</b>	17,39%	0	20%	25%	NS
<b>Exitus</b>	1,6%	0	3,3%	5%	0,07

*DAP: ductus arterioso permeable, DBP: displasia broncopulmonar, n: muestra, p:significación estadística, NS: no significativo.*

## **5.6 CORRELACIÓN DE LOS DATOS DEL SENSOR CON LAS GLUCEMIAS CAPILARES**

Se analizaron los datos obtenidos de la monitorización continua de glucosa y se comparó con los datos obtenidos por las determinaciones capilares para estudiar la concordancia y correlación entre ambos métodos de medida.

Los casos de hipoglucemia registrados fueron 25 (41,7%) y de hiperglucemia 22 (36,7%). La concordancia entre ambas técnicas fue buena, así en el caso de las hipoglucemias el 68,33% de las veces los resultados entre ambas técnicas coinciden, teniendo un coeficiente kappa de 0,32. Para las hiperglucemias hay concordancia en el 83,33% de las ocasiones siendo el coeficiente Kappa 0,61.

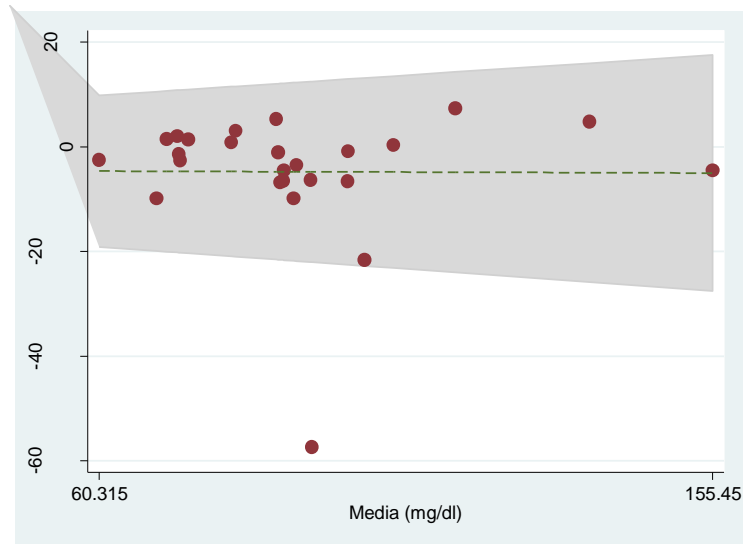
A pesar de existir una concordancia buena entre ambas técnicas con la tecnología CGMS se detectaron 25 casos (41,7%) de niños con hipoglucemia y con las determinaciones capilares se obtuvieron 18 (30%). Es decir que hubo casos en los que ambas técnicas coinciden detectando la misma alteración de la glucemia, sin embargo, hubo otras ocasiones en las que el sensor detectó hipoglucemias que por determinaciones capilares pasaron desapercibidas. Así, hubo 20 hipoglucemias captadas por la tecnología CGMS que las determinaciones capilares no detectaron, lo que supone que un 35,71% de las hipoglucemias no son captadas por las determinaciones capilares. Al revés, aunque en menor cuantía, hubo 6 hipoglucemias que fueron captadas por las determinaciones capilares y no por CGMS. Además las hipoglucemias que las determinaciones capilares no captaron fueron duraderas en el tiempo siendo 15 de ellas (75%) de más de 30 minutos y 6 (30%) tuvieron una duración mayor de 2 horas.

En el caso de las hiperglucemias hubo 13 que fueron detectadas por el sensor y que con las determinaciones capilares puntuales pasaron desapercibidas, de las cuales 11 (84,6% IC95 54,55-98,08) se consideraron episodios por tener una duración mayor de 30 minutos y 2 (15,38% IC95 1,92-45,45) de ellas su duración fue mayor de 120 minutos. De forma inversa hubo un caso que fue detectado por las determinaciones capilares y no por CGMS.

Se estudió la correlación entre ambos métodos de medida, obteniendo un resultado bueno, con una  $r$  0,8709, en el grupo que no presentó alteraciones de la glucemia la correlación entre la monitorización continua de la glucosa y las mediciones

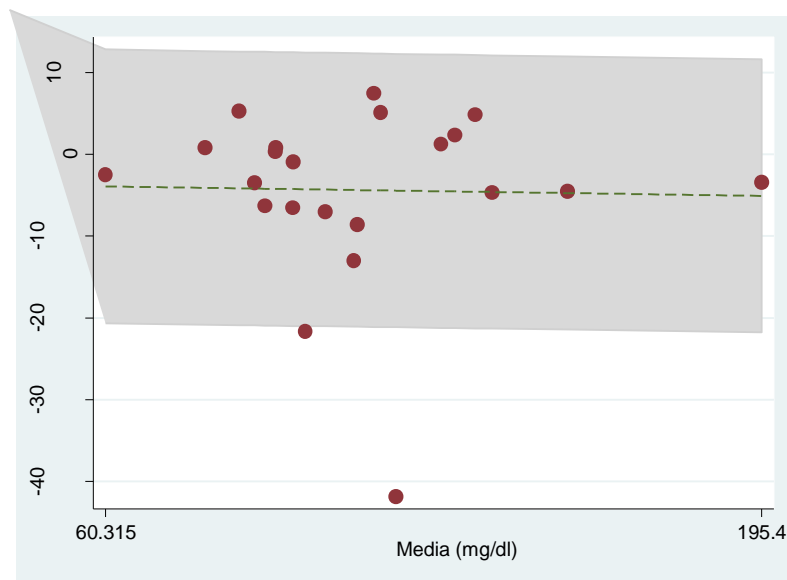
capilares fue  $r = 0,9356$   $p = 0,001$ , la correlación entre estos dos métodos de medida en el grupo que tuvo hipoglucemias fue  $r = 0,7756$   $p = 0,001$  con una media de diferencia de glucosa de  $4,76$  mg/dl (Figura 63).

**Figura 63. Gráfica de Bland Altman. La diferencia entre los datos de las glucemias capilares y las detectadas por la monitorización continua para hipoglucemias.**



En el grupo que tuvo hiperglucemias la correlación fue  $r = 0,9006$   $p = 0,001$  con una media de diferencia de glucosa de  $4,38$  mg/dl (Figura 64).

**Figura 64. Gráfica de Bland Altman. La diferencia entre los datos de las glucemias capilares y las detectadas por la monitorización continua para hiperglucemias.**



Para las hipoglucemias se obtuvo una sensibilidad de 0,87; especificidad de 0,84; con un valor predictivo positivo de 0,68 y un valor predictivo negativo de 0,93.

Para las hiperglucemias una sensibilidad de 0,93; especificidad de 0,8; con un valor predictivo positivo de 0,59 y un valor predictivo negativo de 0,97.





# DISCUSIÓN

## **6.1 INCIDENCIA, DURACIÓN Y DISTRIBUCIÓN EN EL TIEMPO DE LAS HIPOGLUCEMIAS.**

### **INCIDENCIA**

Los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento son una población vulnerable, están predispuestos a sufrir diferentes alteraciones metabólicas, dentro de las cuales las hipoglucemias son frecuentes. Esta predisposición es debida a la escasa actividad de la glucosa 6 fosfatasa, a la existencia de un incompleto sistema de regulación, a unos almacenes de glucógeno insuficientes, al incremento basal del metabolismo de la glucosa y a una disminución en la capacidad de producir fuentes energéticas alternativas <sup>9,11</sup>. Además de que estas causas predispongan al recién nacido prematuro a las hipoglucemias hay que tener en cuenta que parece existir una situación fisiológica de hipoglucemia en las primeras horas de vida <sup>15</sup> de forma que incluso valores de 25-30 mg/dl (1,4-1,7mmol/L) a 55-60 mg/dl (3-3,3 mmol/L) son normales en las primeras 2 horas de vida, aumentando de forma progresiva en los siguientes días hasta alcanzar niveles de 70-100 mg/dl (3,9-5,6 mmol/L). Todas estas causas hacen que la hipoglucemia sea un trastorno frecuente en recién nacidos y más aún en niños con un peso al nacimiento menor de 1500 gramos. La definición de hipoglucemia en el prematuro es un tema de debate y variable dependiendo del autor consultado, yendo desde definiciones que tienen en cuenta el aumento de riesgo para el desarrollo neurológico <sup>17</sup> hasta otras que se centran en un concepto más fisiológico <sup>14,35,48</sup> lo que dificulta establecer la incidencia real de hipoglucemia. Esta variabilidad en la definición se traduce en diferencias en la incidencia de hipoglucemia neonatal oscilando desde 9,18% <sup>36</sup> al 44% <sup>110</sup>, ascendiendo en menores de 1500 gramos hasta 45-50% siendo incluso en los neonatos de extremo bajo peso hasta el 70% durante la primera semana de vida. <sup>37-38,54</sup>

En nuestro trabajo hemos tomado como hipoglucemia valores  $\leq 47$  mg/dl ( $\leq 2,6$  mmol/L) pues a pesar de no existir consenso parece que es la definición más extendida hasta el momento <sup>5, 114,119</sup> y además nos pensamos que es la más relevante a largo plazo, pues es la que tiene en cuenta los efectos clínicos de la misma, de modo que a partir de esta cifra aumenta el riesgo de peor desarrollo neurológico. La incidencia hallada mediante el sistema de monitorización continua de la glucosa considerando

hipoglucemia  $\leq 47$  mg/dl ( $\leq 2,6$  mmol/L) es de 41,66% (n=25) que entra en el rango de frecuencia de hipoglucemia (36,8-50%) descrita en los trabajos que usan la misma definición de hipoglucemia <sup>37-38,110</sup>. Por ejemplo, el grupo de Pertierra et al teniendo una muestra de 60 recién nacidos con edad gestacional  $< 32$  semanas encuentra una incidencia de hipoglucemia de 46,7% <sup>38</sup>, el grupo de Platas et al <sup>114</sup> basándose en un estudio realizado en 38 pacientes de peso al nacimiento  $< 1500$  gramos y  $< 32$  semanas de edad gestacional hallan un 36,8% de hipoglucemias, de forma que la incidencia descrita en la literatura es similar a la encontrada en nuestro trabajo.

### **DURACIÓN Y DISTRIBUCIÓN EN EL TIEMPO**

Hasta el momento la duración de las hipoglucemias ha sido un dato desconocido en la práctica diaria pues con las determinaciones capilares tan sólo se conocían datos puntuales. Con la tecnología CGMS se ha introducido la variable tiempo en el control glucémico de los recién nacidos. En nuestro estudio se halló un tiempo total de hipoglucemia mediante el sensor de 6640 minutos, en el trabajo de Beardsall et al <sup>113</sup> realizado en 16 recién nacidos con peso al nacimiento menor de 1500 gramos monitorizados con CGMS durante la primera semana de vida se encontró un tiempo de hipoglucemia de 625,9 minutos, lo que supone que los pacientes cursaron con hipoglucemia un 0,4% (0-11%) del tiempo que estuvieron monitorizados. Nosotros encontramos tiempo de hipoglucemia significativamente superior, probablemente porque nuestro tamaño muestral es mayor que el trabajo al que nos referimos. Harris et al <sup>110</sup> encuentra un tiempo total de hipoglucemia de 1325 minutos en 102 niños recién nacidos monitorizados la primera semana de vida con CGMS, el tiempo de hipoglucemia es bastante menor que el nuestro debido a que su estudio está realizado en niños de mayor edad gestacional  $\geq 32$  semanas mientras que en el nuestro la edad gestacional es inferior. Como se ha referido anteriormente la aparición de hipoglucemias es inversamente proporcional a la edad gestacional.

El tiempo medio que hallamos de hipoglucemia por paciente fue de  $101,45 \pm 122,49$  minutos. En el trabajo realizado por Platas <sup>114</sup> con 38 recién nacidos con peso al nacimiento  $\leq 1500$  gramos y  $\leq 32$  semanas de edad gestacional, definiendo

hipoglucemia al igual que nosotros ( $\leq 47$  mg/dl) encuentran una duración media por paciente de  $168 \pm 138$  minutos, probablemente las diferencias entre ambos trabajos se deban a que nuestro trabajo incluye mayor número de recién nacidos. Sin embargo en el estudio realizado por Pertierra <sup>38</sup> en el que monitorizan durante 48 -72 horas a 60 recién nacidos  $\leq 32$  semanas de edad gestacional toman como límite para definir hipoglucemia  $\leq 45$  mg/dl (2,5 mmol/L), hallando un tiempo medio de hipoglucemia de 2,9 horas por paciente. Este tiempo de hipoglucemia es mayor al hallado en nuestro trabajo, podría ser debido a que su tiempo de monitorización es menor que el nuestro, siendo tan sólo de 72 horas, por lo que sólo miden las hipoglucemias de los tres primeros días de vida que precisamente son las más largas y frecuentes y por tanto sobrestima el tiempo total en hipoglucemias al excluir las de los días siguientes, donde las hipoglucemias además de ser menos frecuentes son también de menor duración, haciendo que su media sea mayor a la nuestra.

El realizar una medición continua de la glucosa nos permite poder cuantificar las duración de las hipoglucemias y valorar las que tienen mayor entidad y probablemente puedan tener mayor repercusión en el paciente, para ello nos ayuda el termino episodio. Como se ha definido anteriormente son aquellas glucemias  $\leq 47$  mg/dl ( $\leq 2,6$  mmol/L) cuya duración es  $\geq 30$  minutos sin que durante este tiempo exista normalización de la misma. Existe poca literatura sobre el tema, aunque cada vez este parámetro adquiere mayor relevancia en la bibliografía. Tomando como episodio aquel que dura al menos 30 minutos encontramos que un 69,64% (IC95 0,56-0,81) de las determinaciones de hipoglucemia son episodios (N=39). En las escasas referencias encontradas en la bibliografía se describe una incidencia de episodios de hipoglucemia de 33-34%, en nuestro trabajo el porcentaje hallado es mayor, estas diferencias se pueden explicar por el diferente diseño de los estudios, siendo uno de ellos <sup>38</sup> de corta monitorización (48-72 horas) por lo que algunas hipoglucemias no son registradas y el otro <sup>110</sup> está realizado con niños de edad gestacional mayor a nuestra población de estudio.

La tecnología CGMS se ha utilizado en varios estudios en neonatos siendo hasta el momento la mayoría orientados a ver la seguridad, fiabilidad, la presencia de hipoglucemias y su duración, sin embargo faltan datos de cómo se distribuyen en el tiempo estas hipoglucemias para conocer más acerca de su distribución y repercusión.

Con nuestro estudio hemos querido acercarnos más a este punto, de forma que vemos que la mayoría comienzan en el segundo día de vida coincidiendo con la escasa literatura a este respecto <sup>38</sup>. Así en la bibliografía se describe el inicio de las hipoglucemias después del primer día de vida hasta en un 13,2% de los niños <sup>114</sup>. Nosotros encontramos que en las primeras 48 horas es donde confluyen el mayor número de episodios de hipoglucemia, y posteriormente existe un descenso progresivo del número de episodios conforme avanzan los días. Sin embargo a pesar de esta disminución progresiva en el número de episodios la duración de los mismos es similar a lo largo de los días, lo que quiere decir que a pesar de ser menos frecuentes los pacientes que continúan presentando hipoglucemias las siguen teniendo de gran duración y por tanto con posibilidad de tener mayor repercusión en cuanto a morbilidad y mortalidad. Esto incide en la importancia de monitorizar la glucosa en las primeras 48 horas de vida dada su alta incidencia de presentación y además que estos controles glucémicos se deben prolongar a lo largo de la primera semana de vida, pues las hipoglucemias que aparecen después de los dos primeros días son de duración similar a las previas y por tanto pueden tener una importante repercusión en la morbimortalidad del recién nacido.

## **6.2 FACTORES ASOCIADOS A HIPOGLUCEMIAS**

Tradicionalmente la menor edad gestacional y menor peso al nacimiento se han asociado a la presentación de hipoglucemias <sup>9,17,106,110,114</sup>, probablemente porque estos pacientes tienen menos depósitos de glucógeno, pues no se empieza a almacenar hasta la semana 27 de gestación en la que la insulina se activa por la presencia de los glucocorticoides <sup>9</sup> y van aumentando a lo largo del tercer trimestre. La cantidad de glucógeno que tienen es esencial pues los recién nacidos prematuros utilizan la glucosa casi como fuente exclusiva de energía. La edad gestacional de nuestro trabajo fue 29,68 ±6,8 semanas, similar a la descrita en otros trabajos de las mismas características del nuestro realizados en recién nacidos de < 1500 gramos de peso al nacimiento como es el grupo de Pertierra <sup>38</sup> que analiza una muestra de 60 niños con una edad gestacional media de 28,4 ±2,2 semanas <sup>38</sup> y el de platas et al <sup>114</sup> 27,61 ±2,12 semanas. Sería esperable encontrar asociación entre menor edad gestacional e hipoglucemias, sin embargo en nuestro estudio no se encuentran diferencias entre los que no tienen

hipoglucemias y los que si las tienen, siendo la edad gestacional muy similar entre ambos grupos (29,76 vs 29,57) probablemente no hayamos encontrado diferencias por el tamaño muestral reducido del estudio. En el trabajo realizado por Wintin <sup>52</sup> en 543 recién nacidos que presentaron hipoglucemias en los 3 primeros días de vida, la edad gestacional media de este trabajo fue de 29,5 semanas y si que encuentran una relación significativa entre menor edad gestacional y mayor incidencia de hipoglucemia. A pesar de presentar una edad gestacional muy similar a la nuestra, en nuestro estudio no encontramos esta significancia probablemente por el menor número de tamaño muestral de nuestro estudio.

El peso al nacimiento es una variable íntimamente relacionada con el desarrollo de hipoglucemias <sup>9,17,106,110,114, 131</sup>, estando su asociación justificada al igual que ocurre con la menor edad gestacional con el escaso almacén de glucógeno y por una disminución en la capacidad de producir fuentes energéticas alternativas, sin poder olvidar el resto de mecanismos que inducen a la hipoglucemia en estos pacientes (escasa actividad de la glucosa 6 fosfatasa, a la existencia de un incompleto sistema de regulación, al incremento basal del metabolismo de la glucosa) <sup>9,11</sup>.

La muestra de nuestro estudio tuvo un peso al nacimiento de  $1127 \pm 259,2$  gramos, esta cifra es muy similar a los pesos hallados en otros estudios de características similares con un peso medio de  $1100 \pm 289$  gramos <sup>38</sup> y  $958,29 \pm 205,46$  gramos <sup>114</sup>. Se estudió por separado a los pacientes que no tuvieron hipoglucemias y a los que si tuvieron encontrando diferencias en cuanto al peso al nacimiento, siendo inferior en los pacientes que cursaron con hipoglucemias (1243,9 vs 1052,16 p = 0,012) (OR 0,99 p=0,03). Además esta diferencia de peso se mantuvo a lo largo de los 7 días que duró la monitorización a pesar de que los aportes recibidos por ambos grupos fueron similares. Realizando un estudio de regresión logística se sigue viendo como el peso al nacimiento es un determinante del desarrollo de hipoglucemias (OR 0,99 95 IC 0,99-1,00) p=0,06), esta relación se sigue presentando cuando las hipoglucemias son de mayor duración (OR 0.99 p= 0,03). De forma que se puede decir que el peso al nacimiento es la variable que con diferencia condiciona con mayor frecuencia el desarrollo de hipoglucemias, debiendo ser estos pacientes estrechamente monitorizados.

Se analizaron las siguientes variables perinatales: sexo, gemelaridad, CIR, uso de corticoides prenatales, el tipo de parto y la reanimación recibida en sala de partos, siendo las características de la muestra muy similares a las de otros artículos <sup>38, 114</sup> Al examinar estas mismas características en los pacientes sin hipoglucemias y los que si tuvieron hipoglucemias no se hallaron diferencias significativas.

La alimentación es la principal fuente energética en recién nacidos prematuros, ya que los almacenes de glucógeno al nacimiento son escasos y además apenas cuentan con fuentes alternativas de glucosa <sup>18,20,24,26</sup>, de forma que podría ser esperable hallar diferencias respecto a la alimentación que fueran en parte causantes del desarrollo de las hipoglucemias. La alimentación que recibieron los pacientes siguió las recomendaciones actuales sobre nutrición parenteral <sup>136-137</sup>, siendo los aportes de proteínas y lípidos mayores en los primeros días de vida de lo que clásicamente se había administrado. Los aportes totales que recibieron los pacientes fueron similares en ambos grupos de forma que las diferencias en la alimentación recibida no son muy llamativas. Aunque parece que a los niños con hipoglucemias se les aumentó de forma más precoz la cantidad de nutrición enteral recibida a expensas de disminuir los aportes de hidratos de carbono de la nutrición parenteral que a los que no cursaron con hipoglucemias, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas, de este hecho se puede extraer que el aumento de nutrición enteral rápido en los primeros días de vida en los niños más vulnerables, a expensas de dar un menor aporte de hidratos de carbono por vía parenteral puede predisponer al desarrollo de hipoglucemias. Este mismo hallazgo es el encontrado en el estudio de Staffler <sup>138</sup> en el que se cogió a pacientes < 32 de edad gestacional, se dividió la muestra en dos grupos, unos menores de 1000 gramos y otro de 1000-1499, encontrando que estas diferencias en los aportes probablemente lo que indiquen es que los primeros días de vida los aportes enterales no son suficientes para mantener el estado de euglicemia siendo necesaria la administración de aportes parenterales. El resto de aportes fueron bastante similares entre los niños que cursaron con hipoglucemias y los que no. Se debe por tanto recomendar una nutrición cautelosa <sup>139</sup> en los pacientes de menor peso al nacimiento pues estos son los que se encuentran en el equilibrio más fino y a los que el cambio de nutrición parenteral a enteral puede repercutir con mayor intensidad.

### 6.3 COMPLICACIONES EN LOS PACIENTES CON HIPOGLUCEMIAS

La importancia de las hipoglucemias radica en el potencial efecto deletéreo que pueden tener sobre el desarrollo neurológico de estos pacientes, puede conllevar daño neurológico que ocasione problemas motores, de lenguaje, visión, auditivos y comportamiento e incluso escaso crecimiento craneal y convulsiones <sup>78-91</sup>.

La mayor morbilidad relacionada con las hipoglucemias neonatales se centra en un peor desarrollo neurológico, en nuestro estudio la cifra de hemorragias intraventriculares es similar entre los pacientes que cursan sin hipoglucemias y los que si las presentan, sin embargo, se precisa realizar un seguimiento a largo plazo a los pacientes de forma que se pueda determinar si los pacientes con hipoglucemias tuvieron un peor desarrollo neurológico.

Respecto a las complicaciones recogidas destaca la presencia de DAP con mayor frecuencia en los pacientes que cursaron con hipoglucemia, de forma que presentaron DAP hemodinámicamente significativo el 25% de los prematuros, los cuales presentaron 2,7 veces más episodios de hipoglucemia tabla 15. Se atribuye en parte al efecto hipoglucemiante del tratamiento con indometacina recibida por algunos prematuros <sup>129,130</sup>.

Del resto de complicaciones recogidas: sepsis, desarrollo de enterocolitis necrotizante, DBP, ROP y exitus sería esperable encontrar mayor número de ellas en los pacientes que han cursado con hipoglucemias sin embargo no es así, no se han encontrado diferencias entre dichas variables entre ambos grupos. Tampoco se describe una evolución más desfavorable por presentar estas patologías en los pacientes que cursaron con hipoglucemias en otros estudios como es en el de Platas <sup>114</sup>, podríamos pensar que se debe a que nuestro trabajo no tiene un tamaño muestral amplio y que el de Platas cuenta aún con menor número de recién nacidos y es por ello que no hay asociación entre la presencia de hipoglucemias y el desarrollo de esas complicaciones. Sin embargo, el estudio de Win Tin <sup>52</sup> a pesar de tener mayor tamaño muestral que el nuestro tampoco describe esta relación, por lo que probablemente el desarrollo de hipoglucemias no condicione la aparición de estas entidades.

El uso de fármacos en estos pacientes fue similar en ambos grupos sin ser ninguno de ellos ni factor protector ni causal de la hipoglucemia, excepto en el caso del



uso de teofilina que si se encuentra que es un factor protector de hipoglucemia. Esta asociación se lo atribuimos al efecto hiperglucemiante de dicho fármaco, que incluso es un factor asociado con mayor incidencia y duración de hiperglucemias. Igualmente consideramos que la asociación inversa entre hipoglucemia y sepsis es debido a la frecuente hiperglucemia que se produce en los prematuros con infección sistémica <sup>67</sup>.

#### **6.4 CORRELACIÓN ENTRE AMBOS MÉTODOS DE MEDIDA EN HIPOGLUCEMIAS**

La tecnología CGMS se comenzó a utilizar en pacientes con diabetes Mellitus tipo 1 y su uso fue extrapolado a la población neonatal, por lo que inicialmente los estudios realizados en esta población fueron encaminados a demostrar la validez y seguridad de la técnica. Así pues hasta el momento está descrita <sup>117</sup> una alta especificidad y valor predictivo negativo para detectar hipoglucemias (100% y 99% respectivamente), en nuestro estudio observamos valores similares (84% y 93%). Sin embargo, la sensibilidad y el valor predictivo positivo de la técnica no son muy altos (17 % y 40% respectivamente)<sup>117</sup>, aunque en nuestro trabajo los valores hallados son mejores siendo la sensibilidad 87% y el valor predictivo positivo 68%. El valor predictivo positivo de nuestro trabajo es probablemente mayor debido a que los estudios anteriores han utilizado versiones anteriores del sensor al nuestro, habiendo mejorado en estos años la fiabilidad del mismo con dispositivos más exactos.

La correlación descrita entre ambas técnicas para hipoglucemias en la literatura es buena cifrándose en 0,87 <sup>110,113,114</sup>, siendo el valor hallado en nuestro estudio similar (0,77 (p< 0,001). Los valores detectados de glucemia entre ambas técnicas para las hipoglucemias son bastante parecidos lo que apoya también la fiabilidad de la técnica, así la media de diferencia de glucosa entre el sensor y las determinaciones capilares en la literatura oscila entre 3,24 mg/dl - 3,99 mg/dl <sup>38-110</sup> siendo similar a la hallada en nuestro trabajo 4,76 mg/dl. Por lo que la fiabilidad de monitorizar la glucemia de los pacientes con bajo peso al Nacimiento con CGMS es buena, incluso en el artículo publicado por Perri <sup>140</sup> en 2018 encuentran una diferencia todavía menor entre ambas técnicas de 1,4 mg/dl. Aunque como hemos dicho la mayoría de los artículos describen

una correlación buena entre ambas técnicas, Hernández<sup>134</sup> en su trabajo publicado en 2019 encuentra diferencias entre CGMS y las determinaciones capilares en algunos casos hasta de un 15%, por lo que recomiendan no utilizar CGMS como único método de medición de glucosa.

Nuestro estudio está más en concordancia con la mayoría de los trabajos, siempre a favor de las determinaciones de CGMS pues incluso medimos hipoglucemias que de otra forma pasarían desapercibidas. De las hipoglucemias detectadas, hubo 20 (35,71%) que no fueron captadas por las determinaciones capilares, este hecho de que CGMS detecte mayor número de hipoglucemias está descrito previamente por otros autores<sup>106,110</sup>. En el trabajo recientemente publicado por Thomson<sup>120</sup> describen hipoglucemias detectadas con CGMS que por glucemias capilares pasarían desapercibidas, aunque no cuantifican el número exacto. Un dato a destacar es el hecho de que las hipoglucemias no captadas mediante las determinaciones capilares fueron prolongadas en el tiempo, siendo 15 de ellas de más de 30 minutos y 6 tuvieron una duración mayor de 2 horas, lo que quiere decir que no sólo CGMS pone de manifiesto hipoglucemias que de otra forma pasarían desapercibidas, sino que estas son de larga duración lo que puede tener gran repercusión en la morbimortalidad de estos pacientes, la monitorización continua pone de evidencia la importancia del número y duración de las hipoglucemias lo que favorece la toma de decisiones clínicas y la disminución de las posibles morbilidades asociadas, fundamentalmente las que afectan al neurodesarrollo.

## 6.5 INCIDENCIA, DURACIÓN Y DISTRIBUCIÓN EN EL TIEMPO DE LAS HIPERGLUCEMIAS

### INCIDENCIA

La hiperglucemia es un trastorno metabólico importante en los recién nacidos con peso < 1500 gramos al nacimiento, provoca diuresis osmótica y deshidratación, lo que aumenta el riesgo de sangrado cerebral y desequilibrio electrolítico. También disminuye la inmunidad, aumenta el riesgo de infección, peor cicatrización de las heridas, pérdida de músculo cardíaco y esquelético <sup>66</sup> y retraso del crecimiento <sup>62</sup>. Además aumenta la mortalidad, siendo un factor de riesgo independiente de otros factores asociados (perinatales, bioquímicos y ventilatorios) e incrementando la probabilidad de muerte en un 56,8% <sup>60</sup>. También, aumenta la morbilidad en niños pretérmino, incluyendo enterocolitis necrotizante grado II/III <sup>60</sup>, retinopatía del prematuro (ROP), sepsis, hemorragia interventricular y prolongación de la estancia hospitalaria <sup>38, 58,60, 63-68</sup>. Dado que la hiperglucemia puede tener importantes efectos nocivos para los recién nacidos es importante conocer su incidencia y el perfil de presentación en estos niños.

La definición de hiperglucemia, como ocurría con la hipoglucemia, varía en función del autor consultado, si se extrapola el mismo límite que para niños mayores se consideraría hiperglucemia a partir de cifras de 125-150 mg/dl (7-8,3 mmol/L). Si se toma una definición fisiopatológica, sería  $\geq 180$  mg/dl ( $\geq 10$  mmol/L) porque a partir de esa cifra se produce glucosuria <sup>66</sup>. En nuestro trabajo se ha tomado como punto de corte hiperglucemia  $\geq 180$  mg/dl ( $\geq 10$  mmol/L) pues nos parece que es la definición más fisiológica de todas y la utilizada en la mayoría de estudios <sup>38,114 136,140</sup>.

Dado que no existe un consenso sobre la definición de hiperglucemia la incidencia oscila ampliamente pues cada autor toma un punto de corte diferente. En la literatura está descrita una incidencia entre 20-80%.<sup>66,132</sup> estos valores son tan amplios porque el diseño de los estudios es variable y porque incluyen diferentes límites para definir hiperglucemia. Los que están realizados con glucemias capilares tienen una incidencia de hiperglucemia menor que los realizados con CGMS, como ejemplo de ello se encuentra el estudio realizado por Beardsall <sup>116</sup> que con glucemias capilares detecta un 33% de hiperglucemias y el de Szymonska <sup>65</sup> que utilizando CGMS detecta un 42,9%, de forma que los que utilizan la tecnología CGMS detectan mayor incidencia de

hiperglucemias. Respecto al límite para definir hiperglucemia, utilizando la misma tecnología que nosotros CGMS, los artículos que definen hiperglucemia como  $\geq 150$  mg/dl encuentran una incidencia de 48% <sup>65,92</sup>. En nuestro estudio detectamos una incidencia de hiperglucemias en recién nacidos prematuros  $< 1500$  gramos del 36,66%; estas diferencias se deben a la diferente cifra de glucosa utilizada como punto de corte para definir hiperglucemia, nuestra incidencia es menor que la mencionada previamente porque nuestro límite para definir hiperglucemia es mayor ( $\geq 180$  mg/dl). Los estudios que definen hiperglucemia como valores de glucosa  $\geq 180$  mg/dl describen una incidencia de 32- 57,9% <sup>38, 66,114,115</sup> siendo muy similar a la hallada en nuestro estudio.

### **DURACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LAS HIPERGLUCEMIAS**

La tecnología de la monitorización continua de la glucosa nos ha permitido estudiar cómo se distribuyen las hiperglucemias durante los 7 días de seguimiento. Rozance <sup>131</sup> describe una mayor frecuencia de hiperglucemias los primeros 3-4 días de vida aunque pueden aparecer los primeros 10 días, son datos similares a otros artículos que igualmente describen hiperglucemias durante toda la monitorización, no obstante la mayoría de las hiperglucemias de los prematuros  $< 1500$  gramos se producen en las primeras 48-72 horas de vida <sup>38,114,140</sup>. En el trabajo de Beardsall <sup>115</sup> se describe un pico de incidencia al tercer día de vida. Nosotros encontramos que el 41,7% de los episodios de hiperglucemia se produce en las primeras 48 horas de vida; nuestras cifras son similares a las observadas por otros autores aunque la comparación resulta difícil por las variaciones en la definición de hiperglucemia <sup>65,110,119</sup>. Nuestra distribución de episodios es ligeramente diferente, en parte debido a un único paciente que presentó al cuarto día de vida hiperglucemias prolongadas tras un cuadro de sepsis que terminó en éxitus.

Hasta el momento la mayoría de los estudios que establecen una relación entre hiperglucemias y sus morbilidades en el prematuro son estudios retrospectivos basados en determinaciones capilares aisladas <sup>64,67,92,97-99</sup>. La monitorización continua de la glucosa sin embargo nos permite conocer el verdadero impacto de la hiperglucemia al dar información sobre la duración de la misma. En nuestro estudio hemos obtenido un tiempo total de hiperglucemia hallado mediante el sensor de 10585 minutos, con un tiempo medio por paciente de  $161,41 \pm 228,03$  minutos. Platas et al <sup>114</sup> encuentra una media de duración de la hiperglucemia por paciente de  $1219,8 \pm 1807,8$  minutos, es

significativamente mayor que el tiempo hallado por nosotros probablemente porque las muestras no son iguales, su edad media gestacional es inferior a la nuestra (27,61 vs 29,68).

Al hablar de tiempo surge la necesidad de definir que es una hiperglucemia de suficiente entidad como para poder tener repercusión clínica. En el marco de hiperglucemia significativa surge el concepto de episodio <sup>38,65,114,121</sup>. Tal y como se ha comentado con anterioridad la definición de episodio varía en función del autor, variando desde una medición puntual hasta una duración de 30 minutos, <sup>65,110,114,118</sup>. Así pues, la mayoría aceptan la definición de episodio como aquel evento cuya duración es mayor de 30 minutos sin que exista normalización de las cifras de glucemia durante este tiempo. En nuestro estudio el 74,6%  $\pm$ 5,48 de las hiperglucemias se consideran episodios por tener una duración > 30 minutos (el 45,25% de ellas tienen una duración > 120 minutos). En el trabajo de Perri <sup>140</sup> donde se midió la duración de las hiperglucemias se vió que los pacientes presentan tiempos prolongados de hiperglucemias, describen tiempos de 96 minutos de media, por lo que se puede ver que la mayoría de las hiperglucemias de los prematuros < 1500 g son prolongadas y por tanto son potencialmente causas del aumento de morbimortalidad de estos pacientes.

## **6.6 FACTORES ASOCIADOS A HIPERGLUCEMIAS**

La menor edad gestacional se ha relacionado clásicamente con mayor riesgo de desarrollo de hiperglucemias, de forma que a menor edad gestacional mayor incidencia de hiperglucemias <sup>3</sup>. Nuestra edad gestacional media en pacientes con hiperglucemia fue de 28,23 (IC95 26,98-29,48) semanas, mientras que los que no tuvieron hiperglucemias tuvieron una edad gestacional de 30,52 (IC 95 29,87-31,17) semanas siendo las diferencias entre ambos grupos estadísticamente significativas. Esta relación entre menor edad gestacional y desarrollo de hiperglucemias coincide con otros estudios como es el de Pertierra y Platas et al <sup>38,114</sup>. Al realizar un estudio de regresión logística hemos observado que la menor edad gestacional es el principal factor predictor de hiperglucemia neonatal en prematuros < 1500 gramos. Esto explica que estudios realizados con prematuros de menor edad gestacional observen mayores incidencias de hiperglucemia <sup>3</sup>.

Al igual ocurre con el menor peso al nacimiento que también se ha relacionado con mayor número de hiperglucemias <sup>18</sup>. Nuestra media de peso al nacimiento en pacientes sin hiperglucemias es de 1243,9 (IC95 1185,28-1302,52) gramos mientras que los pacientes que cursaron con hiperglucemias tuvieron un peso al nacimiento de 988,45 (IC 95 859,99 – 1116,91). Incluso al separar a los pacientes que solo tuvieron hiperglucemias y ninguna hipoglucemia el bajo peso al nacimiento sigue estando relacionado con el desarrollo de hiperglucemias. Al igual que nosotros encontramos esta asociación otros autores también lo hacen <sup>38,92,114</sup> describiendo incluso una incidencia de hiperglucemia 18 veces mayor en pacientes con peso al nacimiento <1000 gramos <sup>38</sup>. Esto se explica porque cuanto más inmaduro es el recién nacido también lo son las rutas metabólicas y los mecanismos responsables de la homeostasis de la glucemia<sup>38,65-66,72,-73, 114,115</sup>.

Aunque en nuestro estudio no hemos encontrado asociación entre CIR e hiperglucemia si está descrita en la literatura, probablemente porque se precisa mayor tamaño muestral para establecer esta asociación. Esta relación entre ambas variables se debe a que los niveles de insulina que tienen estos pacientes son menores y que presentan una alteración en la sensibilidad a la insulina <sup>38</sup>.

En el trabajo de Pertierra et al <sup>38</sup> el sexo femenino se relaciona con la mayor presencia de hiperglucemias sin embargo este dato no se ha hallado en otros artículos de la literatura al igual que tampoco en nuestros pacientes.

El resto de variables analizadas: tipo de parto, la administración prenatal de corticoides, el tipo de reanimación al nacimiento y la gemelaridad han sido similares en ambos grupos de pacientes.

Aunque existan otros factores que predisponen al desarrollo de hiperglucemias la nutrición, sobretudo el aporte de hidratos de carbono parenteral, está descrita en la literatura como uno de los más importantes <sup>136</sup>, por lo que se podría especular que a mayor aporte de hidratos de carbono mayor incidencia de hiperglucemias. En nuestro estudio los pacientes con hiperglucemias tuvieron menor edad gestacional y peso al nacimiento lo que se tradujo en que recibieron mayor cantidad de aportes parenterales y menos de enterales, esta diferencia de aportes sin embargo no ocasionó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, por lo que no encontramos que el aporte de hidratos de carbono parenteral sea un factor determinante a la hora de

desarrollar hiperglucemias. De forma similar en el trabajo realizado por Szymonska<sup>65</sup>, en el cual estudian los factores de riesgo para desarrollar hiperglucemias en 63 recién nacidos de muy bajo peso, encuentran que los pacientes con hiperglucemias mayores de 180 mg/dl reciben menos aportes intravenosos de hidratos de carbono y a pesar de ello presentan hiperglucemias por lo que parece que el aporte de glucosa intravenosa no es el factor responsable de la presencia de hiperglucemias. El artículo publicado por Zamir<sup>141</sup> coincide en lo mismo, que la infusión parenteral de glucosa tiene mínima repercusión en el desarrollo de hiperglucemias en recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento.

También se ha descrito en la literatura <sup>66</sup> que la infusión de lípidos perjudica la sensibilidad a la insulina e incrementa la disponibilidad de sustratos para la gluconeogénesis por el hígado, lo que favorece el desarrollo de hiperglucemias, sin embargo en nuestro caso el aporte de lípidos fue similar en ambos grupos. Así, en no encontramos relación entre la alimentación y el desarrollo de hiperglucemias.

## **6.7 COMPLICACIONES EN LOS PACIENTES CON HIPERGLUCEMIAS**

La importancia de la hiperglucemia se debe a que potencialmente puede producir un aumento de morbimortalidad. Hasta el momento se ha relacionado la hiperglucemia con mayor incidencia de enterocolitis necrotizante grado II/III, retinopatía del prematuro (ROP), retraso en el crecimiento, sepsis, hemorragia intraventricular y prolongación de la estancia hospitalaria e incremento de la probabilidad de exitus.<sup>63,67,92-95,97-99,113</sup>

Aunque la relación entre hiperglucemia y hemorragia intraventricular está descrita <sup>131</sup> parece que se precisan glucemias muy altas ( > 360 mg/dl) para que se produzcan diuresis osmótica significativa y hemorragia intraventricular <sup>71</sup>. En nuestro estudio no hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre hiperglucemia y hemorragia intraventricular sin embargo, hubo 3 niños que presentaron glucemias >270 mg/dl y los tres pacientes cursaron con hemorragias intraventriculares. Aunque la relación entre hiperglucemia y hemorragia intraventricular en un nuestro estudio no es estadísticamente significativa es llamativo que los tres niños que tuvieron las hiperglucemias más elevadas presentaron esta complicación. Estos datos son comparables al estudio de Szymonska <sup>65</sup> que tiene un tamaño muestral de 63 niños

nacidos con un peso inferior a 1500 gramos en los que se monitoriza de forma continua la glucemia los primeros días de vida, encontrando tres niños con cifras de glucosa > 270 mg/dl y cursando los tres con hemorragia intraventricular, pero al igual que nosotros tampoco encuentra una relación estadísticamente significativa entre ambas variables. Probablemente la explicación a no haber encontrado relación entre ambas variables se deba a que el número de niños que cursó con hiperglucemias extremas fue escaso, siendo por tanto el bajo número de pacientes en esta situación lo que explique la falta de asociación.

Como se observa en la Tabla 2 no se encuentra en nuestro estudio asociación estadísticamente significativa entre hiperglucemia y otras complicaciones de los recién nacidos < 1500 gr como son la ECN, ROP, ni DAP hemodinámicamente significativo ( $p > 10$ ), no obstante para poder estimar con precisión la asociación con estas enfermedades con hiperglucemia se precisan estudios de mayor tamaño muestral <sup>63,97-99</sup>.

A pesar de que la relación entre sepsis e hiperglucemia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,10$ ), es importante resaltar que los pacientes con sepsis tienen 2,3 veces más frecuencia de hiperglucemia, habiéndose descrito la asociación entre presentar hiperglucemia y desarrollo de sepsis en otros estudios <sup>67</sup>. Observamos que los recién nacidos que reciben fármacos ionotrópicos (utilizados en la sepsis neonatal y otras enfermedades neonatales graves) tienen 11 veces más frecuencia de hiperglucemia y es un factor predictivo de hiperglucemia en el análisis multivariante junto a la menor edad gestacional (más importante que la sepsis neonatal). En la literatura está descrito que parece que el uso de inotropos se relaciona con mayor incidencia de hiperglucemia porque aumenta la resistencia a la insulina y reduce la secreción de insulina <sup>66</sup>, además de que se suma la gravedad del paciente haciendo que sea realmente frecuente la hiperglucemia en ellos.

Esta misma consideración nos sugiere la asociación observada entre éxitus e hiperglucemia. Observamos importante asociación entre hiperglucemia y éxitus (OR:10,59,  $p = 0,037$ ) y de los 5 pacientes que fallecieron durante la monitorización 3 de ellos presentaron hiperglucemias en las primeras 24 horas de vida. Nuestros resultados coinciden con los observados por otros autores, que describen que presentar hiperglucemias en las primeras 24 horas de vida aumenta el riesgo de éxitus entre un 6 y un 27% <sup>67,97-99</sup>. Dado que del análisis multivariante de nuestro estudio se concluye que



los factores predictores de hiperglucemia son la menor edad gestacional y la utilización de ionotrópicos, pensamos que son las enfermedades graves del recién nacido que precisan fármacos ionotrópicos, más la resistencia a la insulina que inducen, las que realmente producen hiperglucemias más frecuentes y de mayor duración debido a las importantes alteraciones que producen estas enfermedades sobre la homeostasis de la glucemia de los recién nacidos < 1500 g (tanto más frecuentes cuanto menor es la edad gestacional del recién nacido).

## **6.8 CORRELACIÓN ENTRE AMBOS MÉTODOS DE MEDIDA EN HIPERGLUCEMIA**

CGMS es una tecnología que hace unos años comenzó a utilizarse en recién nacidos. Los primeros estudios realizados en esta población han ido encaminados a demostrar su validez y fiabilidad en esta población de forma que en la literatura está descrito por Beardsall <sup>117</sup> para la detección de las hiperglucemias una sensibilidad del 88%, una especificidad del 98%, VVP de 90%, VPN de 98%. Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares en cuanto a la sensibilidad hallada siendo de 0,93 y al valor predictivo negativo siendo de 0,97, sin embargo son diferentes respecto al valor predictivo positivo siendo de 0,59 y la especificidad siendo de 0,8, probablemente estas diferencias se deban a que el estudio de Beardsall sea con mayor tamaño muestral y es un estudio multicéntrico en el que participaron 8 centros.

Cuando comparamos los valores de glucemia capilares ( $98,8 \pm 24,06$  mg/dl) y glucemias mediante CGMS ( $95,14 \pm 22,75$  mg/dl), la media de diferencia de la glucemia entre ambos métodos fue de 4,38 mg/dl, muy cercana a la hallada por Pertierra <sup>38</sup>. A pesar de que estos datos son buenos siendo pequeña la diferencia de glucemia entre ambas tecnologías el grupo de Platas <sup>114</sup> encuentra una diferencia entre ambos aún menor -0,51 mg/dl, al igual que en el trabajo de Beardsall <sup>113</sup> que describe una media de diferencia entre ambas técnicas de 0,36 con un IC (-28,8 a 30,6). Al igual ocurre en el artículo publicado por Perri <sup>140</sup> en 2018 en 23 recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento en el que la diferencia entre ambas técnicas es del 1,4 mg/dl. En general parece que la mayoría de los estudios encuentran una diferencia bastante aproximada a la hallada por nosotros, siendo bastante similares los resultados obtenidos entre las

determinaciones capilares y CGMS, por lo que el uso de CGMS en menores de 1500 gramos parece fiable.

La fiabilidad también se pone de manifiesto con la concordancia, observamos que la concordancia entre ambos métodos de medida fue buena ( $r=0,9006$ ), este dato es muy similar a lo observado en la bibliografía, que oscila entre 0,87 y 0,94 <sup>110,114,117</sup>. Aunque hay artículos que no encuentran una relación tan similar a la nuestra, como ocurre en el trabajo recientemente publicado por Hernández <sup>134</sup> donde describen una diferencia entre ambos métodos de medida de un 15% por lo que creen que CGMS no debería ser la única técnica utilizada en el control de glucemias de los grandes prematuros. Estas diferencias del 15% son similares a las descritas en pacientes con diabetes tipo 1 <sup>135</sup>, sin embargo revisando la bibliografía la mayoría de artículos <sup>110,114,117</sup> ven en CGMS un método válido y preciso para el control de glucemia en menores de 1500 gramos.

Además la monitorización de forma continua de la glucosa nos ha aportado información que de otra forma hubiera pasado desapercibida. CGMS detectó 13 hiperglucemias que con las determinaciones capilares no se hubieran detectado, y además fueron de duración importante, pues 11 de ellas duraron más de 30 minutos y 2 de ellas más de 120 minutos. Incluso hay estudios <sup>114</sup> donde hasta un 50% de las alteraciones de la glucosa pasan desapercibidas con determinaciones capilares y sin embargo se evidencian con CGMS. De esta forma podemos conocer más sobre la presencia y duración de las hiperglucemias que de otra forma estarían ciegas para el clínico y empeorarían el pronóstico de los pacientes .

Durante el tiempo que duró la monitorización no se observaron complicaciones al igual que tampoco se observaron en el resto de artículos publicados al respecto <sup>38,113-114,117</sup>.

## **7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

- El tamaño muestral no nos permite establecer asociaciones o causalidad de la hipoglucemia o hiperglucemia con las complicaciones tardías de los recién nacidos prematuros analizados.
- No se ha realizado un seguimiento a largo plazo con escalas validadas para estudiar el estado neurológico de los pacientes, pues es una de las consecuencias de mayor importancia en las hipoglucemias.
- En algunos pacientes no pudimos obtener el consentimiento informado de los padres para poner el sensor CGSM en las primeras horas tras el nacimiento, por lo que no disponemos información en el post-parto, momento con alta frecuencia y prevalencia de hipoglucemias.

# **CONCLUSIONES**



## CONCLUSIONES:

1. Los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento presentan con gran frecuencia hipoglucemias e hiperglucemias, aunque pueden ocurrir a lo largo de la primera semana de vida, es en las primeras 48 horas de vida donde aparecen con mayor frecuencia, siendo por tanto de gran importancia el control estrecho en esos primeros dos días de vida. Estos episodios son además de gran duración, excediendo en numerosas ocasiones las dos horas, lo que hace que sea necesario un control continuo y no puntual de la glucemia de estos pacientes.
2. Los sistemas de monitorización continua de la glucemia detectan un alto porcentaje de hipoglucemias y de hiperglucemias en grandes prematuros no diagnosticados en los controles habituales de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, muchas de ellas con una duración superior a 2 horas.
3. El menor peso al nacimiento fue el factor de riesgo perinatal más importante asociado con presentar hipoglucemias en recién nacidos con peso < 1500 gramos. La edad gestacional por sí sola no fue un factor de riesgo para presentar hipoglucemias, a pesar de estar descrita su asociación en la literatura.
4. La menor edad gestacional y menor peso al nacimiento son factores de riesgo de presentar hiperglucemias durante la primera semana de vida en recién nacidos menores de 1500 g.
5. Cuando analizamos la influencia de los fármacos en el equilibrio glucémico de los grandes prematuros observamos que la teofilina es un factor protector de presentar hipoglucemias y que los grandes prematuros que recibieron fármacos inotrópicos tuvieron mayor frecuencia de hiperglucemias.
6. La hemorragia intraventricular la observamos con mayor frecuencia en prematuros con hiperglucemias y el ductus arterioso persistente (DAP) está asociado con mayor riesgo de presentar hipoglucemias los grandes prematuros durante la primera semana de vida.

7. La correlación entre ambos métodos de medida de la glucemia es buena, por lo que se puede decir que CGMS ofrece una información válida y fiable, que nos permite detectar alteraciones de la glucemia que pasan desapercibidas en la práctica clínica habitual. A pesar de los buenos resultados encontrados con el uso de CGMS y la ausencia de complicaciones relacionadas con el uso del sensor, se deben realizar más estudios para establecer protocolos de actuación y guías clínicas antes de la implantación sistemática de esta tecnología en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

# **BIBLIOGRAFIA**





## BIBLIOGRAFÍA:

1. Organización mundial de la salud. Nacimientos prematuros. 2018 Febrero 19 (Citado 2019 Octubre 1) Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
2. Kimberly G. lee. Identificación del recién nacido de alto riesgo y valoración de la edad gestacional, prematuridad, posmadurez, recién nacidos de peso elevado para la edad gestacional y de bajo peso para la edad gestacional. Manual de neonatología Cloherty. 6ª edición. Barcelona. Wolters Kluwer Health España S.A. 2009: 43- 45
3. S Rellán Rodríguez, García de Ribera, M Paz Aragón García. Recién nacido prematuro. 2008. (Citado 2019 enero 25) Disponible: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8\\_1.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/8_1.pdf)
4. Blencowe H et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379: 2162-72.
5. Stoll B, Adams-Chapman I. El niño de alto riesgo. Prematuridad y crecimiento intrauterino retardado. In: Kliegman, Behrman, Jenson, Staton. Nelson 18 a ed; Barcelona: Elsevier; 2009. P. 701-2
6. Kishnani, P. Yuan-Tsong Chen. Defectos del metabolismo de los hidratos de carbono. Enfermedades por depósito de glucógeno. In: Kliegman, Behrman, Jenson, Staton. Nelson 18 a ed; Barcelona: Elsevier; 2009: 601-17.
7. Ferrández Longás, A y Ferrández Arenas, MP. Deficiencias hormonales e hipoglucemias. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Supl 1): 17-20.
8. Rozance P, Hay W. Hypoglycemia in newborn infants: features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate* 2006; 90: 74-86.
9. Delphine Mitanchez. Glucose regulation in preterm newborn infants. *Horm Res* 2007; 68: 265-71
10. Hawdon M C, Williams, aynsley-Green, Martin, Wrd-Palitt, Schwartz and Satish. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000;105;1141-5.
11. Adamkin D. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011; vol 127 (3): 575-9.
12. Adamkin DH. Neonatal hypoglycemia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 22 (2017) 36-41.
13. Adamkin DH. Metabolic screening and postnatal glucose homeostasis in the newborn. *Pediatr Clin N Am* 2015; 62: 385-409.
14. Adamkin DH and Polin R. Neonatal hypoglycemia: is 60 the new 40? The questions remain the same. *Journal of Perinatology* 2016; 36, 10-12.

15. Stanley et al. Re-evaluating “transitional neonatal hypoglycemia”: mechanism and implications for management. *J Pediatr.* 2015; 166 (6): 1520-5
16. Kaiser JR et al. Association between transient newborn hypoglycemia and fourth-grade achievement test proficiency a population based study. *JAMA Pediatr.*2015; 169 (10):913-921.
17. Rozance P. Neonatal hypoglycemia (monografía en internet) Uptodate: 2017. Disponible en <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-screening-and-diagnosis-of-neonatal-hypoglycemia?>
18. Kalhan SC, Parini P, Van Beek R et al Estimation of gluconeogenesis in newborn infants. *Am J. Physiol.* 2001; 281: E991-7.
19. Khan JY, Rajakumar RA, McKnight RA et al. Developmental regulation of genes mediating murine brain glucose uptake. *Am J physiol.* 1999; 276: R892-900.
20. Hay WW Jr, Raju TN, Higgins RD, et al. Knowledge gaps and research needs for understanding and treating neonatal hypoglycaemia: workshop report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *J Pediatr* 2009;155:612–17.
21. Closa R, Carretero J. Hiperglucemia en el recién nacido premature. *An Pediatr* 2001, 54 (5): 431-4.
22. Hume R, Burchell A: Abnormal expression of glucose 6 phosphatase in preterm infants. *Arch Dis Child* 1993; 68: 202-4.
23. Hawdon J M, Ward Platt M P, Aynsley-Green A. Neonatal hypoglycaemia- blood glucose monitoring and baby feeding. *Midwifery* 1993, 9, 3-6.
24. McKinlay D L, Weston P J, Harding J E. Lactate, rather than ketones, may provide alternative cerebral fuel in hypoglycaemic newborns. *Arch Dis Child fetal neonatal Ed* 2015;100: 161- 4.
25. Melinda Y. Yeung Glucose intolerance and insulin resistance in extremely premature newborns, and implications for nutritional management. *Acta Pædiatrica* 2006; 95: 1540 – 7.
26. Shaji K. Chacko, Jorge Ordonez, Pieter J.J. Sauer, Agneta L. Sunehag Gluconeogenesis is Not Regulated by Either Glucose or Insulin in Extremely Low Birth Weight Infants Receiving Total Parenteral Nutrition *J Pediatr*, Volume 158, Issue 6, June 2011, Pages 891-6,
27. Manzoni P, et al. Hyperglycaemia as a possible marker of invasive fungal infection in preterm neonates. *Acta Paediatr* 2006;95(4):486–93.
28. Hey E. Hyperglycaemia and the very preterm baby. *Semin Fetal Neonatal Med* Aug 2005;10(4):377–87.
29. Hawdon JM, Hubbard M, Hales CN, Clark PM. Use of specific immunoradiometric assay to determine preterm neonatal insulin–glucose relations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* Nov 1995;73(3):F166–9
30. Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001;24: 588-97 .

31. Paz K, Hemi R, LeRoith D, Karasik A, Elhanany E, Kanety H, et al. A molecular basis for insulin resistance: elevated serin/threonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem* 1997; 272: 29911-8.
32. Davidson MB. Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Endocr Rev* 1987; 8:115-31.
33. Beardsall K, Vanhaesebrouck K, Frystyk, Ogilvy-stuart, Vanhole, Weissenbruch et al. Relationship between insulin-like growth factor I levels, early insulin treatment and clinical outcomes of very low birth weight infants. *J Pediatr* 2014; 164; 1038-44.
34. Scheurer JM, Gray HL, Demerath EW, Rao R, Ramel SE. Diminished growth and lower adiposity in hyperglycemic very low birth weight neonates at 4 months corrected age. *J Perinatol*. 2016; 36: 145-150.
35. Adamkin D. Neonatal hypoglycemia. *Current opinion in Pediatrics* 2016; 28 (2): 150-155.
36. Dalgic N, Ergenekon E, Soysal S, Koc E, Atalay T and Gucuyener. Transient neonatal hypoglycemia long term effects on neurodevelopmental outcome. *J Pediatr endocrinol and metabolism* 2002; 15: 319-24.
37. Woo HC, Tolosa L, El-Metwally D, et al. Glucose monitoring in neonates: need for accurate and non-invasive methods. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99: 153–57.
38. Pertierra-cortada A, Ramón-Krauel M, Iriondo-Sanz M, Iglesias-Plata I. Instability of glucose values in very preterm babies at term postmenstrual age. *J Pediatr* 2014, 165 (6): 1146-53.
39. Barkovich J, Al Ali F, Rowley H, Bass N. Imaging patterns of neonatal hypoglycemia. *AJNR am J Neuroradiol* March 1998, 19; 523-28.
40. Tin W. Defining neonatal hypoglycaemia: A continuing debate. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 19 (2014) 27-32
41. Boluyt N, van Kempen A, Offringa M. Neurodevelopment after neonatal hypoglycaemia: a systematic review and design of optimal future study. *Pediatrics* 2006;117:2231–43.
42. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* 1988-, 297:1304-8.
43. Duvanel CB, Faer CL, Cotting J, et al. Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. *J.Pediatr* 1999; 134 (4): 492-98.
44. Aynsley-Green A, Solétsz G. Disorders of blood glucose homeostasis in the neonate. In: Robertson NRC, editor. *Textbook of neonatology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986: 605-22.
45. Hawdon JM, Definition of neonatal hypoglycaemia: time for a rethink? *Arch Dis Child fetal Neonatal* . September 2013; 98 (5):82-3 .

46. Williams AF. Neonatal hypoglycaemia: clinical and legal aspects. *Sem Fetal Neonatal Med* 2005;10:363–8.
47. Harris, d Hons, Weston P, Harding J. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr* 2012;161:787-91.
48. Adamkin D, Polin R. Imperfect advice: neonatal hypoglycemia. *J Pediatrics*. 2016. 176: 195-6.
49. Kalhan S, Peter- Wohl S. Hypoglycemia. what is it for the neonate? *Am J Perinatol*. 2000, 17 (1): 11-8.
50. Rozance P, William H. Neonatal hypoglycemia. Answers, but more questions. *J. Pediatr* 2012 November; 161 (5) 775-6.
51. Nicolaeva G V, Sidorenko E I, Iosifovna A L. Influence of the blood glucose level on the development of retinopathy of prematurity in extremely premature children. *Arq. Bras Oftalmol*. 2015; 78 (4): 232-5
52. Win Tin, FRCPCH, Brunskill G, Kelly T and Fritz S. 15-Year Follow-Up of Recurrent "Hypoglycemia" in Preterm Infants. *Pediatrics* 2012; 130 (6): 1497-503.
53. Lang T, Neonatal hypoglycemia. *Clin Biochem* 2014 (47):718-719.
54. Wight N, Marinelli K. ABM Clinical protocol 1: guidelines for blood glucose monitoring and treatment of hypoglycemia in term and late-preterm neonates, revised 2014. *Breastfeed Med* 2014; 9 (4) 173-9.
55. Cornblath M, Schwartz P. Disorders of carbohydrate metabolism in infancy. 3<sup>rd</sup> ed Boston, Mass: Blackwell scientific; 1991:723-71.
56. Aryav V, Flanagan S, Kumaran A, Shield J, Ellard S, Hussain K, Kapoor R Clinical and molecular characteritation of hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infants born small-for-gestational age *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2013;98:356–8.
57. Eva Hoeseth, Annemette Joergensen, finn ebbesen, Margrethe Moeller. Blood glucose levels in a population of healthy, breast fed, term infants of appropriate size for gestational age.
58. Auerbach A, Eventon- Friedman S, Arad L, Peleg O, Bdolah-Abram, Bar-Oz 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 163 (2): 388-93.
59. Stark A, Simmons R. Neonatal hyperglycemia. (monografía en internet) UpToDate 2017. Disponible en <http://www.uptodate.com/>
60. Kao Ls, Morris BH, Lally KP, Stewart CD, Huseby V and Kennedy. Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2006, 26, 730-36.
61. Ahmadpour-Kacho M, Motlagh A J, Rasoulinejad S A, Jahangir t, Bijani a, Zahed Pasah Y. Correlation between hyperglycemia and retinopathy of prematurity. *Pediatrics international* (2014) 56, 726-30.
62. Ramel Se, Long JD, Gray H, Durrwachter-Erno K, Demerath EW and Rao r. Neonatal hyperglycemia and diminished long-term growth in very low birth weight preterm infants. *J Perinatol* 2013 (33); 882-6..

63. Marquez-Gonzalez H et al. La hiperglucemia como factor predictor de mortalidad en neonatos críticamente enfermos. *Rev Med Inst Mex SOC* 2014; 52 (2): 104-9.
64. Sabzehei M K, Afjed S A, Shakiba M, Alizadeh P, Shamshiri A R and Esmaili F. Hyperglycemia in VLBW infants; incidence, risk factors and outcome. *Arch Iran Med*, 2014; 17 (6):429-34.
65. Szymonska I, Jagla M, Starzec K, Hrcniar K, Kwinta P. the incidence of hyperglycaemia in very low birth weight prterm newborns. Results of a continuous glucose monitoring study. *Developmental Period Medicine*, 2015; XIX, 3 (I): 305-12.
66. Decaro, Vain. Hyperglycaemia in preterm neonates: What to Know What to do. *Early human Development*. Elsevier 2011 (87).19-22
67. Van der Lugt et al. Short and long term outcome of neonatal hyperglycemia in very preterm infants: a retrospective follow-up study. *BMC Pediatrics* 2010, 10:52-9
68. Richard e. Wilker. Hipoglucemia e hiperglucemia. Cloherty 6ª edición. Barcelona, ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 536-43.
69. Dickson JL, Chase J G, Pretty C g, Gunn CA and Alsweiler J. Hyperglycaemic Preterm Babies Have Sex Differences in Insulin Secretion. *Neonatology* 2015; 108: 93-98.
70. Fernández Lorenzo, Couce Pico, Fraga Bermudez. *Protocolos AEP neonatología. Hipoglucemia neonatal*. 1ª edición, Madrid, ed Ergon, 2008. 159-68.
71. Hye Soo Yoo, So Yoon Ahn, Myung Sook Lee, Young Mi Han, Se In Sung, Yun Sil Chang, and Won Soon Park. Permissive Hyperglycemia in Extremely Low Birth Weight Infants. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 450-40
72. Farrag HM, Nawrath LM, Healey JE, Dorcus EJ, Rapoza RE, Oh W, Cowett RM. Persistent glucose production and greater peripheral sensitivity to insulin in the neonate vs. the adult. *Am J Physiol*. 1997;272 (1):86-93.
73. Hofman P, Fiona Regan, Wendy Jackson. Premature Birth and later insulin resistance. *The new England Journal of Medicine* November 18, 2004. 2179 - 86.
74. Boyko EJ, Proportion of type 2 Diabetes cases resulting from impaired fetal growth. *Diabetes care* 2000; 23:1260-4
75. Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001; 24: 588-97.
76. Paz K, Hemi R, LeRoith D, Karasik A, Elhanany E, Kanety H, et al. A molecular basis for insulin resistance: elevated serin/threonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem* 1997; 272: 29911-8.
77. Davidson MB. Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Endocr Rev* 1987; 8: 115-31.
78. James P Boardman, Courtney J Wusthoff, Frances M Cowan Hypoglycaemia and neonatal brain injury. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013;98:2-6.

79. Barkovich AJ, Ali FA, Rowley HA, et al. Imaging patterns of neonatal hypoglycemia. *Am J Neuroradiol* 1998;19:523–8
80. Filan PM, Inder TE, Cameron FJ, et al. Neonatal hypoglycemia and occipital cerebral injury. *J Pediatr* 2006;148:552–5.
81. Cakmakci H, Usal C, Karabay N, et al. Transient neonatal hypoglycemia: cranial US and MRI findings. *Eur Radiol* 2001;11:2585–88.
82. Vijay K, Agarwal a. Neonatal hypoglycemia resulting in occipital cerebral injury. *Peditric Radiology* (2010) 40 (1): 178.
83. Alkalay A, Flores-Sarnat L, Sarnat H, Moser f, simmons c. Brain imaging findings in neonatal hypoglycemia: case report and review of 23 cases. *Clin Pediatr*.2005; 44:783-90.
84. Kim Y, Goo W, Ho Lim K, Tae Kim s, Soo Kim K. Neonatal hypoglycaemic encephalopathy: diffusion-weighted imaging and proton spectroscopy. *Pediatr Radiol* (2006) 36; 144-8.
85. Anderson J, Milner RDG, Strich S. Effects of neonatal hypoglycaemia on the nervous system: a pathological study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1967, 30, 295-310.
86. Burns c, Rutherford M, Boardman J, Cowan F. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after syntomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics*, 2008: 122, (1), 65-74.
87. Mckinlay C, Alsweiler J, Ansell J, Anstice N, Chase G, Gamble G, et al. Neonatal glycemia and neurodevelopmental outcomez al 2 years. *N engl J Med*. 2015 October 15; 373 (16): 1507-18.
88. Goode et al. Developmental outcomes of preterm infants with neonatal hypoglycemia. *Pediatrics*. 2016; 138 (6): 1424- 33.
89. Tottman A C, Alsweiler JM, Bloomfield FH, Pan M, Harding JE. Relationship Between measures of neonatal glyemia, neonatal illness and 2 year outcomes in very preterm infants. *J Pediatr* 2017 (187) 115-21
90. Kerstjens J, Bocca-Tjeertes I, Winter A F, Reijneveld S A and Bos AF. Neonatal morbidities and developmental delay in moderately preterm-born children. *Pediatr* 2012;130, 265-72.
91. Tam E, Widjaja E, Blaser S, MacGregor D, Satodia P, Moore A. *Pediatr* 2008, 122; 507.
92. Mohsen L, Abou-Alam M, El-Dib M, Labib, Elsada and Aly H. A Diaw study on hyperglycemia and retinopathy of prematurity. *Journal of Perinatology* (2014) 34, 453-7.
93. Chavez – Valdez R, Mc GOWan J, Cannon E, Lehman CU. Contribution of early glycemic status in the development of severe retinopathy of prematurity in a cohort of ELBW infants. *J Perinatol* 2011; 31 (12): 749-76.
94. Mohamed S, Murray JC, Dagle JM, Colaizy T. Hyperglycemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *BMC Pediatr* 2013; 13 (1):78-83.
95. Vanhaesebrouck s, Vanhole C, Theyskens C, Casteels I, Maleux J, allegaert K et al Continuous glucose monitoring and retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2012; 22 (3): 436-40.
96. Raju SS and Chacko B. *Indian Pediatrics*. 2014 (51): 325-26

97. Hays SP, Smith EO, Sunehag AL: Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 2006, 118 (5); 1811-8.
98. Alexandrou, G; Skiod, B; Karlen,J; Mesfin K. Tessma, Norman, M; Ulrika Åden, and Mireille Vanpe' e. Early Hyperglycemia Is a Risk Factor for Death and White Matter Reduction in Preterm Infants *Pediatrics* 2010;125: 584– 91
99. Fendler w, Walenciak J, Mlynarski W, Piotrowski A. Higher glyceimic variability in very low birth weight newborns is associated greater early neonatal mortality. *The journal of maternal-fetal neonatal medicine*, 2012; 25 (7):1122-6.
100. Stadelmann diw C, Piol N, Urfer J, Werner D, Roth-Kleiner M. Prospective evaluation of three point of care devices for glycemia measurement in a neonatal intensive unit. *Clin chem* 2013; 425: 104-8.
101. Rosenthal M, Ugele B, Lipowsky, Kuster H. The accutrend sensor glucose analyzer may not be adequate in bedside testing for neonatal hypoglycemia. *Eur J Pediatr* (2006): 165:99-103.
102. Tablado MA, Montejo C, Sagredo J. Nuevos dispositivos para determinarla glucemia. *FMC*. 2015; 22 (8):440-5.
103. Maahs D, Shalitin S. Diabetes technology and therapy in the pediatric age group. *Diabetes Technol Ther* 2016, 18 (1): 86-100.
104. Ge X, et al. Detection of trace glucose on the surface of a semipermeable membrane using a fluorescently labeled glucose-binding protein: a promising approach to noninvasive glucose monitoring. *J. Diabetes Sci Technol*. 2013, 7 (1):4- 12.
105. Torres, M, Barrio R, García B, Gómez A, González I, Hermoso F, et al. Grupo de trabajo de Diabetes Pediátrica de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Estado actual y recomendaciones sobre la utilización de los sistemas de monitorización continua de glucosa en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(2):134-4.
106. Uettwiller F, Chemin A, Bonnemaision E, Favrais G, Saliba E, Labarthe f. Real-time continuous glucose monitoring reduces the duration of hypoglycemia episodes: a randomized trial in very low birth weight neonates. *Plos one*. 2015, 15: 1-11.
107. Gomez AM, Marín Sánchez. Monitorización continúa de glucose en tiempo real: imprescindible su uso combinado con infusión continúa de insulina. *Av Diabetol*. 2011; 27 (4): 143-50.
108. Mizumoto H et al. Glycemic variability in preterm infants receiving intermitent gastric tube feeding: report of three cases. *Pediatrics international* 2013; 55: 25-8.
109. Mizumoto H, Kawai M, Yamashita S, Hata D. Intraday glucose fluctuation is common in preterm infants receiving intermittent tube feeding. *Pediatrics international* 2016 (58), 359-62.
110. Harris D, MHSc (Hons), Malcom R. BattinMBChB, Philip J. Weston, MBChB, and Jane E. Harding, MBChB. Continuous glucose monitoring in newborn babies al risk of hypoglycemia. *The J Pediatr* 2010; 157: 198-202.



111. h M, Le Compte a, Harris D, Weston P, Harding j, chase j C. Impact of retrospective calibration algorithms on hypoglycemia detection in newborn infants using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2012; 14 (10): 883-90.
112. M. Ruiz de Adana, M. Rigla, P. Vidal. Consenso sobre el uso de la monitorización continúa de glucosa. Hospital Universitario «Carlos Haya». Málaga. Hospital de Sabadell. CSPT. CIBER-BBN. Sabadell (Barcelona). Hospital «Juan Canalejo». A Coruña. Avances en diabetología de la sociedad española de diabetología.
113. Beardsall K, Ogilvy-stuartA, ahluwalia J, Thompson M, Dunger D. The continuous glucose monitoring sensor in neonatal intensive care *Arch. Dis child Fetal Neonatal.* 2005; 90: 307-10.
114. Platas II, Llunch MT, Alminana NP, Palomo AM, Sanz MI, Vidal XK Continuous glucose monitoring in infants of very low birth weight. *Neonatology* 2009.; 95:217 – 23.
115. Beardsall K, Vanhaesebrouck s, Ogilvy-stuart A et al. Prevalence and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants: cohort analyses of the NIRTURE study. *J Pediatr.* 2010; 157 (5); 715-9.
116. Beardsall K, Vanhaesebrouck s, Ogilvy-stuart A, Vanhole c, Palmer C, van Weissenbruch M, et al. Early insulin therapy in very low birth weight infants. *N Engl J Med* 2008; 359: 1873-84.
117. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-stuart AL, Vanhole C, VanWeissenbruch M, Midgley P, Thio M, et al. Validation of the continuous glucose monitoring sensor in preterm infants. *Arch Dis Child fetal neonatal ed* 2013; 98: 136-40.
118. Hernandez T, Hay W, Rozance P. continuous glucose monitoring in the neonatal intensive care unit: not quite ready for “plug and play”. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* July 2019; 104 (4) 344-5.
119. Saha P, Berdsall K. *BMJ Case Rep* 2018 June, 1-2
120. Thomson L, Elleri D, Bond S, Howlett J, Dunger D, Beardsall K. Targeting glucose control in preterm infants: pilot studies of continuous glucose monitoring. *Arch Dis Child Fetal and Neonatal.* 2019; 104:353-59.
121. Mckinlay et al. Continuous glucose monitoring in neonates: a review. *Maternal health, neonatology and perinatology* 2017; 3:18-27.
122. Gómez Roig, García-Alga. Crecimiento intrauterino restringido: ¿problema de definición o de contenido? *An Ped.* 2011, 75 (3): 157-228
123. Fernández Colomer, B, López Sastre, J, Coto Cotallo G, Ramos Aparicio A, Ibáñez Fernández, A. Sepsis del recién nacido. *Protocolos diagnósticos – terapeuticos de neonatología.* 2011. 153.
124. Camba F, Perapoch J, Martín. Retinopatía de la prematuridad. *Protocolos diagnósticos – terapeuticos de neonatología.* 2011. 371-5.
125. Eichenwald E. enterocolitis necrosante. *Manual de neonatología Cloherty.* 6ª edición. Barcelona. Wolters Kluwer Health España S.A. 2009: 600- 7
126. Soul J. Hemorragia intracraneal y leucomalacia periventricular. *Manual de neonatología Cloherty.* 6ª edición. Barcelona. Wolters Kluwer Health España S.A. 2009: 493- 512

127. Ruiz MD, Gómez E, Párraga MJ, Tejero MA, Guzman JM. Ductus arterioso persistente. *Protocolos AEP* [Internet]. 2008 [citado 14 Feb 2020]; Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/36.pdf>
128. Izquierdo MI, López J A, Morcillo F. Displasia broncopulmonar. *Protocolos diagnósticos – terapéuticos de neonatología*. 2011. 261-79.
129. Hosono S, Ohono T, Kimoto H, Nagoshi R, Shimizu M, Nozawa M, Preventive management of hypoglycemia in very low-birthweight infants following indomethacin therapy for patent ductus arteriosus. *Pediatr Int* 2001; 43: 465-8.
130. Hosono S, Ohno H, Nagoshi R, Shimizu M, Nozawa M Reduction in blood glucose values following indomethacin therapy for patent ductus arteriosus. *Pediatr Int*. 1999 Oct;41(5):525-8.
131. Bhushan Arya V, Flanagan S, Kumaran A, Shield J, Ellard Sian, Hussain K, Kapoor R. Clinical and molecular characterisation of hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infants born small-for-gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*: 2013;98: 356–8
132. Rozance P, Hay. Neonatal hyperglycemia. *NeoReviews* 2010; 11: 632-8.
133. Lemelman M, Letoruneau L, Greeley S. Neonatal diabetes mellitus. *Clin Perinatol*: 2018 March: (45) 1: 41-59.
134. Hernandez T, Hay W, Rozance P. Continuous glucose monitoring in the neonatal intensive care unit: not quite ready for “plug and play”. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. July 2019 (104): 4, 344-45.
135. Freckmann G et al. Measurement performance of two continuous tissue glucose monitoring systems intended for replacement of blood glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20, 8: 541-49.
136. Stensvold H, Strommen K, Lang A, Tore G, Abrahamsen T, Steen E et al Early enteral parenteral nutrition, hyperglycemia, and death among extremely low-birth-weight infants. *JAMA Pediatr* 2015; 169 (11):1003-10.
137. Arsenault D, Brenn M, Kim S, Gura K, Compher C, Simpser E. A. S. P. E. N. Clinical guidelines: hyperglycemia and hypoglycemia in the neonate receiving parenteral nutrition. *JPEN J parenter enteral nutr*. 2012; 36 (1)81-95.
138. Staffler A, Klemme M, Mola-Schenzle E, Mittal R, Schulze A, Flemmer AW. Very low birth weight preterm infants are at risk for hypoglycemia once on total enteral nutrition. *J mater fetal neonatal Med* 2013; Sep 26 (13): 1337-41.
139. Tottman AC, Bloomfield FH, Cormack BE, Harding JE, Mihd Slim Ma, Weston AF, Alswailer JM. Relationships between early nutrition and blood glucose concentrations in very preterm infants. *J Pediatr gastroenterol nutr*. 2018 Jun; 66 (6): 960-66.
140. Perri A, Giordano L, Corsello M, Priolo F, Vento G, Zecca E et al. Continuous glucose monitoring (CGM) in very low birth weight newborns needing parenteral nutrition: validation and glycemic percentiles. *Ital J Pediatr*. 2018: 44:99, 1-6.

141. Zamir I, Tornevi A, Abrahamsson t, Ahlsson F, Engstrom E, Hallberg B et al. hyperglycemia in extremely preterm infants- insulin treatment, mortality and nutrient intakes. *J Pediatr.* 2018; 200:104-10.

# **ANEXOS**



## ANEXO I

### HOJA REGISTRO DEL PREMATURO Y MONITORIZACION CONTINUA DE GLUCOSA

PACIENTE GESTACIONAL SEXO	FECHA NACIMIENTO PESO NACIMIENTO CORTICOIDES ANTENATALES				EDAD PARTO		
DIA	1	2	3	4	5	6	7
PESO							
<b>NPT</b>							
Líquidos (ml/k/d)							
Glucosa (g/k/d)							
Proteínas (g/k/d)							
Grasas (g/k/d)							
<b>NUTRICION ENTERAL</b>							
Líquidos (ml/k/d)							
Glucosa (g/k/d)							
Proteínas (g/k/d)							
Grasas (g/k/d)							
LIQUIDOS MEDICACION (ml/k/d)							
SEPSIS							
ROP							
ENTEROCOLITIS							
HEMORRAGIA							
MEDICACION (tipo y dosis)							
Tipo ventilación							
APORTES OXIGENO							
Inserción de catéter (hora)							
Zona inserción catéter (color, aspecto)							
Glucemia capilar hora							
Valor							

## ANEXO II

### CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

#### “PERFIL GLUCEMICO EN RECIÉN NACIDOS MENORES DE 1500 GRAMOS MEDIANTE UN SISTEMA DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA. FACTORES ASOCIADOS A HIPOGLUCEMIA E HIPERGLUCEMIA”

Yo \_\_\_\_\_ (Nombre \_\_\_\_\_ y Apellidos):.....  
.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)

He podido hacer preguntas sobre el estudio “incidencia y duración de hipoglucemias e hiperglucemias no detectadas en recién nacidos prematuros menores de 1500g. durante los primeros 7 días de vida. Análisis de factores desencadenantes y morbilidad neurológica durante el periodo neonatal”

He recibido suficiente información sobre el estudio “incidencia y duración de hipoglucemias e hiperglucemias no detectadas en recién nacidos prematuros menores de 1500g. durante los primeros 7 días de vida. Análisis de factores desencadenantes y morbilidad neurológica durante el periodo neonatal”

- He hablado con el profesional sanitario informador: .....
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- **Deseo** ser informado/a de mis datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Si                      No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado*: PERFIL GLUCEMICO EN RECIÉN NACIDOS MENORES DE 1500 GRAMOS MEDIANTE UN SISTEMA DE MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA. FACTORES ASOCIADOS A HIPOGLUCEMIA E HIPERGLUCEMIA.

Firma del paciente  
(o representante legal en su caso)

Firma del profesional  
sanitario informador

Nombre y apellidos:.....

Nombre y apellidos: .....

Fecha: .....  
.....

Fecha:







## Monitoring the Frequency and Duration of Hypoglycemia in Preterm Infants and Identifying Associated Factors

María del Mar Fernández Martínez, José Luis Gómez Llorente, Jeronimo Momblan de Cabo, María Angeles Vazquez López, María del Carmen Olvera Porcel, Javier Diez Delgado Rubio & Antonio Bonillo Perales

To cite this article: María del Mar Fernández Martínez, José Luis Gómez Llorente, Jeronimo Momblan de Cabo, María Angeles Vazquez López, María del Carmen Olvera Porcel, Javier Diez Delgado Rubio & Antonio Bonillo Perales (2019): Monitoring the Frequency and Duration of Hypoglycemia in Preterm Infants and Identifying Associated Factors, Fetal and Pediatric Pathology, DOI: [10.1080/15513815.2019.1692111](https://doi.org/10.1080/15513815.2019.1692111)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/15513815.2019.1692111>



Published online: 18 Nov 2019.



Submit your article to this journal [↗](#)



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)



## Monitoring the Frequency and Duration of Hypoglycemia in Preterm Infants and Identifying Associated Factors

María del Mar Fernández Martínez, José Luis Gómez Llorente, Jeronimo Momblan de Cabo, María Angeles Vazquez López, María del Carmen Olvera Porcel, Javier Diez Delgado Rubio, and Antonio Bonillo Perales

Hospital Universitario Torrecardenas, Almería, Spain

### ABSTRACT

**Background:** Hypoglycemia is common in very low birth weight neonates and may have adverse effects. **Material and Method:** Sixty preterm infants were monitored using continuous glucose monitoring (CGMS) and capillary techniques during the first week of life. Hypoglycemia was defined as glucose  $\leq 47$  mg/dL ( $\leq 2.6$  mmol/L). **Results:** Hypoglycemic episodes were detected in 41.66% (95% CI: 29.07–55.12). In 69.64% the duration was greater than thirty minutes, in 26.78% (95% CI: 15.83–40.3) hypoglycemia exceeded two hours. Hypoglycemia was observed most frequently during the first 48 hours. In 35.7%, hypoglycemia was not detected with capillary tests. The agreement between the two techniques was good ( $r = 0.77$ ,  $p < 0.001$ ), Hypoglycemia was associated with a lower birth weight (OR: 0.99,  $p = 0.06$ ). **Conclusions:** Hypoglycemia is frequent with significant duration in very low birth weight neonates. CGMS could be considered for use in these neonates to improve their glycaemic control and prevent the associated morbidity.

### ARTICLE HISTORY

Received 15 September 2019  
Revised 17 October 2019  
Accepted 29 October 2019

### KEYWORDS

Hypoglycemia; preterm; very-low-birth-weight infants; frequency; distribution; Continuous glucose monitoring system (CGMS); morbidity; mortality

## Introduction

Very-low-birth-weight infants are vulnerable to diverse metabolic alterations, among which hypoglycemia is a common occurrence. This predisposition is due to the low activity of glucose 6 phosphatase, to their immature regulatory system, to insufficient glycogen stores, to the basal increase in glucose metabolism and to a limited capacity to access alternative energy sources [1,2]. The overall frequency of hypoglycemia in newborns is 9.18% [3] but among those weighing less than 1500 g at birth it can rise to 45–50%, while up to 70% of extremely-low-birth-weight infants may experience asymptomatic hypoglycemia during the first week of life [4–6].

Neonatal hypoglycemia has been widely studied, but as yet there is no consensus on the definition. Nevertheless, many authors define hypoglycemia as glucose levels below 40–50 mg/dL (2.2–2.8 mmol/L) [7,8]. However, immediately following birth there is a transition period during which blood glucose may fall to 30 mg/dL or less, after which it usually recovers [6]. Accordingly, hypoglycemia may be transient, representing an

**CONTACT** María del Mar Fernández Martínez  [marfm20@hotmail.com](mailto:marfm20@hotmail.com)  Hospital Universitario Torrecardenas, Pediatrician, Hermandad de donantes de sangre s/n, Almería 04009, Spain.

Color versions of one or more of the figures in the article can be found online at [www.tandfonline.com/ipdp](http://www.tandfonline.com/ipdp).

adaptation to postnatal life, in which case extraordinary measures should probably not be taken [2,6].

Nevertheless, many authors define hypoglycemia as glucose levels below values  $\leq 47$  mg/dL ( $\leq 2.6$  mmol/L) [5–8]. It is important to detect hypoglycemia because it is associated with increased morbidity, and can provoke seizures, altered motor functions and vision disturbances, among other effects [9,10]. In the long term, the most important consequence is neurological damage, provoking a variety of lesions in the central nervous system. Moreover, it is associated with a wide range of brain lesions, including white matter lesion, ischemic processes, parenchymal hemorrhage, neuronal cortical injury and, in some cases, basal ganglia alterations (most frequently affecting the dorsal pallidum and the thalamus). White matter in the posterior parietal and occipital lobes is especially vulnerable [3,4,11–17].

Glycemia has traditionally been detected by laboratory-based enzymatic methods and by capillary determination [4]. In daily practice, the latter method is most commonly employed, due to its simplicity and rapidity and the fact that it can be performed directly at the patient's bedside.

Some years ago, continuous glucose monitoring (CGMS) emerged. This approach was initially intended for diabetic patients, but its usefulness and reliability suggest it may be equally valid for use with newborns [18,19]. In CGMS, a subcutaneous sensor provides measurements of interstitial glucose, and the values obtained correlate well with capillary determinations [19]. This method provides continuous, dynamic monitoring of blood glucose levels, thus introducing the concept of time into the analysis and enhancing the quality of information supplied. The dynamic nature of the data thus obtained means that patients can be monitored more closely and thus more effectively. CGMS has been examined in previous research with newborn infants, for whom its use has been validated. Studies have shown that CGMS not only provides information on the glycaemic profile, but provides a valid alternative to capillary determinations, which provoke considerable discomfort and pain in newborns [18–20].

In the present study, we analyze the frequency, duration and distribution of hypoglycemia in preterm infants weighing  $< 1500$  g at birth, during the first week of life, using CGMS. In addition, we consider factors that may be associated with hypoglycemia, quantify the levels of hypoglycemia recorded and determine the episodes (duration  $> 30$  minutes) that remain undetected by the usual capillary tests in this population of premature babies at high neurological risk.

## Material and method

This research is a prospective cohort study of very-low-birth-weight infants ( $< 1500$  g) admitted to the neonatal intensive care unit of a tertiary hospital during the period April 2013 to June 2015.

Inclusion criteria included premature infants weighing under 1500 g at birth, signed informed consent, CGMS monitoring begun during the first 24 hours of life. The exclusion criteria included children of diabetic mothers the presence of malformations or of congenital endocrine or metabolic disease.

The preterm infants included in the study were monitored for blood glucose during the first seven days of life using a continuous monitoring device (iPro<sup>TM</sup>2 digital recorder, MMT-774. Medtronic, Northridge, CA). This device generates an electrical signal every 10 seconds and transmits the value recorded to the monitor, where it is stored in the memory as the average glycemia level for the last five minutes. The data obtained are not displayed in real time. The data are later discharged using software specific for this purpose (CareLink iPro, MMT-7340, Medtronic, Northridge, CA). Capillary glycemia was tested according to the protocol established for the neonatal intensive care unit (test performed every two hours during the first eight hours of life, every 4–6 hours for the next 72 hours and then every eight hours). The capillary glycemia values were used to calibrate the CGMS every eight hours during the 7 days of monitoring.

The sensor was inserted into subcutaneous cellular tissue, in the gluteus or in the lateral aspect of the thigh. Hypoglycemia was defined as values  $\leq 47$  mg/dL ( $\leq 2.6$  mmol/L). An episode of hypoglycemia was defined as blood glucose  $\leq 47$  mmol/L with a duration exceeding 30 minutes during which blood glucose levels did not return to normal.

The following variables were analyzed: gestational age, birth weight (lower birth weight is considered when the infant is less than 10th percentile at birth), sex, type of delivery (vaginal birth, instrumental, cesarean section), maternal prenatal corticosteroids, type of resuscitation in the delivery room (resuscitation type 1 requires only positioning, stimulation and aspiration of the newborn, type 2: oxygen administration, type 3: administration of positive pressure and type 4: intubation and drugs administration), singleton, twin or multiple birth, restricted intrauterine growth, daily contributions of glucose, proteins and lipids (g/kg/day); days and type (invasive or non-invasive) of mechanical ventilation received, administration of drugs during the first seven days of life (ionotropics, caffeine, theophylline), The possible complications considered were sepsis (clinical symptoms with altered analytics and blood culture positive), retinopathy of prematurity (defined as vasoproliferative vitreoretinopathy and includes 5 stages: Stage 1: Demarcation line- this is a defined line that limits and separates the vascularized retina. Stage 2: Monticular ridge: The stage 1 line hypertrophies and rises from the retinal plane with shunt. Stage 3: Extraretinal fibrovascular proliferation: fibrovascular proliferation or neovascularization extends from the crest to the vitreous. Stage 4: Partial or subtotal retinal detachment. Stage 5: Total retinal detachment), necrotizing enterocolitis (NEC) (affection defined by Bell classification), intraventricular hemorrhage (IVH) (hemorrhage defined by Volpe classification), patent ductus arteriosus (PDA) (short-circuit from aorta to pulmonary artery with clinical repercussions), bronchopulmonary dysplasia (BPD) (the requirement of supplemental oxygen  $>21\%$  for 28 days or more) and death.

Our current protocol starts with 7 g/Kg/day of glucose, 2 g/Kg/day of amino acids and 1 g/Kg/day of lipids on day 1, which increases to a maximum of 14 g/Kg/day of glucose from day 7 onwards and 3,5 g/kg/day of aminoacids and 3 g/Kg/day of lipids from day 4 onwards, if undergoing total parenteral nutrition (PN). Enteral feeding is also started as soon as possible, depending on the individual's risk factors and clinical stability. The progressive adjustment of PN follows corresponding increases in enteral feeding.

**Table 1.** Premature newborns with/without hypoglycemia. Perinatal variables.

Variable	Total (n = 60)		No hypoglycemias (n = 35)		Hypoglycemias (n = 25)		p
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	
Male	43.3	30.5– 56.7	48.5	31.3– 66.0	36	17.9– 57.4	NS
Female	56.7	58.8– 89.2	51.4	33.9 –68.6	64	42.5–82.0	
Vaginal birth	18.3	9.5– 30.4	17.2	67.6– 34.5	20	6.8 – 40.7	NS
Instrumental	1.6	0.14–8.9	0	0–10.2	4	0.1– 20.3	
Cesarean	80	67.6–89.2	82.3	65.4– 93.2	76	17.9 –57.4	
Antenatal corticosteroids	81.6	69.5–90.4	85.2	68.9–95.0	79.1	57.8–92.8	NS
Resuscitation							
Type I	7.93	26–52	38.24	22.16 –56.4	37.5	18.8–59.4	
Type II	3.45	0.4–11.9	2.94	0.07–15.3	4.17	0.11–21.1	
Type III	34.4	22.5–48.2	29.41	15.0–47.4	41.6	22.1–63.3	NS
Type IV	24.1	13.9–37.2	29.41	15.0–47.4	16.6	4.7–37.3	
Twin birth	29.3	5.7–81.	29.4	15.0–47.4	29.1	12.6–51.0	NS
IUGR	32.7	5.3–78.9	32.3	17.4–50.5	33.3	15.6–55.3	NS

IUGR: Intrauterine growth restriction. NS: Non-significant.

The study was approved by the Ethical Research Committee of the Torrecárdenas University Hospital of Almería.

## Statistical analysis

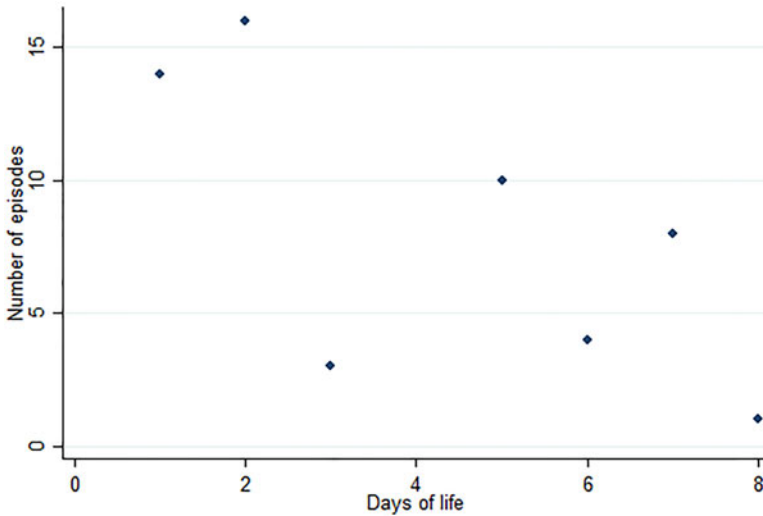
A descriptive study of the variables was conducted. To analyze the differences between the hypoglycemia and non-hypoglycemia groups, the Mann-Whitney U test was used for quantitative variables and the Pearson chi-square test or Fisher's exact test for qualitative variables. The factors associated with hypoglycemia presence and episodes (glycemia event exceeding thirty minutes) was evaluated by bivariate regression analysis, and the statistically significant and clinically relevant variables were evaluated by multivariate regression analysis. Statistical significance was assumed at  $p < 0.05$ .

The degree of agreement between the CGMS values and those obtained by capillary determination was evaluated by the Bland-Altman method. The Pearson's r correlation between the measurements was determined for each method.

## Results

Blood glucose was monitored by CGMS in 60 preterm infants weighing  $<1500$  g during the first week of life. The mean gestational age of the infants was  $29.68 \pm 2.5$  weeks and the average birth weight was  $1127.9 \pm 259.2$  g. Monitoring was started at  $14.27 \pm 1.27$  hours of life and the mean duration of CGMS monitoring was  $6.25 \pm 1.65$  days, this period being similar in preterm infants with or without hypoglycemia ( $p = \text{NS}$ ). No adverse effects were detected during insertion or maintenance of the subcutaneous sensor. A total of 105,221 valid sensor readings and 1125 capillary determinations were analyzed. The mean blood glucose values were  $98.8 \pm 24.06$  mg/dL in the capillary determinations and  $95.14 \pm 22.75$  mg/dL by continuous monitoring ( $p = \text{NS}$ ).

According to the CGMS, 41.66% (95% CI: 29.0–55.1) of the newborns in the sample had hypoglycemia during the first week of life (Table 1). Of these, 69.64% (95% CI: 55.9–81.2) had at least one hypoglycemia episode exceeding thirty minutes and 26.78%



**Figure 1.** Number of episodes per day by CGMS.

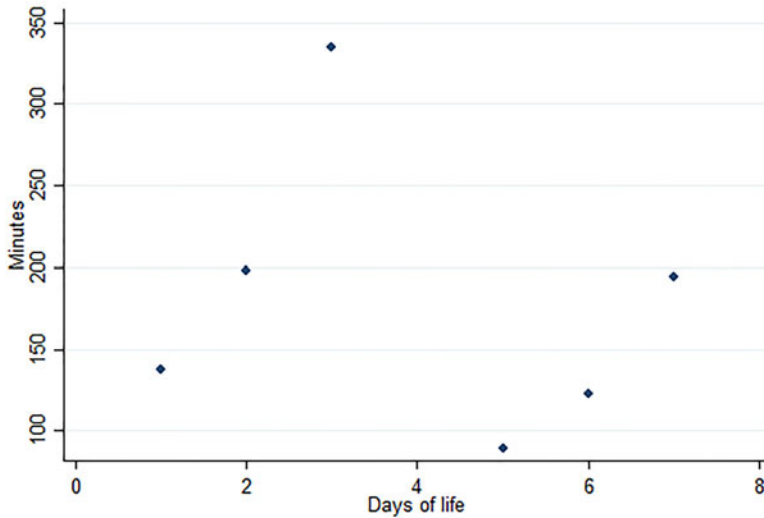
(95% CI: 15.8-40.3) had an episode with a duration of over two hours (Figures 1 and 2).

The sensor system detected 6640 minutes of hypoglycemia, with an average duration per patient of  $101.45 \pm 122.49$  minutes. The average age at onset of hypoglycemia was 2.88 days after birth (95% CI: 2.01–3.75 days). The episodes of hypoglycemia were more frequent during the first 48 hours of monitoring and then decreased progressively (Figure 1); however, the longest-lasting episodes of hypoglycemia were detected during the third day of life (average duration: 335 minutes) (Figure 2).

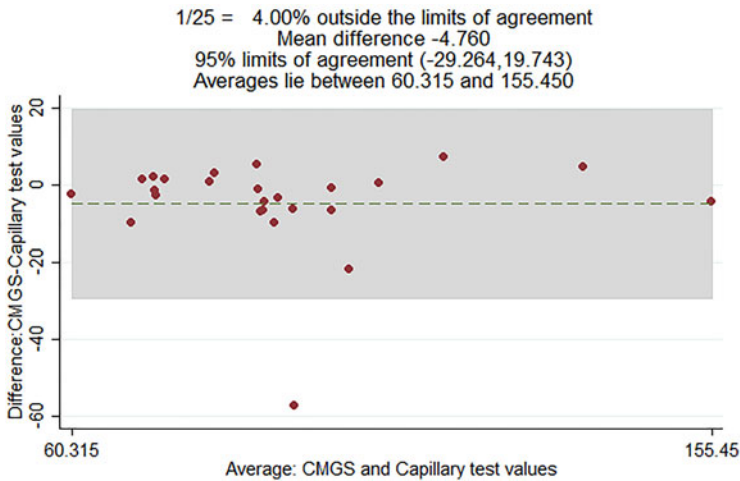
We analyzed the validity and predictive capacity of CGMS in detecting hypoglycemia vs. the capillary method, in newborns weighing <1500 g. CGMS presented high sensitivity ( $S = 0.87$ ), specificity ( $E = 0.84$ ), positive predictive value (0.68) and very high negative predictive value (NPV) (0.93). In preterm infants with hypoglycemia, the mean difference between the measurements obtained with the two methods was 4.76 mg/dL, with a high level of correlation ( $r = 0.77$ ,  $p < 0.001$ ) (Figure 3).

In addition to the good predictive capacity obtained by CGMS and the good correlation between CGMS and capillary glycemia for glucose levels, the use of CGMS revealed that 35.7% of the cases of hypoglycemia were not detected by the usual capillary test ( $n = 20$  cases), and 26.8% of these otherwise undetected episodes lasted for over thirty minutes and 10.7% lasted more than two hours. In addition, six infants presented hypoglycemia that was detected by capillary determination but not by CGMS.

Birth weight was lower in the infants with hypoglycemia (1052 g vs. 1243 g,  $p = 0.03$ ). However, there were no differences in gestational age (29.76 vs. 29.57 weeks of gestation,  $p = \text{NS}$ ) or in the other perinatal variables analyzed (prenatal administration of corticosteroids, type of delivery, low weight at birth, sex, etc.) (Table 1). The daily glucose contributions received were similar in preterm infants with or without hypoglycemia



**Figure 2.** Average duration of the episodes per day by CGMS.



**Figure 3.** Correlation between capillary test and CMGS.

(average contributions 10.7 g/kg/day vs. 11.5 g/kg/day, respectively,  $p = \text{NS}$ ). There were no differences in protein or lipid contributions, treatments received or in the early complications analyzed ( $p = \text{NS}$ ) (Table 2).

Lower birth weight (OR: 0.98,  $p = 0.03$ ) and the presence of patent ductus arteriosus (OR = 2.77,  $p = 0.03$ ) were both associated with hypoglycemia lasting over thirty minutes, while the therapy with theophylline (OR 0.23,  $p = 0.02$ ) and the development of early sepsis (OR: 0.27  $p = 0.03$ ) were protective factors (Table 3). Among the variables studied, no other perinatal or neonatal factors were associated with episodes of hypoglycemia ( $p = \text{NS}$ ).



**Table 2.** Factors associated with hypoglycemia.

	Total (n = 60)		No Hypoglycemia (n = 35)		Hypoglycemia (n = 25)		p
	%	95 IC	%	95 IC	%	95 IC	
Inotropic drugs	16.9	8.3– 28.9	11.43	3.2– 26.7	25	9.7– 46.7	NS
Caffeine	62.7	49.1– 74.9	60	42.1 – 76.1	66.6	44.6–84.3	NS
Theophylline	30.5	19.1– 43.8	40	23.8– 57.8	16.6	4.7 – 37.3	0.05
Antibiotics	67.8	54.3– 79.3	68.57	50.7 – 83.1	66.6	44.6– 84.3	NS
Sepsis	25.4	14.9– 38.4	29.41	15.0– 47.4	20	6.8– 40.7	NS
Necrotizing enterocolitis	8.5	2.8– 18.7	5.71	0.6– 19.1	12.5	2.6–32.3	NS
IVH	30.5	31.9–65.6	31.43	16.8– 49.2	29.1	12.6 –51.1	NS
PDA	25.86	6.09–84.8	22.86	10.4– 40.1	30.4	13.2–52.9	NS
ROP	29.63	17.9– 43.6	33.33	17.9 – 51.8	23.8	8.2–47.1	NS
BPD	14.81	7.2–93.4	18.18	6.9735.4	9.52	1.1– 30.3	NS
Death	10.2	0.38– 20.8	8.57	0.18 – 23.1	12.5	2.6–32.3	NS

ROP: Retinopathy of prematurity; PAD: patent ductus arteriosus; IHV: intraventricular hemorrhage.

BPD: Bronchopulmonary dysplasia.

**Table 3.** Factors associated to episode of hypoglycemia ( $\leq 30$  minutes).

	Factors associated to hypoglycemia			Factors associated to episode of hypoglycemia		
	OR	IC95	p	OR	IC 95	p
Gestational age	0.97	0.79–1.19	NS	0.99	0.85–1.15	0.87
Birth weight	0.99	0.99–1	0.06	0.99	0.96–0.99	0.03
IUGR	1.05	0.34–3.18	NS	1.49	0.62–3.61	0.38
Inotropic drugs	2.58	0.64–10.39	NS	1.28	0.42–3.92	NS
Caffeine	1.33	0.45–3.95	NS	1.41	0.58–3.41	NS
Theophylline	0.3	0.08–1.07	0.06	0.23	0.07–0.75	0.02
Antibiotics	0.92	0.3–2.78	NS	0.96	0.38–2.42	NS
Sepsis	0.6	0.18–2.05	NS	0.27	0.08–0.91	0.03
PDA	1.48	0.45–4.84	NS	2.77	1.09–7.03	0.03
IVH	0.89	0.29–2.79	NS	0.69	0.27–1.74	NS
Necrotizing enterocolitis	2.36	0.36–15.31	NS	0.24	0.03–2.16	NS
ROP	0.6	0.18–2.16	NS	0.92	0.35–2.42	NS
BPD	0.47	0.08–2.6	NS	0.18	0.02–1.53	NS
Death	1.52	0.28–8.28	NS	0.86	0.22–3.27	NS

## Discussion

The importance of neonatal hypoglycemia, especially in preterm infants weighing less than 1500 g, is related to the neurological damage that it can cause, such as seizures, motor function problems and language and vision alterations [10–17]. In clinical practice, hypoglycemia and its severity are traditionally detected by capillary blood glucose determination in neonatal units and neonatal intensive care units. However, CGMS technology can detect not only the presence and severity but also the duration of hypoglycemia, and this latter variable may be very important in estimating the neurological morbidity of neonatal hypoglycemia.

The CGMS technology first emerged in the context of glycaemic testing for diabetic patients, but research into its use was subsequently extended to newborns, for whom this monitoring system appears to be valid and safe. Most published studies have reported no complications with its use [5,19,21,22]. In the present study, the continuous monitoring of blood glucose in premature newborns weighing <1500 g was found to be a safe method (no complications were observed) and provided a good correlation with capillary glycemia determinations ( $r = 0.77$ ) (Figure 3). Cases in which hypoglycemia was detected by capillary determination and not with the sensor were probably related to the short duration of the event, since CGMS measures blood glucose every ten

seconds and provides an average value for every five minutes. Furthermore, CGMS is reliable and valid, with good predictive capability of hypoglycemia for very-low-birth-weight infants (S: 0.87, E: 0.94, PPV: 0.68, NPV: 0.93). Bearsall found some similar values (S: 0.17, E: 1, PPV: 0.4, NPV: 0.99) [19,21]. The results obtained in our study were similar to those reported previously for newborns and premature newborns [14,18,20,21,23].

To date, there is no consensus on the definition of hypoglycemia. In this study, blood glucose  $\leq 47$  mmol/L ( $\leq 2.6$  mmol/L) was taken as the cutoff point for hypoglycemia, according to which 41.66% of the preterm infants weighing  $< 1500$  g developed hypoglycemia in the first seven days of life. This frequency is in line with previously-reported data (45–50%) [4,5,20].

Although earlier gestational age is associated with more frequent episodes of hypoglycemia [20,22,23], an episode of hypoglycemia was defined as blood glucose  $\leq 47$  mmol/L with a duration exceeding 30 minutes during which blood glucose levels did not return to normal. In our study sample the gestational age was similar in the preterm infants with or without hypoglycemia (29.7 vs. 29.5 weeks of gestation). However, we observed a higher frequency of hypoglycemia and prolonged hypoglycemia in preterm infants with a lower birth weight [24]. No significant differences were observed in the perinatal variables of the premature infants with or without hypoglycemia (Table 1).

With CGMS, the variable ‘time’ can also be taken into account. In the present study, an episode is defined as a state of hypoglycemia with a duration exceeding thirty minutes. We analyzed this parameter in the view that it is a variable of major interest during the neonatal period [5,11,20,22,23]. In our sample, 69.64% of the instances (not necessarily episodes) of hypoglycemia in preterm infants weighing  $< 1500$  g had a duration exceeding thirty minutes, thus were categorized as episodes. In an earlier study of preterm infants with a gestational age of  $\geq 32$  weeks [20] it was observed that 40% of the hypoglycemia detected lasted more than thirty minutes. We attribute the higher frequency observed in our study to the lower gestational age and weight of the majority of the premature infants in our sample [5,22,23].

In our study, an important observation is that 35.7% of the premature infants weighing less than 1500 g had hypoglycemia that was not detected in daily clinical practice. Of these, 26.8% had a duration exceeding thirty minutes and 10.7% (six cases) lasted for over two hours. We conclude, therefore, that CGMS is capable of detecting severe hypoglycemia that may go unnoticed in routine clinical practice and could influence the morbidity of very-low-birth-weight infants [5,22,23]. However there are some hypoglycemia that CGMS was not able to detect possibly due to the transient nature of the hypoglycemia which is averaged out using the CGMS system

Episodes of hypoglycemia occurred throughout the seven days of monitoring, but their distribution was not homogeneous (Figures 1 and 2). We agree with the views of previous authors that it is during the first 48 hours of life when the greatest number of hypoglycemia episodes occur [5,20,22]. However, although this frequency then decreases progressively, we found that the duration of the episodes remains unchanged [5,20]. Prolonged instances of hypoglycemia are probably related to a decrease in the level of intravenous blood glucose, which is not compensated with sufficient scheduled or

tolerated enteral contributions [5]. It should also be noted that episodes of hypoglycemia have also been reported in preterm infants after the first seven days of life, even when the birth is nearly at term [20].

As shown in Table 3, theophylline is a protective factor against hypoglycemia. We attribute this to the hyperglycemic effect of the drug; indeed, this factor has been associated with a higher frequency and duration of hyperglycemia (unpublished data). The inverse association observed between hypoglycemia and sepsis is due to the hyperglycemia that frequently occurs in preterm infants with systemic infection [25]. Sepsis is more frequent in the cases that hypoglycemia is longer, so probably the duration of the hypoglycemia is an important factor related with the development of sepsis (Table 3).

A haemodynamically significant PDA was present in 25% of the premature infants in our sample, who presented 2.7 times more episodes of hypoglycemia (Table 2). We attribute this, in part, to the hypoglycemic effect of the indomethacin treatment that some of these premature infants received [26,27].

In this study, no long-term follow-up was performed of late neurological complications associated with hypoglycemia. However, during the neonatal period we did not observe a higher frequency of hypoglycemia or an association of hypoglycemia with intraventricular hemorrhage (IVH), retinopathy of prematurity (ROP), necrotizing enterocolitis (NEC) or bronchopulmonary dysplasia (BPD) (Tables 2 and 3).

The sample size used was sufficient for us to calculate the frequency of hypoglycemia and the episodes of hypoglycemia among the preterm infants weighing <1500 g. However, it was inadequate for estimating the factors associated with hypoglycemia and the early complications arising from the condition. This small sample size is an acknowledged limitation of the study.

## Conclusions

The continuous glucose monitoring system (CGMS) is a valid, reliable, accurate and safe means of detecting hypoglycemia in preterm infants weighing <1500 g at birth. CGMS is able to detect a high frequency and duration of hypoglycemia in very-low-birth-weight infants during the first week of life (and especially during the first 48–72 hours of life). Moreover, 26.8% of the episodes of hypoglycemia (with a duration exceeding thirty minutes) thus detected were not detected by the capillary glycemia tests of usual clinical practice. We recommend considering the use of CGMS in clinical practice for all premature infants weighing <1500 g during the first week of life.

## Statement of ethics

Parents of the patients have given their written informed consent and the study protocol was approved by the institute's committee on human research.

## Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

## References

- [1] Mitanchez D. Glucose regulation in preterm newborn infants. *Horm Res.* 2007;68: 265–271. doi:10.1159/000104174.
- [2] Adamkin D. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics.* 2011;127:575–579. doi:10.1542/peds.2010-3851.
- [3] Dalgic N, Ergenekon E, Soysal S, Koc E, Atalay T, Gucuyener K. Transient neonatal hypoglycemia long term effects on neurodevelopmental outcome. *J Pediatr Endocrinol Metabolism.* 2002;15:319–324.
- [4] Woo HC, Tolosa L, El-Metwally D, et al. Glucose monitoring in neonates: need for accurate and non-invasive methods. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2014;99:F153–7. doi:10.1136/archdischild-2013-304682.
- [5] Pertierra-Cortada A, Ramón-Krauel M, Iriondo-Sanz M, Iglesias-Plata I. Instability of glucose values in very preterm babies at term postmenstrual age. *J Pediatr.* 2014;165: 1146–1153. doi:10.1016/j.jpeds.2014.08.029.
- [6] Wight N, Marinelli K. ABM Clinical protocol 1: guidelines for blood glucose monitoring and treatment of hypoglycemia in term and late-preterm neonates. *Breastfeed Med.* 2014; 9:173–179. doi:10.1089/bfm.2014.9986.
- [7] Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, Kalhan SC. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics.* 2000;105:1141–1145. doi:10.1542/peds.105.5.1141.
- [8] Adamkin DH, Polin R. Neonatal hypoglycemia: is 60 the new 40? The questions remain the same. *J Perinatol.* 2016;36:10–12. doi:10.1038/jp.2015.125.
- [9] Rozance P, Hay W. Hypoglycemia in newborn infants: features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate.* 2006;90:74–86. doi:10.1159/000091948.
- [10] Boardman JP, Wusthoff CJ, Cowan FM. Hypoglycemia and neonatal brain injury. *Arch Dis Child Educ Pract.* 2013;98:2–6. doi:10.1136/archdischild-2012-302569.
- [11] Barkovich J, Al Ali F, Rowley H, Bass N. Imaging patterns of neonatal hypoglycemia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19:523–528.
- [12] Filan PM, Inder TE, Cameron FJ, Kean MJ, Hunt R. Neonatal hypoglycemia and occipital cerebral injury. *J Pediatr.* 2006;148:552–555. doi:10.1016/j.jpeds.2005.11.015.
- [13] Cakmakci H, Usal C, Karabay N, et al. Transient neonatal hypoglycemia: cranial US and MRI findings. *Eur Radiol.* 2001;11:2585–2588. doi:10.1007/s003300000772.
- [14] Vijay K, Agarwal A. Neonatal hypoglycemia resulting in occipital cerebral injury. *Pediatric Radiol.* 2010;40:S178. doi:10.1007/s00247-010-1901-6.
- [15] Alkalay A, Flores-Sarnat L, Sarnat H, Moser F, Simmons C. Brain imaging findings in neonatal hypoglycemia: case report and review of 23 cases. *Clin Pediatr.* 2005;44:783–790. doi:10.1177/000992280504400906.
- [16] Yeon Kim S, Woo Goo H, Ho Lim K, Tae Kim S, Soo Kim K. Neonatal hypoglycaemic encephalopathy: diffusion-weighted imaging and proton spectroscopy. *Pediatr Radiol.* 2006; 36:144–148. doi:10.1007/s00247-005-0020-2.
- [17] Anderson J, Milner RDG, Strich S. Effects of neonatal hypoglycemia on the nervous system: a pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1967;30:295–310. doi:10.1136/jnnp.30.4.295.
- [18] McKinlay CJD, Geoffrey Chase J, Dickson J, Harris DL, Alsweiler JM, Harding JE. Continuous glucose monitoring in neonates: a review. *Maternal Health. Neonatol Perinatol.* 2017;3:18–27.
- [19] Beardsall K, Vanhaesebrouck D, Ogilvy-Stuart A, Vanhole C, VanWeissenbruch M, Midgley P, Thio M, et al. Validation of the continuous glucose monitoring sensor in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2013;98:F136–F140. doi:10.1136/archdischild-2012-301661.
- [20] Harris DL, Battin MR, Weston PJ, Harding JE. Continuous glucose monitoring in newborn babies at risk of hypoglycemia. *J Pediatr.* 2010;157:198–202. doi:10.1016/j.jpeds.2010.02.003.

- [21] Beardsall K, Ogilvy-Stuart A, Ahluwalia J, Thompson M, Dunger D. The continuous glucose monitoring sensor in neonatal intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2005; 90:F307–10. doi:[10.1136/adc.2004.051979](https://doi.org/10.1136/adc.2004.051979).
- [22] Platas II, Llunch MT, Alminana NP, Palomo AM, Sanz MI & Vidal XK Continuous glucose monitoring in infants of very low birth weight. *Neonatal*. 2009;95:217–223.
- [23] Uettwiller F, Chemin A, Bonnemaïson E, Favrais G, Saliba E, Labarthe F. Real-time continuous glucose monitoring reduces the duration of hypoglycemia episodes: a randomized trial in very low birth weight neonates. *Plos One*. 2015;15:1–11. doi:[10.1371/journal.pone.0116255](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116255).
- [24] Adamkin D. Neonatal hypoglycemia. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28:150–155. doi:[10.1097/MOP.0000000000000319](https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000319).
- [25] Van der Lugt M, Smits-Wintjens V, Van Zwieten P, Walter F. Short and long term outcome of neonatal hyperglycemia in very preterm infants: a retrospective follow-up study. *BMC Pediatrics*. 2010;10:52–59. doi:[10.1186/1471-2431-10-52](https://doi.org/10.1186/1471-2431-10-52).
- [26] Hosono S, Ohono T, Kimoto H, Nagoshi R, Shimizu M, Nozawa M. Preventive management of hypoglycemia in very low-birthweight infants following indomethacin therapy for patent ductus arteriosus. *Pediatr Int*. 2001;43:465–468. doi:[10.1046/j.1442-200X.2001.01443.x](https://doi.org/10.1046/j.1442-200X.2001.01443.x).
- [27] Hosono S, Ohno H, Nagoshi R, Shimizu M, Nozawa M. Reduction in blood glucose values following indomethacin therapy for patent ductus arteriosus. *Pediatr Int*. 1999;41:525–528. doi:[10.1046/j.1442-200x.1999.01125.x](https://doi.org/10.1046/j.1442-200x.1999.01125.x).

## Original Article

María del mar Fernández-Martínez\*, José Luis Gómez-Llorente, Jerónimo Momblán-Cabo, Manuel Martín-González, María Calvo-Bonachera, María Olvera-Porcel and Antonio Bonillo-Perales

# Monitoring the incidence, duration and distribution of hyperglycaemia in very-low-birth-weight newborns and identifying associated factors

<https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0074>

Received February 21, 2020; accepted March 31, 2020

## Abstract

**Objectives:** Hyperglycaemia is a common metabolic disorder in very-low-birth-weight (VLBW) infants and is associated with increased morbidity and mortality. The objective is to describe the incidence, duration, episodes and distribution of hyperglycaemia during the first 7 days of life of VLBW infants.

**Methods:** This is a prospective cohort study of 60 newborns weighing <1,500 g. Blood glucose levels were monitored with a continuous glucose monitoring system (CGMS) during the first 7 days of life. Hyperglycaemia was defined as glucose  $\geq 180$  mg/dL ( $\geq 10$  mmol/L).

**Results:** Incidence of hyperglycaemia recorded with the CGMS was 36.6% (95%CI: 24.6–50.1). In almost  $74.6 \pm 5.48\%$  of these cases the duration of the episode exceeded 30 min and in 45.25% (95%CI: 2.26–57.82) it exceeded 2 h. The condition occurred most frequently during the first 72 h of life. One-fifth of cases were not detected with scheduled capillary tests and 84.6% of these had hyperglycaemic episode durations of 30 min or more. Agreement between the two techniques was very good ( $r=0.90$ ,  $p<0.001$ ) and the CGMS proved to be reliable, accurate and safe. Hyperglycaemia detected by a CGMS is

associated with lower gestational age (OR: 0.66,  $p=0.002$ ), lower birth weight (OR: 0.99,  $p=0.003$ ), the use of ionotropic drugs (OR: 11.07,  $p=0.005$ ) and death (OR: 10.59,  $p=0.03$ ), and is more frequent in preterm infants with sepsis (OR: 2.73,  $p=0.1$ ). No other association was observed.

**Conclusions:** A CGMS could be useful during the first week of life in VLBW infants due to the high incidence and significant duration of hyperglycaemia and the high proportion of cases that remain undetected. The advantage of the CGMS is that it is able to detect hyperglycaemic episodes that the capillary test does not.

**Keywords:** continuous glucose monitoring system (CGMS); distribution; hyperglycaemia; incidence; morbidity; mortality; very-low-birth-weight infants.

## Introduction

Very-low-birth-weight (VLBW) infants (<1,500 g) are at risk of various metabolic disorders, of which hyperglycaemia is one of the most common. Although various definitions of hyperglycaemia have been proposed for this population, the most commonly accepted is that of blood glucose  $\geq 10$  mmol/L ( $\geq 180$  mg/dL) [1–4]. The main factors associated with hyperglycaemia are the need for continuous parenteral nutrition and some mechanism related to the immaturity of the metabolic system of the preterm baby [5–7]. The prevalence of this metabolic disorder has been estimated at levels ranging from 20 to 80% [1, 3, 8]. The importance of hyperglycaemia lies in the fact that it is associated with adverse outcomes, thus increasing morbidity and mortality. Hyperglycaemia is associated with the development of necrotizing enterocolitis (NEC) grade II/III, retinopathy of prematurity (ROP), growth retardation, sepsis and intraventricular haemorrhage

\*Corresponding author: María del mar Fernández-Martínez,

Department of Paediatrics Service, Hospital Universitario Torrecardenas, Hermandad de Donantes de sangre s/n, Almería, 04009, Spain, E-mail: marfm20@hotmail.com

José Luis Gómez-Llorente, Jerónimo Momblán-Cabo, Manuel Martín-González, María Calvo-Bonachera, María Olvera-Porcel and Antonio Bonillo-Perales: Hospital Universitario Torrecardenas, Almería, 04009, Spain



(IVH). Moreover, it prolongs the hospital stay and increases the probability of death by 56.8% [9–19].

To date, the gold standard for the determination of glycaemia has been the application of laboratory-based enzymatic methods, although in daily practice capillary glucometers are commonly used. Both methods provide specific, intermittent information and require subjecting the patient to multiple punctures. To address these issues in the control of type 1 diabetics, an alternative system has been developed recently, known as a continuous glucose monitoring system (CGMS). This technology reveals how glucose levels vary over time, in a continuous, dynamic representation, thus providing significantly more information than can be obtained with individual capillary tests and facilitating a more focused and accurate control of the patient's condition. This technology has been successfully applied for newborn infants in studies, thus validating its use for these patients [20–24]. The CGMS technology not only provides information about the glycaemic profile but also reduces the number of painful blood extractions required [24].

Most previous studies of the CGMS have focused on the safety and validity of this technique for infants weighing <1,500 g [4, 20, 22–24] and very few have addressed the distribution of hyperglycaemia with respect to time. Analysis is needed of how hyperglycaemia is distributed during the first days of life (when premature newborns are most vulnerable), its duration and distribution, and the risk factors the clinician should be aware of in order to avoid or reduce their impact [3, 8].

The objectives of this study are to describe the incidence, duration, episodes and distribution of hyperglycaemia during the first 7 days of life of VLBW infants, to determine how many cases of hyperglycaemia escape detection in routine clinical practice and to address the factors and complications associated with hyperglycaemia in this population.

## Materials and methods

This is a prospective cohort study of VLBW infants (<1,500 g) admitted to the neonatal intensive care unit of a tertiary hospital from April 2013 to June 2015. The inclusion criteria are: premature newborns weighing <1,500 g, provision of signed informed consent by parent/guardian and starting the CGMS during the first 24 h of life. The exclusion criteria are: children of diabetic mothers; presence of malformation; presence of congenital endocrine or metabolic disease; and the absence of CGMS data.

The preterm infants included in the study population were monitored for blood glucose during the first 7 days of life using a continuous monitoring device (iPro™ two digital recorder, MMT-774,

Medtronic, Northridge, CA). The device generates an electrical signal every 10 s and transmits this value to the monitor, where it is stored in the memory as the average glycaemia level recorded over 5 min. Accordingly, the data obtained are not visualized in real time but are later extracted by specific software (CareLink iPro, MMT-7340, Medtronic, Northridge, CA). The lower and upper limits detected by the sensor were 40 and 400 mg/dL, respectively (2.2 and 22.2 mmol/L). When the level is lower than 40 mg/dL, the sensor can still detect hypoglycaemia but not the exact level. Blood glucose values were also obtained every 8 h by capillary testing in order to calibrate the CGMS.

The sensor was inserted into subcutaneous cellular tissue, in the gluteus or in the lateral aspect of the thigh. Hyperglycaemia was defined as blood glucose values of  $\geq 180$  mg/dL ( $\geq 10$  mmol/L). An episode of hyperglycaemia was defined as the persistence of blood glucose  $\geq 10$  mmol/L for at least 30 min without any normalization during this period.

In this study, the following variables were analysed: gestational age, birth weight, gender, type of delivery, use of prenatal corticosteroids, type of cardiopulmonary resuscitation, twin birth, restricted intrauterine growth, type of ventilation received, total contributions from oral and intravenous glucose (mg/kg/min), inotropic drugs, caffeine, theophylline and antibiotics. The possible complications considered were sepsis (clinical symptoms with alterations in analytics and blood culture positive), ROP (defined as vasoproliferative vitreoretinopathy, five stages), NEC (defined by Bell classification), IVH (defined by Volpe classification), patent ductus arteriosus (PDA: short-circuit from aorta to pulmonary artery with clinical repercussions), bronchopulmonary dysplasia (requirement of supplemental oxygen > 21% for 28 days or more) and death.

Our current protocol starts with 5 mg/kg/min of glucose, 2 g/kg/day of amino acids and 1 g/kg/day of lipids on Day 1, which increases to a maximum of 10 mg/kg/min of glucose from Day 7 onwards and 3.5 g/kg/day of amino acids and 3 g/kg/day of lipids from Day 4 onwards if undergoing total parenteral nutrition. Enteral feeding is also started as soon as possible, depending on the individual's risk factors and clinical stability. The progressive adjustment of parenteral nutrition follows the corresponding increases in enteral feeding.

The study was approved by the corresponding Ethical Research Committee.

## Statistical analysis

In the descriptive statistical analysis performed, continuous variables are expressed as mean  $\pm$  SD and categorical variables as frequency and percentage. To analyse differences between the hyperglycaemia and control groups, the Mann–Whitney U test was used for quantitative variables and Pearson's chi-squared test or Fisher's exact test for qualitative variables. The factors associated with hyperglycaemia were determined by bivariate regression analysis, and the statistically significant and clinically relevant variables were identified by multivariate regression analysis. Values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

The degree of agreement between the results obtained by the CGMS and by capillary testing was evaluated with the Bland–Altman method, taking into account the kappa coefficient. The correlation between the two measurement methods was also determined.

## Results

Sixty-three VLBW infants were recruited between April 2013 and June 2015 but one had almost no data at the time of data download so was excluded from the study and two were not enrolled because their parents did not give informed consent. Thus, the CMGS was used to monitor blood glucose in 60 VLBW infants during the first week of life. No concerns were raised in any of the babies about the sensor site in terms of skin integrity, infection or inflammation. The mean gestational age of the sample was  $29.68 \pm 2.5$  weeks and the birth weight was  $1,127.9 \pm 259.2$  g. The mean duration of CMGS monitoring was  $6.25 \pm 1.65$  days; implementation was similar for infants with or without hyperglycaemia ( $p=NS$ ) and began at  $14.27 \pm 1.27$  h of life. No adverse effects were detected during insertion or maintenance of the subcutaneous sensor. A total of 105,221 valid sensor readings and 762 capillary values were obtained and analysed. The mean blood glucose values obtained were  $98.8 \pm 24.06$  mg/dL with the capillary determinations and  $95.14 \pm 22.75$  mg/dL ( $p=NS$ ) using the CMGS.

In the study population, the incidence of hyperglycaemia according to the CGMS was 36.66% (95%CI: 24.6–50.1;  $n=22$ ) during the first week of life.

With respect to the control group, the VLBW infants with hyperglycaemia had lower gestational age ( $30.5 \pm 1.9$  vs.  $28.2 \pm 2.8$  weeks,  $p=0.0046$ ) and birth weight ( $1,243.9 \pm 178.3$  vs.  $988.4 \pm 289.7$  g,  $p=0.0044$ ). Lower gestational age (OR: 0.66,  $p=0.002$ ) and birth weight (OR: 0.99,  $p=0.003$ ) were both associated with a higher incidence of hyperglycaemia. No significant differences between the groups were observed with respect to the remaining perinatal variables analysed (gender, administration of prenatal corticosteroids, type of delivery, etc.) (see Table 1).

The total glucose contribution (g/kg/day) received by the premature infants did not account for the appearance of hyperglycaemia. Indeed, this value was slightly lower in the newborns with hyperglycaemia (10.2 g/kg) than in the control group (11.7 g/kg).

The type of ventilation used was different in the last three days between both groups, mechanical ventilation being used significantly more frequently in those with hyperglycaemia.

As shown in Table 2, the administration of ionotropic drugs (OR: 11.07,  $p=0.005$ ) was significantly associated with a higher incidence of hyperglycaemia in VLBW infants. Death was also associated with a higher incidence of hyperglycaemia (OR: 10.59;  $p=0.037$ ), with three of the four

**Table 1:** Perinatal characteristics.

	Non hyperglycemia (n=38)		Hyperglycemia (n=22)		p
	%	95%CI	%	95%CI	
Male	42.1	26.3 – 59.1	45.4	24.3 – 67.7	NS
Eutocic birth	10.5	2.94 – 24.8	33.3	14.5 – 56.9	0.07
Instrumental	2.63	0.07 – 13.8	0	0.0 – 16.1	
Caesarean	86.8	71.9 – 95.5	66.6	43.0 – 85.4	
Antenatal corti- costeroids	81.58	65.6 – 92.2	85.0	62.1 – 96.7	NS
Reanimation:					
Type I	41.47	25.5 – 59.2	31.8	13.8 – 54.8	
Type II	5.56	0.07 – 18.6	0	0 – 15.4	
Type III	38.8	23.1 – 56.5	27.2	10.7 – 50.2	NS
Type IV	13.8	4.67 – 29.5	40.9	20.7 – 63.6	
Twin birth	33.3	18.5 – 50.9	22.7	7.2 – 45.3	NS
IUGR	36.1	20.8 – 53.7	27.2	10.7 – 50.2	NS

IUGR, Intrauterine growth restriction; NS, Non-significant.

infants who died having hyperglycaemia. The association with neonatal sepsis is very close to statistical significance (OR: 2.73,  $p=0.1$ ). When all the statistically significant variables were included in the multivariate regression analysis, the main factors associated with hyperglycaemia in preterm infants weighing  $<1,500$  g were found to be lower gestational age (OR: 0.71,  $p=0.02$ ) and the use of ionotropic drugs (OR: 11,  $p=0.005$ ). Thus, for a given gestational age, the need for ionotropic drugs increases the incidence of hyperglycaemia by 4.6-fold.

With regard to complications, no statistically significant association was observed between hyperglycaemia and ROP, PDA, IVH, bronchopulmonary dysplasia or NEC (Table 2).

The CMGS detected 10,585 min of hyperglycaemia, with an average duration per patient of  $176.41 \pm 228.03$  min. Among the 60 newborns, 22 (36.66%) had hyperglycaemic events lasting  $\geq 30$  min when the blood glucose level did not normalize ( $74.6 \pm 5.48\%$  of the total hyperglycaemic episodes). There were 19 infants (45.25%) who had hyperglycaemic episodes exceeding 120 min, 15 who had one or more episodes lasting  $> 2$  h and nine who underwent two or more episodes of hyperglycaemia.

On average, hyperglycaemia began 1.65 days after monitoring with the CGMS was initiated (95%CI: 1.86–3.44 days). The highest number of episodes was recorded during the first 48 h of monitoring, after which they progressively decreased.

With respect to capillary testing for hyperglycaemia, the CMGS revealed excellent validity and negative predictive value, with a sensitivity of 0.93, specificity of 0.8,



**Table 2:** Factors associated with hyperglycaemia.

Variable	Non hyperglycemia (n=38)		Hyperglycemia (n=22)		p	Factors associated with hyperglycemia	
	%	95%CI	%	95%CI		OR (95%CI)	p
Inotropic drugs	5.2	0.6 – 17.7	38.1	18.1 – 61.5	0.001	11.0 (2.0 – 59.1)	0.005
Caffeine	65.7	48.6 – 80.3	54.1	34.0 – 78.1	NS	0.7 (0.2 – 2.0)	NS
Theophylline	26.3	13.4 – 43.1	38.1	18.1 – 61.5	NS	1.72 (0.5 – 5.3)	NS
Antibiotics	65.7	48.6 – 80.3	71.4	38.6 – 78.8	NS	1.3 (0.4 – 4.1)	NS
Sepsis	18.4	7 – 34.3	38.1	18.1 – 61.5	0.09	2.7 (0.8 – 9.1)	0.10
ROP	8.1	1.7 – 21.9	9.09	1.1 – 29.1	NS	1.47 (0.4 – 5.0)	NS
PAD	29.7	15.9 – 46.9	31.8	13.9 – 54.9	NS	1.81 (0.5 – 6)	NS
IVH	21.6	9.82 – 38.2	33.3	14.5 – 56.9	NS	1.1 (0.3 – 3.4)	NS
Necrotising enterocolitis	27.0	13.7 – 44.1	35.3	14.2 – 61.6	NS	1.13 (0.1 – 7.3)	NS
BDP	11.1	3.1 – 26.0	22.2	6.4 – 47.6	NS	2.2 (0.5 – 10.4)	NS
Exitus	2.7	0.06 – 14.2	22.7	7.8 – 45.3	0.02	10.5 (1.1 – 97.8)	0.03

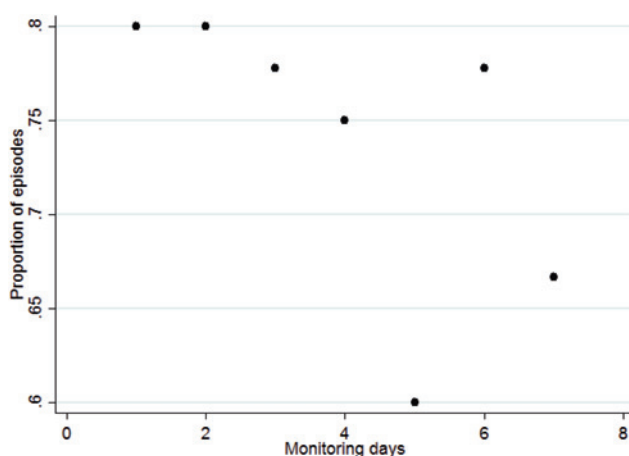
ROP, Retinopathy of prematurity; PAD, patent ductus arteriosus; IHV, intraventricular haemorrhage; BPD, Bronchopulmonary dysplasia.

positive predictive value of 0.59 and negative predictive value of 0.97. In preterm infants with hyperglycaemia, the mean difference between the two measurement methods was 4.38 mg/dL and correlation between the two was strong ( $r=0.90$ ,  $p<0.001$ ), as shown in the Bland–Altman graph (Figure 1).

On 13 occasions (20.6% of the total), the CGMS revealed hyperglycaemia that capillary testing had failed to detect. Of these, 11 lasted at least 30 min and two lasted over 2 h. On the other hand, one case of hyperglycaemia was detected by capillary determination but not by the CGMS.

## Discussion

Various definitions of hyperglycaemia have been proposed and its incidence depends on the author consulted, ranging from 20 to 80% [22]. Assuming a blood glucose cut-



**Figure 1:** Number of hyperglycaemia episodes per day during the 7-day monitoring period.

off level of  $\geq 10$  mmol/L ( $\geq 180$  mg/dL), we detected a 36.66% incidence of hyperglycaemia in preterm infants weighing  $<1,500$  g. This result is within the range reported previously (32–57.9%) by authors using the same definition of hyperglycaemia [1, 3, 4].

The use of the CGMS enabled us to study how hyperglycaemia was distributed during the seven days of follow-up. In our study, hyperglycaemic episodes appeared throughout the monitoring period, but mostly during the first 48–72 h of life (Figure 1); similar results were described in other studies [3, 8].

Most previous studies of the association between hyperglycaemia and related morbidities in prematurity have been of a retrospective nature and based on one-time capillary measurements [15–19]. On the other hand, the CGMS can reveal the true impact of hyperglycaemia by providing information on its distribution and duration. To make proper use of this approach, we must first define what is meant by hyperglycaemia. Various proposals in this respect have been made, but the concept of “episodes” of hyperglycaemia is now well established [3, 8, 24, 25]. For some authors, a single measurement of hyperglycaemia is sufficient to constitute an episode, whereas for others it must last at least 10 min. Another criterion that has been suggested is that, to be classified as an episode, the duration of hyperglycaemia must represent at least 5% of the monitoring time. Nevertheless, the most widely accepted definition is that an episode occurs when there is a continuous record of hyperglycaemia for 30 min or more, without any normalization of blood glucose values during this time [3, 21, 24, 25]. In our study,  $74.6 \pm 5.48\%$  of the hyperglycaemic events were classed as episodes (45.25% had a duration exceeding 120 min). There are 19 infants who had hyperglycaemia lasting for more than 30 min and

only three who had shorter episodes. Therefore, the majority of occurrences of hyperglycaemia in premature newborns weighing <1,500 g are prolonged. In addition, hyperglycaemia was a repeated problem: there were nine patients who had more than one episode that was longer than 30 min. The highest concentration of episodes (41.7%) occurs during the first 48 h of monitoring, a figure similar to that reported in previous studies, although comparison is difficult due to variations in the definitions used for hyperglycaemia and its episodes [21, 24, 25]. In our case, the distribution of episodes varied slightly on the fourth day of life because one newborn underwent prolonged episodes of hyperglycaemia following sepsis, and ultimately died.

A comparison of blood glucose values according to capillary testing ( $98.8 \pm 24.06$  mg/dL) and the CGMS ( $95.14 \pm 22.75$  mg/dL) revealed good agreement between the two methods ( $r=0.9006$ ), with figures very similar to those reported previously, ranging from 0.87 to 0.94. We conclude, therefore, that CGMS is valid and accurate. Moreover, it enabled us to detect some cases of prolonged hyperglycaemia that were not revealed by standard capillary testing and that might result in the death of VLBW newborns [3, 22, 24]. Although the CGMS technology was developed in the context of blood glucose testing for diabetic patients, we show that this method is valid, reliable, accurate and safe for monitoring the condition of premature newborns weighing <1,500 g. No difficulties arose with this method during the study period [3, 8, 20, 23].

As observed in our multivariate analysis, lower gestational age is the main predictor of neonatal hyperglycaemia in preterm infants weighing <1,500 g. This explains why studies of preterm infants with a younger gestational age report a higher incidence of hyperglycaemia [3], whereas those of patients with a gestational age similar to that considered in our study ( $29.68 \pm 2.5$  weeks) report a similar incidence of hyperglycaemia [8]. This association is also observed with respect to the lower weight at birth [16], possibly because in more immature newborns the metabolic pathways and mechanisms responsible for homeostasis of blood glucose are correspondingly underdeveloped [1, 3, 4, 8, 25–27].

It is important to detect hyperglycaemia because this condition is associated with morbidity and mortality. It has been associated with a greater incidence of grade II/III NEC, ROP, PDA, growth restriction, sepsis and IVH, as well as prolonged hospital stay and a greater probability of death [14, 16–20, 28–31]. As shown in Table 2, we did not observe a statistically significant association between the presence of hyperglycaemia and NEC, ROP, IVH or PDA

( $p>10$ ). In our opinion, accurate estimation of such an association requires further study with a larger sample size [14, 17–19].

Although the relationship observed between sepsis and hyperglycaemia was not statistically significant ( $p=0.10$ ), it is important to note that patients with sepsis are 2.3 times more likely to present with hyperglycaemia and that this association has been reported in previous research [18]. In our case, moreover, the newborns receiving ionotropic drugs (used in the treatment of neonatal sepsis and other severe neonatal diseases) were 11 times more likely to present with hyperglycaemia. Furthermore, according to multivariate analysis, this factor is a predictor of hyperglycaemia, together with younger gestational age (both having a stronger effect than neonatal sepsis). Therefore, it may be the severity of the patient's situation rather than the side effect of the ionotropic drug that is really associated with hyperglycaemia.

A similar conclusion is suggested by the significant association observed between hyperglycaemia and death (Table 2; OR: 10.59,  $p=0.037$ ). Of the five patients who died, three presented with hyperglycaemia during the first 24 h of life. Our findings in this respect coincide with those observed by other authors, who have reported that the occurrence of hyperglycaemia in the first 24 h of life increases the risk of death by 6–27% [16–19]. Multivariate analysis leads us to conclude that a lower gestational age and the use of ionotropic drugs are predictors of hyperglycaemia; it is the presence of severe illness requiring the use of ionotropic drugs that makes hyperglycaemia both more likely and longer lasting, due to the important alterations in the homeostasis of blood glucose in newborns weighing <1,500 g. Moreover, the lower the gestational age of the newborn, the more frequent is the presence of these alterations.

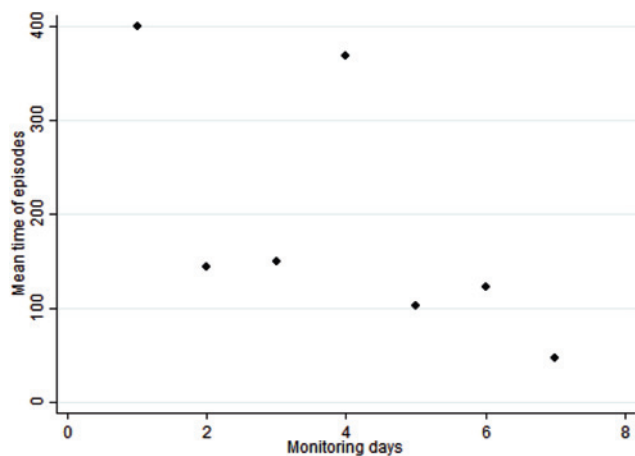
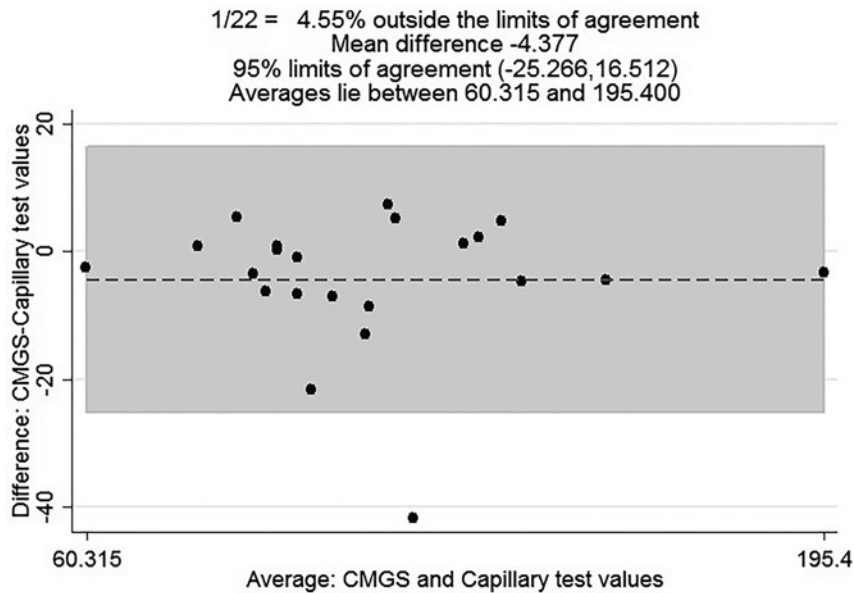


Figure 2: Duration of hyperglycaemia episodes (>30 min).



**Figure 3:** Bland–Altman graph. Differences in glucose levels between capillary testing and CGMS.

This study presents certain limitations. In particular, analysis of a larger sample size is needed to determine whether there is an association between hyperglycaemia and neonatal morbidity (due to complications such as NEC, ROP or IVH). Moreover, in many cases the CGMS sensor was not inserted during the first 12 h of life and therefore we had little information about the episodes and distribution of hyperglycaemia during this period immediately after birth (Figures 2 and 3).

## Conclusions

Hyperglycaemia is a common disorder in VLBW infants, with lower gestational age and the need for treatment with ionotropic drugs being the main determinants of hyperglycaemia in preterm infants weighing <1,500 g. The CGMS detected a high incidence and duration of hyperglycaemia in VLBW infants, especially during the first 48 h of life. Furthermore, 20.6% of the hyperglycaemia events identified by the CGMS were not detected in routine capillary testing of blood glucose levels. What is already known is that the CGMS is a valid, reliable, accurate and safe means of detecting hyperglycaemia. Therefore, the CGMS could be useful in clinical practice for improving glycaemic control in these patients.

**Acknowledgments:** The authors wish to acknowledge the assistance of the people who made this study possible: patients, parents, the University Hospital Torrecardenas and sanitary personnel. The efforts of everyone made it possible to improve our knowledge on hyperglycaemia in

VLBW infants. We are also grateful to the parents or tutors of the patients who gave us written informed consent. The study protocol was approved by the institute's committee on human research. All authors read and approved the final manuscript and there are no competing financial interests.

**Research funding:** None declared.

**Author contributions:** All authors have accepted responsibility for the entire content of this manuscript and approved its submission.

**Competing interests:** Authors state no conflict of interest.

**Informed consent:** Informed consent was obtained from all individuals included in this study.

**Ethical approval:** The study was approved by the corresponding Ethical Research Committee.

## References

- Decaro V. Hyperglycaemia in preterm neonates: what to know, what to do. *Early Hum Dev* 2011;87:519–522. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.01.005>.
- Yoo HS, Ahn SY, Lee MS, Han YM, Sung SI, Chang YS, Park WS. Permissive hyperglycemia in extremely low birth weight infants. *J Korean Med Sci* 2013;28:450–60. <https://doi.org/10.3346/jkms.2013.28.3.450>.
- Platas II, Llunch MT, Alminana NP, Palomo AM, Sanz MI, Vidal XK. Continuous glucose monitoring in infants of very low birth weight. *Neonatology* 2009;95:217–23. <https://doi.org/10.1159/000165980>.
- Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart A, Vanhole C, Palmer C, Ong K, et al. Prevalence and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants: cohort analyses of the NIRTURE study. *J Pediatr* 2010;157:715–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.04.032>.

5. Adamkin D. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011;127:575–9. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3851>.
6. Adamkin DH. Metabolic screening and postnatal glucose homeostasis in the newborn. *Pediatr Clin N Am* 2015;62:385–409. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.11.004>.
7. Mitanchec D. Glucose regulation in preterm newborn infants. *Horm Res* 2007;68:265–71. <https://doi.org/10.1159/000104174>.
8. Pertierra-Cortada A, Ramón-Krauel M, Iriondo-Sanz M, Iglesias-Plata I. Instability of glucose values in very preterm babies at term postmenstrual age. *J Pediatr* 2014;165:1146–53. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.08.029>.
9. Nicolaeva GV, Sidorenko EI, Iosifovna AL. Influence of the blood glucose level on the development of retinopathy of prematurity in extremely premature children. *Arq. Bras Oftalmol.* 2015;78:232–5. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20150060>.
10. Auerbach A, Eventon- Friedman S, Arad L, Peleg O, Bdolah-Abram T, Bar-Oz B, 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;163:388–93. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.01.051>.
11. Kao L, Morris B, Lally K, Stewart C, Huseby V, Kennedy. Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2006;26:730–6. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211593>.
12. Ahmadpour-Kacho M, Motlagh A, Rasoulinejad S, Jahangir T, Bijani A, Zahed P. Correlation between hyperglycemia and retinopathy of prematurity. *Pediatrics International* 2014;56:726–30. <https://doi.org/10.1111/ped.12371>.
13. Ramel SE, Long JD, Gray H, Durrwachter-Erno K, Demerath EW, Rao R. Neonatal hyperglycemia and diminished long-term growth in very low birth weight preterm infants. *J Perinatol* 2013;33:882–6. <https://doi.org/10.1038/jp.2013.77>.
14. Marquez-Gonzalez H, Muñoz-Ramírez M, Ramírez-García M, Pineda-Frutos M, Hernández-Ramírez C, Villa-Romero A, et al. La hiperglucemia como factor predictor de mortalidad en neonatos críticamente enfermos. *Rev Med Inst Mex SOC* 2014;52:S104-9.
15. Sabzehei MK, Afjed SA, Shakiba M, Alizadeh P, Shamshiri AR, Esmaili F. Hyperglycemia in VLBW infants; incidence, risk factors and outcome. *Arch Iran Med* 2014;17:429–34.
16. Van der L, Smits-Wintjens V, van Zwieten H, Walther F. Short and long term outcome of neonatal hyperglycemia in very preterm infants: a retrospective follow-up study. *BMC Pediatrics* 2010;10:52–59. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-10-52>.
17. Hays SP, Smith EO, Sunehag AL. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 2006;118:1811–8. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0628>.
18. Alexandrou G, Skiod B, Karlen J, Mesfin K, Tessma NM, Ulrika A, Vanpée M. Early hyperglycemia is a risk factor for death and white matter reduction in preterm infants *Pediatrics* 2010;125:e584–e591. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0449>.
19. Fendler W, Walenciak J, Mlynarski W, Piotrowski A. Higher glycemic variability in very low birth weight newborns is associated with greater early neonatal mortality. *J Matern Fetal Neonat Med* 2012;25:1122–6. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.01.011>.
20. Beardsall K, Ogilvy-Stuart A, Ahluwalia J, Thompson M, Dunger D. The continuous glucose monitoring sensor in neonatal intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005;90:F307-10. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.051979>.
21. Harris D, Battin M, Weston P, Harding J. Continuous glucose monitoring in newborn babies at risk of hypoglycemia. *J Pediatr* 2010;157:198–202. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.02.003>.
22. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart A, Vanhole C, Palmer C, van Weissenbruch M, et al. Early insulin therapy in very low birth weight infants. *N Engl J Med* 2008;359:1873–84. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.04.007>.
23. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, VanWeissenbruch M, Midgley P, et al. Validation of the continuous glucose monitoring sensor in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2013;98:F136–40. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-301661>.
24. McKinlay C, Chase J, Dickson J, Harris D, Alsweiler J, Harding J. Continuous glucose monitoring in neonates: a review. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology* 2017;3:18–27. <https://doi.org/10.1186/s40748-017-0055-z>.
25. Szymonska I, Jagla M, Starzec K, Hrciar K, Kwinta P. The incidence of hyperglycaemia in very low birth weight preterm newborns. Results of a continuous glucose monitoring study. *Dev PerMed* 2015;3:305–12. PMID: 26958694.
26. Farrag H, Nawrath L, Healey J, Dorcus E, Rapoza R, Oh W, Cowett R. Persistent glucose production and greater peripheral sensitivity to insulin in the neonate vs. the adult. *Am J Physiol* 1997;272:E86-93. <https://doi.org/10.2337/dc10-0819>.
27. Hofman P, Regan F, Jackson W. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med* 2004;351:2179–2186. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042275>.
28. Mohsen L, Abou-Alam M, El-Dib M, Labib Elsada, Aly H. A Diaw study on hyperglycemia and retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2014;34:453–7.
29. Chavez-Valdez R, McGowan J, Cannon E, Lehman CU. Contribution of early glycemic status in the development of severe retinopathy of prematurity in a cohort of ELBW infants. *J Perinatol* 2011;31:749–56. <https://doi.org/10.1038/jp.2011.19>.
30. Mohamed S, Murray JC, Dagle JM, Colaizy T. Hyperglycemia as a risk factor for the development of retinopathy of prematurity. *BMC Pediatr* 2013;13:78–83. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-78>.
31. Vanhaesebrouck S, Vanhole C, Theyskens C, Casteels I, Maleux J, Allegaert K, et al. Continuous glucose monitoring and retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2012;22:436–40. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000052>.