

La hiperglucemia es un factor de riesgo de muerte y morbilidad tempranas en los recién nacidos de extremo bajo peso al nacimiento

Stephane P. Hays, MD, E. O'Brian Smith, PhD, y Agneta L. Sunebag, MD, PhD

OBJETIVO: Es frecuente observar hiperglucemia en los neonatos de extremo bajo peso al nacimiento (EBPN) sometidos a alimentación parenteral. En los niños y los adultos críticamente enfermos, la hiperglucemia se asocia con un aumento de la mortalidad y la morbilidad. El objetivo de este estudio fue determinar, en los neonatos de EBPN, 1) la prevalencia de hiperglucemia; 2) si la hiperglucemia aumenta el riesgo de resultados adversos tempranos (muerte o HIV grado 3-4), o 3) si modifica la estancia hospitalaria de los supervivientes sin HIV.

MÉTODOS: Se revisaron las historias de todos (n = 93) los neonatos de EBPN ingresados en el Texas Children's Hospital, Houston, TX, durante 2001. La glucemia máxima diaria, la velocidad máxima de infusión de dopamina, el porcentaje de oxígeno inspirado y la concentración sanguínea media de sodio se promedió durante la primera semana de vida o antes de la muerte o el descubrimiento de una HIV grado 3-4. Entre los supervivientes sin HIV grave, la proporción de tiempo con glucemia > 150 mg/dl se calculó así: número de valores diarios mínimos de glucosa > 150 mg/dl/número de días con un valor de glucosa disponible durante los siete primeros días de vida. Los datos fueron analizados mediante regresión logística múltiple y modelos lineales generales.

RESULTADOS: Más del 50% de los neonatos tuvieron glucemias permanentemente > 150 mg/dl durante la primera semana. El resultado adverso temprano se asoció con la media de la glucemia máxima diaria mediante su interacción con la puntuación de CRIB y con la media del % máximo diario de oxígeno inspirado. La estancia hospitalaria se asoció con la proporción de tiempo con glucemia > 150 mg/dl mediante su interacción con el peso al nacimiento y con la media del % máximo diario de oxígeno inspirado.

CONCLUSIÓN: Estos datos confirman la gran prevalencia de hiperglucemia en los neonatos de EBPN sometidos a alimentación parenteral y demuestran que la glucemia elevada aumenta el riesgo de muerte y HIV grado 3-4 tempranas, así como la estancia hospitalaria de los supervivientes sin HIV, y sugieren que la prevención y el tratamiento de la hiperglucemia pueden mejorar la evolución de los neonatos EBPN.

La hiperglucemia se asocia con un aumento de la mortalidad y la morbilidad entre los adultos no diabéticos ingresados en las unidades de cuidados intensivos por infarto de miocardio¹, ictus², traumatismo³⁻⁴ y entre los adultos ingresados en el hospital⁵. Hace poco se han publicado hallazgos similares en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos pediátricos⁶⁻⁸. Además, un estudio de comparación histórica en la UCI⁹ y un ensayo aleatorizado controlado en la UCI quirúrgica¹⁰, realizado sobre adultos, demostraron un efecto beneficioso del tratamiento con insulina y el buen control de la glucemia sobre la mortalidad y la morbilidad. Varios de estos estudios indican que la hiperglucemia fue un factor independiente de riesgo de mortalidad y de morbilidad en los pacientes adultos y en los pediátricos^{4,6}. Además, Ertl et al¹¹ informaron de un aumento de la prevalencia de la retinopatía de la prematuridad en los neonatos de muy bajo peso al nacimiento hiperglucémicos (glucemia > 155 mg/dl).

Numerosos estudios han informado de una gran prevalencia de hiperglucemia en los neonatos de extremo bajo peso al nacimiento¹²⁻¹⁶ (EBPN), especialmente durante su primera semana de vida. La hiperglucemia está relacionada indirectamente con el peso al nacimiento (p. ej., Louik et al¹³ informaron de una prevalencia en los neonatos de peso al nacimiento < 1.000 g 18 veces mayor que en los > 2.000 g) y la edad gestacional, y directamente con la enfermedad (p. ej., septicemia), el tratamiento con corticoides y la infusión intravenosa de glucosa administrada a un ritmo superior a la tasa del metabolismo de la glucosa^{12,13,16-19} (~ 6 mg/kg/minuto). Es muy probable que la hiperglucemia de los pacientes muy enfermos sea consecuencia del estrés y, por ello, de mayores valores de las catecolaminas, que estimulan el metabolismo de la glucosa¹². En este sentido, los neona-

US Department of Agriculture/Agriculture Research Service Children's Nutrition Research Center, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, Estados Unidos.

Correspondencia: Agneta L. Sunebag, MD, PhD, USDA/ARS Children's Nutrition Research Center, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, 1100 Bates St, Houston, TX 77030, Estados Unidos.

Correo electrónico: asunebag@bcm.tmc.edu

tos muy prematuros no son distintos a los pacientes críticamente enfermos de mayor edad. Sin embargo, la intolerancia a la glucosa observada en neonatos prematuros por lo demás sanos que reciben infusión de glucosa a un ritmo superior a su metabolismo normal de la glucosa está relacionada específicamente con su inmadurez y podría ser consecuencia de una insuficiencia absoluta o relativa de insulina, la resistencia hepática y periférica a la insulina, la inadecuada capacidad de respuesta a la insulina, la glucosa, o ambas sustancias²⁰⁻²⁴ y la pequeña masa de tejido dependiente de insulina²⁵⁻²⁷ (principalmente músculo y grasa).

La hiperglucemia suele acompañarse de una pérdida urinaria de glucosa y una diuresis osmótica, con riesgo de deshidratación^{12,13,16,18,28}. Además, la hiperglucemia provoca hiperosmolaridad y cambios osmóticos, que aumentan el riesgo de sangrado cerebral²⁹. Sin embargo, los neonatos de EBPN (peso al nacimiento < 1.000 g) ya corren riesgo de sangrado cerebral, especialmente durante la primera semana de vida, como consecuencia de la inmadurez de los vasos sanguíneos de la matriz germinal y la falta del desarrollo completo de la autorregulación de la tensión arterial cerebral³⁰⁻³¹. Como el cerebro es el principal consumidor de la glucosa (abarca el 90% de la utilización de la glucosa) en el neonato, una gran hemorragia cerebral modificará el metabolismo cerebral y disminuirá su consumo de glucosa, provocando la hiperglucemia³². Así pues, el sangrado cerebral puede ser la causa o la consecuencia de la hiperglucemia.

Que sepamos, no hay publicaciones que aborden la relación entre la hiperglucemia y la mortalidad o la morbilidad neurológica en los neonatos de EBPN.

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre la glucemia y la aparición de una hemorragia intraventricular (HIV) grave (grado 3 o 4) y la mortalidad de los neonatos de EBPN durante la primera semana de vida, así como durante la estancia hospitalaria.

Nuestra hipótesis fue que la hiperglucemia durante la primera semana de vida: 1) tiene gran prevalencia en los neonatos de EBPN que reciben nutrición parenteral, 2) es un factor de riesgo de resultado adverso temprano³³ (muerte o HIV grado 3 o 4) a los 10 días de vida y 3) se asocia con un aumento de la estancia hospitalaria en los supervivientes sin HIV.

MÉTODOS

Este protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Baylor College of Medicine y los hospitales afiliados y por el Advisory Board del General Clinical Research Center del Texas Children's Hospital, Houston, TX. El Comité de Ética otorgó la dispensa de consentimiento para esta revisión retrospectiva de historias.

Población

Se revisaron las historias de todos los neonatos de EBPN (peso al nacimiento inferior a 1.000 g) ingresados en la unidad neonatal de nivel 3 del Texas Children's Hospital entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2001. Durante este período ingresaron 93 neonatos de EBPN. Fueron excluidos 11 de ellos, uno por cardiopatía congénita compleja (el neonato recibió un tratamiento hídrico distinto al de los demás y fue tratado con prostaciclina); cuatro por haber fallecido el primer día de vida; cuatro por aparición de HIV el primer día de vida y dos por falta de hojas de curso. Ninguno de los neonatos se sometió a intervención quirúrgica durante los siete primeros días de vida.

Recogida de datos

De las historias de los 82 neonatos restantes (PN 760 ± 158 g; EG $25,4 \pm 1,9$ semanas), tomamos las siguientes características demográficas: edad gestacional (mejor estimación obstétrica), peso al nacimiento, crecimiento intrauterino³⁴, exposición prenatal a corticoides y puntuación Clinical Risk Index for Babies³⁵ (CRIB). Registramos las glucemias mínima y máxima, la media de la concentración sanguínea de sodio, la máxima velocidad de infusión de dopamina y el máximo porcentaje de oxígeno inspirado diariamente durante los siete primeros días de vida. Las historias carecían de información sobre el método de medición de la glucemia utilizado. Sin embargo, por las rutinas de la unidad neonatal, podemos presumir que las mediciones fueron realizadas en el laboratorio central sobre sangre total y utilizando el método de la glucosa oxidasa.

Como señalamos con anterioridad, un gran sangrado cerebral (HIV grado 3 o 4 de Papile et al)³³ puede causar hiperglucemia. Por lo tanto, también revisamos los informes de ecografía. Esta exploración no se realizó a diario, por lo que el sangrado pudo suceder cualquier día antes de ella. Para fechar el sangrado se revisaron todos los valores de hematocrito entre el nacimiento y el día en que se observó una HIV grado 3 o 4. Una disminución de 10 o más puntos entre dos valores consecutivos distanciados menos de 24 horas se consideró indicación de que la HIV se produjo ese día, siempre que ningún otro episodio registrado en la historia pudiera explicar tal disminución. Para evaluar la validez del límite de 10 puntos, revisamos las historias de todos los neonatos con una disminución de hematocrito de 10 o más puntos sin historia de HIV grado 3 o 4. En todos ellos se encontró una explicación de la disminución (perforación intestinal con deposiciones sanguinolentas, hemorragia, dilución debida a la administración de un gran volumen de albúmina, extracción de un volumen de sangre inusualmente importante debida a la gravedad de la enfermedad).

Además, se anotó la duración de la estancia hospitalaria y la edad posmenstrual al alta (EPMA).

Definición de resultado

El episodio adverso temprano fue definido como la muerte o la aparición de HIV grado 3 o 4 antes de los 10 días de vida. Es bien conocido que el máximo riesgo de HIV corresponde a las 2 primeras semanas de vida. En nuestra cohorte no hubo HIV grado 3 o 4 después del día 10. El resultado no adverso fue definido como la supervivencia a los 10 días de vida sin HIV grado 3 o 4.

Cálculos

Se calculó la prevalencia de hiperglucemia diariamente durante la primera semana, y aplicando umbrales de 150, 200, 250, 300 y 500 mg/dl. En cada neonato calculamos la media de: 1) la glucemia máxima diaria, 2) el máximo ritmo diario de infusión de dopamina, 3) la máxima concentración diaria de oxígeno inspirado y 4) la máxima concentración sanguínea diaria de sodio durante los siete primeros días o antes de la muerte o la aparición de una HIV grado 3 o 4 (lo que sucediera primero).

El análisis del efecto de la glucosa sobre la estancia hospitalaria y la edad posmenstrual al alta utilizó la proporción del tiempo con glucosa superior a 150 mg/dl. Esta proporción correspondió al número diario de glucemias mínimas superiores a 150 mg/dl dividido por el número total de días en que se dispuso de un valor de glucosa durante los siete primeros días de vida. El setenta y siete por ciento (77%) de las HIV grado 3 o 4 se produjo durante los 1-3 primeros días de vida, lo que pudo provocar una hiperglucemia persistente (debida a las grandes áreas de tejido metabólicamente inactivo, que provocan una disminución de la captación de la glucosa) durante los restantes días de la primera semana (el período considerado en los cálculos de la proporción de tiempo). Por ello, para evitar posibles sesgos, la proporción de tiempo con glucemia > 150 mg/dl sólo se calculó en los neonatos que sobrevivieron hasta el alta sin HIV grado 3 o 4.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS 13.0 y Minitab 13.31.

Hays SP et al. La hiperglucemia es un factor de riesgo de muerte y morbilidad tempranas en los recién nacidos de extremo bajo peso al nacimiento

TABLA 1. Prevalencia (las cifras representan %) de neonatos con todos los valores de glucemia por encima del umbral (calculada con el mínimo valor diario)

| Umbral (mg/dl) | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | Día 6 | Día 7 |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 150 | 16 | 54 | 46 | 45 | 37 | 37 | 30 |
| 200 | 4 | 29 | 24 | 32 | 23 | 23 | 21 |
| 250 | 1 | 22 | 13 | 17 | 16 | 13 | 12 |
| 300 | 0 | 9 | 9 | 7 | 4 | 10 | 6 |
| 500 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |

TABLA 2. Prevalencia (las cifras representan %) de neonatos con al menos un valor por encima del umbral (calculada con el máximo valor diario)

| Umbral (mg/dl) | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | Día 6 | Día 7 |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 150 | 55 | 81 | 68 | 62 | 45 | 44 | 39 |
| 200 | 40 | 65 | 50 | 43 | 37 | 37 | 29 |
| 250 | 24 | 46 | 33 | 32 | 30 | 27 | 24 |
| 300 | 12 | 40 | 32 | 24 | 20 | 18 | 20 |
| 500 | 2 | 11 | 7 | 4 | 5 | 0 | 1 |

Para evaluar el riesgo de muerte o HIV grado 3 o 4 se utilizó el análisis de regresión logística múltiple, y para evaluar el efecto sobre la estancia hospitalaria y la edad posmenstrual al alta, el análisis de regresión lineal múltiple. En primer lugar se realizó un análisis univariado, utilizando $p < 0,2$ para seleccionar el subgrupo de variables a controlar. Luego se introdujeron estas variables en un análisis de regresión múltiple. Como el principal centro de atención de este estudio fue el papel de la glucosa como factor de riesgo de resultado adverso, estudiamos las interacciones entre la glucosa y las demás variables. Se utilizó un abordaje de eliminación retrógrada manual para eliminar las interacciones no significativas. La relevancia clínica de la interacción significativa respecto al resultado adverso temprano se evaluó mediante tablas de 2 por 2. El límite de las variables implicadas en la interacción con la glucosa fue definido como el valor que mejor predijo un resultado adverso temprano utilizando una curva ROC. No hay razón para creer que los vulnerables neonatos de EBPN tolerarán mayores glucemias que los niños de mayor edad y que los adultos. Por lo tanto, el límite de la glucosa se fijó a 150 mg/dl, por ser el valor habitualmente utilizado en los niños de mayor edad y en los adultos. Los valores límites de los resultados continuos (“duración de la estancia” y

“edad posmenstrual al alta”) correspondieron a la mediana de cada variable incluida en el término de interacción.

RESULTADOS

Prevalencia de hiperglucemia

Se dispuso de mediciones de la glucemia en 80/82 neonatos los días 1 y 2; 70/82 el día 3; 63/82 el día 4; 58/82 el día 5; 52/82 el día 6 y 44/82 el día 7. Para evitar la sobrevaloración de la prevalencia de hiperglucemia supusimos que en los neonatos sin valores de glucemia se había interrumpido la determinación por ser inferiores a 150 mg/dl. Con estos cálculos conservadores, la prevalencia de hiperglucemia entre el 2.º y el 7.º día de vida fue del 32% con un umbral de 250 mg/dl y del 57% con un umbral de 150 mg/dl. El cuarenta y dos por ciento (42%) de los neonatos de EBPN mostró glucemias permanentemente superiores a 150 mg/dl entre el 2.º y el 7.º día de vida (sin valores inferiores a 150 mg/dl durante este período), mientras que en el 25% y el 16% de los neonatos la glucemia fue permanentemente superior a 200 y 250 mg/dl, respectivamente (tabla 1).

Repercusión sobre el resultado adverso temprano

Según los resultados del análisis de regresión logística univariado (tabla 2) se introdujeron las siguientes variables en el análisis multivariado: media de la glucemia máxima diaria, edad gestacional, peso al nacimiento, sexo, puntuación de CRIB, exposición prenatal a corticoides, media del ritmo máximo diario de infusión de dopamina, media del porcentaje máximo diario de oxígeno inspirado e interacción entre la media de la glucemia máxima diaria y cada una de estas variables. Las interacciones entre la media de la glucemia máxima diaria y la puntuación de CRIB, y entre la media de la glucemia máxima diaria y la media del porcentaje máximo diario de oxígeno inspirado, siguieron siendo significativas en el modelo multivariado (tabla 3).

Para ilustrar las interacciones se utilizaron análisis ROC para definir el umbral de la variable implicada en la interacción con la glucosa. Estos umbrales fueron del

TABLA 3. Características del resultado temprano, adverso y no adverso, y regresión logística del resultado adverso temprano

| Variables | Resultado adverso temprano (n = 22) | Resultado no adverso (n = 60) | Univariado | | Multivariado |
|-----------------------|-------------------------------------|-------------------------------|------------|---------|--------------|
| | | | OR | p | p |
| AvHg1c, mg/dl | 317 (135-573) | 207 (80-399) | 1,012 | < 0,001 | 0,968 |
| EG, semanas | 24 (23-28) | 25 (22-32) | 0,738 | 0,06 | 0,582 |
| PN, gramos | 670 (562-986) | 789 (437-1.000) | 0,998 | 0,169 | 0,383 |
| PEG | 0 (0) | 7 (12) | NA | NA | |
| Sexo femenino | 6 (27) | 30 (50) | 0,375 | 0,071 | 0,259 |
| Puntuación CRIB | 11 (2-20) | 8 (1-19) | 1,223 | 0,002 | 0,048 |
| Corticoides | 5 (23) | 31 (52) | 0,276 | 0,024 | 0,052 |
| AvHOxígeno | 83 (35-100) | 40 (23-91) | 1,081 | < 0,001 | 0,007 |
| AvHDopa, µg/kg-minuto | 13 (5-20) | 7 (0-20) | 0,842 | 0,001 | 0,626 |
| AvNa, mM | 142 (134-174) | 141 (133-163) | 0,997 | 0,910 | |
| Interacciones | | | | | |
| AvHg1c por AvHOxígeno | | | NA | NA | 0,013 |
| AvHg1c por CRIB | | | NA | NA | 0,035 |

AvHDopa: media del ritmo máximo diario de infusión de dopamina, µg/kg-minuto; AvHg1c: media de la glucemia máxima diaria, mg/dl; AvHOxígeno: media del porcentaje máximo diario de oxígeno inspirado, %; AvNa: media de la concentración sanguínea de sodio diaria, mM/l; CRIB: puntuación Clinical Risk Index for Babies; EG: edad gestacional, semanas; NA: no aplicable; OR: odds ratio; PEG: pequeño para la edad gestacional; PN: peso al nacimiento, gramos. Las características se presentan como median (límites) en las variables continuas, y como número de pacientes (%) en las variables categóricas.

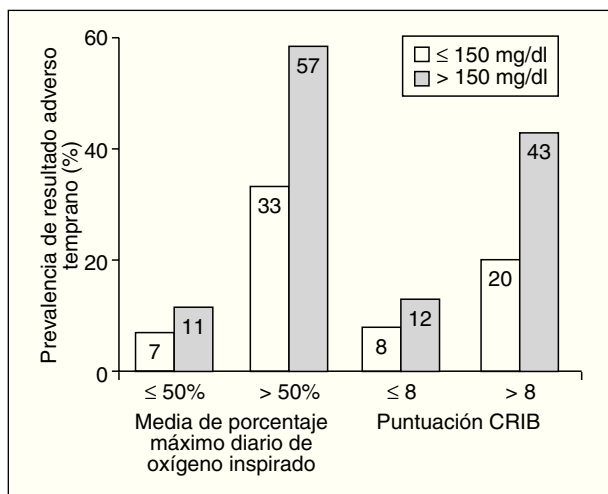


Fig. 1. Efectos de la media del porcentaje máximo diario de oxígeno inspirado y la puntuación CRIB sobre el resultado adverso temprano cuando la media de la glucemia máxima diaria fue inferior y superior a 150 mg/dl, respectivamente. CRIB: Clinical Risk Index for Babies.

50% para la media del porcentaje máximo diario de oxígeno inspirado y de 8 para la puntuación CRIB. El límite de la media de la glucemia máxima diaria se fijó en 150 mg/dl, por ser el valor habitualmente utilizado para definir la hiperglucemia en los niños de mayor edad y en los adultos. Con este umbral de glucosa, la sensibilidad y la especificidad de la predicción de un resultado adverso temprano fueron del 91% y 25%, respectivamente. Cuando el porcentaje máximo diario de oxígeno inspirado fue > 50%, el riesgo de resultado adverso fue del 57% si la glucemia era superior a 150 mg/dl, comparado con el 33% cuando la media de la glucemia máxima diaria fue inferior a 150 mg/dl (fig. 1). Cuando el oxígeno inspirado fue inferior al 50%, el riesgo de resultado adverso fue del 11% o del 7%, según la glucemia fuera superior o inferior a 150 mg/dl, respectivamente

(fig. 1). Cuando la puntuación de CRIB fue > 8, el riesgo de resultado adverso fue del 43% si la glucemia era superior a 150 mg/dl, comparado con el 20% si la glucemia era inferior a 150 mg/dl (fig. 1). Cuando la puntuación de CRIB fue inferior a 8, el riesgo de resultado adverso fue del 12% o del 8%, según la glucemia fuera superior o inferior a 150 mg/dl, respectivamente (fig. 1).

Factores que alteran la "duración de la estancia" en los supervivientes sin HIV

Cuarenta y ocho neonatos de EBPN (785 ± 163 g, $25,8 \pm 2,0$ semanas) sobrevivieron hasta el alta sin HIV grado 3 o 4. Tras el control respecto a las variables significativas en el análisis univariado de los posibles factores modificadores de la duración de la estancia, las interacciones entre la proporción de tiempo con glucemia > 150 mg/dl y la media del porcentaje máximo diario de oxígeno inspirado; y entre la proporción de tiempo con glucemia > 150 mg/dl y el peso al nacimiento mostraron una significativa correlación con la duración de la estancia, mientras que la media de la glucemia máxima diaria dejó de afectar significativamente a la duración de la estancia (tabla 4).

Además, tras controlar respecto a las variables significativas en el análisis univariado de la edad posmenstrual al alta (EPMA), la interacción entre la proporción de tiempo con glucosa superior a 150 mg/dl y la media del porcentaje máximo diario de oxígeno inspirado también mostró una significativa correlación con la edad posmenstrual al alta. Sin embargo, la correlación entre la media de la glucemia máxima diaria, por sí misma o mediante cualquier interacción, y la edad posmenstrual al alta dejó de ser significativa (tabla 5).

Para analizar más detenidamente el efecto global de la proporción de tiempo con glucemia > 150 mg/dl sobre la estancia y la EPMA en relación con el porcentaje máximo diario de oxígeno inspirado y el peso al nacimiento, respectivamente, construimos tabla 2 por 2 utilizando la mediana de la proporción de tiempo con glucemia > 150 mg/dl (= 0,33), la mediana del promedio de oxígeno inspirado máximo (= 40%) y la mediana de peso al

TABLA 4. Regresión lineal de la DEH

| Variables | Univariado | | Multivariado | | | |
|-------------------------|------------|-------|--------------|-------|--------------|---------|
| | B | p | Con AvHglc | | Con TR > 150 | |
| | | | B | p | B | p |
| AvHglc | 0,374 | 0,012 | 0,253 | 0,155 | NA | NA |
| TR > 150 | 114 | 0,003 | NA | NA | -1,038 | 0,002 |
| EG | -10,1 | 0,073 | -5,140 | 0,451 | -13,76 | 0,002 |
| PN | -0,095 | 0,166 | 0,057 | 0,518 | -0,162 | 0,079 |
| Puntuación CRIB | 2,529 | 0,345 | | | | |
| Corticoides prenatales | -15,71 | 0,481 | | | | |
| AvHOxígeno | 2,844 | 0,001 | 2,659 | 0,015 | -4,189 | 0,043 |
| AvHDopa | 3,464 | 0,110 | -2,037 | 0,438 | -1,235 | 0,580 |
| AvNa | 1,985 | 0,410 | | | | |
| Interacción | | | | | | |
| TR > 150 por PN | NA | NA | NA | NA | 0,686 | 0,009 |
| TR > 150 por AvHOxígeno | NA | NA | NA | NA | 13,68 | < 0,001 |

AvHDopa: media del ritmo máximo diario de infusión de dopamina, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$; AvHglc: media de la glucemia máxima diaria, mg/dl; AvHOxígeno: media del porcentaje máximo diario de oxígeno inspirado, %; AvNa: media de la concentración sanguínea de sodio diaria, mM/l; B: coeficiente de regresión lineal; CRIB: Clinical Risk Index for Babies; DEH: duración de la estancia hospitalaria, días; EG: edad gestacional, semanas; NA: no aplicable; PN: peso al nacimiento, gramos; TR > 150: proporción de tiempo con glucemia superior a 150 mg/dl, fracción.

TABLA 5. Regresión lineal de la edad EPMA

| Variables | Univariado | | Multivariado | | | |
|-------------------------------------|------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|
| | | | Con AvHg1c | | Con TR > 150 | |
| | B | p | B | p | B | p |
| AvHg1c | 0,042 | 0,044 | 0,02 | 0,362 | NA | NA |
| TR > 150 | 13,43 | 0,012 | NA | NA | -44,41 | 0,02 |
| EG | -0,408 | 0,604 | | | | |
| PN | -0,006 | 0,550 | | | | |
| Puntuación CRIB | 0,083 | 0,822 | | | | |
| Corticoides prenatales | -1,875 | 0,541 | | | | |
| AvHOxígeno | 0,341 | 0,005 | 0,287 | 0,032 | -0,365 | 0,130 |
| AvHDopa | 0,336 | 0,264 | | | | |
| AvNa | 0,098 | 0,767 | | | | |
| Interacción TR > 150 por AvHOxígeno | NA | NA | NA | NA | 1,345 | 0,004 |

AvHDopa: media del ritmo máximo diario de infusión de dopamina, µg/kg/minuto; AvHg1c: media de la glucemia máxima diaria, mg/dl; AvHOxígeno: media del porcentaje máximo diario de oxígeno inspirado, %; AvNa: media de la concentración sanguínea de sodio diaria, mM/l; B: coeficiente de regresión lineal; CRIB: Clinical Risk Index for Babies; EG: edad gestacional, semanas; EPMA: edad posmenstrual al alta, semanas; NA: no aplicable; PN: peso al nacimiento, gramos; TR > 150: proporción de tiempo con glucemia superior a 150 mg/dl, fracción.

nacimiento (= 800 g). En el grupo de supervivientes hasta el alta, estos análisis mostraron un gran efecto de la proporción de tiempo con glucemia > 150 mg/dl cuando el promedio diario del porcentaje de oxígeno inspirado es superior al 40% (182 frente a 119 días, es decir, una diferencia de 63 días) (fig. 2), mientras que no tuvo efecto cuando la media del porcentaje máximo diario de oxígeno inspirado fue inferior al 40%. Respecto al peso al nacimiento, la proporción de tiempo con glucosa > 150 mg/dl afectó a la duración de la estancia con independencia del peso al nacimiento, aunque el efecto fue mayor cuando el peso al nacimiento fue < 800 g (131 frente a 90 días, diferencia de 41 días), comparado con > 800 g (157 frente a 134 días, diferencia de 23 días) (fig. 2). El efecto de la proporción de tiempo con glucosa > 150 mg/dl sobre la EPMA sólo tuvo lugar cuando la media del porcentaje máximo diario de oxígeno inspirado fue > 40% (fig. 3).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados confirman la gran prevalencia, publicada con anterioridad¹²⁻¹⁶, de hiperglucemia en los neonatos de EBPB sometidos a alimentación parenteral. Entre los 2 y 7 días de vida, casi el 60% de nuestros neonatos tuvo glucemias superiores a 150 mg/dl, y -30% superior a 250 mg/dl, y en -50% de los neonatos las glucemias fueron persistentemente superiores a 150 mg/dl durante este período. Además, ya durante el primer día de vida, el 25% de nuestra cohorte tuvo al menos un valor superior a 250 mg/dl, y el 50% al menos un valor superior a 150 mg/dl. En los neonatos de EBPB, la incapacidad de equiparar la eliminación de glucosa al flujo suele desembocar en hiperglucemia cuando el ritmo de infusión de glucosa supera el metabolismo normal neonatal de glucosa³⁶⁻⁴² de ~6 mg/kg minuto. En nuestro estudio, el ritmo de infusión de glucosa fue de 6,0 ± 1,2 mg/kg-minuto el primer día de vida, y luego aumentó de forma gradual hasta promediar 9,8 ± 2,0 mg/kg minuto el 7.º día de vida. Pese a no ser extremadamente altos, estos ritmos de infusión superaron el metabolismo normal neonatal de la glucosa tras el primer día de vida, lo que pudo contribuir, al menos en parte, a la gran prevalencia observada de hiperglucemia.

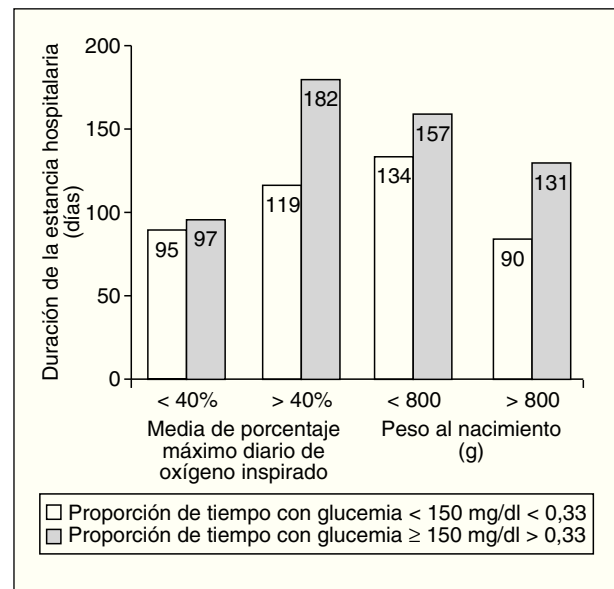


Fig. 2. Efectos de la media del porcentaje máximo diario de oxígeno inspirado y el peso al nacimiento sobre la duración de la estancia hospitalaria cuando la proporción de tiempo con glucemia superior a 150 mg/dl fue inferior y superior, respectivamente, al valor de la mediana, 0,33.

Aunque no hay razones para creer que los vulnerables neonatos de EBPB toleren la glucemia elevada mejor que los niños de mayor edad y los adultos, no hay acuerdo sobre el umbral de glucemia que define la hiperglucemia en los neonatos pretérmino⁴³, principalmente a causa de la falta de datos del impacto de la glucemia sobre el resultado a corto y largo plazo de esta población. Por ello, este estudio retrospectivo fue realizado para explorar las posibles asociaciones entre la glucemia y el resultado adverso temprano, definido por una HIV grado 3 o 4 o la muerte, mediante el análisis de regresión logística utilizando la glucemia como variable continua. Demostramos que la glucemia, en interacción con la puntuación CRIB y con la media del porcentaje máximo

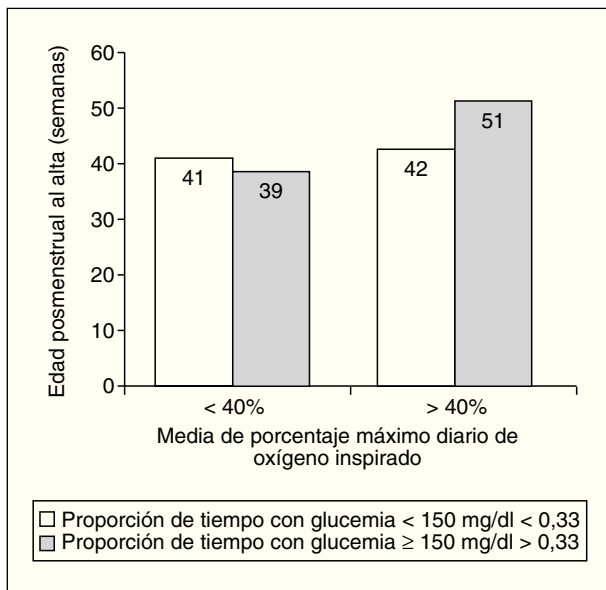


Fig. 3. Efectos de la media del porcentaje máximo diario de oxígeno inspirado sobre la edad posmenstrual al alta cuando la proporción de tiempo con glucemia superior a 150 mg/dl fue inferior y superior, respectivamente, al valor de la mediana, 0,33.

diario de oxígeno inspirado, respectivamente, ejerce un significativo impacto sobre el resultado adverso temprano en los neonatos de EBP. El pronóstico de los neonatos de EBP con una media diaria de la glucemia superior a 150 mg/dl fue peor, independientemente de las necesidades de oxígeno y de la puntuación de CRIB (tabla 3), lo que indica que la glucemia es un importante factor que modifica el resultado de los neonatos de EBP y subraya la importancia de las estrategias de prevención y tratamiento dirigidas a la normoglucemia.

Dado que no hay razón para creer que los neonatos de EBP toleren mejor la glucemia elevada que los niños de mayor edad y los adultos, en quienes la hiperglucemia suele definirse como una glucemia superior a 150 mg/dl, parece adecuado utilizar también este límite en el período neonatal. La prevalencia de glucemias superiores a 150 mg/dl, basada en el valor mínimo o máximo diario, fue elevada en nuestra cohorte. Dada la gran probabilidad de que las glucemias sostenidas superiores a este valor sean más nocivas para el resultado que la glucemia ocasional superior a 150 mg/dl, decidimos utilizar una proporción de tiempo con glucemia superior a 150 mg/dl, calculada como el número de días con un valor mínimo de glucemia superior a 150 mg/dl dividido por el número de días de la primera semana en que se determinó la glucemia. Este parámetro fue utilizado en el análisis del impacto de la glucemia sobre la duración de la estancia hospitalaria y la edad posmenstrual al alta en los neonatos supervivientes sin HIV grave (grado 3 o 4). La proporción de tiempo con glucemia superior a 150 mg/dl ejerció un significativo impacto sobre la duración de la estancia y la edad posmenstrual al alta mediante la interacción con la media del porcentaje máximo diario de oxígeno inspirado y el peso al nacimiento, respectivamente

(fig. 2). Una proporción de tiempo superior a 0,33 (la mediana utilizada como umbral en el análisis) aumentó la duración de la estancia y la edad posmenstrual al alta de forma independiente al peso al nacimiento y a las necesidades de oxígeno, pero el efecto fue mayor en los neonatos de menos peso y en los que mostraron las mayores necesidades de oxígeno (fig. 3).

No obstante, la media de la glucemia máxima dejó de ser un determinante significativo de la duración de la estancia o de la edad posmenstrual al alta tras controlar respecto a otros factores, lo que indica que los períodos prolongados con glucemias superiores a 150 mg/dl ejercen mayor impacto sobre estos parámetros que un valor aislado de glucemia muy elevado.

Aunque este estudio carece de la potencia de un ensayo aleatorizado, nuestro resultado apunta a que una glucemia de 150 mg/dl podría constituir un umbral de intervención adecuado para utilizar en la definición de las estrategias nutricionales y terapéuticas para mejorar el resultado temprano y disminuir la duración de la estancia hospitalaria.

No evaluamos el riesgo de resultado adverso asociado con ser pequeño para la edad gestacional (PEG) porque todos los neonatos PEG sobrevivieron sin HIV grave hasta el día 10 de vida.

Sabemos que la puntuación CRIB, principalmente un indicador del riesgo de mortalidad, no está validado para los neonatos de EBP, pero no existe otra puntuación de riesgo válida para los neonatos de EBP que pueda aplicarse fácilmente en un estudio retrospectivo. Destaca que la puntuación CRIB de los neonatos del grupo 1 (con HIV grado 3-4 o muerte temprana) fue significativamente mayor que la de los neonatos del grupo 2. Como era de esperar, la puntuación CRIB no predijo significativamente la duración de la estancia hospitalaria ni la edad posmenstrual al alta, mientras que el porcentaje de oxígeno inspirado y la proporción de tiempo con glucosa superior a 150 mg/dl ejercieron un impacto importante sobre la duración de la estancia hospitalaria y la edad posmenstrual al alta, aunque los análisis sólo incluyeron los valores de la primera semana de vida. Respecto al porcentaje de oxígeno inspirado, suponemos que su impacto sobre la duración de la estancia hospitalaria estuvo relacionado con la displasia broncopulmonar, ya que los neonatos con HIV grave y un recién nacido con malformación cardíaca compleja fueron excluidos de los análisis.

CONCLUSIONES

La hiperglucemia es muy frecuente en los neonatos de EBP sometidos a alimentación parenteral. Demostramos que la glucemia ejerce una influencia significativa tanto sobre la muerte temprana como sobre la aparición de HIV grave. Además, cuanto más prolongados sean los períodos de glucemia superior a 150 mg/dl de un neonato de EBP durante la primera semana de vida, mayor será la estancia hospitalaria y la edad posmenstrual al alta. Es conocido que la incidencia de DBP aumenta conforme disminuye el peso al nacimiento y que el escaso ritmo de crecimiento y las necesidades de oxígeno aumentan la duración de la estancia hospitalaria. Demostramos que la proporción de tiempo con glucosa > 150 mg/dl amplifica los efectos del peso al nacimiento sobre la

duración de la estancia hospitalaria. Suponemos que la hiperglucemia prolongada podría ejercer un efecto nocivo sobre el tejido pulmonar, quizá mediante la inducción de hiperosmolaridad o desencadenando un estrés oxidativo. Nuestros resultados contribuyen al creciente conjunto de datos que demuestran el nocivo impacto de la glucemia elevada sobre el resultado no sólo de los pacientes pediátricos, adultos o ancianos críticamente enfermos, sino también sobre los neonatos de EBP. Es necesario abordar los posibles beneficios de las estrategias nutricionales y del tratamiento con insulina en el control de la glucemia de los neonatos de EBP.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por NIH 5-RO1-HD37957; USDA Cooperative Agreement #58-6250-6-001 y NIH MO1-RR-001888. La investigación del Dr. Hays fue financiada, en parte, por becas de Blédina y de la Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale.

Los autores agradecen a Cindy Bryant, RN; Pamela Gordon, RN, y Geneva Shores, RN, su valiosa ayuda en la recuperación de las historias de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355:773-8.
2. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001;32:2426-32.
3. Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, Meredith JW, Chang MC. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma*. 2004;56:1058-62.
4. Bochicchio GV, Sung J, Joshi M, et al. Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma*. 2005;58:921-4.
5. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:978-82.
6. Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR, Roth CL, Helfaer MA, Nadkarni V. Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5:329-36.
7. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr*. 2005;14:30-4.
8. Branco RG, Garcia PCR, Piva JP, Casartelli CH, Seibel V, Tasker RC. Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:470-2.
9. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:992-1000.
10. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359-67.
11. Ertl T, Gyarmati J, Gaal V, Szabo I. Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Biol Neonate*. 2006;89:56-9.
12. Lilien LD, Rosenfield RL, Baccaro MM, Pildes RS. Hyperglycemia in stressed small premature neonates. *J Pediatr*. 1979;94:454-9.
13. Louik C, Mitchell AA, Epstein MF, Shapiro S. Risk factors for neonatal hyperglycemia associated with 10% dextrose infusion. *Am J Dis Child*. 1985;139:783-6.
14. Cowett AA, Farrag HM, Gelardi NL, Cowett RM. Hyperglycemia in the micropremie: evaluation of the metabolic disequilibrium during the neonatal period. *Prenat Neonatal Med*. 1997;2:360-5.
15. Wu S, Srinivasan G, Pildes RS, Patel MK. Plasma glucose values during first month of life in infants < 1000 gm. *Pediatr Res*. 1990;27:231A.
16. Dweck HS, Cassady G. Glucose intolerance in infants of very low birth weight, part I: incidence of hyperglycaemia in infants of birth weights 1,100 grams and less. *Pediatrics*. 1974;53:189-95.
17. Miranda LE, Dweck HS. Perinatal glucose homeostasis: the unique character of hyperglycemia and hypoglycemia in infants of very low birth weight. *Clin Perinatol*. 1977;4:351-65.
18. Pildes RS. Neonatal hyperglycemia. *J Pediatr*. 1986;109:905-7.
19. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, et al. Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants: National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med*. 2001;344:95-101.
20. Meetze W, Bowsher R, Compton J, Moorehead H. Hyperglycemia in extremely-low-birth-weight infants. *Biol Neonate*. 1998;74:214-21.
21. Grasso S, Distefano G, Messina A, Vigo R, Reitano G. Effect of glucose priming on insulin response in the premature infant. *Diabetes*. 1975;24:291-4.
22. Ktorza A, Bihoreau MT, Nurjhan N, Picon L, Girard J. Insulin and glucagon during the perinatal period: secretion and metabolic effects on the liver. *Biol Neonate*. 1985;48:204-20.
23. Reitano G, Grasso S, Distefano G. The serum insulin and growth hormone response to arginine and arginine with glucose in the premature infant. *J Clin Endocrinol Metab*. 1971;33:924-8.
24. Kalhan SC, Oliven A, King KC, Lucero C. Role of glucose in the regulation of endogenous glucose production in the human newborn. *Pediatr Res*. 1986;10:49-52.
25. Gruenewald P, Minh HN. Evaluation of body and organ weights in perinatal pathology, part I: normal standards derived from autopsies. *Am J Clin Pathol*. 1960;34:247-53.
26. Widdowson EM, Spray CM. Chemical development in utero. *Arch Dis Child*. 1951;26:205-14.
27. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth*. 1976;40:329-41.
28. Stonestreet BS, Rubin L, Pollak A, Cowett RM, Oh W. Renal functions of low birth weight infants with hyperglycemia and glucose produced by glucose infusion. *Pediatrics*. 1980;66:561-7.
29. Finberg L. Dangers to infants caused by changes in osmolal concentration. *J Pediatr*. 1967;40:1031-4.
30. Vohr B, Ment LR. Intraventricular hemorrhages in the preterm infant [revisión en *Early Hum Dev*. 1996;45:169]. *Early Hum Dev*. 1996;44:1-16.
31. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant: neuropathology, clinical aspects, pathogenesis, and prevention. *Clin Perinatol*. 1997;24:567-87.
32. Bier DM, Leake RD, Haymond MW, et al. Measurement of "true" glucose production rates in infancy and childhood with 6,6-dideuteroglucose. *Diabetes*. 1977;26:1016-23.
33. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H, Koops B. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92:529-34.
34. Fenton RF. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr*. 2003;3:13.
35. International Neonatal Network. The CRIB (Clinical Risk Index for Babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet*. 1993;342:193-8.
36. Sunehag A, Ewald U, Larsson A, Gustafsson J. Glucose production rate in extremely immature neonates (< 28 w) studied by use of deuterated glucose. *Pediatr Res*. 1993;33:97-100.
37. Tyralla EE, Chen X, Boden G. Glucose metabolism in the infant weighing less than 1100 grams. *J Pediatr*. 1994;125:283-7.
38. Sunehag A, Ewald U, Gustafsson J. Extremely preterm infants (< 28 weeks) are capable of gluconeogenesis from

- glycerol on their first day of life. *Pediatr Res.* 1996;40:553-7.
39. Cowett RM, Oh W, Schwartz R. Persistent glucose production during glucose infusion in the neonate. *J Clin Invest.* 1983;71:467-75.
 40. Sunehag A, Gustafsson J, Ewald U. Very immature infants (≤ 30 weeks) respond to glucose infusion with incomplete suppression of glucose production. *Pediatr Res.* 1994;36:550-7.
 41. Farrag HM, Nawrath LM, Healey JE, et al. Persistent glucose production and greater peripheral sensitivity to insulin in the neonate vs. the adult. *Am J Physiol.* 1997;272:E86-93.
 42. Cowett RM, Oh W, Pollak A, Schwartz R, Stonestreet BS. Glucose disposal of low birth weight infants: steady state hyperglycemia produced by constant intravenous glucose infusion. *Pediatrics.* 1979;63:389-96.
 43. Hey E. Hyperglycaemia and the very preterm baby. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10:377-8.