

HIPOGLICEMIA NEONATAL

Dra. Constanza Ramírez R.

Introducción.

La hipoglicemia sigue siendo un problema clínico en el que persisten las controversias sobre la definición, importancia clínica y el manejo clínico más óptimo. Cuando la hipoglicemia es prolongada o recurrente, puede originar alteraciones sistémicas agudas y secuelas neurológicas, por lo cual el manejo de los niveles de glucosa en los primeros días posnatales es de considerable interés como parte de los cuidados del recién nacido. Es importante adelantarse a la aparición del problema y debe evaluarse a todos los recién nacidos con riesgo de desarrollarla, es fácil de detectar y tratar y puede ocurrir en recién nacidos sin sintomatología clínica aparente.

La hipoglicemia clínicamente significativa refleja un desbalance entre el suministro y la utilización de glucosa y combustibles alternativos, pudiendo ser el resultado de variadas alteraciones en los mecanismos reguladores. La hipoglicemia transitoria en las primeras horas de vida es un hecho común a la mayoría de los RN. En RNT sanos, incluso en aquellos que no han sido alimentados, es un fenómeno autolimitado sin manifestaciones clínicas, considerado parte de la adaptación a la vida postnatal, aumentando los niveles de glucosa de forma espontánea durante las primeras 24 horas de vida (incluso hasta por más tiempo).

La mayoría de los RN compensan esta hipoglicemia fisiológica con la producción endógena de combustibles mediante la gluconeogénesis, glicogenolisis y cetogénesis, proceso denominado contra-regulación. Esta adaptación metabólica normal puede fracasar en algunos RN, por un desbalance entre la producción de glucosa y su consumo periférico, tanto por falla en los mecanismos de control hormonal, insuficiente producción de cetonas, como por falta de aporte de sustratos, determinando así una hipoglicemia.

Definiciones.

Existe controversia en relación a la definición de hipoglicemia en RN, debido a la poca evidencia científica disponible en la literatura, sin poder determinarse aún el nivel específico de concentración de glucosa y la duración de la hipoglicemia que se relacionen con daño neurológico permanente o con los cuales aparecen signos clínicos. Por estas razones, la hipoglicemia neonatal no puede ser definida con un solo valor de glucosa aplicable a todas las situaciones clínicas y a todos los RN, ya que los valores normales son dependientes de varios factores tales como la EG, la adecuación, los antecedentes gestacionales y la condición clínica,

así como de la disponibilidad de fuentes de energía alternativas y de la respuesta metabólica adaptativa individual al momento de nacer.

Se pueden integrar 3 enfoques para definir un **rango seguro** de glicemia en un RN asintomático:

1. Rangos normativos: la recomendación surge de estudios de RN durante las primeras horas de vida, alimentados al pecho y/o fórmula y que consideran anormal un valor < percentil 5 que es de 25 mg/dL en la primera hora de vida, para ascender a 36 mg/dL a las 2-4 horas de vida.
2. Presencia de anomalías en el desarrollo neurológico: en RN de alto riesgo, la presencia de glicemias < 45 mg/dL durante varios días se asoció con anomalías del desarrollo a largo plazo, información que surge de trabajos controvertidos en su metodología y de la cual se origina la recomendación de mantener niveles de glucosa mayores a 45 mg/dL durante el período de adaptación fisiológica después de las 3 horas de vida.
3. Umbrales operacionales: concepto práctico desarrollado por Cornblath y cols, que considera una concentración de glucosa en la cual se debería considerar intervenir, basado en la evidencia disponible en la literatura, menor a 36 mg/dL en las primeras 12 horas de vida, siendo considerada una guía para la acción y no una definición. Se propone que la intervención debe lograr el objetivo terapéutico que considere un margen de seguridad mayor al umbral de intervención, cuyo valor sea mayor a 45 mg/dL durante el primer día y mayor a 50 mg/dL posteriormente, debiendo mantenerse una glicemia mayor a 60 mg/dL en pacientes con hipoglicemia sintomática recurrente o hipoglicemia asociada a hiperinsulinismo persistente.

Factores de riesgo.

Aquellos RN en riesgo de desarrollar hipoglicemia deben ser rutinariamente monitorizados independiente de la forma de alimentación que reciban y de su incremento ponderal. Estos RN obedecen a dos condiciones: excesiva utilización de glucosa (ej. hiperinsulinismo, asfisia perinatal, sepsis) o insuficiente síntesis o liberación de sustratos (ej. prematuros, RCIU)

Tabla 1: RN en riesgo de desarrollar hipoglicemia

- RCIU y/o Pequeños para la edad gestacional (peso nacimiento <p10)
- Grandes para la edad gestacional (peso nacimiento >p90) o aspecto macrosómico
- Todos los hijos de madres diabéticas
- Prematurez
- Alteraciones de termorregulación
- Poliglobulia
- Depresión y/o asfisia perinatal
- Eritroblastosis fetal
- Síndrome Beckwith-Wiedemann
- Defectos de línea media y/o sospecha de hipopituitarismo congénito

- Sospecha de infección connatal/Sepsis
- Distrés respiratorio
- Antecedentes o sospecha de errores innatos del metabolismo
- Drogas maternas (ej. tocolíticos, betabloqueantes, hipoglucemiantes, glucosa ev anteparto)
- Hipoalimentación

Pesquisa y monitorización neonatal.

Se debe realizar pesquisa de hipoglicemia a todos los RN con factores de riesgo descritos, manteniendo la monitorización de los niveles de glucosa por un tiempo dependiente de la condición asociada, debiendo suspenderse luego de dos mediciones preprandiales satisfactorias.

- Considerando el descenso fisiológico de la glicemia, que tiene su nadir en la primera hora de vida, y el ascenso posterior, la toma de muestra debería realizarse entre 2 a 3 horas de vida, pudiendo ser más precoz en RN hijos de madres diabéticas.
- En RN hijos de madres diabéticas o GEG que pueden presentar hiperinsulinismo transitorio, se recomienda continuar con controles hasta al menos 12 horas de vida, pudiendo detenerse luego de este tiempo en caso de valores de glucosa adecuados (mayor a 45 mg/dL).
- En RN con RCIU, PEG o prematuros, se recomienda mantener el control de la glucosa preprandial 2 veces al día por al menos 36-48 horas, momento en que se estabiliza el aporte de sustratos dado por la lactancia materna.

Manifestaciones Clínicas.

Signos clínicos no específicos comunes a variadas condiciones patológicas, debiendo el RN ser evaluado de forma completa y exhaustiva, para descartar otras situaciones que requieran mayor estudio y manejo oportuno.

Tabla 2 : Manifestaciones clínicas sugerentes de hipoglicemia

- Irritabilidad, temblores, nerviosismo
- Reflejo de Moro exagerado
- Llanto agudo
- Convulsiones o mioclonías
- Letargia, apatía, hipotonía
- Coma
- Cianosis
- Apnea o respiración irregular
- Taquipnea
- Hipotermia o inestabilidad térmica
- Inestabilidad vasomotora
- Succión débil o rechazo alimentario

Diagnóstico.

Si bien las tiras reactivas utilizadas para el control de la glicemia son un método rápido y de bajo costo, tienen como desventaja el ser poco predictibles de los valores reales de glicemia, mientras más bajo sea el rango de sus resultados, ya que utilizan sangre completa (glucosa se diluye con el plasma y presenta valores 10-15% más bajos que la glicemia verdadera). Por lo tanto, cada vez que se sospeche hipoglicemia, es necesario confirmar el valor anormal con glicemia plasmática de laboratorio, y su transporte y procesamiento debe ser rápido (antes de 30 min) debido a que los eritrocitos metabolizan la glucosa arrojando un resultado más bajo de lo real (una vez centrifugada la sangre, el valor de glicemia disminuye 15-20 mg/dL por cada hora que se retrasa en ser procesada), debiendo el tubo contener un inhibidor de la glicólisis como fluoruro.

Prevención y manejo.

Cualquier aproximación al manejo debe contemplar el estado metabólico y fisiológico del RN, y no debe de forma innecesaria separar a la madre de su hijo ni interrumpir la lactancia materna. Sin embargo, debido a que un episodio de hipoglicemia severo, prolongado o sintomático puede ocasionar injuria neurológica, se debe intervenir en forma inmediata en cualquier RN con hipoglicemia (o sospecha de ella) que presente manifestaciones clínicas.

1. Medidas generales:

- Los RNT sanos y eutróficos deben ser alimentados con leche materna durante los primeros 30 a 60 minutos de vida y continuar con pecho materno a libre demanda (APEGO SEGURO)
- RN con factores de riesgo de desarrollar hipoglicemia, deben ser alimentados de forma precoz y efectiva en la primera hora de vida, y monitorizar la glicemia a las 2-3 horas de vida.
- El establecimiento de lactancia materna exitosa se favorece con el apego y el contacto piel con piel, inmediatamente después del nacimiento por al menos la primera hora de vida, favoreciendo la termorregulación adecuada del RN y reduciendo el gasto energético al mismo tiempo que estimula la succión y la producción de leche.
- Las alimentaciones con pecho materno deben ser frecuentes y al menos 10 a 12 veces al día en los primeros días de vida, es decir cada 2 o 3 horas.
- La suplementación rutinaria con fórmulas en RNT sanos es innecesaria e interfiere con el establecimiento de la lactancia materna y los mecanismos compensatorios normales.
- Se debe realizar screening y monitorización de la glicemia en todos los RN en riesgo de desarrollar hipoglicemia
- En pacientes que se encuentren en régimen cero, se les debe asegurar un aporte de glucosa endovenoso de al menos 4-6 mg/kg/min

2. Hipoglicemia asintomática.

- RN de riesgo asintomáticos con glicemias mayores a 36 mg/dL son considerados normales y enviados con su madre para alimentación al pecho, debiendo controlarse glicemia preprandial antes de la próxima alimentación, considerando una cifra > 45 mg/dL como meta de seguridad adecuada.

- RN de riesgo asintomáticos con glicemias menores de 36 mg/dL y mayores de 30 mg/dL deben ser alimentados al pecho y/o recibir aporte oral de fórmula 10 ml/kg y repetir el control 1 hora después.
 - Si el valor de control es menor a 36 mg/dL considerar hospitalización e inicio de infusión endovenosa de SG con CG 4-6 mg/kg/min, manteniendo la lactancia materna
 - Si el valor de control es mayor a 36 mg/dL pero menor de 45 mg/dL considerar segundo intento con aporte oral, pero si mantiene valores menores de 45 mg/dL, hospitalizar e iniciar infusión de glucosa endovenosa
 - Si el valor de control es mayor a 45 mg/dL, mantener con su madre con pecho libre demanda y monitorizar glicemias preprandiales de forma sucesiva hasta alcanzar 3 valores sucesivos mayores a 45 mg/dL antes del alta.
- RN de riesgo asintomáticos con glicemias menores de 30 mg/dL, considerar su hospitalización para iniciar infusión endovenosa con CG 4-6 mg/kg/min, manteniendo la lactancia materna.
- Todo RN que en forma repetida mantiene glicemias menores a 45 mg/dL, considerar hospitalización para estudio y terapia endovenosa.
- En situaciones de RN de riesgo cuya madre presente hipogalactia, reforzar técnica y educación de lactancia y considerar apoyo con fórmula adicional hasta que se establezca la lactancia efectiva.
- Para todo RN de riesgo que haya presentado insuficiente adaptación metabólica, se debe documentar que es capaz de mantener niveles de glicemia normal con alimentación rutinaria (pecho y/o fórmula) por lo menos con 3 valores sucesivos de glicemia > 45 mg/dL antes del alta.

3. Hipoglicemia sintomática.

Debido a que los signos clínicos sugerentes de hipoglicemia son inespecíficos y comunes a un amplio espectro de condiciones, es necesario descartar otras patologías además de la hipoglicemia.

- En presencia de un RN con signos clínicos sugerentes de hipoglicemia, en especial si son neurológicos, la intervención debe calificarse como una urgencia, debido a la asociación entre hipoglicemia sintomática, injuria neuronal y peor pronóstico neurológico. El nivel de corte de la intervención es de menos de 40 mg/dL de glicemia plasmática, o Dextro menor a 45 mg/dL. Se debe iniciar una infusión endovenosa continua que contemple una carga de glucosa de 5 a 6 mg/kg/min (72 a 85 ml/kg/día), debiendo controlarse glicemia 30 minutos después de iniciada la infusión.
- La alimentación al pecho debe ser continuada, debido al poco volumen del calostro que no influirá en una sobrehidratación. Sin embargo, el aporte de leche en fórmula se inicia con la estabilización de la glicemia, con el fin de aportar sustratos para la neoglucogénesis.
- En caso de convulsiones o glicemia menores a 20 mgr/dl se debe iniciar la corrección rápida con bolo de SG 10% de 2 ml/kg (velocidad 1 ml/min), para continuar con igual infusión ev.
- Si la glicemia no alcanza el objetivo terapéutico de más de 45 mg/dL, se debe incrementar

la carga de glucosa con SG 10% hasta 7 mg/kg/min (100 ml/kg/día), o bien concentrar en SG 12,5% para alcanzar una carga de glucosa de 8,7 mg/kg/min. En caso de requerir una carga de glucosa mayor a 10 mg/kg/min con SG 12,5% (120 ml/kg/día), se debe considerar estudio adicional, además de acceso venoso central.

- Se debe considerar la disminución de la carga de glucosa en 1 a 2 mg/kg/min cada 12 horas, si los niveles de glicemia se mantienen estables en los controles preprandiales, luego de aumentar de forma progresiva el aporte oral.
- Se debe suspender la infusión al alcanzar glicemias adecuadas con aportes de cargas de glucosa de 2 a 3 mg/kg/min, con evaluación preprandial posterior a la suspensión del aporte endovenoso.

4. Indicaciones generales de tratamiento endovenoso en hipoglicemia.

- Presencia de síntomas.
- Dificultad para mantener niveles de glicemia aceptables (mayores a 45 mg/dL en las primeras 72 horas o mayores de 60 mg/dL con más de 72 horas de vida) sólo con alimentación enteral.
- Niveles de glicemia menores a 30 mg/dL
- Mala tolerancia a la alimentación oral

Estudio de Hipoglicemia

Ante **Hipoglicemia severa o persistente** debe ser estudiado con una muestra crítica en Hipoglicemia

Si HGT < 50 mg/dl, confirmar con glicemia venosa y tomar "muestra crítica":

a. Determinaciones en sangre:

- i. Glicemia
- ii. Gases venosos
- iii. Electrolitos plasmáticos
- iv. Cetonemia
- v. Amonio
- vi. Ácido Láctico
- vii. Perfil hepático
- viii. Insulinemia
- ix. Cortisol plasmático
- x. Hormona de crecimiento
- xi. Péptido C (idealmente, según cada caso, no de regla)
- xii. TSH, T4 libre

b. Tomar y guardar las siguientes muestras:

- i. Orina emitida posterior a la hipoglicemia: 2 tubos de 10 ml, guardar congelada a -20 °C
- ii. 2 ml de plasma congelado a -20 °C (sangre con anticoagulante)
- iii. 2 ml de suero congelado a -20 °C (sangre sin anticoagulante)

- iv. Sangre en tarjeta de papel filtro (6 gotas gruesas). Guardar a temperatura ambiente.
- Ante sospecha de hiperinsulinismo realizar test de glucagón (0.1 mg/kg máximo 1 mg con control de glicemia a los 15 y 30 min post administración de glucagon)
- Ante antecedentes de uso de hipoglicemiantes en la familia guardar muestra para análisis de drogas.

Pronóstico.

La presencia de períodos prolongados (horas), o recurrentes, de niveles bajos de glicemia (menores de 25 mg/dl) en recién nacidos con manifestaciones clínicas neurológicas, pueden asociarse a injuria neurológica, con anomalías que van desde trastorno del aprendizaje, parálisis cerebral, convulsiones, y grados variables de retardo mental.

Bibliografía.

1. Adamkin DH, Committee on Fetus and Newborn. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* 2011; 127:575-579.
2. Wight N, Marinelli K, Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical Protocol #1: Guidelines for blood monitoring and treatment of hypoglycemia in term and late-preterm neonates, revised 2014. *Breastfeed Med* 2014;9(4):173-179.
3. Hawdon JM. Neonatal Hypoglycemia: are evidence-based clinical guidelines achievable? *Neoreviews* 2014;15(3):c90-c99
4. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: Suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000;105:1141-1145.
5. Canadian Pediatric Society Statement. Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Pediatr Child Health* 2004; 9(10):723-729.