

**PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA HIPERGLICEMIA EN EL RECIÉN NACIDO  
PRETERMINO DE MUY BAJO PESO AL NACER  
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**AUTOR**

**Dr. Aldemar Mejía Botello MD  
Especialización en Neonatología**

**ASESOR TEMÁTICO**

**Dra. Gloria Amparo Troncoso Moreno  
Coordinadora Programa de la Especialización de Neonatología**

**ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA  
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
BOGOTA, 2016**

## **RESUMEN**

### **Introducción**

La hiperglicemia neonatal está relacionada con desenlaces negativos. Existe controversia sobre el manejo óptimo de esta entidad clínica y este tema no ha sido abordado mediante la realización de una revisión sistemática.

### **Objetivo**

Evaluar la efectividad de intervenciones dirigidas al manejo de la hiperglicemia neonatal en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer a través de una revisión sistemática de la literatura.

### **Metodología**

Se realizó una revisión sistemática de la literatura. La búsqueda de ensayos clínicos fue realizada a través de las bases de datos Medline (plataforma Pubmed), Embase, Bireme y Cochrane library. Se realizó un análisis cualitativo de la información y un análisis de las fuentes de sesgo de los estudios.

### **Resultados**

Se incluyeron 6 ensayos clínicos. Se encontró una gran heterogeneidad clínica en cuanto a definiciones de hiperglicemia e intervenciones utilizadas. La insulino terapia intensiva se relaciona con una mayor mortalidad, ajustes en la administración de aminoácidos y lípidos en la nutrición parenteral se relaciona con una menor proporción de casos de hiperglicemia.

### **Conclusión**

No existe evidencia concluyente sobre el mejor manejo de la hiperglicemia en el recién nacido de muy bajo peso al nacer. La insulino terapia intensiva se relaciona con una mayor mortalidad, sin embargo, son necesarios más estudios para sacar una conclusión definitiva.

**Palabras clave (MeSH):** Neonato, hiperglicemia, muy bajo peso al nacer, revisión sistemática como tópico.

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

Neonatal hyperglycemia is associated with negative outcomes. There is controversy over the optimal management of this clinical entity and this issue has not been addressed through a systematic review.

### **Objective**

To evaluate the effectiveness of interventions aimed at the management of neonatal hyperglycemia in very low birth weight preterm infants through a systematic review of the literature.

### **Methodology**

A systematic review of the literature was carried out. The search for clinical trials was conducted through the Medline (Pubmed platform), Embase, Bireme and Cochrane library databases. We performed a qualitative analysis of the information and an analysis of the sources of bias of the studies.

### **Results**

Six trials were included. Great clinical heterogeneity was found in terms of definitions of hyperglycemia and interventions used. Intensive insulin therapy is associated with increased mortality, adjustments in the administration of amino acids and lipids in parenteral nutrition are associated with a lower proportion of cases of hyperglycemia.

### **Conclusion**

There is no conclusive evidence on the best management of hyperglycemia in the very low birth weight neonate. Intensive insulin therapy is associated with increased mortality, however, more studies are needed to draw a definitive conclusion.

**Keywords (MeSH):** Neonate, hyperglycemia, very low birth weight, systematic review.

## Tabla de contenido

<b>1. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>7</b>
<b>3. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>8</b>
<b>3.1 DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.....</b>	<b>8</b>
<b>3.2 ETIOLOGIA Y FISIOPATOLOGÍA.....</b>	<b>9</b>
<b>3.3 CONSECUENCIAS DE LA HIPERGLICEMIA EN EL RECIÉN NACIDO.....</b>	<b>11</b>
<b>3.4 MANEJO.....</b>	<b>11</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>14</b>
<b>4.1 OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>14</b>
<b>4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>14</b>
<b>5. METODOLOGÍA.....</b>	<b>15</b>
<b>5.1 CRITERIOS PARA LA INCLUSIÓN DE ESTUDIOS.....</b>	<b>15</b>
5.1.1 Tipos de estudios.....	15
5.1.2 Intervenciones.....	15
5.1.3 Estudios.....	155
5.1.4 Desenlaces.....	166
<b>5.2 CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA DE ESTUDIOS.....</b>	<b>166</b>
5.2.1 Bases de datos.....	166
5.2.2 Palabras clave y estrategias de búsqueda.....	166
5.2.3 Otras fuentes de búsqueda.....	177
<b>5.3 CRITERIOS PARA EL ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....</b>	<b>188</b>
5.3.1 Selección de los estudios.....	188
5.3.2 Extracción y manejo de los datos.....	188
5.3.3 Evaluación del riesgo de sesgo.....	188
5.3.4 Evaluación del efecto de tratamiento.....	199
5.3.5 Manejo de los datos perdidos.....	199
<b>5.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....</b>	<b>199</b>
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>20</b>
<b>6.1 PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....</b>	<b>211</b>
<b>6.2 ESTUDIOS EXCLUIDOS.....</b>	<b>222</b>
<b>6.3 EVALUACION DE CALIDAD.....</b>	<b>233</b>
<b>6.4 EFECTO DEL TRATAMIENTO SOBRE LA HIPERGLUCEMIA NEONATAL.....</b>	<b>233</b>
6.4.1 Definiciones de hiperglicemia.....	233
6.4.2 Mortalidad.....	244
6.4.3 Hiperglicemia e hipoglicemia.....	244
6.4.4 Otros desdescenlaces.....	25
<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>266</b>
<b>8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>288</b>
<b>9. CRONOGRAMA.....</b>	<b>299</b>
<b>10. PRESUPUESTO.....</b>	<b>30</b>
<b>11. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>31</b>

## 1. JUSTIFICACIÓN

La hiperglicemia neonatal es el desorden metabólico más frecuente que se presenta en el recién nacido que aparece generalmente como consecuencia de la intervención médica y como compañía de situaciones médicas complejas como la sepsis y los estados postoperatorios (1). En recién nacidos de muy bajo peso al nacer se ha encontrado que la hiperglicemia puede estar presente en alrededor del 40% de ellos, con un rango entre el 20% y 80% (2).

En la actualidad existe controversia sobre las definiciones diagnósticas y las intervenciones que deben seguirse en los casos de hiperglucemia neonatal (3). El estudio de la hiperglicemia en el recién nacido de bajo peso es un campo activo de investigación dado que su presentación está relacionada con una mayor mortalidad (hasta 2 veces más) y morbilidad (mayor frecuencia de sepsis, enterocolitis necrotizante y colestasis) (4). La mayor morbilidad y mortalidad a su vez produce unos mayores costos de atención de estos pacientes.

Previamente se publicó una revisión sistemática que buscó la evidencia de los tratamientos disponibles para el manejo de la hiperglicemia en el recién nacido. Dentro de sus conclusiones se encontró que existía evidencia insuficiente sobre estos manejos, esta revisión sistemática no ha sido actualizada en los últimos 5 años, por lo tanto, es necesario actualizar esta información con el fin de determinar si nueva evidencia publicada modifica la recomendación terapéutica (5)

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estudio de la hiperglicemia neonatal es un campo activo de investigación en la actualidad. La identificación y manejo de la hiperglicemia supone un reto especial para el neonatólogo y pediatras que trabajan en las unidades de cuidado neonatal, y en la actualidad existen al menos dos corrientes de pensamiento, permitir niveles de glicemia de hasta 300 mg/dl sin necesidad de iniciar tratamiento o iniciar un manejo intensivo luego de niveles de 150 mg/dl, sin embargo, no existe evidencia concluyente sobre estas (6) y su presentación se ha relacionado con desenlaces adversos en el recién nacido a corto y largo plazo (7).

Se ha propuesto la necesidad de realizar un control estricto de la glicemia y el flujo metabólico de la nutrición parenteral en recién nacidos para manejar adecuadamente la hiperglicemia, sin embargo evidencia reciente muestra que un control intensivo de los niveles de glicemia y el uso de insulinoterapia puede conducir a un aumento de la frecuencia de la retinopatía (8). No obstante existe también evidencia científica que muestra que las metas agresivas de control de la glicemia en el recién nacido pueden conducir a una reducción de la morbilidad (9). Estos hallazgos deben tenerse en cuenta en el momento de realizar la toma de decisiones sobre la conducta terapéutica a seguir. Sin embargo no existe información sobre cómo la modificación del flujo metabólico de la nutrición parenteral en estos pacientes mejora los desenlaces. Una revisión sistemática previa (5) no ha encontrado evidencia suficiente que permita una recomendación clínica adecuada para el manejo de la hiperglicemia en el recién nacido. Los manejos en estos casos continúan siendo dependientes de la experticia clínica y no de una observación objetiva.

El abordaje sistemático de la información sobre el manejo de los recién nacidos con hiperglicemia puede conducir a una mejora significativa en los desenlaces de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer. La realización de la revisión sistemática como método de evaluación de las intervenciones en salud en la actualidad es considerada como el Gold Estándar para la toma de decisiones clínicas (10). Teniendo en cuenta esto se escogió este diseño de investigación para acceder a la mejor evidencia disponible en la literatura para dar respuesta a la pregunta de investigación presentada a continuación.

## **2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La modificación en la tasa de administración de la nutrición parenteral, el inicio de infusión de insulina y su dosis de administración, o su combinación es eficaz en términos de prevenir el desarrollo de la hiperglicemia en recién nacidos de muy bajo peso o en la reducción de la mortalidad y morbilidad (estancia hospitalaria, incidencia de sepsis, incidencia de enterocolitis necrotizante, incidencia de enfermedad pulmonar crónica, incidencia de retinopatía, incidencia de hemorragia paraventricular)?

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1 DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La hiperglicemia es la alteración metabólica más frecuente del recién nacido y es el reflejo de una alteración del metabolismo de la glucosa o de la repercusión de los tratamientos médicos instaurados. El estudio de la hiperglicemia es un campo de investigación teniendo en cuenta que su aparición incrementa la morbi-mortalidad en el recién nacido, especialmente en el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer, siendo la mortalidad en estos casos significativamente superior (OR 4,8) (11, 12).

No existe una única definición para la hiperglicemia del recién nacido prematuro. La definición de normalidad de los niveles de glicemia en el recién nacido más exactos se han realizado con la medición de sus niveles en el cordón umbilical inmediatamente después del nacimiento. Es importante tener en cuenta que los tratamientos instaurados en el recién nacido prematuro condicionan una modificación de estas cifras. En sangre de cordón se ha establecido que los valores en recién nacidos sanos se encuentran entre los 30 y 50 mg/dl (13), teniendo en cuenta que los valores plasmáticos pueden ser hasta 20% más alto, se ha sugerido que los rangos de normalidad en recién nacidos de 28 semanas son de entre 50 y 100 mg/dl (14).

A pesar de esta información, no existe una única definición de los niveles luego de los cuales se presenta la hiperglicemia neonatal y, más aún, los niveles luego de los cuales es necesario realizar una intervención. Algunos definen la hiperglicemia luego de niveles superiores a los 125 mg/dl, otros luego de cifras de 150 mg/dl (15-17). Es importante mencionar que estas cifras no implican la necesidad de iniciar la intervención terapéutica del recién nacido; otros autores incluso consideran que la hiperglicemia se presenta luego de valores de 180 mg/dl y la definición para iniciar un manejo debe ser cuando las cifras son superiores a 250 mg/dl (18). La definición de hiperglicemia luego de cifras de 150 mg/dl está relacionada con el nivel luego del cual el prematuro comienza a presentar glucosuria (19) y se entiende como una definición estadística que no tiene en cuenta variables biológicas, terapéuticas o necesidades particulares del recién nacido prematuro.

El peso es un factor determinante a la hora de desarrollar la aparición de la hiperglucemia, a menor peso, mayor hiperglucemia. Los niveles de glicemia son hasta 18 veces más elevados en los recién nacidos de menos de 1000 gramos de peso; en recién nacidos a término sólo el 5% presentan hiperglucemia, en cambio, en recién nacidos de muy bajo peso al nacer el 84% presenta niveles superiores a 125 mg/dl y el 72% niveles superiores a 300 mg/dl (20, 21). Se ha descrito que el promedio de las concentraciones plasmáticas de glucosa en los prematuros nacidos con pesos entre 500 y 599 g es de 218 mg/dl, mientras que en los de 900 a 999 g el promedio es de 124 mg/dl (21).

En un estudio prospectivo se encontró que la frecuencia de la hiperglucemia neonatal es del 26% y en ellos la tasa de mortalidad era del 10%. En el 50% de los casos la hiperglucemia resolvió con la reducción de la administración de solución de glucosa (22).

En un estudio retrospectivo se evaluó la secreción de insulina en recién nacidos pretérmino con hiperglucemia. En ellos se encontró que la elevación de los niveles de glicemia tiene relación directa con los niveles de insulina en la sangre lo cual indica que en ellos la respuesta del páncreas es funcional y la elevación de las cifras de glicemia se debe a factores diferentes a la respuesta endocrina, probablemente factores como la tasa de administración de la nutrición parenteral, comorbilidades y tratamientos suministrados expliquen en gran medida la hiperglucemia (23).

### **3.2 ETIOLOGIA Y FISIOPATOLOGÍA**

Son varias las causas de la hiperglucemia neonatal en el prematuro, sin embargo, la mayoría de casos son como consecuencia de la intervención médica. Dentro de las causas se encuentran: diabetes del recién nacido, exposición a eventos de estrés (cirugías, infección, síndrome de dificultad respiratoria, falla cardíaca, sepsis, enterocolitis necrotizante) y tratamientos médicos (velocidad de infusión de glucosa, dexametasona, metilxantinas y catecolaminas (24-27).

Los mecanismos fisiopatológicos varían de acuerdo a la causa subyacente. En general, deben considerarse las cifras altas de glicemia en prematuros como un indicador de problemas clínicos

no relacionados con el metabolismo de la glucosa: perfusión intravenosa de lípidos con o sin aminoácidos que conduce a una reducción del uso de glucosa; infusión de medicamentos como la cafeína, dexametasona y dopamina; enfermedades sistémicas graves y recién nacidos sometidos a inducción anestésica y procedimientos quirúrgicos que actúan como factores estresantes produciendo una elevación de los valores circulantes de cortisol, glucagón y catecolaminas. Además estas causas es necesario considerar que la causa de la hiperglicemia sea una infusión inadecuada de la glucosa por vía intravenosa (28).

En los prematuros de menos de 1.000 g, la producción de glucosa hepática no se suprime durante la perfusión de glucosa ni de insulina intravenosa, situación que se consigue al aumentar la maduración. Hay una producción persistente de glucosa (superior a 1 mg/kg/min) durante la perfusión de glucosa intravenosa a un ritmo similar o ligeramente superior al ritmo de producción de glucosa basal en el recién nacido a término (4-7 mg/kg/min). Por el contrario, en adultos la producción de glucosa puede ser suprimida con perfusión de glucosa a ritmo igual o ligeramente mayor que el ritmo de producción endógena (2-3 mg/kg/min) (29).

En el recién nacido pretérmino, por lo tanto, la falta de respuesta hepática y la disminución de la respuesta de la célula pancreática explican la predisposición a las hiperglicemias. Esto podría relacionarse con los transportadores de glucosa (GLUT). Hay 7 isoformas de GLUT con diferente afinidad y distribución en el organismo y cuya distribución también depende de la maduración (30).

Hay predominio de GLUT-1 en el feto y en el recién nacido prematuro, que se encuentra virtualmente en todos los tejidos, tiene alta afinidad por la glucosa y puede atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica. Este transportador es crucial para alcanzar los requerimientos altos de glucosa por parte del cerebro durante la vida fetal e inmediatamente al nacimiento de los prematuros. El GLUT-2 (que es un transportador de baja afinidad por la glucosa que se encuentra en la célula hepática y pancreática), el GLUT-3 (responsable de la entrada de glucosa a la neurona) y el GLUT-4 (isoforma que se encuentra en tejido adiposo, músculo esquelético y cardíaco, con moderada afinidad por la glucosa), aumentan después del nacimiento. Esta disminución de la expresión de GLUT-2 en los prematuros limita la sensibilidad y la falta de respuesta del hepatocito al aumento de las concentraciones de glucosa e insulina durante la hiperglicemia (31-33).

Los prematuros tienen pocos GLUT-4 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 músculo esquelético y cardíaco (20). 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 (34).

### **3.3 CONSECUENCIAS DE LA HIPERGLICEMIA EN EL RECIÉN NACIDO**

La hiperglicemia causa diuresis osmótica, deshidratación y pérdida de peso. Probablemente, la consecuencia más temible de la hiperglicemia sea el aumento de la osmolaridad y la contracción del espacio intracelular, sobre todo del cerebro de los de más bajo peso, con el riesgo potencial de hemorragia intraventricular. Varios estudios han intentado demostrar un incremento de la mortalidad y un aumento de hemorragia intraventricular y déficit neurológicos posteriores graves. Lamentablemente son pocos los estudios que evalúan la hiperglicemia como variable independiente sin tener en cuenta los factores de confusión, como el estrés producido por las diferentes situaciones propias de su inmadurez. Probablemente, el efecto sea dependiente de concentraciones sanguíneas diferentes según el grado de inmadurez y, aunque no se sabe, resulta razonable pensar que hiperglicemias intensas (superiores a 400 mg/dl) pueden ocasionar hemorragias en el sistema nervioso central (SNC). Por investigaciones realizadas en modelos animales se reconoce en la actualidad que la hiperglicemia conduce a una alteración en el neurodesarrollo (35).

En un estudio prospectivo reciente se encontró que la hiperglicemia en niveles superiores a 150 mg/dl se relaciona con un OR de 1,8 para el desarrollo de la retinopatía del prematuro (36).

### **3.4 MANEJO**

Las opciones del manejo del recién nacido con hiperglucemia son las siguientes:

1. Tratamiento de la enfermedad subyacente que probablemente motiva la hiperglicemia
2. Reducción del aporte de glucosa
3. Administración de insulina
4. Manejo expectante

El tratamiento y, más aún, la prevención del proceso subyacente (asfixia, hipotermia, dificultad respiratoria, infección, etc.) es básico en el tratamiento de la hiperglicemia. La velocidad de administración de glucosa en términos de mg/kg/min es uno de los factores principales de hiperglicemia en los grandes prematuros, sobre todo cuando se añade la administración de lípidos por vía parenteral. La reducción del aporte de glucosa exógena es una práctica habitual y constituía el tratamiento de elección hace años. Esta opción disminuye el aporte calórico, en algunos casos hasta límites peligrosos para el desarrollo futuro de estos prematuros, teniendo en cuenta el momento de crecimiento rápido, sobre todo del sistema nervioso central. Esta forma de tratamiento puede ser útil en casos transitorios y en las primeras 24 a 48 horas de vida (37).

Se ha considerado que es importante mantener un aporte de glucosa entre 6 y 10 mg/kg/min y si la hiperglicemia persiste y la concentración plasmática es superior a 250 mg/dl, se debe iniciar insulina intravenosa en perfusión continua. Ésta incrementa de forma eficaz la tolerancia a la glucosa intravenosa perfundida y facilita el incremento ponderal en grandes prematuros hiperglicémicos. Otros estudios sólo demuestran mejoría en la tolerancia a la glucosa, pero no observan ningún impacto en el aporte de energía o peso. La capacidad de respuesta frente a la perfusión continua de insulina constituye una prueba más de que los prematuros pueden precisar relaciones insulina/glucosa mayores, pero que son capaces de responder frente a dosis mayores. La administración de insulina en dosis de 2-4 mU/kg/min incrementa de manera significativa el uso periférico de glucosa (38).

Para el tratamiento prolongado de la hiperglicemia, una pauta útil de tratamiento con perfusión continua de insulina es comenzar con una dosis de 1 mU/kg/min que puede ser incrementada gradualmente a 2 mU/kg/min según necesidades. Es conveniente iniciar la perfusión en dosis bajas para probar la sensibilidad individual. La perfusión debe hacerse con suero salino mezclado con albumina al 1% para prevenir la adherencia al plástico de las jeringas (39). No obstante, no existe en la actualidad evidencia científica de alto nivel que soporte esta afirmación, es decir, se trata de una recomendación de expertos.

Si bien cifras de glicemia de 250 mg/dl o superiores son indicativas de iniciar tratamiento con insulina, el objetivo del tratamiento debe ser mantener valores normales de glicemia (100-150 mg/kg/dl), ya que glicemias superiores a 150 mg/dl por períodos prolongados en estos momentos del desarrollo alteran la programación de los sensores de glucosa de diferentes órganos, en particular del páncreas, que se produce en etapas tempranas del desarrollo y aumentar el riesgo futuro de diabetes. Sin embargo una revisión sistemática no encontró beneficios contundentes de la insulino terapia (40).

En un estudio se encontró que los recién nacidos pretérmino a los que se suministró solución de dextrosa mostraron una mayor mortalidad (23%, mortalidad pretérmino control 5%) y no se presentaron casos de mortalidad en los recién nacidos a los cuales se suministró dextrosa con infusión de insulina (41).

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la efectividad de la reducción de la administración de la nutrición parenteral, inicio de la infusión de insulina y su dosis de administración en la prevención y manejo de la hiperglicemia neonatal en recién nacidos de muy bajo peso al nacer.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Evaluar los resultados luego de la reducción del aporte de glucosa, inicio de la infusión de insulina o manejo expectante en la nutrición parenteral sobre la mortalidad
- Evaluar los resultados luego de la reducción del aporte de glucosa, inicio de la infusión de insulina o manejo expectante en la nutrición parenteral sobre la incidencia de hipoglucemia e hiperglucemia
- Evaluar los resultados luego de la reducción del aporte de glucosa, inicio de la infusión de insulina o manejo expectante en la nutrición parenteral sobre la incidencia de retinopatía
- Evaluar los resultados luego de la reducción del aporte de glucosa, inicio de la infusión de insulina o manejo expectante en la nutrición parenteral sobre la incidencia de sepsis y enterocolitis necrotizante
- Evaluar los resultados luego de la reducción del aporte de glucosa, inicio de la infusión de insulina o manejo expectante en la nutrición parenteral sobre la incidencia de enfermedad pulmonar crónica
- Evaluar los resultados luego de la reducción del aporte de glucosa, inicio de la infusión de insulina o manejo expectante en la nutrición parenteral sobre la incidencia de hemorragia intraventricular

## **5. METODOLOGÍA**

El diseño planteado fue la realización de una revisión sistemática de la literatura.

### **5.1 CRITERIOS PARA LA INCLUSIÓN DE ESTUDIOS**

#### **5.1.1 Tipos de estudios**

Los estudios incluidos en la revisión sistemática fueron ensayos clínicos aleatorizados publicados en idiomas inglés y español. Estudios publicados entre el 1 de enero del año 1996 y el 15 de septiembre del 2016.

#### **5.1.2 Intervenciones**

Ensayos clínicos que evaluaran las siguientes intervenciones:

1. Reducción en la administración de glucosa de la nutrición parenteral vs. Manejo expectante de los pacientes
2. Infusión de insulina en cualquier dosis o esquema de administración vs. Manejo expectante de los pacientes

#### **5.1.3 Tipos de pacientes**

Ensayos clínicos que incluyeran recién nacidos de muy bajo peso al nacer, definidos como recién nacido que tiene un peso al nacer de 1500 gramos o menos o aquellos con menos de 32 semanas de gestación al momento del nacimiento y a los cuáles se suministrara nutrición parenteral y que presenten hiperglicemia.

## **5.1.4 Desenlaces**

### ***5.1.4.1 Desenlaces primarios***

Mortalidad por cualquier causa

Incidencia de pacientes que desarrollan hipoglucemia

### ***5.1.4.2 Desenlaces secundarios***

Número de episodios de hipoglicemia

Incidencia de hemorragia intraventricular

Incidencia de retinopatía del prematuro

Incidencia de pacientes con sepsis

Incidencia de enfermedad pulmonar crónica

Incidencia de enterocolitis necrotizante

Estancia hospitalaria

Niveles de glucemia

## **5.2 CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA DE ESTUDIOS**

### **5.2.1 Bases de datos**

Para la búsqueda se emplearon las bases de datos en idioma inglés y español:

1. Medline
2. Embase
3. Bireme
4. Cochrane central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

### **5.2.2 Palabras clave y estrategias de búsqueda**

Para la búsqueda se emplearon las siguientes palabras clave o términos y estrategias de búsqueda.

## **MEDLINE**

1. Neonatal hyperglycemia
2. Very low birth weight AND hyperglycemia
3. Very low birth weight newborn AND early insulin therapy
4. (glucose/administration and dosage OR glucose infusion OR intravenous glucose OR energy intake OR insulin/administration and dosage OR insulin/ therapeutic use) AND (infant, very low birth weight OR very low birth weight OR VLBW OR extremely low birth weight OR preterm)

## **EMBASE**

1. Neonatal hyperglycemia
2. Very low birth weight AND hyperglycemia
3. Very low birth weight newborn AND early insulin therapy

## **BIREME**

1. Neonatal hyperglycemia
2. Very low birth weight AND hyperglycemia
3. Very low birth weight newborn AND early insulin therapy

## **COCHRANE CENTRAL REGISTER OF CONTROLLED TRIALS (CENTRAL)**

1. Neonatal hyperglycemia
2. Very low birth weight AND hyperglycemia
3. Very low birth weight newborn AND early insulin therapy

### **5.2.3 Otras fuentes de búsqueda**

Adicionalmente se realizó una búsqueda a través del registro de ensayos clínicos del Instituto Nacional de salud de Estados Unidos ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) y a través de las referencias de los estudios incluidos (estrategia en bola de nieve). También se exploraron abstracts o presentaciones

de posters en los congresos de la Pediatric Academic Societies y de la European Society for Pediatric Research.

## **5.3 CRITERIOS PARA EL ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN**

### **5.3.1 Selección de los estudios**

Para cada resultado de la búsqueda se leyó su título y abstract con el fin de determinar si cumplía o no con los criterios de inclusión. En caso de no poder definirse si el artículo debía ser incluido o no, se procedió a obtener el documento completo con el fin de definir en el texto completo su elegibilidad.

### **5.3.2 Extracción y manejo de los datos**

Para cada uno de los estudios incluidos se extrajo la información sobre año de publicación, autores, metodología, criterios de inclusión/exclusión de los pacientes, definición diagnóstica de hiperglucemia, esquema de manejo de la hiperglicemia, desenlaces. La información fue procesada en el programa REVMAN versión 5.1 para IOS.

### **5.3.3 Evaluación del riesgo de sesgo**

El riesgo de sesgo fue evaluado utilizando el instrumento de la colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en las publicaciones (42).

- Método de aleatorización
- Enmascaramiento o cegamiento de la asignación
- Cegamiento de los participantes del estudio
- Cegamiento en la medición del desenlace
- Reporte completo de los desenlaces presentados

- Seguimiento de los sujetos de estudio (aceptables según el cálculo del poder estadístico y tamaño muestral, pero por lo general las pérdidas deben ser menores al 20%)
- Otras fuentes de error

Cada parámetro fue calificado como SI (cuando la metodología sea apropiada), NO (cuando la metodología no sea apropiada) o SIN CLARIDAD (cuando no sea posible emitir un juicio de valor).

#### **5.3.4 Evaluación del efecto de tratamiento**

Para variables cuantitativas se estimaron diferencias de promedios o diferencias estandarizadas de promedios con sus IC95%. Para variables cualitativas se estimaron riesgos relativos con sus respectivos IC95%.

#### **5.3.5 Manejo de los datos perdidos**

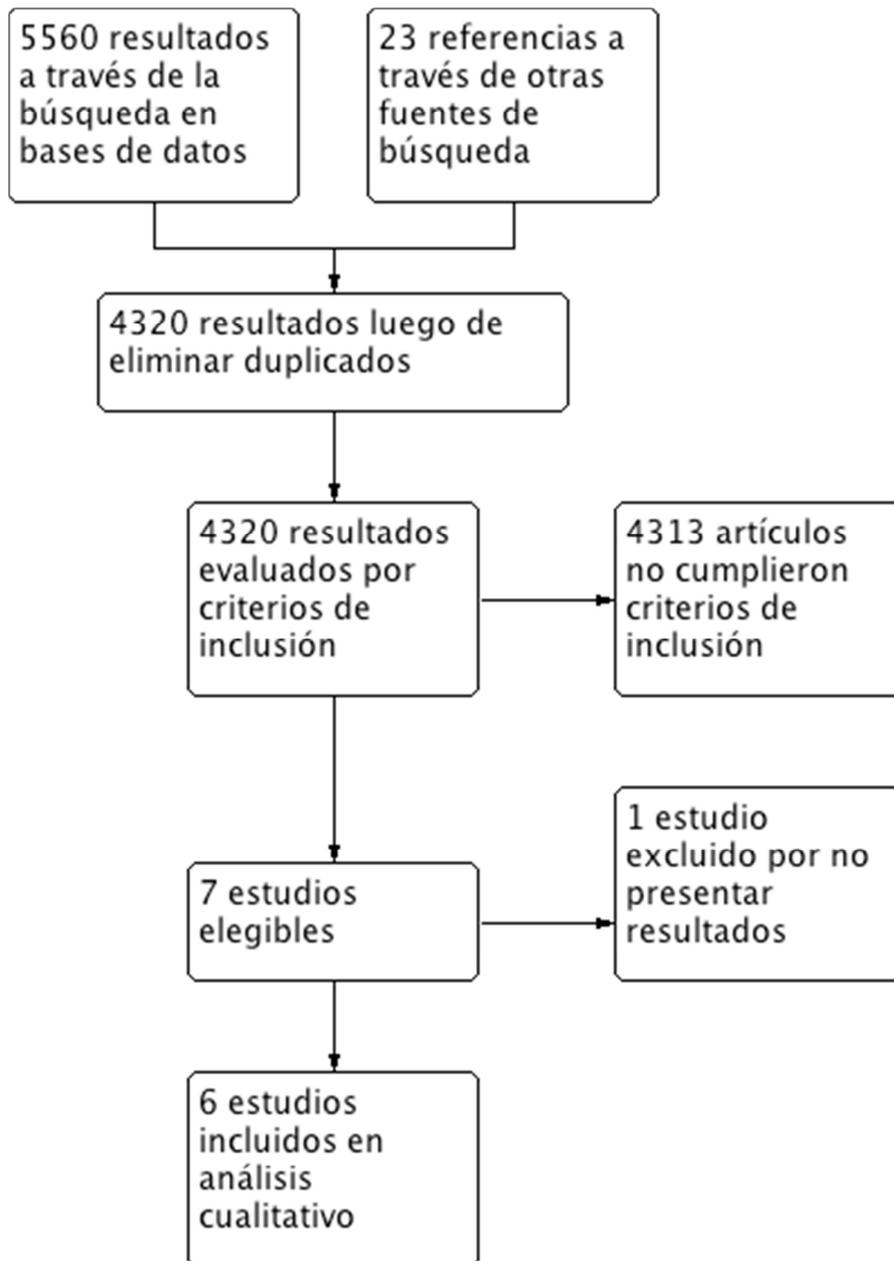
En caso de encontrar datos perdidos se escribió al autor de correspondencia de los estudios incluidos para preguntar por ella. Se esperó por 7 días por esta información.

### **5.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

De acuerdo a la resolución 8430 de 1993 sobre la investigación en salud y teniendo en cuenta que se trata de un estudio que accede a fuentes de información secundarias y que no se realizarán intervenciones directas sobre variables físicas, psicológicas o sociológicas de seres humanos o animales este estudio se clasifica como **SIN RIESGO**.

## 6. RESULTADOS

La búsqueda a través de bases de datos permitió la identificación de un total de 5660 potenciales referencias a incluir. Luego de eliminar los resultados repetidos en total se obtuvieron 4320 referencias. Por otras fuentes de búsqueda se identificaron 23 referencias. En total fueron incluidos 7 estudios en el análisis cualitativo y cuantitativo (ver figura 1 y tabla 1).



**Figura 1.** Diagrama de flujo de la revisión sistemática

**Tabla 1.** Resultados de la búsqueda

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados
Pubmed	Neonatal hyperglycemia	1252
	Very low birth weight AND hyperglycemia	357
	Very low birth weight newborn AND early insulin therapy	79
	(glucose/administration and dosage OR glucose infusion OR intravenous glucose OR energy intake OR insulin/administration and dosage OR insulin/ therapeutic use) AND (infant, very low birth weight OR very low birth weight OR VLBW OR extremely low birth weight OR ELBW OR preterm)	289
Embase	Neonatal hyperglycemia	2057
	Very low birth weight AND hyperglycemia	207
	Very low birth weight newborn AND early insulin therapy	21
Bireme	Neonatal hyperglycemia	1284
	Very low birth weight AND hyperglycemia	94
	Very low birth weight newborn AND early insulin therapy	27
Cochrane central	Neonatal hyperglycemia	5
	Very low birth weight AND hyperglycemia	2
	Very low birth weight newborn AND early insulin therapy.	10

## 6.1 PRESENTACIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

En total fueron incluidos 6 estudios. La tabla 2 presenta las características de los estudios.

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Año	Tipo de estudio	Grupos (n)	Referencia
2013	Ensayo clínico aleatorizado	Infusión de aminoácidos a 2,5 g/kg/día (58) Infusión de aminoácidos a 4 g/kg/día (56)	43
2012	Ensayo clínico	Control clínico (21) Control de infusión de insulina computarizado (22)	44
2008	Ensayo clínico aleatorizado	Infusión de insulina (0,05 UI/kg) + dextrosa vs. Manejo expectante	45
2008	Ensayo clínico aleatorizado	Dosis alta de acidos grasos en nutrición parenteral (48) Dosis estándar (52)	46
2007	Ensayo clínico aleatorizado	Manejo estandar (8) Insulinoterapia electiva (8)	47
2003	Ensayo clínico	30 recién nacidos prematuros	48

## 6.2 ESTUDIOS EXCLUIDOS

Un estudio fue incluido por no presentar resultados. La tabla 3 presenta las características del estudio excluido.

**Tabla 3.** Estudios excluidos

<b>Año</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Razón para exclusión</b>	<b>Referencia</b>
2007	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico	Se trata de un protocolo de ensayo clínico multicéntrico sobre el cual no se han publicado aún resultados	49

### 6.3 EVALUACION DE CALIDAD

Los estudios mostraron un alto riesgo de sesgo, principalmente por la falta de aleatorización. La figura 2 presenta estos resultados.

Método de aleatorización	25%	50%	75%	100%
Enmascaramiento o cegamiento de la asignación				
Cegamiento de los participantes del estudio				
Cegamiento en la medición del desenlace				
Reporte completo de los desenlaces presentados				
Seguimiento de los sujetos de estudio (aceptables según el cálculo del poder estadístico y tamaño muestral, pero por lo general las pérdidas deben ser menores al 20%)				
Otras fuentes de error				

**Figura 2.** Riesgo de sesgo

### 6.4 EFECTO DEL TRATAMIENTO SOBRE LA HIPERGLUCEMIA NEONATAL

#### 6.4.1 Definiciones de hiperglicemia

Los estudios presentaron diferentes definiciones de hiperglicemia. La tabla 4 presenta las definiciones reportadas en los estudios incluidos.

Tabla 4. Definiciones de hiperglicemia

Referencia	Definición
43	2 mediciones consecutivas mayores a 175 mg/dl con al menos 6 horas de separación
44	145 mg/dl
45	>180 mg/dl
46	>200 mg/dl
47	180 mg/dl
48	160 mg/dl

#### 6.4.2 Mortalidad

En un estudio (48) se encontró que el uso de infusión continua de insulina produce hipoglicemia en el 23% de los casos sin que se relacione con una mayor mortalidad.

#### 6.4.3 Hiperglicemia e hipoglicemia

En el estudio de Burattini et al (43) se encontró que una dosis alta de aminoácidos (4 g/kg/día) comparada con la dosis habitual (2.5 g/kg/día) en nutrición parenteral se relaciona con una menor proporción de pacientes con hiperglicemia (34% vs 11%), RR 3,22 IC95% 1,40, 7,42.

En un estudio (46) se encontró que una alta infusión de lípidos no se relaciona con una mayor proporción de hiperglicemia comparada con la dosis estandar de manejo. En casos en los cuales se maneja una baja infusión de lípidos en la nutrición parenteral se presenta 10% de casos de hiperglicemia vs. 1% en grupo alta infusión de lípidos.

Le Compte (44) encontró que la monitorización y ajuste de dosis computarizado de dosis de insulina comparado con el ajuste de dosis realizado por el clínico permitió lograr una media inferior de cifras de glucemia 6.6 mmol/L (IQR: 5.5 – 8.2 mmol/L, 1,003 (p < 0.01) sin diferencias en la proporción de pacientes con hipoglicemia (0,25% vs. 0,25%, p= 0,51).

En otro estudio (47) se encontró que existe una reducción en la proporción de pacientes con hiperglucemia cuando se inicia un manejo electivo de insulina comparado con el cuidado neonatal estándar (inicio de insulina de acuerdo a criterio del clínico) (35,9%, 7,6% respectivamente), RR 3.00 IC95% 0.39, 23.07.

En un estudio (45) se encontró que el inicio temprano de insulina (145 mg/dl) comparado con el tardío (>180 mg/dl) produce una menor proporción de niños con hiperglicemia (21% vs. 33%, P = 0.008), mayor necesidad de infusión de carbohidratos (51±13 vs. 43±10 kcal por kilogramo por día, P<0.001) y mayor mortalidad (14,4% vs. 9,4%).

#### **6.4.4 Otros desenlaces**

No se encontro evidencia en los estudios incluidos que permitiera la evaluación sobre los desenlaces estancia hospitalaria, sepsis, enfermedad pulmonar obstructiva cronica, enterocolitis necrotizante, hemorragia paraventricular y retinopatía.

## 7. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión sistemática con el fin de analizar la evidencia científica en el manejo de la hiperglucemia en recién nacidos de muy bajo peso al nacer.

La presentación de la hiperglicemia se relaciona con desenlaces neonatales negativos. A corto plazo se ha establecido que la hiperglicemia neonatal conduce a una mayor mortalidad y mayores necesidades de intervención en el recién nacido. En parte esto ocurre por las modificaciones que induce la hiperglicemia en el funcionamiento del metabolismo celular (50). La hiperglicemia en el recién nacido suele estar relacionada con desenlaces neonatales desfavorables como la retinopatía del recién nacido, enfermedad pulmonar, mayor riesgo de infecciones y una mayor estancia hospitalaria (2).

No existe un único manejo para la hiperglicemia neonatal, de hecho, no existen protocolos validados para su manejo y este se da en el contexto de la experticia del clínico que atiende (51), hasta el momento se desconoce el efecto que pueda tener esto sobre la eficacia y utilidad de los tratamientos así como su impacto sobre los desenlaces neonatales. El manejo agresivo de la hiperglicemia podría traer consigo un mayor riesgo de mortalidad. Los resultados encontrados en los estudios incluidos en esta revisión sistemática indican que la terapia con insulina de forma agresiva se relaciona con una mayor mortalidad neonatal. Es posible que la hiperglucemia represente un estado metabólico especial del recién nacido para adaptarse a situaciones de estrés en el cuerpo (3). En ese sentido el manejo intensivo y agresivo puede traer mayores problemas que beneficios. No existe información que permita evaluar el efecto de las intervenciones evaluados sobre desenlaces como el riesgo de infección, enfermedad pulmonar crónica y hemorragia paraventricular. Futuros estudios deberán evaluar estos desenlaces.

Así mismo se encontró que ajustes en la velocidad metabólica de administración de aminoácidos y lípidos en la nutrición parenteral traen consigo una reducción en los casos de hiperglicemia. En efecto, la administración de la nutrición parenteral total modifica el estado metabólico del cuerpo y con ella se modifica la aparición de la hiperglicemia en el recién nacido. Es necesario que se desarrollen ensayos clínicos que evalúen modificaciones del flujo metabólico suministrado en la nutrición parenteral de recién nacidos en riesgo de hiperglicemia y su efecto sobre desenlaces clínicos.

Una de las limitaciones de esta revisión deriva de la calidad de los estudios incluidos. En efecto se encontró una baja calidad de los estudios incluidos, en gran medida como resultado de la naturaleza de las intervenciones medidas. Es necesario realizar ensayos clínicos de alta calidad con el fin de resolver, con el mayor grado de certeza posible las dudas clínicas que existen en torno al manejo de la hiperglicemia en el recién nacido.

## 8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- La insulinoterapia temprana, es decir, iniciada con valores de glucemia inferiores a 150 mg/dl se asoció con una menor proporción de casos de hiperglucemia neonatal (35 vs. 7%).
- La insulinoterapia continua y agresiva (cifras menores a 150 mg/dl) se relaciona con una mayor mortalidad (14,4%).
- El ajuste de la infusión de la nutrición parenteral en cuanto a aporte de aminoácidos y lípidos se relaciona con una menor proporción de casos de hiperglicemia.
- Se requieren más estudios, teniendo en cuenta que existe poca evidencia científica sobre el tema, para tomar recomendaciones para la práctica clínica cotidiana.

## 9. CRONOGRAMA

Actividad/Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Documentación y revisión bibliográfica										
Diseño metodológico										
Redacción del protocolo de investigación										
Evaluación del protocolo de investigación										
Correcciones y reevaluación del protocolo										
Recolección de la información										
Tabulación de la información										
Análisis estadístico										
Análisis cualitativo de los datos										
Redacción del informe final										
Evaluación del informe final										
Correcciones y reevaluación										

## 10. PRESUPUESTO

<b>TABLA 1.1; Descripción y cuantificación de los equipos e insumos ( en \$ )</b>	
<b>EQUIPO</b>	
Tiempo de computador Toshiba, software, internet	800.000
Impresora HewletPackard, cartuchos, papel	400.000
<b>SUBTOTAL</b>	<b>1.200.000</b>

<b>TABLA 1.2: Consecución de información (en \$)</b>	
<b>ITEM</b>	<b>COSTOS</b>
<b>SUBTOTAL</b>	600.000

<b>TABLA 1.3: Tiempo de trabajo del Autor (en \$)</b>		
<b>ITEM</b>	<b>COSTO HORAS</b>	<b>TOTAL</b>
ANTEPROYECTO	1.500.000	
PROYECTO	3.500.000	
SUSTENTACION	500.000	
<b>SUBTOTAL</b>	<b>5.500.000</b>	

<b>TABLA 1.3: Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación en miles ( en \$)</b>	
<b>RUBROS</b>	<b>TOTAL</b>
EQUIPOS	1.200.000
CONSECUCIÓN DE INFORMACIÓN	600.000
TIEMPO DE TRABAJO	5.500.000
<b>GRAN TOTAL</b>	<b>7.300.000</b>

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Decaro MH, Vain NE. Hyperglycaemia in preterm neonates: what to know, what to do. *Early Hum Dev.* 2011; 87 (Suppl 1):S19-22.
2. Szymońska I, Jagła 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-preliminary report. *Dev Period Med.* 2015; 19(3 Pt 1): 305-12.
3. Sabzehei MK, Afjeh SA, Shakiba M, Alizadeh P, Shamshiri AR, Esmaili F. Hyperglycemia in VLBW infants; incidence, risk factors and outcome. *Arch Iran Med.* 2014; 17(6): 429-34.
4. Kao LS, Morris BH, Lally KP, Stewart CD, Huseby V, Kennedy KA. Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2006; 26(12):730-6.
5. Sinclair JC, Bottino M, Cowett RM. Interventions for prevention of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5; (10): CD007615.
6. Heimann K, Peschgens T, Kwiecien R, Stanzel S, Hoernchen H, Merz U. Are recurrent hyperglycemic episodes and median blood glucose level a prognostic factor for increased morbidity and mortality in premature infants  $\leq 1500$  g?. *J Perinat Med.* 2007; 35(3):245-8.
7. 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(11):882-6.
8. Kaempf JW, Kaempf AJ, Wu Y, Stawarz M, Niemeyer J, Grunkemeier G. Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. *J Perinatol.* 2011;31(4):251-7.
9. Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL, Frystyk J, Chen JW, Thompson M, Ahluwalia J, Ong KK, Dunger DB. Early elective insulin therapy can reduce hyperglycemia and increase insulin-like growth factor-I levels in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2007; 151(6): 611-7, 617.e1.
10. Urra E, Barria R. Systematic Review and its Relationship with Evidence-Based Practice in Health. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2010; 18 (4): 824-31.

11. Chouthai NS, Sobczak H, Khan R, Subramanian D, Raman S, Rao R. Hyperglycemia is associated with poor outcome in newborn infants undergoing therapeutic hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015; 8 (2): 125-31
12. Stensvold HJ, Strommen K, Lang AM, Abrahamsen TG, Steen EK, Pripp AH, Ronnestad AE. Early Enhanced Parenteral Nutrition, Hyperglycemia, and Death Among Extremely Low-Birth-Weight Infants. *JAMA Pediatr* 2015; 169(11):1003-10.
13. Bejarano N, Buenahora L, Gamba M. Valores de glicemia durante las primeras 24 horas de vida en el recién nacido. *Avances en Enfermería* 1990; 8 (2): 75-87.
14. Closa R, Carretero J. Hiperglucemia en el recién nacido prematuro. *Anales Españoles de Pediatría* 2001; 54 (5): 431-434.
15. Hey E. Hyperglycaemia and the very preterm baby. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005; 10(4): 377-87.
16. Cowett RM, Farrag HM. Selected principles of perinatal-neonatal glucose metabolism. *Semin Neonatol.* 2004; 9(1): 37-47.
17. Pildes RS. Neonatal hyperglycemia. *J Pediatr.* 1986;109(5):905-7.
18. Rozance PJ. Glucose metabolism in the preterm infant. *Pediatr.* 2011; 158(6): 874-5.
19. Cowett RM, Oh W, Pollak A, Stonestreet BS. Glucose disposal of low birth weight infants: steady state hyperglycemia produced by constant glucose infusion. *Pediatrics* 1979; 63: 389-396.
20. Hay WW Jr. Placental-fetal glucose exchange and fetal glucose metabolism. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2006; 117:321-39.
21. Farrag HM, Cowett RM. Glucose homeostasis in the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27: 1-22.
22. Mohammed MM, Abdel Rahman SM. Frequency of neonatal hyperglycaemia at Gaafar Ibrauf Children's Hospital: Clinical aspects and short term outcome. *Sudan J Paediatr.* 2016;16(1):45-52.
23. Dickson JL, Chase JG, Pretty CG, Gunn CA, Alsweiler JM. Hyperglycaemic Preterm Babies Have Sex Differences in Insulin Secretion. *Neonatology.* 2015;108(2):93-8.
24. Tejerina M. Hugo, Castillo D. Carlos. Hiperglicemia de estrés en Pediatría. *Rev. chil. pediatr* 2003; 74(1): 31-36.
25. Milcic TL. Neonatal glucose homeostasis. *Neonatal Netw.* 2008; 27(3): 203-7.
26. Hey E. Hyperglycaemia and the very preterm baby. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005; 10(4):377-87.

27. Polak M, Cavé H. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2:12.
28. Bansal A, Bloomfield FH, Connor KL, Dragunow M, Thorstensen EB, Oliver MH, Sloboda DM, Harding JE, Alsweiler JM. Glucocorticoid-Induced Preterm Birth and Neonatal Hyperglycemia Alter Ovine  $\beta$ -Cell Development. *Endocrinology.* 2015; 156(10): 3763-76.
29. Lane RH, Simmons RA. Hyperglycemia and other consequences of aggressive intravenous glucose administration. *Semin Neonatal Nutrit Metabol* 1997; 4: 3-7.
30. Beardsall K. Measurement of glucose levels in the newborn. *Early Hum Dev.* 2010 May;86(5):263-7
31. Santalucía T, Camps M, Castelló A, Muñoz P, Nuel A, Testar X, Palacin M, Zorzano A. Developmental regulation of GLUT-1 (erythroid/Hep G2) and GLUT-4 (muscle/fat) glucose transporter expression in rat heart, skeletal muscle, and brown adipose tissue. *Endocrinology.* 1992;130(2):837-46.
32. Cowett RM, Oh W, Schwartz R. Persistent glucose production during glucose infusion in the neonate. *J Clin Invest.* 1983; 71(3):467-75.
33. Bandali KS, Belanger MP, Wittnich C. Does hyperoxia affect glucose regulation and transport in the newborn?. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 126(6):1730-5.
34. Hawdon JM, Aynsley-Green A, Bartlett K, Ward Platt MP. The role of pancreatic insulin secretion in neonatal glucoregulation. II. Infants with disordered blood glucose homeostasis. *Arch Dis Child.* 1993; 68(Suppl 3): 280-5.
35. Tayman C, Yis U, Hirfanoglu I, Oztekin O, Göktaş G, Bilgin BC. Effects of hyperglycemia on the developing brain in newborns. *Pediatr Neurol.* 2014; 51(2):239-45.
36. Mohsen L, Abou-Alam M, El-Dib M, Labib M, Elsada M, Aly H. A prospective study on hyperglycemia and retinopathy of prematurity. *J Perinatol.* 2014; 34(6):453-7.
37. Riskin A, Hartman C, Shamir R. Parenteral Nutrition in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *Isr Med Assoc J.* 2015;17(5):310-5.
38. Fendler WM, Mlynarski WM. Insulin therapy in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2009; 360(5):535-6
39. Kanarek KS, Santeiro ML, Malone JI. Continuous infusion of insulin in hyperglycemic low-birth weight infants receiving parenteral nutrition with and without lipid emulsion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1991; 15(4): 417-20.

40. Bottino M, Cowett RM, Sinclair JC. Interventions for treatment of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5;(10):CD007453.
41. Alsweiler JM, Harding JE, Bloomfield FH. Neonatal hyperglycaemia increases mortality and morbidity in preterm lambs. *Neonatology.* 2013;103(2):83-90.
42. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0 [updated March 2011], sección 8.5a. The Cochrane Collaboration, 2011, Disponible desde URL: <http://www.cochrane-handbook.org> (consultada el 10 de agosto del 2016).
43. Burattini I, Bellagamba MP, Spagnoli C, D'Ascenzo R, Mazzone N, Peretti A, et al. Targeting 2.5 versus 4 g/kg/day of amino acids for extremely low birth weight infants: a randomized clinical trial. *J Pediatr.* 2013;163(5):1278-82.
44. Le Compte AJ, Lynn AM, Lin J, Pretty CG, Shaw GM, Chase JG. Pilot study of a model-based approach to blood glucose control in very-low-birthweight neonates. *BMC Pediatr.* 2012;12:117.
45. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, van Weissenbruch M, et al. Early insulin therapy in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2008;359(18):1873-84.
46. Drenckpohl D, McConnell C, Gaffney S, Niehaus M, Macwan KS. Randomized trial of very low birth weight infants receiving higher rates of infusion of intravenous fat emulsions during the first week of life. *Pediatrics.* 2008;122(4):743-51.
47. Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL, Frystyk J, Chen JW, Thompson M, Ahluwalia J, Ong KK, Dunger DB. Early elective insulin therapy can reduce hyperglycemia and increase insulin-like growth factor-I levels in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2007;151(6):611-7, 617.e1.
48. Thabet F, Bourgeois J, Guy B, Putet G. Continuous insulin infusion in hyperglycaemic very-low-birth-weight infants receiving parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2003; 22(6):545-7.
49. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Ahluwalia JS, Vanhole C, Palmer C, et al. A randomised controlled trial of early insulin therapy in very low birth weight infants, "NIRTURE" (neonatal insulin replacement therapy in Europe). *BMC Pediatr.* 2007;7:29.
50. Brereton MF, Rohm M, Shimomura K, Holland C, Tornovsky-Babeay S, Dadon D, Iberl M, Chibalina MV, Lee S, Glaser B, Dor Y, Rorsman P, Clark A, Ashcroft FM.

Hyperglycaemia induces metabolic dysfunction and glycogen accumulation in pancreatic  $\beta$ -cells. *Nat Commun.* 2016; 7:13496.

51. Mohammed MM, Abdel Rahman SM. Frequency of neonatal hyperglycaemia at Gaafar Ibnauf Children's Hospital: Clinical aspects and short term outcome. *Sudan J Paediatr.* 2016; 16(1):45-52.