

Nuria Martín Ruiz

Actualización de la estrategia de
detección de hipoglucemia
neonatal precoz. Estudio de
factores de riesgo y sistemas de
detección.

Director/es

García Íñiguez, Juan Pablo
Rite Gracia, Segundo

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE
DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL
PRECOZ. ESTUDIO DE FACTORES DE RIESGO Y
SISTEMAS DE DETECCIÓN.

Autor

Nuria Martín Ruiz

Director/es

García Íñiguez, Juan Pablo
Rite Gracia, Segundo

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2020



**Universidad
Zaragoza**

Tesis Doctoral

**ACTUALIZACION DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE
HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ.**

ESTUDIO DE FACTORES DE RIESGO Y SISTEMAS DE DETECCIÓN

Autora

Nuria Martín Ruiz

Directores

Juan Pablo García Íñiguez. Segundo Rite Gracia

Tutora

María Pilar Samper Villagrasa

Facultad de Medicina

Año 2020

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia





Departamento de
Microbiología, Pediatría
Radiología y Salud Pública
Universidad Zaragoza

**ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE
HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ.**

**ESTUDIO DEL PERFIL GLUCÉMICO, FACTORES DE
RIESGO Y SISTEMAS DE DETECCIÓN**

TESIS DOCTORAL

NURIA MARTÍN RUIZ

AÑO 2020

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



Don Juan Pablo García Iñiguez, jefe de Sección de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario Miguel Servet y Don Segundo Rite Gracia, jefe de Sección de la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza,

CERTIFICAN

que Doña Nuria Martín Ruiz, licenciada en Medicina y Cirugía y especialista en Pediatría, ha realizado bajo su dirección y en el Departamento de Microbiología, Pediatría, Medicina, Radiología y Salud Pública de la Universidad de Zaragoza el trabajo **“ACTUALIZACION DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ. FACTORES DE RIESGO Y SISTEMAS DE DETECCIÓN”**, que se recoge en este proyecto y memoria para optar al grado de Doctora por la Universidad de Zaragoza.

Y para que conste de acuerdo con la legislación vigente, firman este certificado:

Zaragoza, a 28 de septiembre de 2020.

Dr. Juan Pablo García Iñiguez

Dr. Segundo Rite Gracia

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



*Cuando emprendas tu viaje a Ítaca
píde que el viaje sea largo,
lleno de aventuras, lleno de experiencias.*

Kavafis, "Ítaca"

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



A mis padres

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



Agradecimientos

Al Dr. Juan Pablo García Íñiguez y al Dr. Segundo Rite Gracia, por confiar en mí y por su ayuda y dedicación en la dirección de esta tesis.

A la Dra. María Pilar Samper Villagrasa por su gran conocimiento, apoyo y orientación durante estos años, primero como directora en mi proyecto de estudios avanzados y después como tutora de esta tesis doctoral.

A la Educación Pública, que permite que sean las capacidades y esfuerzo del alumno, y no su origen social, el que determine su camino académico y profesional. Gracias a todos los profesores y docentes, que con su titánico esfuerzo forman a las generaciones del futuro.

A todo el Servicio de Pediatría del Hospital Infantil Miguel Servet, por compartir generosamente sus conocimientos y sembrar la necesidad del aprendizaje continuo como base del proceso de mejora, que no tiene punto final.

A todas las personas que conforman el Servicio de Pediatría del Hospital Obispo Polanco, no solo por el apoyo recibido en el diseño y la consecución del proyecto, sino por la energía y cariño con la que me han animado a superar los baches en este trayecto académico. Nunca lo olvidaré.

A todos los compañeros de trabajo de estos años, con los que he compartido ilusión, esfuerzo y crecimiento profesional.

Al Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) por su asistencia en la planificación de este estudio, apoyo metodológico, estadístico y asesoramiento en las opciones de publicación de esta tesis.

A mis padres, ejemplo de esfuerzo y superación, mil gracias por mostrarme que la educación no es una obligación sino un derecho, siendo el mayor legado que un padre puede dejar a sus hijos. Siempre seréis un ejemplo y orgullo para mí.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



A mis hermanas, que me han acompañado y ayudado incansablemente en todas las fases de este trabajo, animándome en los malos momentos y ofreciéndome consejo y apoyo.

A las personas que me motivaron para comenzar y a todas las que me han ayudado durante estos años. A mis amigas por el tiempo invertido en escucharme y alentarme a continuar día a día.

A todos los niños participantes, y a sus familias, por su inmensa generosidad conmigo y con la ciencia.

A todos, gracias.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ÍNDICE



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



I. INTRODUCCIÓN	17
1. Homeostasis de la glucosa	19
1.1. Definición.....	19
1.1.1. Glúcidos, carbohidratos o hidratos de carbono.....	19
1.1.2. Cuerpos cetónicos.....	20
1.1.3. Otras definiciones.....	20
1.2. Sistema hormonal.....	21
1.2.1. Insulina.....	22
1.2.2. Glucagón.....	26
1.2.3. Otras hormonas.....	27
1.3. Transportadores de la glucosa.....	29
2. Transición metabólica la vida extrauterina	30
2.1. La placenta	30
2.2. El feto	32
2.3. El nacimiento	36
2.4. Patrones de adaptación metabólica.....	39
2.4.1. Recién nacido a término	40
2.4.2. Recién nacido prematuro.....	43
2.4.3. Recién nacido con crecimiento intrauterino retardado	46
3. Niveles normales de glucemia en periodo neonatal. Definición de hipoglucemia y manejo clínico	49
3.1. Definición de hipoglucemia. Límites de la normalidad.....	50
3.1.1. Definición clínica.....	50
3.1.2. Definición epidemiológica	51
3.1.3. Definición neurofisiológica	51
3.1.4. Definición metabólica.....	51
3.1.5. Enfoque del neurodesarrollo para definir hipoglucemia	53
3.1.6. Límites funcionales “operational threshold”	53
3.2. Etiología de hipoglucemia neonatal.....	54
3.3. Manifestaciones clínicas de hipoglucemia neonatal.....	60
3.4. Estrategia diagnóstica de hipoglucemia neonatal	61

III

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

3.4.1. Población candidata a despistaje de hipoglucemia neonatal	61
3.4.2. Momento de realización del despistaje	63
3.5. Tratamiento de la hipoglucemia neonatal	63
4. Medición de glucemia en el recién nacido.....	67
4.1. Técnicas de laboratorio.....	67
4.2. Métodos de medida en dispositivos portátiles.....	68
4.2.1. Tipos de método en función del tiempo de medida	71
4.2.2. Tipos de método en función del principio físico-químico de medida	73
4.2.3. Tipos de método en función del sistema de detección	73
4.3. Interferencias.....	76
4.3.1. Interferencias producidas por sustancias endógenas	76
4.3.2. Interferencias exógenas	78
4.3.3. Otras fuentes de error.....	79
4.4. Técnica de realización de glucemia capilar	81
4.4.1. Puntos a tener en cuenta.....	81
4.4.2. Equipamiento	81
4.4.3. Procedimiento	82
4.5. Situación actual de los glucómetros portátiles	83
II. JUSTIFICACIÓN.....	89
III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	93
1. Hipótesis	95
2. Objetivos.....	95
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	97
1. Ámbito y población a estudio	99
1.1. Criterios de inclusión	99
1.2. Criterios de exclusión	99
2. Diseño del estudio	99
2.1. Fases del estudio	99



2.1.1. Estudio descriptivo.....	99
2.1.2. Estudio analítico	100
2.2. Tamaño muestral	101
2.3. Definiciones de trabajo.....	102
2.3.1. Hipoglucemia	102
2.3.2. Clasificación de hipoglucemia neonatal	102
2.3.3. Pequeño para la edad gestacional	102
2.3.4. Grande para la edad gestacional.....	103
3. Metodología de trabajo	103
4. Recogida de los datos. Descripción de variables.....	105
5. Análisis estadístico	108
V. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	109
VI. RESULTADOS.....	113
VI.1 Cuestionario sobre glucómetros portátiles y protocolo de despistaje	115
1. Descripción de la muestra.....	117
1.1. Centros hospitalarios participantes	117
1.2. Área geográfica de los centros participantes.....	118
1.3. Tipo de financiación del hospital	119
1.4. Nivel asistencial.....	120
1.5. Número anual de partos	121
1.6. Despistaje de hipoglucemia neonatal.....	121
1.7. Modelo de glucómetro	122
2. Estudio comparativo	123
2.1. Tipo de protocolo de despistaje de hipoglucemia	123
2.2. Modelo de glucómetro portátil utilizado	124
VI.2 Evaluación del actual protocolo de despistaje de hipoglucemia neonatal	127
1. Descripción de la cohorte.....	129
2. Comparación de las cohortes.....	129
3. Estudio del riesgo de hipoglucemia	132

V

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

VI.3 Estudio de factores de riesgo de hipoglucemia neonatal precoz 135

 1. Descripción de la muestra 137

 1.1. Características preconcepcionales 138

 1.2. Características gestacionales..... 139

 1.3. Características del momento del nacimiento 140

 1.4. Características neonatales 140

 1.5. Características postnatales 141

 2. Factores asociados a hipoglucemia 144

 2.1. Evaluación de los factores de riesgo (FR) de hipoglucemia 146

 2.1.1. FR antenatales 146

 2.1.2. FR durante el proceso de nacimiento 146

 2.1.3. FR postnatales 147

 2.1.4. Estudio multivariante 153

 2.2. Evaluación de los FR de hipoglucemia moderada-grave 155

 2.2.1. FR antenatales..... 156

 2.2.2. FR durante el proceso de nacimiento 156

 2.2.3. FR postnatales 157

 2.2.4. Estudio multivariante 160

 2.3. Evaluación de los FR de hipoglucemia neonatal grave 164

 2.3.1. Estudio bivariante..... 164

 2.3.2. Estudio multivariante 165

 3. Estudio de cetonemia capilar 167

 3.1. Descripción de la muestra 167

 3.2. Estudio de factores que influyen en la cetonemia capilar..... 168

 3.2.1. Estudio de cetonemia a las 2 horas de vida 169

 3.2.2. Estudio de cetonemia a las 4 horas de vida 170

 3.2.3. Estudio de cetonemia a las 8 horas de vida 171

 3.3. Cetonemia e hipoglucemia neonatal precoz 173

VII. DISCUSIÓN 175

VII.1. Cuestionario sobre glucómetros portátiles 177



1. Descripción de la muestra	177
2. Estudio comparativo	179
2.1. Análisis del método de detección de hipoglucemia neonatal	179
2.2. Análisis de los modelos de glucómetros portátiles utilizados	180
VII.2. Evaluación del actual protocolo de despistaje de hipoglucemia neonatal	183
1. Descripción de la cohorte	183
2. Comparación de las cohortes a estudio	185
3. Cálculo del riesgo de hipoglucemia neonatal	187
VII.3. Estudio de factores de riesgo de hipoglucemia neonatal precoz	189
1. Descripción de la muestra	189
2. Análisis de los factores asociados con hipoglucemia	192
2.1. Evaluación de los factores asociados a hipoglucemia	192
2.2. Evaluación de factores asociados a hipoglucemia moderada-grave	200
2.3. Evaluación de factores asociados a hipoglucemia grave	201
3. Estudio de cetonemia capilar	207
VII.4. Limitaciones del estudio	211
VII.5. Utilidad de los resultados. Futuras líneas de investigación	213
VIII. CONCLUSIONES	217
IX. BIBLIOGRAFÍA	221
X. ANEXOS	253
Anexo 1: Documento de información para el participante	255
Anexo 2: Documento de consentimiento informado	257
Anexo 3: Dictamen favorable del Comité de Ética de la investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA)	258



ÍNDICE DE TABLAS

Nº	Descripción	Pág.
1	Efectos metabólicos de la insulina.	26
2	Regulación endocrina del metabolismo.	28
3	Etiología de PEG.	48
4	Valores de normalidad de la glucemia en neonatos durante la transición metabólica.	52
5	Patogénesis de la hipoglucemia neonatal.	55
6	Recién nacidos con riesgo de hipoglucemia.	59
7	Manejo de la hipoglucemia neonatal.	65
8	Fármacos usados en el tratamiento de la hipoglucemia neonatal.	66
9	Métodos de medición de glucemia.	67
10	Equipamiento usado para las determinaciones de glucosa en el laboratorio.	68
11	Condiciones de exactitud para la medición de glucómetros portátiles.	70
12	Interferencias producidas por sustancias endógenas.	78
13	Interferencias exógenas.	79
14	Otros factores que producen interferencias.	80
15	Listado (no exhaustivo) de glucómetros portátiles comercializados en España.	85
16	Comparación de las características de algunos glucómetros usados en Unidades Neonatales.	87
17	Variables consideradas en el estudio.	106
18	Población candidata a cribado de hipoglucemia y dispositivo de detección.	122
19	Modelo de glucómetro portátil utilizado en las Unidades Neonatales encuestadas.	122
20	Protocolo de despistaje de hipoglucemias en función del nivel de asistencia neonatal.	123
21	Tipos de actuación para el despistaje de hipoglucemia en función del tipo de financiación del hospital.	123
22	Tipos de actuación para el despistaje de hipoglucemia en función del número de partos anuales.	124
23	Relación entre niveles asistenciales y número de partos al año.	124
24	Relación entre niveles asistenciales y modelos de glucómetros portátiles.	125
25	Modelos de cada fabricante utilizados por las Unidades Neonatales encuestadas.	125



26	Firma de glucómetro utilizado en función del tipo de financiación del hospital.	126
27	Firma de glucómetro utilizado en función del número de nacimientos del hospital encuestado.	126
28	Comparación de variables prenatales entre las cohortes a estudio.	130
29	Comparación de variables postnatales entre las cohortes a estudio.	132
30	Características pregestacionales en la población de estudio.	138
31	Características gestacionales en la población de estudio.	139
32	Características del momento del nacimiento en la población de estudio.	140
33	Características neonatales.	142
34	Características postnatales estudiadas en la población de estudio.	143
35	Modelo de regresión logística con la variable edad gestacional.	146
36	Modelo de regresión logística con la variable EB al nacimiento (mmol/L).	147
37	Relación entre las variables antenatales y postnatales recogidas entre los grupos de estudio a las dos, cuatro y ocho horas de vida.	150
38	Resultado de la regresión logística univariante sobre hipoglucemia sí/no.	153
39	Modelo de regresión logística con las variables con diferencias estadísticamente significativas respecto a hipoglucemia neonatal.	154
40	Modelo de regresión logística con la selección automática de variables.	155
41	Modelo de regresión logística con las variables postnatales ambientales.	155
42	Comparación de variables entre el grupo que presentó hipoglucemia moderada-grave y el que no lo presentó.	158
43	Regresión logística univariante sobre la hipoglucemia moderada-grave a las dos horas.	160
44	Modelo de regresión logística sobre hipoglucemia moderada-grave a las dos horas de vida con las variables significativas.	161
45	Modelo de regresión logística sobre hipoglucemia moderada-grave a las dos horas con la selección automática de variables.	162
46	Regresión logística univariante sobre la hipoglucemia moderada-grave a las cuatro horas.	163
47	Modelo de regresión logística sobre hipoglucemia moderada-grave a las cuatro horas con las variables significativas.	163
48	Modelo de regresión logística sobre hipoglucemia moderada-grave a las cuatro horas con la selección automática de variables.	164
49	Variables con diferencias significativas en hipoglucemia grave a las dos horas.	164



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

50	Resultado de la regresión logística univariante sobre hipoglucemia grave a las dos horas de vida.	166
51	Modelo de regresión logística sobre hipoglucemia grave con las variables significativas.	166
52	Modelo de regresión logística sobre la hipoglucemia grave a las dos horas con la selección automática de variables.	167
53	Asociación estadística entre las variables de estudio y los niveles de cetonemia capilar a las dos horas de vida.	169
54	Asociación estadística entre las variables de estudio significativas y los niveles de cetonemia capilar a las dos horas de vida.	169
55	Asociación estadística entre las variables de estudio y los niveles de cetonemia capilar a las cuatro horas de vida.	170
56	Asociación estadística en el estudio multivariante entre las variables de estudio significativas y los niveles de cetonemia capilar a las cuatro horas de vida.	171
57	Asociación estadística entre las variables de estudio y los niveles de cetonemia capilar a las ocho horas de vida.	172
58	Asociación estadística en el estudio multivariante entre las variables de estudio significativas y los niveles de cetonemia capilar a las ocho horas de vida.	173
59	Comparación de los niveles de cetonemia capilar entre el grupo que presentó hipoglucemia y el grupo control.	173
60	Comparación de la cetonemia capilar entre el grupo que presentó hipoglucemia moderada-grave y el grupo control.	173
61	Comparación de la cetonemia capilar entre el grupo que presentó hipoglucemia grave y el grupo control.	174
62	Comparación de tres sistemas de detección de glucemia en UCI neonatal.	180
63	Comparación de los resultados de la muestra respecto a datos poblacionales a nivel nacional.	185
64	Incidencia de hipoglucemia en RNT sanos.	187
65	Comparación de los resultados de la muestra respecto a datos poblacionales a nivel nacional.	191
66	Ejemplos de factores modificables y no modificables de hipoglucemia neonatal.	200

X

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ÍNDICE DE FIGURAS

Nº	Descripción	Pág.
1	Fórmulas estructurales para tres azúcares hexosas: glucosa, fructosa y galactosa.	20
2	Estructura del glucógeno.	20
3	Estructura química de los cuerpos cetónicos.	20
4	Histología pancreática: islotes de Langerhans (páncreas endocrino) de rata.	21
5	Estructura de un islote de Langerhans.	22
6	Respuesta de la insulina ante el inicio de una perfusión de glucosa.	23
7	Regulación de la secreción de insulina en una célula β pancreática.	24
8	Regulación de la secreción de insulina mediante los sustratos de energía, glucosa (secretagogo principal), AA y AGL y por los neurotransmisores y hormonas, acetilcolina (Ach), noradrenalina, adrenalina y péptido 1 parecido al glucagón (GLP-1).	24
9	Acción de la insulina a nivel intracelular.	25
10	Patrones divergentes de escisión proteolítica de la molécula de proglucagón.	26
11	Regulación integrada de la glucemia por la insulina y los mecanismos contrarreguladores (glucagón, catecolaminas).	28
12	Interacciones hormonales en la regulación metabólica.	28
13	Relaciones materno-fetales del metabolismo energético.	31
14	Esquema del efecto del embarazo en la lipólisis en el tejido adiposo materno, el destino metabólico de los productos de la lipólisis y la producción hepática de glucosa, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y cuerpos cetónicos, y la disponibilidad de sustratos al feto.	32
15	Esquema de las interrelaciones placentario-fetales en humanos para varios aspectos del metabolismo lipídico placentario y fetal.	33
16	Metabolismo y termogénesis en el recién nacido.	36
17	Cambios metabólicos asociados con el nacimiento.	37
18	Incidencia de hipoglucemia según el peso al nacer, la edad gestacional y el crecimiento.	39
19	Efectos de los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos en la regulación de la gluconeogénesis en ratas recién nacidas.	39
20	Concentración plasmática de glucosa en recién nacidos a término de peso comprendido entre 2.500 y 4.000 gramos.	40



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

21	Concentración de metabolitos intermedios en RNT sanos durante la primera semana de vida.	41
22	Cinética de las reacciones metabólicas en el recién nacido a término.	42
23	Relación entre concentración de glucosa y niveles de cuerpos cetónicos en recién nacidos a término.	43
24	Relación entre niveles de glucosa y de cuerpos cetónicos en niño desde 1 mes hasta 10 años, después de un ayuno nocturno (A).	45
25	Relación entre niveles de glucosa y cuerpos cetónicos en recién nacidos a término (B) y prematuros durante la primera semana de vida (C).	45
26	Componentes de la sangre.	67
27	Diagramas de Clarke, Leroux y Parkes para demostrar la exactitud de un dispositivo de autodiagnóstico de la glucemia.	70
28	Gráfico que representa los criterios de exactitud más estrictos establecidos en la norma ISO 15197:2015 frente a la versión anterior ISO 15197:2003.	70
29	Esquema de funcionamiento del sensor de medición de glucosa intersticial. Diferencias entre el sistema tradicional de detección de glucemia capilar y la monitorización continua de glucemia.	71
30	Estructura de una tira reactiva.	72
31	Esquema del mecanismo de acción del mediador: el mediador es un catalizador, que actúa como donador de electrones y acelera el intercambio de éstos desde el centro redox de la enzima hasta la superficie del transductor.	72
32	Esquema de la técnica que usan los biosensores.	74
33	Esquema de la técnica que usan los detectores fotométricos.	74
34	Diferencias entre los conceptos de exactitud y precisión.	75
35	Elección de la zona de punción.	82
36	Diagrama de número de pacientes incluidos en el estudio de cohortes.	101
37	Diagrama de número de pacientes incluidos en el estudio de casos-control.	101
38	Distribución regional de los centros participantes en la encuesta.	118
39	Distribución porcentual por Comunidades Autónomas de la población española (según el informe del Instituto Nacional de Estadística de 2019) y de los participantes del estudio (N=75).	119
40	Tipo de financiación de los centros hospitalarios participantes.	120
41	Nivel asistencial de los centros hospitalarios participantes.	121
42	Número anual de nacimientos atendidos en cada centro participante.	121



43	Casos de hipoglucemia a las 2, 4 y 8 horas de vida.	137
44	Número de casos en función del tratamiento recibido.	138
45	Evolución de los niveles de glucemia en la muestra de estudio.	144
46	Comparación de la evolución de los valores de la glucemia según la existencia de hipoglucemia.	145
47	Evolución de los niveles de glucemia entre los pacientes sin hipoglucemia, con hipoglucemia que requirió tratamiento y con hipoglucemia sin tratamiento.	145
48	Perfil de los valores de cetonemia a las dos, cuatro y ocho horas de vida.	168
49	Perfil de cetonemia en los recién nacidos a término y prematuros.	168



GLOSARIO DE ABREVIATURAS UTILIZADAS

AA:	Aminoácido.
Ach:	Acetilcolina.
ADP:	Adenosin difostafo.
aEEG:	Electroencefalograma integrado por amplitud.
AGL:	Ácidos grasos libres.
AMP:	Adenosín monofostato.
AMPc:	Adenosin monofosfato cíclico.
ATP:	Adenosin trifosfato.
Ca ²⁺ :	Ion calcio.
Cap:	Capilar.
CEG:	Análisis consensuado de errores (acrónimo de Consensus Error Grid).
CIR:	Crecimiento intrauterino retardado.
CO ₂ :	Dióxido de carbono.
CoA:	Coenzima A.
Cof:	Cofactor.
C. Cetónicos:	Cuerpos cetónicos.
CV % máx.:	Valor de desviación máxima.
DE:	Desviaciones estándar.
EB:	Exceso de bases.
EG:	Edad gestacional.
EHI:	Encefalopatía hipóxico-isquémica.
Enz:	Enzima.
FAD:	Flavín adenín dinucleótido.
FDA:	Administración de medicamentos y alimentos (acrónimo en inglés de Food and Drug Administration).
FFA:	Ácidos grasos libres (acrónimo en inglés de Free Fatty Acid).
GDH:	Glucosa deshidrogenasa.
GDH-FAD:	Glucosa deshidrogenasa con flavina-adenina dinucleótido.
GDH-NAD:	Glucosa deshidrogenasa con nicotinamida-adenina dinucleótido.
GDH-PQQ:	Glucosa deshidrogenasa pirrolquinaquinona.
GH;	Hormona de crecimiento.
GLP:	Péptido similar al glucagón (acrónimo en inglés de Glucagon-Like Peptide).
GLUC:	Glucagón.
Gluc:	Glucosa.
GLUT:	Transportador de glucosa (acrónimo en inglés de Glucose Transporter).
GNG:	Gluconeogénesis.
GO:	Glucosa oxidasa.



GRPP:	Polipéptido relacionado con el glucagón (acrónimo en inglés de Glicentin-Related Pancreatic Polypeptide).
GSH:	Glutación reducido.
HG:	Hipoglucemia grave.
HMG:	Hipoglucemia moderada-grave.
HI:	Hiperinsulinismo.
HIC:	Hiperinsulinismo congénito.
H ₂ O:	Agua.
Hto:	Hematocrito.
HMG-CoA:	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A.
HMI	Hospital materno-infantil.
IM:	Intramuscular.
IQR:	Intervalo intercuartílico.
ISO:	Organización Internacional de Normalización o Estandarización (siglas en inglés de International Organization for Standardization).
IV:	Intravenoso.
K ⁺ :	Ion potasio.
LCD:	Cristal líquido (acrónimo en inglés de Liquid-Crystal Display).
LCR:	Líquido cefalorraquídeo.
LA	Lactancia artificial.
LGA:	Grande para la edad gestacional (acrónimo en inglés de Large for gestational age).
LF:	Fórmula artificial.
LM:	Lactancia materna.
Malonil-CoA:	Malonil coenzima A.
Med:	Mediador.
Mut GHD+PQQ:	Variante mutante de quinoproteína glucosa deshidrogenasa.
NAD ⁺ :	Nicotinamida adenina dinucleótido en su forma oxidada.
NADH:	Nicotinamida adenina dinucleótido en su forma reducida.
NEFA:	Ácidos grasos no esterificados (siglas en inglés de Non Esterified Fatty Acids).
Ns/Nc:	No sabe/no contesta.
O ₂ :	Oxígeno.
OL:	Observacional longitudinal.
OT:	Observacional transversal.
Ox:	Oxidado.
p:	Percentil/valor de probabilidad.
PAEG:	Peso adecuado para edad gestacional.
PEEG:	Peso elevado para edad gestacional.
PEG:	Pequeño para la edad gestacional.
PEPCK:	Fosfoenol-piruvato-carboxiquinasa citosólica.



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

PKA:	Proteínquinasa.
POCT:	Test en el punto de atención (acrónimo en inglés de Point-of-Care testing).
PP:	Polipéptido pancreático.
PQQ:	Pirrolo quinolein quinona.
PT:	Prematuro.
RCIU:	Retraso de crecimiento intrauterino.
Red:	Reducido.
RN:	Recién nacido.
RNPT:	Recién nacido prematuro.
RNT:	Recién nacido a término.
SAGC:	Sistema de autocontrol de la glucemia capilar.
SC:	Subcutáneo.
Sd:	Síndrome.
Seg:	Segundos.
SGA:	Pequeños para la edad estacional (acrónimo en inglés de Small for Gestational Age).
SGLT:	Proteínas de transporte sodio-glucosa (acrónimo en inglés de Sodium-Glucose Linked Transporter).
SNC:	Sistema nervioso central.
SUR:	Receptor de sulfonilureas.
TG:	Triglicéridos.
TORCH:	Acrónimo en inglés de infección congénita por toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus, herpes y otros virus (sífilis, etc).
TSH:	Hormona Tiroestimulante.
UCI:	Unidad de cuidados intensivos.
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia humana.
VLDL:	Lipoproteínas de muy baja densidad (acrónimo en inglés de Very Low Density Lipoprotein).
vs:	<i>Versus.</i>



INTRODUCCIÓN



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



La hipoglucemia es una de las alteraciones metabólicas más frecuentes en el neonato (1) y resulta de un desequilibrio entre el aporte de glucosa y su utilización. A pesar de la gran cantidad de literatura sobre este tema, existe controversia respecto a la definición, el método y el lugar de obtención de la muestra, la sintomatología, el significado de la hipoglucemia asintomática, las indicaciones del tratamiento y su posible efecto en el neurodesarrollo (2).

1. HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

1.1 DEFINICIONES

La homeostasis de la glucosa es un proceso complejo, regulado por sistemas hormonales y enzimáticos.

1.1.1 Glúcidos, carbohidratos o hidratos de carbono

Son moléculas orgánicas que contienen carbono, hidrógeno y oxígeno en la proporción de dos átomos de hidrógeno por cada átomo de oxígeno y carbono ($C_nH_{2n}O_n$). Los carbohidratos incluyen azúcares simples, o monosacáridos, y moléculas más largas que contienen varios monosacáridos unidos entre sí. Dos monosacáridos se pueden unir de manera covalente para formar un disacárido (como sacarosa, unión de glucosa y fructosa o lactosa, unión de glucosa y galactosa). Cuando muchos polisacáridos están unidos entre sí, la molécula resultante es un polisacárido. Los principales polisacáridos son cadenas de subunidades de glucosa que se repiten, como el glucógeno (cadenas de glucosas ramificadas) (3), (figuras 1 y 2) (4). Muchas células almacenan carbohidratos como fuente de energía. Sin embargo, si miles de moléculas de monosacárido separadas se almacenaran en una célula, su alta concentración atraería una cantidad excesiva de agua hacia esta última, lo cual la dañaría e incluso a nivel letal. Para minimizar ese daño osmótico, las células almacenan glucógeno, con menor efecto osmótico (4).



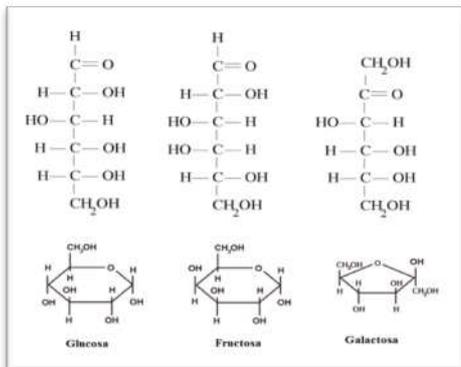


Figura 1: Fórmulas estructurales para tres hexosas: glucosa, fructosa y galactosa.

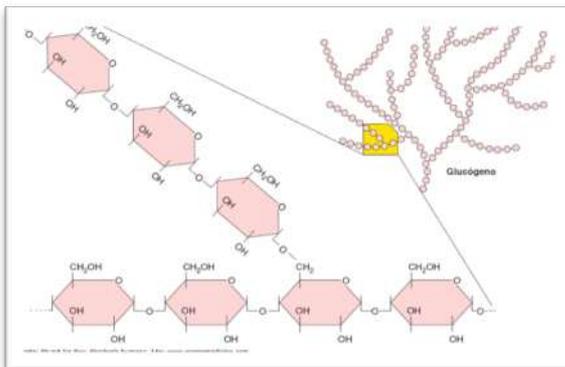


Figura 2: Estructura del glucógeno. El glucógeno es un polisacárido compuesto de subunidades de glucosa unidas entre sí para formar una molécula grande, muy ramificada.

1.1.2 Cuerpos cetónicos

La hidrólisis de triglicéridos dentro del tejido adiposo libera ácidos grasos libres hacia el torrente sanguíneo. Muchos órganos pueden usar estos últimos como una fuente inmediata de energía (5); el hígado también puede convertirlos en derivados llamados cuerpos cetónicos; éstos incluyen acetona y moléculas ácidas de cuatro carbonos de largo (ácido acetoacético y beta-hidroxibutírico) (figura 3) (4).

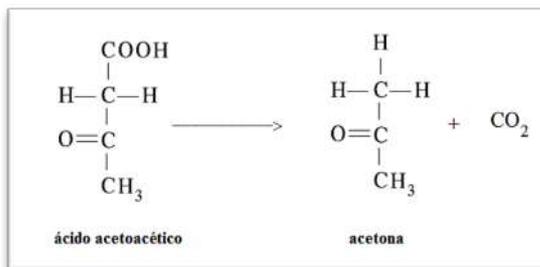


Figura 3: Estructura química de los cuerpos cetónicos. El ácido acetoacético, un cuerpo cetónico ácido, puede descarboxilarse de manera espontánea para formar acetona.

1.1.3 Otras definiciones

- **Gluconeogénesis:** es la ruta metabólica por la que se sintetiza glucosa a partir de precursores que no son carbohidratos, principalmente el lactato (formado en músculo), el glicerol (que proviene de la degradación de triglicéridos) y casi todos los aminoácidos (de la dieta o la degradación de proteínas en músculo), a excepción de leucina y lisina. Es una ruta muy importante para mantener la glucemia en los periodos de ayuno (6).
- **Glucogenólisis:** es la ruta metabólica por la que se obtiene glucosa a partir del glucógeno que se almacena a nivel hepático. La segunda fuente importante de



almacenamiento de glucosa es el glucógeno del músculo esquelético, pero este no está disponible para otros tejidos, debido a que el músculo carece de la enzima glucosa-6-fosfatasa.

- Glucogenogénesis: es la vía metabólica que se encarga de la síntesis de glucógeno a partir de la glucosa y que se realiza mediante la acción de la enzima glucógeno-sintetasa.
- Glucólisis: es la ruta de degradación de la glucosa mediante la oxidación. Mediante esta vía, la glucosa se convierte principalmente en piruvato (glucólisis aerobia), que podrá entrar en el ciclo de Krebs que tiene lugar en la mitocondria. Así pues, es una vía de obtención de energía, que consigue hasta 38 moléculas de trifosfato de adenosina (ATP) de cada molécula de glucosa (2,7-9).

1.2 SISTEMA HORMONAL

En la regulación del nivel de glucemia y de las diferentes vías metabólicas implicadas, existen diversas hormonas y enzimas que tienen un papel determinante, especialmente la insulina.

Las principales hormonas reguladoras se producen en el páncreas. La mayor parte de la masa pancreática se compone de células exocrinas que están agrupadas en acinos separados mediante tejido conectivo y que producen un líquido alcalino rico en enzimas digestivas que es secretado hacia el duodeno. Entre estos acinos están situados pequeños grupos de células endocrinas denominadas islotes de Langerhans, que representan el 1-2% de todas las

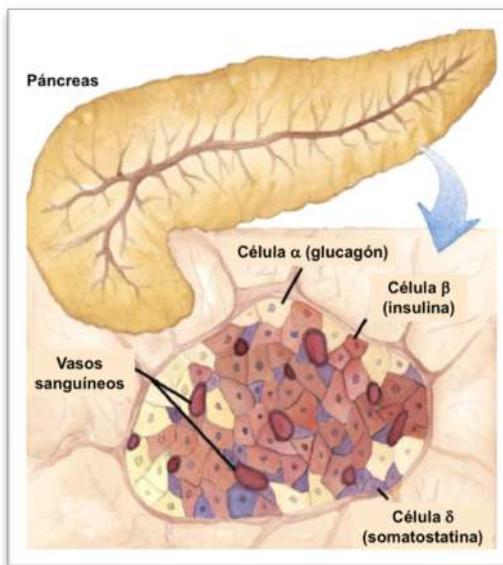


Figura 4: Estructura de un isleto de Langerhans.

células del páncreas, pero que reciben cerca del 10-15% del flujo sanguíneo pancreático; esta rica vascularización de capilares fenestrados permite el acceso



rápido a la circulación de las hormonas secretadas por el islote. Los islotes están formados por diferentes tipos de células distribuidas de manera dispersa en su seno (10). La mayoría de ellas participan en la regulación de la glucemia (figuras 4 y 5):

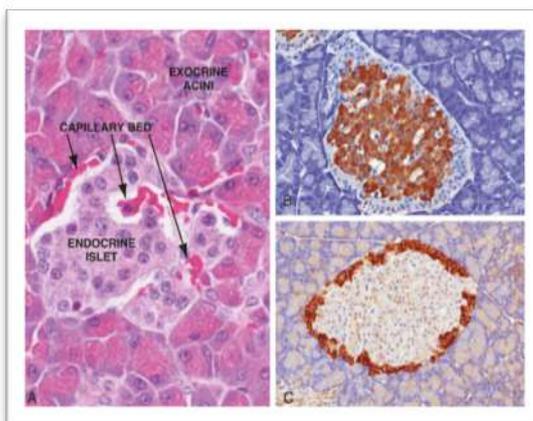


Figura 5: Histología pancreática: islotes de Langerhans (páncreas endocrino) de rata. A: se muestra un acino exocrino donde se producen las enzimas digestivas para ser enviadas al duodeno a través del conducto pancreático y un islote endocrino, donde se produce insulina y glucagón y es enviado a la circulación sanguínea a través de una rica red de capilares. B: tinción histológica de un islote de Langerhans para insulina, en las células beta, éstas son las más numerosas y están dispuestas en el área central del islote. C: tinción histológica de un islote endocrino para glucagón, en células alfa, que son mucho menos numerosas, y se localizan en la periferia del islote.

- Células beta (β): Constituyen entre el 48-59% del total y son las encargadas de la secreción de insulina.
- Células alfa (α): Son las responsables de la secreción de glucagón, representan entre el 33-46% de las células del islote (11).
- Células delta (δ): Secretan principalmente somatostatina y representan menos del 10% de la celularidad. La liberación de la somatostatina es estimulada por la ingesta de alimentos. Tiene funciones inhibitorias sobre la liberación de insulina y glucagón y sobre la motilidad, absorción y secreción del aparato digestivo; por lo que sus efectos van encaminados a enlentecer la asimilación de nutrientes para evitar su consumo rápido y aumentar su disponibilidad (12).
- Células PP: Representan entre el 1-2% de toda la celularidad y secretan polipéptido pancreático (PP) después de la ingestión de alimentos, tras el ejercicio y la estimulación vagal. Sus efectos se ejercen fundamentalmente sobre funciones digestivas, aunque algunos estudios sugieren que pueden tener un papel en la regulación postprandial de la glucemia (13).

1.2.1 Insulina

Su síntesis tiene lugar en las células β de los islotes de Langerhans pancreáticos. A partir de 1960 se iniciaron los estudios descriptivos de la biosíntesis de insulina, a partir de las formas de pre y prohormona, así como la estructura de la insulina y el



péptido C humanos (14). La pre-proinsulina contiene un péptido hidrofóbico de señal en el extremo N terminal, como la mayoría de las proteínas secretoras, que se fragmenta durante la inserción en el retículo endoplasmático, generando proinsulina. Esta molécula consta de una cadena β aminoterminal (30 aminoácidos), una cadena α carboxiterminal (21 aminoácidos) y un péptido de conexión, denominado péptido C (14). Aunque inicialmente se consideró que la única función del péptido C era el pliegue adecuado de las cadenas α y β para la formación de dos enlaces disulfuro, en los últimos años se ha postulado que puede tener otras funciones biológicas (15).

Las enzimas responsables del procesado proteolítico de las formas precursoras en el retículo endoplasmático son PC2 y PC3 (16), endopeptidasas específicas que fraccionan el péptido C para formar la molécula madura de insulina. La eliminación del péptido C expone el final de la cadena de la insulina que interactúa con el receptor. La insulina y el péptido C se almacenan de forma equimolar en gránulos secretores del aparato de Golgi que se acumulan en el citoplasma.

Las cifras de glucosa son el estímulo más importante para la liberación de insulina y produce típicamente una respuesta bifásica, que comienza con un pico de insulina rápida autolimitado, que corresponde a la hormona almacenada en los gránulos, y una segunda fase de liberación lenta y sostenida, relacionado con un incremento en la síntesis (17).

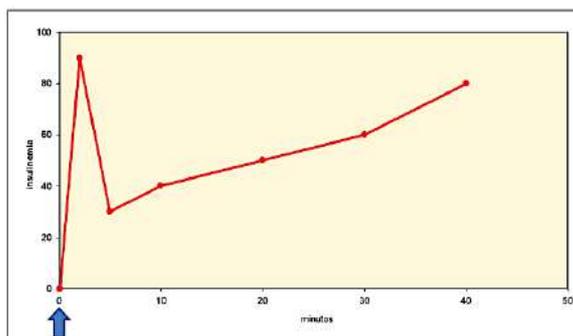


Figura 6: Respuesta de la insulina ante el inicio de una perfusión de glucosa (indicado con la flecha azul). Presenta una fase inicial de liberación rápida, tras la cual se produce una reducción, que se sigue de una fase segunda más lenta y tardía.

A nivel intracelular, la activación de la secreción de insulina por parte de la célula beta depende fundamentalmente del aumento intracitosólico de la relación ATP/ADP (18). La glucosa entra en la célula β mediante el transportador GLUT2. Una vez dentro, es fosforilada por la enzima glucoquinasa, generando acetil CoA y ATP, e incorporándose finalmente al ciclo de Krebs. El incremento de la ratio ATP/ADP activa los canales de potasio sensibles a ATP, lo que reduce la salida de potasio al exterior



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

de la célula, consiguiendo así la despolarización de la membrana celular y la consecuente apertura de los canales de calcio dependiente de voltaje, con lo que aumenta la entrada de calcio. El aumento de los niveles intracelulares de calcio desencadena la exocitosis de los gránulos secretores de insulina y la consecuente excreción de insulina y péptido C en cantidades iguales hacia el espacio extracelular y la circulación portal (19,20).

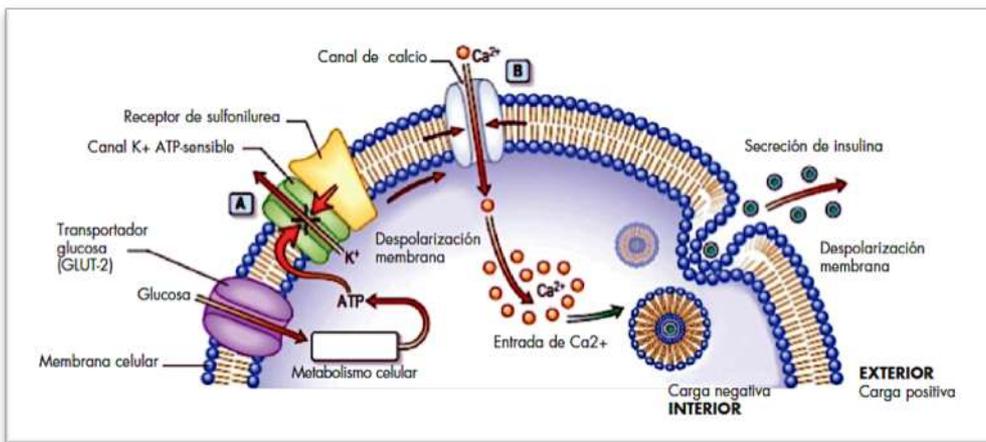


Figura 7: Regulación de la secreción de insulina en una célula β pancreática. La glucosa entra en la célula vía transportador GLUT. Dentro, la glucocinasa fosforila la molécula de glucosa en la fase inicial de la glucólisis, generando acetil-CoA y trifosfato de adenosina (ATP) mediante el ciclo de Krebs. Esto provoca el cierre de los canales de K^+ ATP sensibles (A), con un incremento secundario del K^+ intracelular que despolariza la membrana y provoca la apertura de los canales de calcio voltaje dependientes (B). La entrada de calcio a la célula activa el fosfolípido proteínquinasa dependiente de calcio, favoreciendo la exocitosis de los gránulos.

Aunque con un efecto inferior al de la glucosa, muchas otras sustancias, hormonas y estados fisiológicos pueden influir en la secreción de insulina. Los aminoácidos y ácidos grasos libres actúan por un mecanismo similar al anterior, mediante la variación de los niveles de ATP. Las incretinas, hormonas secretadas por el tracto gastrointestinal, incrementan la liberación de insulina estimulada por glucosa por una vía en la que interviene el AMP cíclico (AMPc) y la proteínquinasa

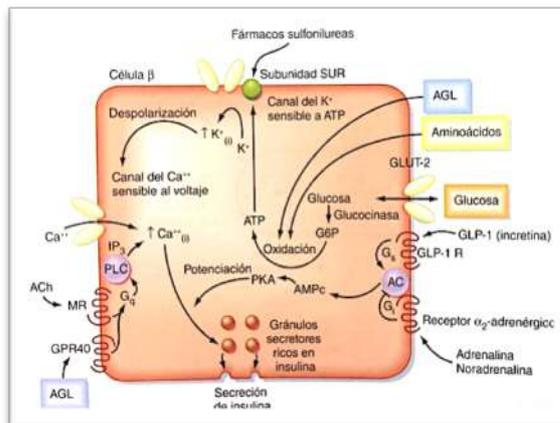


Figura 8: Regulación de la secreción de insulina mediante los sustratos de energía, glucosa (secretagogo principal), AA y AGL y por los neurotransmisores y hormonas, acetilcolina (ACh), noradrenalina, adrenalina y péptido 1 similar a glucagón (GLP-1).



A (PKA). La dopamina tiene una acción inhibitoria de la secreción de insulina estimulada por glucosa, aunque su mecanismo es desconocido. Se postula que puede actuar como moduladora de las incretinas. El diazóxido y las sulfonilureas actúan sobre el receptor SUR1, que forma parte del canal de potasio (figura 8) (19)

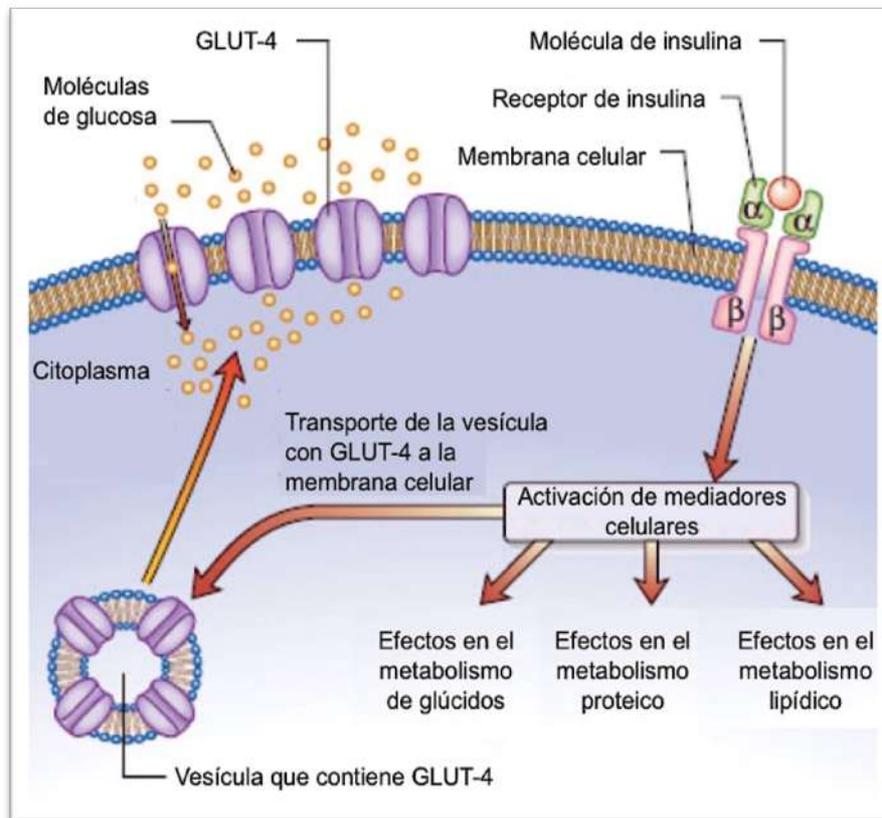


Figura 9: Acción de la insulina a nivel intracelular. La insulina se une al receptor en la subunidad α . Esta unión conduce a la autofosforilación del receptor (actividad tirosina-quinasa intrínseca) y al reclutamiento de moléculas de señalización intracelular. Como resultado de esta activación se obtienen los efectos metabólicos y mitogénicos generalizados de la insulina. Otro efecto es la activación de la fosfatidilinositol 3 quinasa, que acelera la translocación de las vesículas que contienen GLUT-4 a la superficie celular. Esto es importante para permitir la captación de glucosa por las células esqueléticas y grasas.

A nivel molecular, la acción de la insulina está mediada por sus receptores celulares específicos formados por cuatro subunidades enlazadas entre sí mediante puentes disulfuro (dos subunidades α y dos β) (figura 9).

La insulina tiene múltiples efectos metabólicos y es la principal hormona que mantiene la homeostasis de la concentración plasmática de glucosa (4). Su principal efecto es anabólico, reduciendo las cifras de glucemia mediante la inhibición de la



gluconeogénesis hepática y la estimulación de la captación periférica (sobre todo en músculo). También inhibe la lipólisis y la liberación de AGL y disminuye la proteólisis. Incluso se postula que pueda ser estimulante de la síntesis de proteínas (tabla 1).

Tabla 1: Efectos metabólicos de la insulina (21).

Efectos metabólicos	Estimulación	Inhibición
Metabolismo de carbohidratos	Transporte de glucosa a través de la membrana celular en tejido adiposo y músculo. Tasa de glucólisis en músculo y tejido adiposo. Síntesis de glucógeno en tejido adiposo, músculo e hígado.	Glucogenólisis y gluconeogénesis en hígado. Glucogenólisis en músculo e hígado.
Metabolismo de lípidos	Síntesis de ácidos grasos y triglicéridos en tejidos. Captación de triglicéridos sanguíneos hacia tejido adiposo y músculo. Tasa de síntesis de colesterol en hígado	Lipólisis en tejido adiposo. Oxidación de ácidos grasos en músculo y tejido adiposo. Cetogénesis. Producción hepática de triglicéridos.
Metabolismo de proteínas	Transporte de aminoácidos hacia los tejidos. Síntesis de proteínas en músculo, tejido adiposo, hígado y otros tejidos.	Degradación proteica en músculo. Formación de urea.

1.2.2 Glucagón

El glucagón es la principal hormona contrarreguladora de la insulina (22). Es una hormona polipeptídica de 29 aminoácidos, secretada por las células α de los islotes de Langerhans pancreáticos.

- **Síntesis de glucagón:** El gen del proglucagón contiene seis exones; uno de ellos codifica el precursor del glucagón y otros dos, los péptidos glucagón-like GLP-1, GLP-2. EL GLP-1 es producido en respuesta a la ingesta y potencia la liberación de insulina, favoreciendo la disminución de la glucemia plasmática; en cambio, el GLP-2 no presenta ninguna acción sobre la homeostasis de la glucosa, y parece promover el crecimiento de las células epiteliales intestinales (10). El producto del gen del proglucagón que predomina depende del

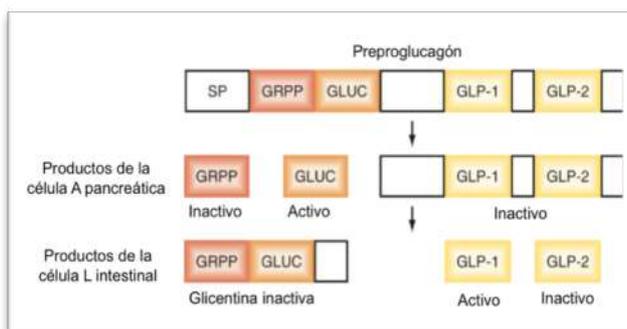


Figura 10: Patrones divergentes de escisión proteolítica de la molécula de proglucagón. GLP: péptido similar a glucagón; GLUC: glucagón; GRPP: polipéptido relacionado con el glucagón (19).



tejido donde se libera: así pues, en las células α pancreáticas se libera la hormona biológicamente activa del glucagón y fragmentos del proglucagón con GLP-1 y GLP-2 inactivados; por el contrario, en las células L del intestino se encuentra la situación inversa (23).

- **Secreción de glucagón:** El glucagón es secretado en la vena porta y allí ejerce su principal acción fisiológica, que es aumentar la concentración de glucosa plasmática mediante la activación de la neoglucogénesis y la glucogenólisis, inhibiendo a su vez la glucólisis; todos estos efectos tienen lugar a nivel hepático. En el adipocito, el glucagón favorece la lipólisis mediante la fosforilación de la lipasa sensible a hormona, la enzima encargada de fraccionar los triglicéridos almacenados en diacilglicerol y los ácidos grasos libres. Los ácidos grasos libres se usan como energía en la mayoría de tejidos y para la cetogénesis en el hígado, donde el glicerol liberado se puede utilizar también para la neoglucogénesis (24).
- **Regulación del glucagón:** La liberación de glucagón viene determinada fundamentalmente por los niveles de glucemia (la hiperglucemia la inhibe y la hipoglucemia la estimula) pero otros factores pueden modificar su secreción (aminoácidos, adrenalina y la estimulación simpática lo activan, la somatostatina inhibe la producción de glucagón) (25). Se ha postulado tres mecanismos por los que la hipoglucemia puede estimular la producción de glucagón: estímulo directo en la célula α , efecto inhibitorio en las células β adyacentes y un estímulo a través del sistema nervioso autónomo (23).

1.2.3. Otras hormonas

Otras hormonas que también desempeñan un papel en la regulación de la glucemia son la hormona de crecimiento (GH), el cortisol, las catecolaminas y la hormona tiroestimulante (20). Sus funciones se resumen en la tabla 2 y en la figura 12.



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

Tabla 2: Regulación endocrina del metabolismo.

Hormona	Glucosa en sangre	Metabolismo de glúcidos	Metabolismo de proteína	Metabolismo de lípidos
Insulina	Disminuida	↑Formación de glucógeno ↓Glucogenólisis ↑Gluconeogénesis	↑Síntesis de proteína	↑Lipogénesis ↓Lipólisis ↓Cetogénesis
Glucagón	Aumentada	↓Formación de glucógeno ↑Glucogenólisis ↑Gluconeogénesis	Ningún efecto directo	↑Lipólisis ↑Cetogénesis
Hormona de crecimiento	Aumentada	↑Formación de glucógeno ↑Glucogenólisis ↓Gluconeogénesis	↑Síntesis de proteína	↓Lipogénesis ↑Lipólisis ↑Cetogénesis
Glucocorticoides (hidrocortisona)	Aumentada	↑Formación de glucógeno ↑Gluconeogénesis	↓Síntesis de proteína	↓Lipogénesis ↑Lipólisis ↑Cetogénesis
Adrenalina	Aumentada	↓Formación de glucógeno ↑Glucogenólisis ↑Gluconeogénesis	Ningún efecto directo	↑Lipólisis ↑Cetogénesis
Hormonas tiroideas	No tiene efecto	↑Utilización de glucosa	↑Síntesis de proteína	Ningún efecto directo

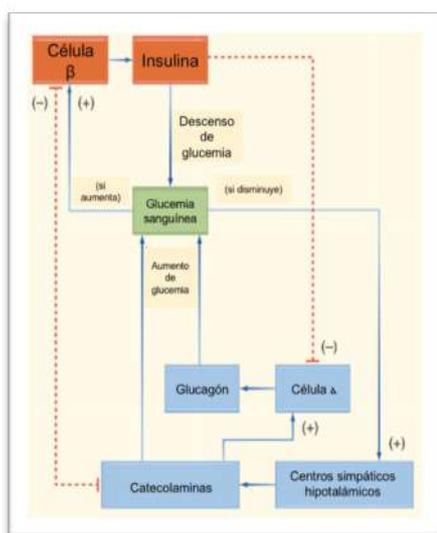


Figura 11: Regulación integrada de la glucemia por la insulina y los mecanismos contrarreguladores (glucagón, catecolaminas) (19).

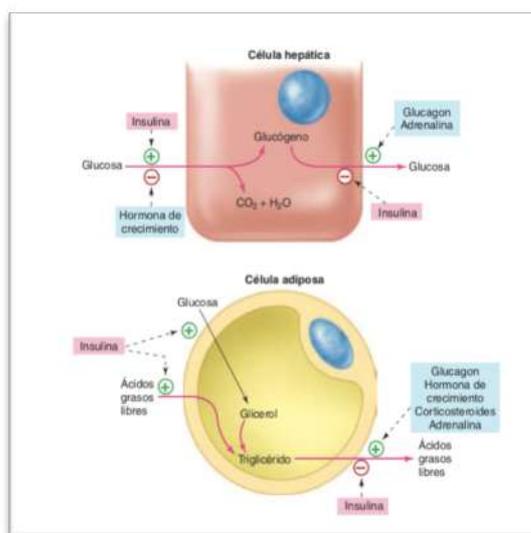


Figura12: Interacciones hormonales en la regulación metabólica. Diferentes hormonas pueden funcionar juntas de manera sinérgica, o tener efectos antagonistas sobre el metabolismo (⊕: efecto estimulador, ⊖ efecto inhibidor) (4).



1.3 TRANSPORTADORES DE GLUCOSA

El transporte de glucosa es esencial para el metabolismo energético. Las membranas celulares son impermeables a las moléculas de glucosa, por lo que su movimiento se realiza a través de proteínas transportadoras, mediante dos mecanismos: transporte activo secundario y transporte facilitado. El mecanismo activo, realizado por SGLT1/SGLT2 y que permite el transporte de glucosa a la célula contra gradiente de concentración, sólo tiene lugar en la mucosa intestinal y en el túbulo proximal renal, ya que sirve para asegurar una captación eficiente de la glucosa de los alimentos y una mínima pérdida renal. En el resto de circunstancias, la glucosa se capta a través de uno o más transportadores, que funcionan mediante la facilitación (GLUT1, 2, 3 y 4); en la mayoría de células se expresan diferentes isoformas, pero existe una variación importante en la proporción de las mismas según el tejido (26):

- GLUT1: Predominantemente en placenta, feto y neonato prematuro. En el adulto, solo se encuentra en la membrana eritrocitaria y en las células endoteliales vasculares. Interviene en el transporte de glucosa cerebral, encontrándose fundamentalmente en las células endoteliales de su microvasculatura, y es responsable de la transferencia de glucosa a través de la barrera hematoencefálica, también se encuentra en las células gliales (27). La expresión de GLUT-1 aumenta desde el nacimiento rápidamente hasta los niveles de adulto, lo que podría correlacionarse con la necesidad de suministrar nutrientes a un cerebro en rápido crecimiento.
- GLUT-2: En hepatocitos, células renales, células de la mucosa intestinal y células beta pancreáticas. La glucosa captada mediante transporte activo en intestino y riñón pasa a la circulación sanguínea mediante los GLUT-2 que están en la membrana basal de las células epiteliales.
- GLUT-3: En los cuerpos neuronales. Sus características bioquímicas le permiten mantener un flujo continuo de glucosa incluso en concentraciones bajas (8). Al igual que GLUT-1, al nacer existen niveles bajos que se incrementan rápidamente, pero parece que va más ligado a la maduración cerebral que al crecimiento (28).
- GLUT-4: Tejidos sensibles a la insulina como el corazón, el tejido adiposo y el músculo esquelético (29). Es capaz de regularse de manera aguda en relación con



el estímulo de la insulina. Cuando no existe estimulación, la densidad de GLUT-4 en la membrana celular es baja (la mayoría están en las membranas de vesículas citosólicas); cuando aparece el estímulo de la insulina, existe una translocación a la membrana celular, incrementando así la captación de glucosa (10).

2. TRANSICIÓN METABÓLICA A LA VIDA EXTRAUTERINA

El período posnatal inmediato conlleva una serie de cambios dramáticos en muchos órganos y sistemas. El mantenimiento de la homeostasis de la glucosa depende de múltiples ajustes en los citados sistemas endocrinos y metabólicos, que permitirán pasar de una fase de aporte continuo de glucosa a otra con períodos de ayuno e ingesta en los que el recién nacido debe mantener la glucemia utilizando sus propias reservas y mecanismos de regulación (20).

2.1 LA PLACENTA

La placenta es un órgano especializado que se encarga de administrar los nutrientes al feto y de excretar sus productos de desecho. El intercambio de nutrientes entre la placenta y el feto se realiza a través de tres mecanismos (30,31):

- Transferencia directa transplacentaria de madre a feto.
- Metabolismo de la placenta y consumo de nutrientes.
- Metabolismo de un nutriente en la placenta dando lugar a sustratos alternativos.

Los hidratos de carbono se transportan al feto en forma de glucosa que es recogida desde el plasma materno mediante su transportador específico (predominantemente mediante la isoforma GLUT1) según gradiente de concentración, por lo que la cantidad de glucosa fetal está en equilibrio con la de su madre, manteniéndose un nivel de aproximadamente el 70% de la glucemia materna (31,32).

Los GLUT1 se encuentran en la membrana trofoblástica, y son capaces de conseguir un transporte bidireccional de glucosa; no obstante, se ha visto que la expresión de estos transportadores es superior en el lado materno, lo que sostiene la hipótesis de que el transporte de glucosa es mayoritariamente materno-fetal y que esta



disposición podría proteger del transporte feto-materno cuando existe una hipoglucemia en la gestante. Otros receptores encontrados son GLUT3 y GLUT4, que pueden cambiar a lo largo de la gestación, sobre todo en condiciones patológicas. Así, las gestantes con diabetes gestacional tienen aumentado su número; por el contrario están disminuidos en el caso de insuficiencia placentaria, administración exógena de corticoides o situaciones de insuficiencia placentaria (33).

Solo el 40-50% de la glucosa materna captada por la placenta es transferida al feto; sobre el 60% restante, lo usa la placenta, convirtiéndola en lactato, que es enviado a la circulación fetal y materna en ratio de 1:3. La captación fetal de lactato es casi la

mitad de la captación fetal de glucosa y es un sustrato para el metabolismo fetal oxidativo y no oxidativo (por ejemplo, la síntesis de glucógeno) (34). Adicionalmente, los aminoácidos son transportados activamente al feto en contra del gradiente transplacentario, y la placenta es permeable a pequeñas cantidades de triglicéridos, ácidos grasos, glicerol, y cuerpos cetónicos. En el tercer trimestre del embarazo, la glucosa se convierte a grasa en el

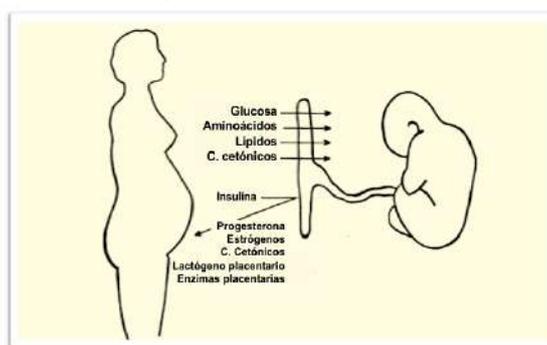


Figura 13: Relaciones materno-fetales del metabolismo energético. La glucosa materna es transportada por difusión facilitada y los aminoácidos por transporte activo. Una cantidad de lípidos están disponibles por el feto. La insulina no atraviesa la placenta. Cuando la gestación progresa, varias sustancias, lactógeno placentario, progesterona, estrógeno, etc., contrarrestan los efectos de insulina en la madre. Esto facilita la disponibilidad de sustratos energéticos en el feto.

tejido adiposo, como preparación a los cambios que se producirán durante el parto (34).

En condiciones fisiológicas, la glucosa además de ser la principal fuente energética del feto (33), también se utilizará para la creación de depósitos hepáticos de glucógeno a partir de las ocho semanas de gestación, los cuales irán aumentando progresivamente a lo largo de toda la gestación (pasando de 3,4 mg de glucógeno/g de tejido hepático a las ocho semanas de edad gestacional hasta los 50 mg/g cuando superen las 37 semanas) y para la producción de depósitos de lípidos, que serán importantes para mantener el equilibrio del metabolismo glucémico en el postparto



inmediato. Existen también otros precursores indirectos, como la alanina y el piruvato, que el feto podría utilizar en determinadas circunstancias (34).

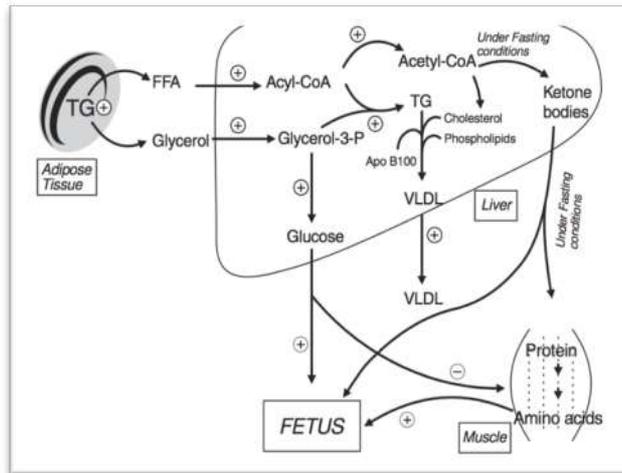


Figura 14: Esquema del efecto del embarazo en la lipólisis en el tejido adiposo materno, el destino metabólico de los productos de la lipólisis y la producción hepática de glucosa, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y cuerpos cetónicos, y la disponibilidad de sustratos al feto. TG: triglicéridos. FFA: ácidos grasos libres (35).

2.2 EL FETO

La glucosa es esencial para el metabolismo y crecimiento fetal, ya que es el sustrato energético principal (36). El metabolismo fetal de la glucosa depende tanto de la concentración de glucosa como de la insulina plasmática del feto (37). La disponibilidad de la glucosa depende del suministro continuo desde su madre a través de la placenta, ya que no se ha demostrado una producción significativa de glucosa por parte del feto (2). A pesar de que la mayoría de enzimas necesarios para la gluconeogénesis (GNG) hepática están desarrollados a partir de los dos meses de gestación (8,37), la actividad de algunos de ellos (piruvato carboxilasa, glucosa-6-fosfatasa y fructosa 1,6-difosfatasa) es relativamente baja en el feto y será al nacimiento cuando esta actividad aumente rápidamente. En el caso de la fosfoenolpiruvato-carboxiquinasa citosólica (PEPCK), no existe actividad en el feto, ya que su síntesis debuta al nacimiento por la inducción de su gen mediante el pico periparto de glucagón (y la consecuente disminución de la ratio insulina/glucagón actuando mediante la vía del AMPc) y de glucocorticoides (33,38). Este enzima es considerado limitante de la GNG (39), lo que apoya la hipótesis de la existencia de poca actividad gluconeogénica intrauterina (7, 10). No obstante, en modelos ovinos experimentales se ha visto que, bajo algunas circunstancias especiales (malnutrición o hipoglucemia



prolongada en la gestante), se puede inducir la GNG y la glucogenólisis para intentar mantener el metabolismo oxidativo de la glucosa, así como la oxidación de aminoácidos mediante un aumento de la destrucción de proteínas (40).

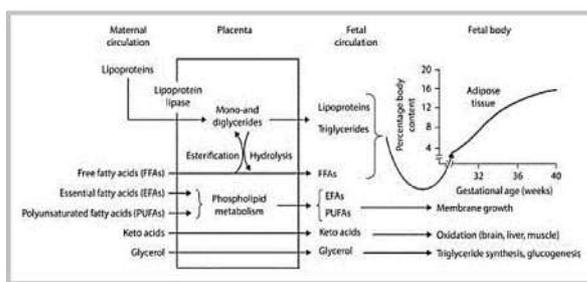


Figura 15: Esquema de las interrelaciones placentario-fetales en humanos para varios aspectos del metabolismo lipídico placentario y fetal (41).

Esto conlleva una limitación del crecimiento fetal, ya que el uso de aminoácidos como fuente de energía impide que se utilicen para la síntesis proteica. Estas observaciones apuntan a que el feto tiende a mantener su metabolismo energético relativamente constante, mientras que el crecimiento, en momentos de un aporte energético deficiente, es prescindible (36). En resumen, si la madre está bien nutrida y la función placentaria es normal, el suministro de glucosa y aminoácidos cubre las necesidades del metabolismo oxidativo y el crecimiento fetal (el feto no necesita producir glucosa endógena) y permite iniciar el almacenamiento de glucógeno con el exceso de glucosa (principalmente a nivel hepático) y del exceso de ácidos grasos libres en tejido adiposo e hígado (39).

El páncreas fetal se desarrolla entre el final del primer trimestre y el principio de segundo trimestre de gestación, pudiéndose detectar niveles de insulina plasmática a partir de las 20 semanas de gestación (36). La insulina y el glucagón no traspasan la placenta, por lo que los niveles detectados en el feto son fruto de su propia producción (33).

La insulina es una importante hormona de crecimiento fetal, sobre todo en la etapa final de la gestación (33), por lo que comparativamente con el adulto, el número de receptores de insulina es mayor, ya que el efecto anabolizante de la insulina es el que predomina (42). El principal papel metabólico intrauterino de la insulina parece ser el de aumentar la permeabilidad a la glucosa en aquellas células sensibles a la acción de esta hormona (recordemos que existen tejidos capacitados para la utilización de glucosa en ausencia de insulina, es decir, no sensibles a la insulina, como el cerebro, intestino y eritrocitos; otros tejidos son dependientes de dicha hormona para poder



emplear la glucosa, es decir, sensibles a la acción de la insulina: tejido adiposo, conectivo, músculo esquelético y cardíaco), favoreciendo la captación de glucosa y su oxidación y utilización en general, más que la afectación de manera diferencial de las vías intracelulares de metabolismo de glucosa (36). Por ello, a medida que avanza la gestación, la utilización fetal de glucosa por parte de los tejidos sensibles aumenta progresivamente. Un exceso de secreción de insulina durante la gestación, como sucede en los hijos de madres diabéticas, conlleva un exceso de tejido adiposo y macrosomía, además de poder ir asociado a una hipertrofia miocárdica. En cambio, un déficit de secreción de insulina se asocia a restricción de crecimiento intrauterino, como ocurre en los recién nacidos afectados de diabetes neonatal (32). En resumen, existe un aumento gradual de los niveles de insulina basal (36) y de los niveles estimulados por glucosa a medida que avanza la edad gestacional, lo cual está ligado a su papel anabólico y a la creación de depósitos energéticos, favoreciendo la formación de depósitos de glucógeno y triglicéridos y favoreciendo la captación muscular de aminoácidos para la producción de proteínas musculares (8).

La secreción fetal de insulina responde de manera variable a las variaciones de glucemia dependiendo del patrón del cambio, las diferencias de glucemia y su duración, y a su vez, las variaciones en la insulinemia determinan cambios en la expresión y actividad de sus receptores (GLUTs). Así, se observa que ante glucemias alteradas, las células fetales adaptan sus GLUTs para promover la disminución de la captación de glucosa (si existe exceso de la misma) o favorecer su captación (en situaciones de hipoglucemia) (27).

El glucagón es detectable a nivel plasmático a partir de las 12 semanas, y va aumentando progresivamente durante el embarazo, hasta llegar a su pico máximo en el momento del nacimiento, paralelamente a lo que sucede con la GNG (2). El número de receptores hepáticos de glucagón en etapa fetal son menores que tras el nacimiento, con menor afinidad y menor capacidad de unión con AMPc; tras el nacimiento, el número de receptores aumenta y su capacitación funcional mejora, lo que podría deberse a que el predominio intrauterino del efecto anabólico de la insulina sobre el efecto catabólico del glucagón se modifica tras el nacimiento (8,31).



Las modificaciones hormonales y enzimáticas se relacionan con cambios en las demandas metabólicas del feto. De esta forma, a partir de las 20 semanas de embarazo el feto multiplica varias veces su tamaño, del mismo modo que lo hace su tasa absoluta de utilización de la glucosa.

Para mejorar el transporte transplacentario de glucosa, existen diferentes adaptaciones (10):

- La glucemia del feto disminuye (de forma relativa a la glucemia materna), lo que se traduce en un aumento del gradiente transplacentario de glucosa, favoreciendo el paso de glucosa a través de la placenta.
- Redistribución del suministro entre placenta y el feto al final de la gestación: el peso relativo de la placenta disminuye, con lo que su consumo también decrece. Esto favorece que una mayor cantidad de nutrientes y oxígeno se redirijan al feto.
- Aumento de la capacidad de transporte de la placenta y maduración funcional de los transportadores específicos (41,43). En esta etapa, existe un crecimiento de la superficie vellositaria secundario a una rápida división de las vellosidades intermedias que maduran a vellosidades terminales y a un crecimiento desproporcionado de la superficie trofoblástica en relación con su volumen, lo que consigue un aumento en el número de los transportadores GLUT. Además, disminuye la distancia entre la sangre materna y la fetal en las vellosidades terminales, favoreciendo el transporte por difusión. La significación funcional de estos cambios estructurales viene refrendada por la correlación existente entre la superficie vellositaria y el peso al nacimiento.

Con todos estos cambios, se garantiza el crecimiento fetal correcto y se inicia el depósito de glucógeno y lípidos que jugarán un papel determinante en la adaptación metabólica en el momento del nacimiento (8).

Respecto al metabolismo lipídico, en los dos últimos meses de la gestación, las reservas en el tejido adiposo del feto aumentan en unos 500 g de grasa, el 15% del peso corporal. Estas reservas representan una importante fuente energética para el recién nacido. Los estímulos hipoglucémicos, hipóxicos e hipotérmicos hacen aumentar los niveles de glucagón y adrenalina (figura 16), que activan la lipasa que degrada los



triglicéridos a glicerol y ácidos grasos. El glicerol sirve de sustrato gluconeogénico para la producción de glucosa en el hígado, y los ácidos grasos, también en el hígado (fundamentalmente a nivel mitocondrial), dan origen a cuerpos cetónicos (44).

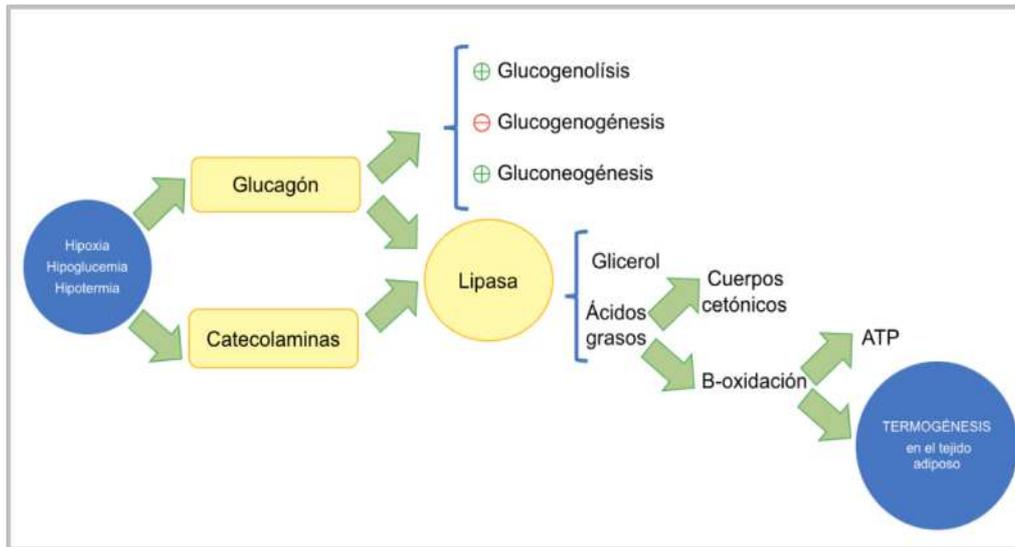


Figura 16: Metabolismo y termogénesis en el recién nacido. La hipoxia, la hipoglucemia y la hipotermia en el recién nacido activan la secreción de glucagón y catecolaminas. El glucagón aumenta la glucemia por glucogenólisis y por bloquear la síntesis de glucógeno. Además, activa la gluconeogénesis. El glucagón activa la lipasa y aumenta la producción de glicerol y ácidos grasos. Las catecolaminas producen el mismo efecto sobre la lipasa. Los ácidos grasos por beta-oxidación producen ATP y termogénesis (44).

2.3 EL NACIMIENTO

Con la sección del cordón umbilical, el aporte continuo de glucosa a través de la placenta se interrumpe bruscamente, la glucemia del recién nacido disminuye y la estabilización de la misma dependerá de la activación endógena mediante la glucogenólisis y GNG hepática (9). Para conseguir esta transición, existen tres mecanismos que intervienen: cambios hormonales (insulina, glucagón, cortisol, catecolaminas), cambios en sus receptores y cambios en la actividad de enzimas claves. En esencia, estos cambios consisten en una respuesta endocrina al estrés, en el que el papel de la insulina y el glucagón difiere significativamente del realizado por dichas hormonas en la edad adulta, y que producen cambios metabólicos en la glucogenólisis, lipólisis, beta-oxidación de los ácidos grasos con generación de cuerpos cetónicos, proteólisis que generará lactato y otros sustratos para la gluconeogénesis. Los cuerpos cetónicos y el lactato servirán como fuente de energía alternativa, siendo



especialmente importantes en el mantenimiento del metabolismo cerebral (45). La adaptación exitosa a la vida extrauterina dependerá, no solo de la inicial cascada catabólica, sino también de la adaptación a la alimentación enteral y asimilación de nuevos sustratos energéticos y nutrientes (46).

Al nacer, la glucosa en la sangre venosa umbilical es el 80-90% de los niveles de glucosa venosa materna (34), y depende de diversos factores como la última comida materna, la duración del trabajo de parto, la vía de parto y el tipo de sueroterapia endovenosa administrada a la madre. La glucemia del neonato cae rápidamente tras el nacimiento, hasta alcanzar su concentración mínima entre la primera y la segunda hora de vida (47), estabilizándose a partir de las tres horas de vida, aunque no exista

administración exógena de nutrientes (34). A nivel hormonal, se ha observado que el estrés del parto produce la liberación de adrenalina, lo que, junto con la disminución de la glucemia, estimula la liberación de glucagón y

hormona de crecimiento y limita el efecto de la insulina, que disminuye inicialmente y permanece en niveles bajos durante los primeros días de vida (39). Los receptores hormonales también se modifican en número y afinidad: el número de receptores de insulina disminuyen, los de glucagón aumentan en número y mejoran su capacitación, lo que favorece la movilización de glucosa y sustratos alternativos (20).

A nivel celular, se observa una activación de la gluconeogénesis a través de la disminución de la actividad de la glucógeno sintetasa, y aumento de la acción de las fosforilasas; estos cambios se traducen en una disminución del contenido hepático de glucógeno y una coordinación con los cambios hormonales y en receptores (25).

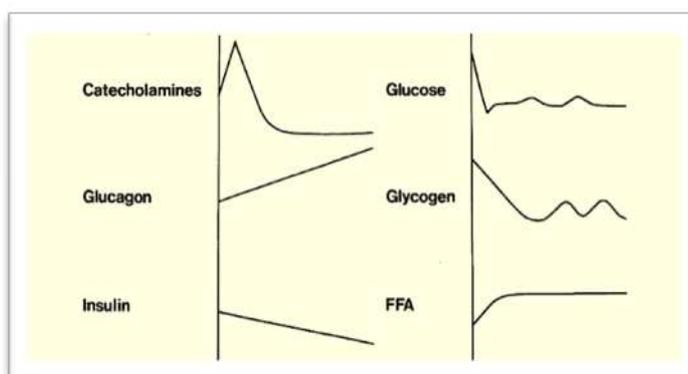


Figura 17: Cambios metabólicos asociados con el nacimiento. Al nacer, se produce un pico de catecholamines. Posiblemente a consecuencia de esto junto con otros factores, la concentración de glucagón aumenta y la de insulina disminuye. Estos cambios son importantes para compensar el descenso de glucemia tras la interrupción del flujo de nutrientes materno. Estos cambios hormonales estimulan el glucógeno y la movilización de ácidos grasos libres.



No obstante, los depósitos hepáticos de glucógeno son limitados y disminuyen en gran parte a las 12 horas, por lo que la normoglucemia dependerá del aporte exógeno de nutrientes y/o de la gluconeogénesis endógena, que se iniciará a las dos o tres horas del nacimiento y aumentará progresivamente hasta alcanzar su máximo a las 12 horas de vida (20,34,39).

La oxidación de la glucosa solo aporta el 70% de las necesidades energéticas del cerebro, por lo que la obtención de energía a través de otros sustratos energéticos es esencial, principalmente a través de los cuerpos cetónicos y el lactato (48), que el neonato obtiene activando la lipólisis y la proteólisis (34), procesos que también se favorecen en este marco hormonal y enzimático. La capacidad para la oxidación de ácidos grasos de cadena larga y cuerpos cetónicos en el feto es baja, pero aumenta rápidamente en las 24 horas siguientes al parto (39). Este incremento en la capacidad de oxidación de las grasas parece ser consecuencia de:

- Una disminución en la lipogénesis y en la concentración de malonil-CoA (primer metabolito comprometido para la vía lipogénica y un potente inhibidor del enzima limitante de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga).
- Menor sensibilidad de la enzima carnitin palmitoil transferasa I.
- La activación de la sintetasa HMG-CoA.

El tejido cerebral del recién nacido es capaz de utilizar los cuerpos cetónicos 5-40 veces más que en periodos posteriores de la infancia o en la edad adulta. La cetogénesis y el consumo de cuerpos cetónicos están activos incluso en recién nacidos lactados regularmente (34). La concentración de cuerpos cetónicos es baja durante las primeras ocho horas de vida y llega a su máximo hacia las 12 horas de vida, momento en el que se acaban las reservas hepáticas de glucógeno, y se mantiene elevada los 2-3 días siguientes (8,20). Los cuerpos cetónicos pueden traspasar la barrera hemato-encefálica y son utilizados directamente como fuente de energía por el tejido encefálico. En la proteólisis se genera principalmente alanina y lactato (32), que también son usados en el metabolismo energético cerebral (20). El lactato parece ser un sustrato energético importante en el periodo neonatal inmediato. Es utilizado a través de la oxidación por la enzima lactato deshidrogenasa en el cerebro, de ese modo produce



un aumento de la producción de glucosa. Aunque las reservas de lactato son bajas (2,4 mM), se puede producir a través de la proteólisis (34). La presencia de altos niveles de lactato en este periodo pueden ser los responsables de que, a pesar de que los niveles de glucosa descendieran transitoriamente, los neonatos mantengan buen estado general, sin mostrar síntomas que sugieran deficiencia de glucosa a nivel cerebral (34).

Por lo tanto, el nacimiento es un periodo crítico, en el que la existencia de alteraciones transitorias de la regulación de la glucosa son frecuentes, sobre todo en grupos específicos de alto riesgo, como pueden ser aquellos en los que existen escasas reservas metabólicas (prematuros, RCIU) o aquellos en los que las demandas energéticas son más altas (sepsis, asfixia, hipotermia, etc.) (9).

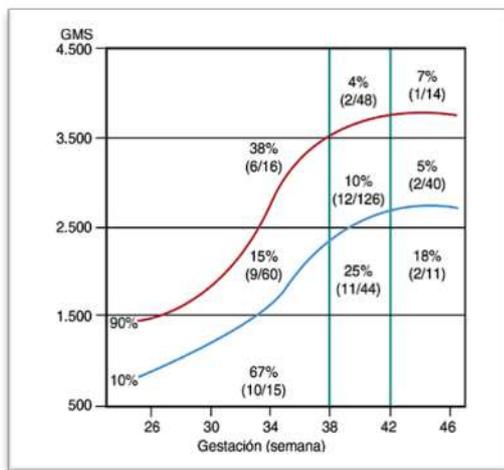


Figura 18: Incidencia de hipoglucemia según el peso al nacer, la edad gestacional y el crecimiento intrauterino (49, 50).

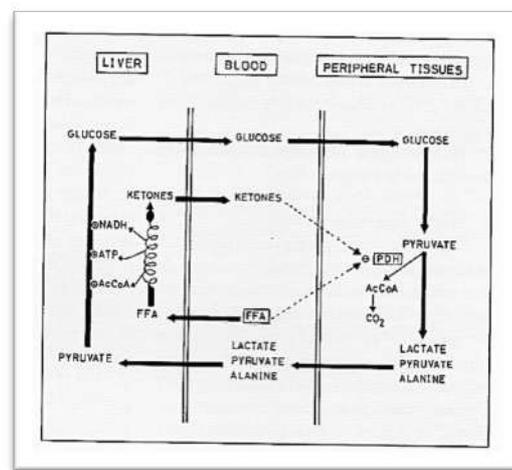


Figura 19: Efectos de los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos en la regulación de la gluconeogénesis en ratas recién nacidas.

2.4 PATRONES DE ADAPTACIÓN METABÓLICA

El patrón en los cambios metabólicos y hormonales que ocurren tras el nacimiento difieren según la edad gestacional, características del crecimiento intrauterino y forma de alimentación postnatal (34). Existen pocos estudios que valoren la concentración e interacciones de los sustratos metabólicos durante las primeras horas de vida, debido a consideraciones éticas y a la limitación en el volumen de sangre que se puede extraer en estos pacientes. A pesar de este hecho, los avances en los estudios cinéticos y en las técnicas de micro-ensayos han permitido la evaluación de varios aspectos en la adaptación metabólica neonatal humana.



2.4.1 Recién nacido a término

Varios estudios han descrito el patrón fisiológico de las concentraciones de glucosa en recién nacidos sanos, con adecuado crecimiento intrauterino, en las primeras horas de vida (47,52-59), pero las diferencias metodológicas de dichos estudios (horarios de tomas, forma de recogida y estudio de las muestras), hacen que sean difícilmente comparables. En línea con otras especies de mamíferos, dichos estudios muestran que la concentración de glucosa cae rápidamente tras el nacimiento, alcanzando su mínimo a las 1-2 horas, para aumentar posteriormente hasta estabilizarse a las 12-24 horas de vida. El posterior mantenimiento de los niveles glucémicos dependerá de la glucosa que reciba a través de la nutrición y la generada a través de la gluconeogénesis (39,53,60-62). Los niveles de glucemia que se acepta como normal es amplio, con una relación directa entre edad gestacional y niveles de glucemia, y con valores mínimos en el primer día de vida.

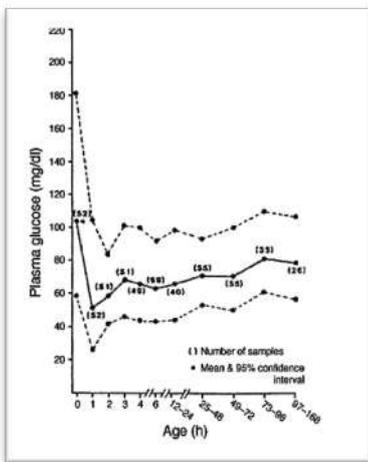


Figura 20: Concentración plasmática de glucosa en recién nacidos a término de peso comprendido entre 2500 y 4000 gramos. Extraído de Srinivasan G. Plasma glucose values normal neonates: a new look (51).

Se estima que la producción de glucosa durante los primeros días de vida es de 4 a 6 mg/kg/min. La glucogenólisis aporta un tercio de la producción total, pero cerca del 80% de los depósitos de glucógeno desaparecen a las 10 horas de vida (34), por lo que la gluconeogénesis asume un papel relevante para la asegurar el suministro de glucosa, y gracias a los cambios hormonales que ocurren al nacimiento, las enzimas hepáticos inician este proceso. Sin embargo, aparte del complejo enzimático, es prioritario disponer de sustratos que puedan ser transformados en glucosa. La concentración de precursores glucogénicos, como alanina, piruvato y lactato, es mayor que en niños de mayor edad o adultos (10,53), y dicha concentración va disminuyendo a medida que aumenta la edad postnatal, lo que puede ser debido al estado catabólico inicial (figura 21).



	No	Glucose	Lactate	Pyruvate	Alanine	Glycerol	NEFA	Ketone bodies
Cord								
Vaginal delivery	9	4.3 (0.1)	3.45 (0.41)	0.12 (0.01)	0.36 (0.01)	0.08 (0.01)	0.21 (0.05)	0.25 (0.01)
Caesarean section	24	3.4* (0.1)	1.60** (0.17)	0.60** (0.01)	0.29** (0.01)	0.06 (0.01)	0.10* (0.01)	0.24 (0.01)
1-12 hours								
Vaginal delivery	11	3.1 (0.3)	2.03 (0.46)	0.08 (0.02)	0.39 (0.03)	0.19 (0.02)	0.40 (0.01)	0.04 (0.01)
Caesarean section	11	3.3 (0.2)	1.79 (0.20)	0.07 (0.01)	0.29* (0.02)	0.21 (0.02)	0.37 (0.01)	0.05 (0.01)
12-24 hours								
Vaginal delivery	9	3.7 (0.2)	1.95 (0.19)	0.11 (0.01)	0.32 (0.02)	0.20 (0.02)	0.35 (0.01)	0.21 (0.02)
Caesarean section	10	3.3 (0.2)	1.85 (0.16)	0.09 (0.01)	0.25* (0.02)	0.19 (0.03)	0.33 (0.01)	0.26 (0.02)
Day 2	27	3.5 (0.2)	1.84 (0.14)	0.09 (0.01)	0.23 (0.01)	0.17 (0.01)	0.50 (0.01)	0.41 (0.01)
Day 3	27	3.4 (0.1)	1.46 (0.09)	0.07 (0.01)	0.21 (0.01)	0.16 (0.01)	0.47 (0.01)	0.43 (0.01)
Day 4	21	4.1 (0.1)	1.45 (0.16)	0.06 (0.01)	0.28 (0.02)	0.12 (0.01)	0.20 (0.01)	0.10 (0.01)
Day 5	20	4.0 (0.1)	1.32 (0.10)	0.06 (0.01)	0.29 (0.01)	0.18 (0.01)	0.19 (0.01)	0.08 (0.01)
Day 6	20	4.2 (0.2)	1.68 (0.16)	0.07 (0.01)	0.32 (0.02)	0.11 (0.01)	0.12 (0.01)	0.12 (0.01)

t test, vaginal delivery v caesarean section *p<0.05; **p<0.01.

Figura 21: Concentración de metabolitos intermedios en RNT sanos durante la primera semana de vida (53).

Estudios en mamíferos muestran la necesidad de ácidos grasos de cadena larga para la inducción de enzimas durante la betaoxidación de ácidos grasos a nivel mitocondrial (34).

La concentración de cuerpos cetónicos es baja en las primeras 8 horas de vida a pesar que la presencia de precursores es adecuada, traduciendo una cetogénesis hepática limitada las primeras horas (63), pero a partir de las 12 horas de vida, los neonatos a término muestran una tasa alta de recambio de cuerpos cetónicos, similar a lo encontrado en edades posteriores de la vida después de una noche de ayuno, con un máximo en el segundo y tercer día. Esta cetogénesis intensa pasa a ser una parte integral de la adaptación metabólica del RNT (10,53). Los cuerpos cetónicos cubren el 25% de la energía basal que necesita un neonato durante los primeros días de vida. Durante este tiempo, los RN lactados al pecho presentan glucemias inferiores (presumiblemente por menor contenido energético de la leche materna durante los primeros días de vida) pero mayor concentración de cuerpos cetónicos que los RN alimentados con leche artificial. Los siguientes días, algunos autores no encuentran diferencias (53), pero otros (64) siguen encontrando unos niveles superiores de cetonemia en los RN que ingieren lactancia materna, ya sea por disminución del



aclaramiento de cuerpos cetónicos o bien por un efecto cetogénico directo de la leche materna (la lipasa podría favorecer la liberación de ácidos grasos hacia el hígado a través del sistema venoso portal) (10).

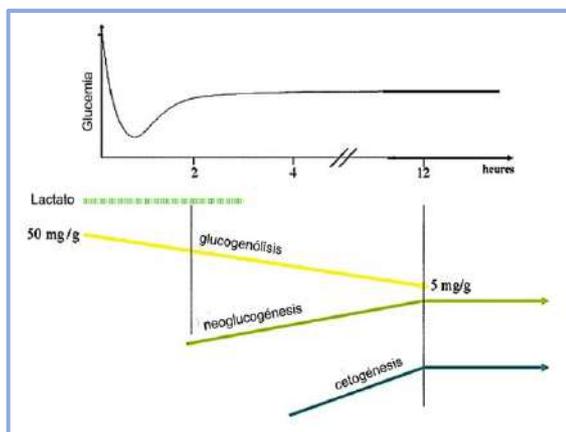


Figura 22: Cinética de las reacciones metabólicas en el recién nacido a término. La glucemia disminuye rápidamente tras el nacimiento, alcanzando el mínimo a la hora de vida. Durante las 2-3 primeras horas de vida, la concentración relativamente alta de lactato ofrece un sustrato alternativo para el metabolismo energético cerebral. La glucogenólisis, que aumenta rápidamente tras el nacimiento, asegura el aumento de glucemia y su estabilización las primeras 12 horas de vida, pero después se agota. La neoglucogénesis es entonces la responsable del mantenimiento de la glucosa (aunque su activación no es inmediata al nacimiento). Al nacimiento, el contenido de glucógeno hepático es de 50 mg/g de tejido hepático, y se reduce a 5 mg/g de tejido a las 12 horas de vida. La concentración de cuerpos cetónicos es relativamente baja las primeras 8 horas de vida, alcanzan su máximo a las 12 horas y se mantienen elevados durante 2-3 días (8).

El páncreas endocrino juega un papel importante en la regulación glucémica del neonato. Su respuesta hormonal favorece la secreción de glucagón a expensas de una menor secreción de insulina, con el fin de mantener unos niveles de glucemia normal. Entre el primer y tercer día, aparece un segundo pico de glucagón, coincidiendo con la normalización de los niveles de glucosa, permaneciendo altos los niveles durante la primera semana de vida (10,34).

La nutrición enteral en las primeras horas de vida es esencial para una adecuada transición metabólica. Tras el nacimiento, el flujo rico en glúcidos y bajo en grasa que se ofertaba de manera continua a través del cordón umbilical desaparece, y es reemplazado por una oferta intermitente, rica en grasas y baja en glúcidos. La lactosa es hidrolizada a nivel intestinal y los monosacáridos obtenidos son absorbidos en el intestino y alcanzan el hígado, donde mayoritariamente serán transformados en glucosa, pero también conformarán nuevas moléculas de glucógeno (39). Más del 90% de las grasas son ácidos grasos de cadena larga, que se absorben a nivel intestinal para formar quilomicrones. Los ácidos grasos de cadena media se absorben en el estómago y llegan a través de la porta como ácidos grasos libres (y podrán usarse para la betaoxidación mitocondrial).



Dicha nutrición enteral también pone en marcha una cascada de cambios estructurales en el aparato digestivo que modificarán su función y desarrollo, a través de la secreción de péptidos reguladores intestinales. El efecto de estos péptidos se relaciona con la adaptación metabólica, no solo en periodo neonatal inmediato, sino también en etapas posteriores de la vida, ya que la secreción de insulina está regulada por mecanismos neurales neuroendocrinos y enteroendocrinos. Así se ha visto que, en el RNT, tras ingerir alimentación, el polipéptido inhibitorio gástrico se eleva, y esta elevación es mayor en los neonatos que reciben lactancia artificial que en los amamantados, lo que se ha relacionado con una mayor liberación de insulina en el primero grupo, comparado con los que reciben lactancia materna (10,64). Los RNT amamantados en los primeros tres días de vida muestran niveles más altos de cuerpos

cetónicos que los RNT que ingieren lactancia artificial. La cetogénesis en los RNT forma parte de la adaptación fisiológica a la vida extrauterina durante los primeros tres días de vida y dicha cetogénesis tiene una relación diferente con las concentraciones de glucosa y de ácidos grasos libres que cuando se comparan con niños de mayor edad (figura 24) (53).

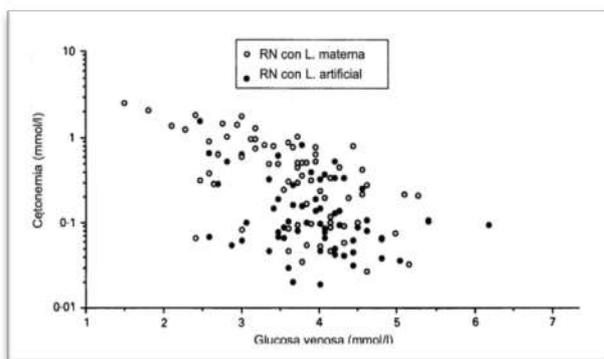


Figura 23: Relación entre concentración de glucosa y niveles de cuerpos cetónicos en recién nacidos a término.

niveles más altos de cuerpos cetónicos que los RNT que ingieren lactancia artificial. La cetogénesis en los RNT forma parte de la adaptación fisiológica a la vida extrauterina durante los primeros tres días de vida y dicha cetogénesis tiene una relación diferente con las concentraciones de glucosa y de ácidos grasos libres que cuando se comparan con niños de mayor edad (figura 24) (53).

2.4.2 Recién nacido prematuro

Este grupo de recién nacidos tienen menor capacidad de adaptación metabólica tras cortarse el flujo nutricional transplacentario por diferentes motivos, lo que se traduce en un porcentaje mayor de hipoglucemia, y más prolongadas, respecto a neonatos con edades gestacionales mayores (2,8,9,48,53).

El hígado es un órgano fundamental para la homeostasis glucémica, ya que es el responsable de la glucogenólisis y la GNG. La enzima glucosa-6-fosfatasa cataliza el paso final de ambas reacciones, y en la población de prematuros se ha observado que su actividad está disminuida comparada con los neonatos a término (en etapa fetal, la



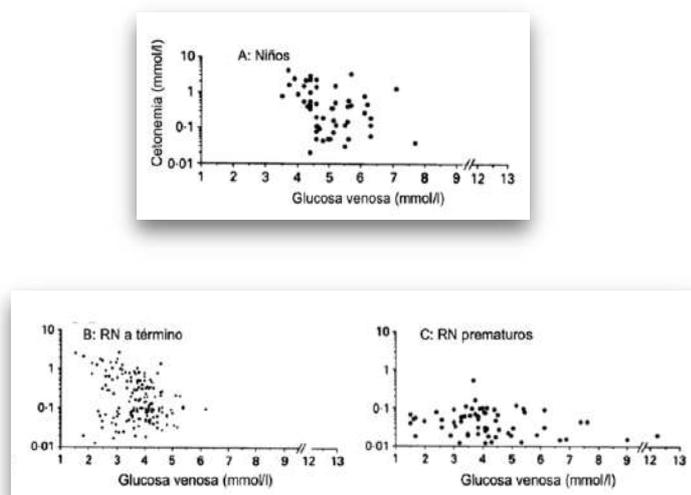
ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

actividad de glucosa-6-fosfatasa es baja, pero aumenta rápidamente tras el nacimiento), lo que justificaría que los prematuros tengan episodios de hipoglucemia más repetidos y prolongados (65).

Los RN prematuros tienen menores depósitos hepáticos de glucógeno, ya que, aunque dichos depósitos se pueden detectar a partir de la 13ª semana de gestación, es entre la semana 24 y 36 cuando su concentración aumenta y es en el tercer trimestre de la gestación cuando proliferan mayoritariamente. Por todo ello, los prematuros prácticamente consumen todas sus reservas de glucógeno antes de las 12 horas de vida (65), por lo que la GNG es vital para conseguir glucosa. No obstante, la GNG en los pretérmino no es suficiente, ya que parece existir una limitación al final de la vía común del metabolismo intracelular (55).

Respecto a la obtención de sustratos metabólicos para la gluconeogénesis, hay diferencias según la edad gestacional. En los prematuros, las concentraciones de alanina son menores que en los RNT (lactato y piruvato están en concentraciones parecidas al término) (10,53). Los recién nacidos muy prematuros son capaces de producir glicerol a partir de sus reservas de grasa y lo transforman en glucosa, viéndose ya en prematuros de 26-28 semanas, aumentos de la GNG tras la administración endovenosa de glicerol (aislada o a través de los lípidos de la nutrición parenteral). Pero los prematuros tienen mínimos depósitos de grasas (2% del peso total vs los RNT, 16% del peso). La placenta humana es impermeable a ácidos grasos libres, triglicéridos y glicerol. Las concentraciones altas de insulina en el tercer trimestre de la gestación favorecen que el hígado produzca ácidos grasos libres y que el tejido adiposo capte glucosa, con la posterior formación de triglicéridos y adipogénesis (10,37,48). La formación de cuerpos cetónicos en los prematuros es limitada, y no se observa la respuesta cetogénica ante la hipoglucemia como en los RNT y niños de mayor edad (53) (figuras 24 y 25)





Figuras 24 y 25: Relación entre niveles de glucosa y de cuerpos cetónicos en (a) niños desde 1 mes hasta 10 años, después de un ayuno nocturno (b) recién nacidos a término y (c) recién nacidos prematuros durante la primera semana de vida (53).

Se observa que las concentraciones bajas de cuerpos cetónicos están menos ligados a las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, lo que podría indicar una menor capacidad de lipólisis asociada a una menor capacidad de cetogénesis, que podría ser causada por una producción basal de insulina más elevada y/o una inmadurez enzimática. Se ha postulado que la alimentación enteral y la presencia de leche en el tracto digestivo induce los enzimas involucrados en la cetogénesis, presumiblemente mediante la liberación de hormonas intestinales, por lo que la alimentación en los RNPT tiene doble función: nutritiva y madurativa (10,53).

Otra diferencia reseñable respecto al RNT es la regulación de la producción de glucosa. Los RNPT son incapaces de suprimir completamente la liberación de glucosa ante infusión exógena de glucosa (en pautas habituales) y sólo ante administraciones altas de glucosa, esta supresión endógena es efectiva. De esta forma, en RNPT estables en los que se desea mantener sus reservas endógenas de glucosa, un ritmo de infusión mayor a 8 mg/kg/min sería capaz de suprimir la producción endógena de glucosa, encontrando un incremento importante en la concentración de insulina. Existe un acuerdo general sobre la capacidad del RNPT para disminuir su producción endógena de glucosa, aunque sea de manera parcial, cuando se le infunde



exógenamente y basándose en estos datos, parece que la producción basal podría llegar a ser de 6 a 10 mg/kg/min. Para lo que no existe acuerdo es para determinar si la concentración plasmática de glucosa juega un papel más importante que la de insulina en la regulación de la producción de glucosa (10).

En los RNPT, la respuesta hormonal se postula incompleta, ya que se han realizado varios estudios en los que se valoraba la respuesta hormonal de insulina y glucagón ante la ingesta de leche, en la que no observaron cambios en dichas hormonas (lo que sí ocurre en RNT), estudios en los que se valoró la respuesta a la infusión de glucagón junto con ayuno y observaron elevación escasa de glucemia, con mayor insulinemia y menor sensibilidad a la insulina. El mismo estudio en RNT mostraba respuestas más fisiológicas (66); en estudios que valoraron respuesta hormonal tras ayuno en RNPT y en pequeños para la edad gestacional (PEG) se observaron mayor frecuencia de hipoglucemia (sobre todo en los PEG prematuros), con concentraciones más altas de cortisol y adrenalina y similar concentración (respecto a los RNT) de noradrenalina, hormona de crecimiento y glucagón (67,68). Los resultados encontrados sugieren que en la población de RNPT, la capacidad contrarreguladora ante una hipoglucemia es limitada debido a que se encuentra en desarrollo, quizás en relación con la baja actividad hepática de glucosa-6-fosfatasa (10).

2.4.3 Recién nacido con crecimiento intrauterino retardado

En los países desarrollados, entre el 5-10% de los recién nacidos son pequeños para la edad gestacional (PEG) o small for gestational age (SGA), término que describe a un recién nacido cuyo peso o longitud se encuentran dos o más desviaciones estándar (DE) por debajo de la media establecida para su población de referencia, sexo y edad gestacional (69). Los conceptos PEG y crecimiento intrauterino retardado (CIR) se intercalan con facilidad en la práctica diaria. A pesar de que la mayoría de los PEG (> 90%) han sufrido un CIR, y de que los factores implicados en ambos son similares, estos términos no deben confundirse. PEG y CIR no son sinónimos: el CIR es un concepto dinámico cuya detección exige un seguimiento en el tiempo mediante ecografía y que implica una disminución en la velocidad de crecimiento del feto, no alcanzando su potencial genético, con independencia de que el peso al nacer esté o



no por debajo de los límites de la normalidad para los estándares poblacionales. PEG es un concepto estático, que utiliza el peso y/o la longitud en el momento del nacimiento. Es interesante diferenciar si el niño PEG es simétrico o armónico (peso y longitud afectados) o asimétrico o disarmónico (peso o longitud afectados), ya que el PEG disarmónico es más susceptible a la hipoglucemia en el periodo neonatal, mientras que el PEG simétrico presentará con mayor frecuencia talla baja en la edad adulta; además, pertenecer a un grupo u otro podría implicar una respuesta diferente a la terapia con hormona del crecimiento (GH) (70,71).

El crecimiento fetal normal es el resultado del potencial de crecimiento predeterminado genéticamente y de su modulación por factores maternos, fetales, placentarios y ambientales. La placenta proporciona funciones de transporte críticas entre las circulaciones materna y fetal durante el desarrollo intrauterino. La formación de esta interfaz es controlada por varios factores de crecimiento, citoquinas y factores de transcripción incluyendo genes homeobox (implicados en el desarrollo de la placenta normal) (70,72-73).

La disminución del ritmo de crecimiento fetal no es una enfermedad en sí, sino la adaptación a un ambiente intrauterino desfavorable que puede llevar a alteraciones permanentes en el metabolismo, crecimiento y desarrollo. Se encuentran muchas causas implicadas en el desarrollo de un RN PEG, placentarias, maternas y fetales (tabla 3), pero la disminución en el aporte fetal de nutrientes es siempre la consecuencia final. La más frecuente es la insuficiencia placentaria en cualquiera de sus formas, idiopática o asociada a enfermedades maternas que disminuyen el flujo sanguíneo útero-placentario (74,75).



Tabla 3: Etiología del pequeño para la edad gestacional (69).

Causas fetales	Anomalías cromosómicas (monosomías, disomías, deleciones)
	Defectos congénitos (acondroplasia, síndrome de Bloom, glucoquinasa, etc.)
	Malformaciones congénitas (cardíacas, renales, etc.)
	Gestación múltiple
Causas maternas	Edad menor de 16 años o mayor a 35 años
	Talla y pesos bajos
	Malformaciones uterinas
	Paridad (nulípara, gran múltipara)
	Intervalo menor de 6 meses entre embarazos
	Anteriores fetos PEG
	Malnutrición
	Infecciones crónicas
	Enfermedades crónicas (colagenopatías, insuficiencia renal)
	Hipertensión crónica o preeclampsia
	Anemias, neumopatías y cardiopatías cianosantes (hipoxemia)
Causas placentarias	Defectos de implantación
	Anomalías vasculares (arteria umbilical única, hemangioma)
	Infarto placentario
	Desprendimiento placentario
Causas ambientales	Insuficiencia placentaria
	Altitud (hipoxia)
	Desnutrición o desequilibrio de nutrientes
	Fármacos (anticoagulantes, anticonvulsivantes, antineoplásicos)
	Tabaco
	Otros tóxicos (alcohol, opioides)
Infecciones prenatales (TORCH, varicela, malaria, sífilis, Chagas, listeria, VIH)	

En el feto, ante la escasez de nutrientes y/o oxígeno, se produce una alteración del patrón de crecimiento como método de adaptación, pero esto conlleva un aumento de morbilidad perinatal y de riesgo de enfermedades metabólicas en la etapa adulta (26). Se ha observado que existe un porcentaje reseñable de fetos con retraso de crecimiento que sufren de hipoglucemia intraútero (10,42), sin poderse achacar a menor número de transportadores placentarios ni por mayor consumo glucémico por parte de la placenta, lo que indica que otros mecanismos deben estar implicados.

La concentración de glucosa es el factor de mayor importancia para la secreción de insulina fetal, y esta a su vez, estimula el crecimiento, por lo que esta puede ser una causa directa del retraso de crecimiento intrauterino. Otro estímulo importante para la secreción de insulina son los aminoácidos; éstos se encuentran también en menor concentración, causado probablemente por una regulación a la baja de la expresión de sus transportadores en la placenta (74,76-78).



Como se ha comentado anteriormente, a consecuencia de la readaptación del feto CIR, un 12-24% presentan hipoglucemia en el periodo neonatal (7 veces más que los neonatos no CIR), sobre todo en los casos en las que la restricción del crecimiento ha sido más grave y en los que se asocia a prematuridad.

Existen varios factores que favorecen esta prevalencia de hipoglucemia neonatal:

- Glucogenólisis disminuida: existe una disminución de las reservas de glucógeno en hígado y a nivel muscular.
- Gluconeogénesis disminuida: Al presentar menor tejido graso, hace que los sustratos energéticos sean menores (ácidos grasos libres, lactato, cuerpos cetónicos, etc.). No solo los niveles bajos de cuerpos cetónicos disminuyen la respuesta cetogénica, sino que también parece existir una menor capacidad para movilizar ácidos grasos desde el tejido adiposo o para su metabolización (beta oxidación). A pesar de esta circunstancia, la lactancia materna aumenta la cetogénesis, y se ha observado que los neonatos PEG hipoglucémicos alimentados con lactancia artificial presentan el doble de riesgo de presentar una hipoglucemia grave, debido a la escasa respuesta cetogénica (60,67,79,80).
- Respuesta contrarreguladora alterada (con respuesta insulínica inadecuada, alteración de la sensibilidad de la insulina, etc).
- Situaciones clínicas en las primeras horas que favorecen la hipoglucemia (hipotermia, dificultad respiratoria, policitemia, infección-sepsis etc.) (60,62,71,75,81-86).

3. NIVELES DE GLUCEMIA NORMALES EN PERIODO NEONATAL. DEFINICIÓN DE HIPOGLUCEMIA Y MANEJO

A pesar de décadas de observación médica, investigación y discusión científica, ciertas preguntas siguen sin tener una respuesta unánime: ¿cómo se define la hipoglucemia neonatal?, ¿qué neonatos están en mayor riesgo de sufrirlas?, ¿cuándo debe realizarse un despistaje a pacientes de riesgo?, ¿con qué método?, ¿con qué frecuencia?, ¿cuándo suspender dicho despistaje?, ¿qué niveles de glucemia



requieren intervención?, ¿qué actitud y tratamiento hay que prescribir en la hipoglucemia asintomática? (1,88-98).

El significado literal de hipoglucemia es nivel bajo de glucemia en sangre. Pero ese “nivel bajo” es difícil de definir, ya que, como ya se ha comentado, la mayoría de neonatos sanos a término, el descenso de los niveles de glucemia en las primeras horas de vida es una situación transitoria, sin producir secuelas, reflejando un proceso de adaptación metabólica. Sin embargo, cuando esta hipoglucemia es mantenida o recurrente, puede producir daño orgánico y secuelas neurológicas (99,100). Es imposible definir un valor de glucemia que requiera intervención a nivel de toda la población neonatal, ya que actualmente todavía existe incertidumbre respecto al nivel o la duración de hipoglucemia que puede causar daño neurológico, el grado de vulnerabilidad cerebral en las distintas edades gestacionales, entre otros factores (1,91).

3.1 DEFINICIÓN DE HIPOGLUCEMIA. LÍMITES DE LA NORMALIDAD

Según los criterios utilizados, se encuentran distintas definiciones de hipoglucemia neonatal.

3.1.1 Definición clínica

Los síntomas y signos clínicos de hipoglucemia son inespecíficos y muy variados. En un intento de poder realizar un diagnóstico clínico de la hipoglucemia eficaz, se han desarrollado distintas estrategias. La tríada de Whipple (Whipple y Franz, 1935) describía una serie de características clínicas que se debían cumplir para el diagnóstico de hipoglucemia: a) manifestaciones clínicas típicas, b) niveles bajos de glucosa en sangre y c) los síntomas se resuelven tras la normalización de la glucemia. Esta definición tenía limitaciones en el periodo neonatal, ya que no consideraba a la hipoglucemia asintomática, por lo que posteriormente, distintos estudios han trabajado para encontrar una definición que incluyera a los pacientes clínicamente sintomáticos o con hipoglucemia asintomática que pudieran desarrollar secuelas neurológicas a largo plazo (Griffiths 1968, Lucas et al 1988, etc.). Así se vio, que tener o no tener síntomas no era un buen indicador de nivel de glucemia adecuado. Además, los



síntomas de hipoglucemia pueden ser secundarios a otros problemas de salud del neonato, como la hipoxia, sepsis, isquemia, etc. (95,97,101).

3.1.2 Definición epidemiológica

Epidemiológicamente, se define la normalidad mediante varias cohortes de neonatos sanos, en la que el punto de corte empírico está en +/- dos desviaciones estándar de la media. Existen distintos estudios que han intentado calcular el rango de normalidad glucémica en RN a término (tabla 4). La mayor crítica a esta definición reside en que no considera la complejidad de la homeostasis glucémica en las primeras horas, la existencia de sustratos alternativos, el patrón y tipo de alimentación, normalidad glucémica y que lo que puede ser una anomalía estadística no es igual a implicación biológica (10,95,102).

3.1.3 Definición neurofisiológica

Esta definición intenta relacionar niveles bajos de glucemia con cambios en las funciones neurofisiológicas, a través del estudio de potenciales evocados de tronco auditivos, somatosensoriales, aEEG y el flujo sanguíneo cerebral (107), pero los resultados encontrados no han sido capaces de realizar un protocolo de diagnóstico de hipoglucemia a través de estos estudios (108).

3.1.4 Definición metabólica

La hipoglucemia neonatal estimula los mecanismos contrarreguladores para elevar las cifras de glucemia, y los sustratos alternativos (lactato, cuerpos cetónicos). Esta respuesta metabólica ha sido estudiada en adultos, pero los estudios en neonatos son limitados, y la respuesta en RNPT es incompleta, por lo que en la población que nos ocupa esta definición (valores de glucemia que activan el sistema contrarregulador) sería difícil de utilizar (108,109).



Tabla 4: Valores de normalidad de la glucemia en neonatos durante la transición metabólica.

Autor	Población	Tipo estudio	Análisis realizados	Resultado principal (mg/dL)	Rangos (mg/dL)	Comentarios
Hawdon (53)	156 RNT, PAEG (LM / LF)	OT	Glucosa en sangre, precursores gluconeogénicos y cuerpos cetónicos desde el día 1 al 6 de vida.	12% glucemia <46,7. Todos asintomáticos	<27-111	Niveles más bajos día 1. Alimentados con LM menor glucemia, pero más cuerpos cetónicos y sustrato gluconeogénico.
Hoseth (52)	223 RNT, PAEG (LM)	OT	Muestras puntuales de glucosa en sangre entre la primera y las 96 horas de vida.	14% glucemia <46,7. Todos asintomáticos	25-95	Niveles más bajos día 1, sobre todo las 2 primeras horas de vida.
Diwakar (59)	220 RNT, PAEG (LM)	OL	Glucosa en plasma a las 3,6, 24 y 72 horas de vida.	14% glucemia "baja" (<40 el día 1 de vida y <45 después). Todos asintomáticos.	23,4-145	Niveles similares en todos los puntos estudiados.
Bossolan (103)	27 RNT, PAEG (LM)	OL	Glucosa y galactosa en sangre en la madre, en cordón umbilical y a las 48 horas de vida.		54 ± 10 a las 48 horas de vida.	Análisis centrado en la galactosa.
Heck (47)	114 RNT, 5 PEG, 10 PEEG (LM / LF)	OL	Glucosa en plasma de sangre de cordón y a las 1,2, entre 3-4,10- 18, 20-28 y entre las 33-52 horas de vida.	29% glucemia <40, 16% glucemia <40 si se excluyen las muestras previas a la 1ª toma. Todos asintomáticos.	32 (p5)-99 (p95)	El p5 de los valores plasmáticos de glucosa no supera los 40 mg/dL hasta las 24 horas. No hubo diferencias entre los PAEG y los otros 2 grupos.
Srinivasan (51)	60 RNT, PAEG (LM / LF)	OL	Glucosa en sangre a las 1,2 y 3 horas de vida y muestras puntuales hasta las 168 horas.	15% glucemia <40. 3 sintomáticos en las 3 primeras horas de vida (glucemia ≤25)	17-119	Todos los valores de glucemia <40 mg/dL fueron durante las 3 primeras horas de vida.
Bromiker (104)	3595 RNT 222 PEG, 423 GEG (LM/ LF)	OT	Glucosa en sangre a las en las primeras 2 horas de vida, previo al inicio de ingesta.	3,4% glucemia <40. 100% asintomáticos.	15-120	No dividen entre neonatos que ha succionado en paritorio de los que no. No se realiza estudio estadístico con la variable glucemia cuantitativamente.
Kaiser (105)	1366 RN (955 RNT, 411 PT) LM/LF	OT	Glucosa en plasma en las primeras 3 horas de vida	Nadir fisiológico de los RN durante las primeras 3 horas de vida	RN <28 sem: 61 min, PT: 71 min, RNT: 80 min.	Muestra los distintos patrones de descenso de glucemia en las primeras 3 horas de vida según EG.

RNT: Neonato a término. PAEG: peso adecuado para edad gestacional. PEG: pequeño para edad gestacional. PEEG: peso elevado para edad gestacional. LM: Lactancia materna. LF: lactancia artificial. OL: observacional longitudinal. OT: Observacional transversal. EG: edad gestacional (106).



3.1.5 Enfoque del neurodesarrollo para definir hipoglucemia

En múltiples estudios se han valorado los niveles de hipoglucemia que pueden producir alteración neurológica persistente, como en el caso de los hiperinsulinismos que producen hipoglucemias graves y persistentes (110-112). La limitación de este enfoque es la dificultad de definir la cifra a partir del cual se produce un daño permanente, y además, es preciso valorar otros factores, como la existencia de sustratos alternativos, patologías acompañantes (sepsis, poliglobulia), maternos (diabetes, fármacos, patología grave) y fetales (retraso de crecimiento, prematuridad), que están implicados en las posibles secuelas encontradas en estos pacientes (95,99,113-115).

3.1.6 Límites funcionales “operational threshold”

La imposibilidad de definir un valor único de glucemia útil para todos los recién nacidos hizo que Cornblath et al. en el año 2000 sugirieran unos puntos de corte pragmáticos de indicación de tratamiento. La comunidad científica habla de unos límites funcionales (“operational threshold”), dirigidos, no al diagnóstico, sino al tratamiento, con recomendaciones conservadoras para elegir el límite de glucemia que no requiere intervención, teniendo en cuenta su edad gestacional, horas de vida y condiciones médicas acompañantes (1,10,95,116). Estas guías proveen de márgenes de seguridad. Se ha consensuado que, en los pacientes sintomáticos, se debe mantener niveles superiores a 45 mg/dL, cuando se sospeche hiperinsulinismo, mayor de 60-65 mg/dL. En los neonatos asintomáticos el límite escogido es 30-35 mg/dL las primeras 24 horas y 40-50 mg/dL posteriormente. Las cifras podrían aumentar a 45-50 mg/dL en caso de neonatos enfermos (prematuridad, hipoxia, sepsis) siendo necesario un tratamiento más agresivo en el caso de hipoglucemia asociada a encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) (95). Estos límites podrían no ser aplicables en los neonatos sanos con lactancia materna, ya que tienen los niveles de cuerpos cetónicos más alto respecto los alimentados con leche artificial (en los neonatos que reciben lactancia materna, los niveles de cuerpos cetónicos son directamente proporcionales a la pérdida ponderal postnatal), lo que sugiere que la provisión de sustratos alternativos constituye una respuesta adaptativa al descenso transitorio de glucosa durante el establecimiento de la lactogénesis (117-119). Futatani en 2017 encontró que los niveles de beta-



hidroxibutarato podrían ser utilizados como indicador precoz de insuficiente ingesta en los neonatos que reciben lactancia materna (120). Cifras inferiores a 20-25 mg/dL se consideran subsidiarias de iniciar tratamiento intravenoso y monitorización regular hasta conseguir niveles mayores o iguales a 45 mg/dL, (aunque, curiosamente, es una cifra mucho mayor que el límite del consenso para intervenir, que se sitúa en 30-35 mg/dL o 36 mg/dL) (1,95). Parece que este objetivo terapéutico se ha elegido de esta forma para tener un margen de seguridad que compense la ausencia de evidencia respecto el mantenimiento de niveles de glucosa entre 36-45mg/dL y efectos en el neurodesarrollo a largo plazo (97,115). El límite clásico de glucemia plasmática de 45 mg/dL sigue siendo usado en distintos protocolos y considerado como un límite adecuado (94,99).

3.2 ETIOLOGÍA DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL

La hipoglucemia neonatal es una de las alteraciones metabólicas más frecuentes en el neonato, con una incidencia mayor que en otras edades pediátricas. En función del criterio diagnóstico, la incidencia varía de forma importante. Según la definición de Cornblath, en el RNT la incidencia está en un rango de 5-7%, pudiendo variar entre valores de 3,2 a 14,7% en prematuros (94).

La base del mantenimiento de la normoglucemia depende del equilibrio entre distintos factores: mantenimiento de una gluconeogénesis y glucogenólisis adecuada, aporte de sustratos energéticos endógenos (lactato, aminoácidos), aporte energético a partir de los ácidos grasos para la gluconeogénesis y cetogénesis, reservas suficientes de glucógeno a nivel hepático y respuesta hormonal moduladora eficaz (glucagón, insulina, etc.) (10,121).

La etiología más frecuente de hipoglucemia en el recién nacido está de manera general asociada al incremento de la utilización de glucosa, un aporte inadecuado de glucosa endógeno o exógeno o a una combinación de ambos (tabla 5) (94).



Tabla 5: Patogénesis de la hipoglucemia neonatal (10,95).**Incremento en la utilización de glucosa:**

- Hiperinsulinismo: hijos de madre diabética, eritoblastosis, neonato pequeño para la edad gestacional o elevado para la edad gestacional, endocrinopatías, patología a nivel de los islotes pancreáticos (adenoma de células beta, etc.).
- Aumento del gasto calórico para mantener la normotermia en RN bajo peso y PEG.
- Aumento del gasto calórico por aumento de la actividad muscular: distrés respiratorio, irritabilidad del SNC, retirada de determinados fármacos.
- Patología respiratorias o hemodinámicas que conduce al metabolismo anaerobio: hipoxemia, hipotensión, shock, etc.
- Exceso relativo de tejidos glucosa-dependientes, como el aumento de la ratio cabeza/hígado en los PEG.
- Errores innatos del metabolismo: producen una alteración en la cantidad de sustratos alternativos (ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos, glicerol, aminoácidos, lactato).
- Lesión cerebral aguda que ocasiona mayor consumo de glucosa (convulsión, intoxicación, meningitis, encefalitis o hipermetabolismo posterior tras un daño agudo (EHI, traumatismo, hemorragia).

Inadecuado aporte de glucosa endógena o exógena o distribución de sustrato:

- Ingesta insuficiente o retraso de las tomas o insuficiente cantidad de calorías administradas en la nutrición parenteral.
- Alteración del metabolismo lipídico o glucídico: patología endocrina a nivel de hipotálamo, hipófisis o a nivel periférico.
- Inmadurez transitoria de distintas vías metabólicas que conlleven una disminución de producción de glucosa y/o sustratos alternativos.
- Reservas insuficientes de precursores o sustratos alternativos.
- Disminución de los transportadores cerebrales de glucosa: EHI, alteraciones genéticas.
- Supresión de la gluconeogénesis, glucogenólisis y de la liberación hepática de glucosa por hiperinsulinemia.

La causa más común de exceso de utilización de glucosa en el periodo neonatal es el hiperinsulinismo (94):

- Hijo de madre diabética (pregestacional o gestacional):
La diabetes materna poco controlada da lugar a una hiperglucemia crónica intraútero que puede provocar hiperplasia de las células β , condicionando hiperinsulinismo con macrosomía y episodios de hipoglucemia en el RN, que se resuelven en los primeros días de vida. La incidencia máxima de hipoglucemia suele ocurrir entre las cuatro y seis horas de vida, pero la existencia de otras complicaciones asociadas puede modificar el momento de aparición de la misma (94). En aquellos neonatos en los que además existe macrosomía o son prematuros, el riesgo de presentar hipoglucemias es mayor (20). La administración antenatal de clorpropamida, benzotiazidas, beta-simpaticomiméticos, propranolol o glucosa intravenosa a altas concentraciones con supresión brusca puede producir también hiperinsulinismo fetal transitorio e hipoglucemia neonatal.



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

- **Eritoblastosis fetal grave:**

Se ha considerado el hiperinsulinismo como causa de hipoglucemia, aunque se desconoce si ésta es realmente la causa y cuál sería su etiología si existiese. Posiblemente un aumento del glutatión reductasa, resultado de la hemólisis intensa, actúe como estímulo para la liberación de insulina. Además, presentan anemia y hepatomegalia con eritropoyesis extramedular, lo que puede interferir en los depósitos de glucógeno en la vida fetal (20).
- **Neonatos con retraso del crecimiento intrauterino:**

Presentan un mayor riesgo de desarrollar hipoglucemia durante los primeros días, presentando una incidencia de 12-24% (7 veces superior al que presentan los neonatos con crecimiento prenatal correcto). Los factores que contribuyen a este hecho son el retraso de la gluconeogénesis y los escasos depósitos de glucógeno y otros sustratos energéticos, como los ácidos grasos libres por falta de tejido adiposo. Además, se ha demostrado una respuesta contrarreguladora incompleta en respuesta a la hipoglucemia. También presentan un incremento de la demanda energética por un tamaño cerebral relativo superior (20).
- **Neonatos con peso elevado para edad gestacional:**

Se definen como los RN con peso superior al percentil 90. Las causas de macrosomía fetal se pueden dividir en no modificables (carga genética, sexo, paridad, edad y altura materna) y modificables (antropometría materna pregestacional, ingesta nutricional materna, ganancia ponderal materna durante la gestación, nivel de actividad física, hábito tabáquico y parámetros metabólicos, sobre todo aquellos relacionados con el metabolismo de la glucosa). El riesgo de hipoglucemia es superior al de los pacientes con peso adecuado, incluso si no existe el antecedente materno de diabetes (20,104).
- **Recién nacidos prematuros:**

Este grupo de neonatos tiene mayor riesgo de hipoglucemia por varios motivos: limitaciones en enzimas clave de los procesos generadores de glucosa, menor concentración de sustratos alternativos y de depósitos de glucógeno y grasa, menor



respuesta cetogénica y sistema contrarregulador inmaduro. Además, tienen también una relación cabeza/hígado alta (20). Los prematuros con bajo peso tienen aun mayor riesgo (104).

- Alteraciones primarias de las células beta pancreáticas (nesidioblastosis, hiperplasia/adenoma de células beta):

Pueden provocar un hiperinsulinismo neonatal persistente (cuyos criterios diagnósticos son hipoglucemia postprandial con niveles de insulina >3 mU/l que requiere dosis altas de glucosa intravenosa, mayores a 10 mg/kg/min para mantener niveles de glucemia normales) (121).

- Hiperinsulinismo congénito (HIC):

Es la causa más frecuente de hipoglucemia grave, recurrente y persistente en el periodo neonatal (110,111). Es una enfermedad con diferente presentación clínica, histología (formas focales o difusas), biología molecular y genética (121). La principal causa de HIC (40-45% de casos) se debe a mutaciones de proteínas que forman parte del canal de potasio (genes ABCC8 que codifica la proteína SUR1 y KCNJ11 que codifica la proteína KIR6.2). Esto altera la sensibilidad de las células β a los cambios plasmáticos de glucosa, que son el estímulo que necesitan para liberar insulina.

Suelen ser RN macrosomas y presentan típicamente episodios persistentes y recurrentes de hipoglucemia que precisan aportes altos de glucosa por vía intravenosa para mantener niveles normales de glucemia. Cuando la hipoglucemia es precoz, grave (con clínica de convulsiones o coma), prolongada o responde mal al tratamiento, los pacientes presentan peor pronóstico neurológico. Desde el punto de vista bioquímico, el HIC se caracteriza por una secreción alterada de insulina por parte de las células β -pancreáticas, provocando altas concentraciones de insulina y péptido C para las cifras de glucosa en sangre, causando mayor captación de glucosa por parte de los tejidos insulina-sensibles (hígado, tejido adiposo y músculo esquelético) y de manera simultánea inhibe la gluconeogénesis. Por otro lado, la insulina inhibe la lipólisis y eso desprotege al cerebro en circunstancias de



hipoglucemia. Por lo tanto, el diagnóstico bioquímico será el de una hipoglucemia con hiperinsulinemia y concentración disminuida de ácidos grasos y cuerpos cetónicos (20).

- Errores congénitos del metabolismo:
Las mutaciones que dan lugar a alteraciones enzimáticas, tanto de la síntesis como de la degradación del glucógeno, de la gluconeogénesis, del metabolismo de los aminoácidos o del metabolismo de los ácidos grasos pueden comenzar como hipoglucemia en el periodo neonatal inmediato (20).
- Enfermedad hipóxico-isquémica:
Algunos autores han determinado la existencia de variaciones en los perfiles glucémicos de los neonatos que han presentado una asfixia, con una alta incidencia tanto de hipoglucemia como de hiperglucemia. El grado de hipoglucemia parece estar correlacionado con la severidad de la enfermedad hipóxico-isquémica en neonatos a término (108,113-114). Se debe tener en cuenta que la hipoglucemia en sí misma disminuye la respuesta cerebrovascular a la hipoxia e incrementa la producción cerebral de radicales libres y de aspartato en el espacio cerebral extracelular, lo que produce necrosis neuronal, por lo que la relación entre glucemia y pronóstico neurológico en estos neonatos tiene una especial relevancia. Estas hipoglucemias pueden ser secundarias a una depleción perinatal de glucógeno por liberación de catecolaminas por la hipoxia y la hipersecreción de insulina, y también por un mayor consumo de glucosa en el cerebro, secundario a la glucólisis anaerobia que tiene lugar en esta situación (20).
- Déficits de transportadores de glucosa:
El síndrome de Fanconi Bickel, enfermedad autosómica recesiva, en la que el transportador GLUT2 es disfuncional. Se caracteriza por la acumulación hepatorenal de glucógeno, hipoglucemia durante el ayuno, hiperglucemia postprandial e hipergalactosemia, y disfunción tubular proximal renal. En el déficit de GLUT1 (transportador que se encuentra predominantemente en la barrera hematoencefálica), la concentración baja de glucosa solo se encuentra en el líquido



cefalorraquídeo y da lugar a convulsiones, retraso grave del desarrollo y microcefalia adquirida.

- Otras causas:

La hipotermia produce estrés metabólico, que a su vez produce liberación de noradrenalina que puede causar hipoglucemia secundaria. En las situaciones de policitemia, la hipoglucemia puede ser el resultado de una mayor utilización de glucosa por parte de un mayor número de hematíes. Los pacientes afectados de sepsis, se asocia el aumento en la utilización de la glucosa, depleción de depósitos de glucógeno y la gluconeogénesis alterada.

Con todas estas posibilidades, Cornblath en el año 2000 y autores posteriores resumieron los neonatos que podían clasificarse en riesgo de hipoglucemia (tabla 6).

Tabla 6: Recién nacidos con riesgo de hipoglucemia.

Afectación del desarrollo fetal	RN PEG/CIR PEEG Bajo peso para la edad gestacional Gemelo con menor peso en embarazo múltiple (si la diferencia es mayor al 25%)
Factores maternos de riesgo	Diabetes mellitus insulino dependiente o diabetes gestacional Obesidad mórbida. Administración de alta cantidad de glucosa intravenosa intraparto o a ritmo muy rápido. Tratamientos maternos (terbutalina, ritrodine, hipoglucemiantes orales, etc.)
Situaciones que afectan al metabolismo oxidativo	Distrés perinatal. Hipoxemia de origen cardiopulmonar. Situaciones de hipoperfusión/shock. Anemia grave. Hipotermia. Sepsis. Poliglobulia.
Alteraciones congénitas/genéticas	Microcefalia o alteración línea media. Sd. Beckwith-Wiedemann. Sd de hiperviscosidad. Enfermedades metabólicas.
Patología endocrina	Eritroblastosis fetal. Hiperinsulinismo. Alteración endocrina central/periférica: hipopituitarismo, hiperplasia suprarrenal congénita, hipotiroidismo, etc. Enfermedad que requiere exanguinotransfusión (la sangre citrada con altas concentraciones de glucosa puede producir hipoglucemia secundaria por hiperinsulinismo secundario).



Algunas circunstancias deben hacer sospechar un trastorno metabólico/hormonal en los pacientes que presenten hipoglucemia:

- Hipoglucemia sintomática en RN sanos a término con peso adecuado a la edad gestacional.
- Hipoglucemia que se acompaña de alteración del nivel de conciencia o convulsiones.
- Hipoglucemia persistente o recurrente.
- Hipoglucemia que se acompaña de otros hallazgos (alteración de la línea media, hepatomegalia, micropene, exoftalmos) o alteración en la temperatura corporal.
- Hipoglucemia en paciente con antecedentes familiares de muerte súbita, síndrome de Reye o retraso psicomotor (122).

3.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL

Los neonatos con hipoglucemia frecuentemente permanecen asintomáticos, y cuando presentan sintomatología, ésta es inespecífica, y los hallazgos encontrados son la respuesta del sistema nervioso ante la privación de glucosa.

- Síntomas autonómicos: tremulaciones, temblor, sudoración, irritabilidad, taquipnea palidez.
- Síntomas neuroglucopénicos (causados por disfunción del metabolismo cerebral por hipoglucemia): succión pobre, menor alimentación, vómitos, llanto débil o agudo, hipotonía, alteraciones en el nivel de conciencia (letargia/coma), convulsiones.
- Otros: apnea, bradicardia, cianosis, hipotermia (54).

Ninguno de los síntomas es específico, y pueden ser debidos a múltiples causas, por lo que, si dicha clínica no se resuelve tras la normalización de la glucemia, se deben realizar un estudio más ampliado en busca de otras etiologías, como sepsis, errores congénitos del metabolismo, alteraciones iónicas (hiponatremia, etc.) o encefalopatías (94,123).



3.4 ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA DE LA HIPOGLUCEMIA NEONATAL

Como ya describieron Adamkin y Polin en 2016, “la pregunta sigue siendo la misma”(124): en las primeras 48 horas de vida no existe una definición clara de hipoglucemia, por lo que la incidencia varía reseñablemente de unos estudios a otros, aun en estudios que valoran exclusivamente a recién nacidos sanos (0,4-34% de los RN) (52). No existe un consenso para el grupo de pacientes subsidiarios de despistaje, momento de realización ni cuánto tratamiento debe ser suministrado.

La incertidumbre en la evolución neurológica de los neonatos asintomáticos con cifras entre 32-45 mg/dL, hace que se recomiende intervención y/o monitorización a estos pacientes y el momento de su retirada tampoco está consensuada (87,124).

Alkalay et al. en 2006 realizaron un meta-análisis en el que recomendaban intervención en los niveles menores al percentil 5 de la población estudiada (menor de 27 mg/dL en las primeras 2 horas, menor de 40 mg/dL de tres a 24 horas, menor de 41 mg en las primeras 48 horas y menor de 48 mg/dL en las siguientes), pero reseñando que la metodología heterogénea de los estudios analizados, y la distinta política en lactancia materna precoz en el siglo pasado (125) y otras prácticas, hace que los niveles mínimos fisiológicos puedan ser menores. Un estudio de Martín-Calama en 1997 demostró que aceptando niveles de hasta 30 mg/dL de glucemia, la administración de suero glucosado no era recomendable, y dicha intervención producía una disminución de la duración de la lactancia materna (126), aunque no se dispone de seguimiento longitudinal para evaluar su desarrollo neurológico.

A pesar de lo comentado anteriormente, se describe a continuación el resumen de las pautas de actuación encontradas en la bibliografía:

3.4.1 Población candidata a despistaje de hipoglucemia neonatal

No se recomienda el despistaje universal de hipoglucemia en el recién nacido sano (95). Sí se recomienda en el paciente asintomático de grupos de riesgo:



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

- Pequeños para la edad gestacional, aunque hay diferencias en los criterios de inclusión (menores al p3, menor p10, menor a 2500 gramos en el RNT) (1,87,90,91,94,127).
- Hijos de madre diabética (aunque algunos grupos consideran de riesgo solo a las madres que han requerido insulina durante gestación o con mal control y otros todo tipo de diabetes) (87,128).
- Prematuridad.
- Pacientes con rasgos dismórficos u otros hallazgos que hagan sospechar un error innato del metabolismo. Policitemia. Aspecto de neonato “enfermo”.
- Madres que han recibido fármacos que pueden afectar a la homeostasis neonatal (betabloqueantes, hipoglucemiantes orales, etc.).
- Asfixia/isquemia; pero existe diferencias en su valoración, desde la indicación de cesárea urgente por alteración del registro tocográfico, Apgar bajo (sin especificar qué rango de valores), lactato en sangre de cordón (aunque hay estudios que no encuentran relación directa entre niveles de lactato e hipoglucemia) y síntomas de distrés respiratorio o afectación neurológica (como ya se ha mencionado, en la actualidad los protocolos recomiendan una monitorización estrecha y precoz así como un tratamiento enérgico en el caso de EHI moderada-grave).
- Hipotermia (pero no se especifica valores ni tiempo de la misma para considerarla como un signo candidato a despistaje) (121).
- Otras situaciones: Es controvertido si se ha de monitorizar a los niños de peso elevado para la edad gestacional con una gestación sin complicaciones, entre otros motivos porque resulta difícil descartar con seguridad la presencia de diabetes gestacional o de hiperglucemia materna durante el embarazo (20). Estudios incluyen al RN postérmino (87), la obesidad mórbida materna (95), exceso de peso durante el embarazo (113), administración materna de glucosa IV muy rápida antes del nacimiento (95,97), el nacimiento tras cesárea (55,57,129), hipertensión o tabaquismo materno, aunque parece no encontrarse diferencias reseñables entre el tipo de nacimiento y las glucemias postnatales (125).
- Pacientes sintomáticos. Por las características inespecíficas de la clínica, la hipoglucemia habrá de entrar dentro del diagnóstico diferencial del recién nacido con cualquier sintomatología.



- Pacientes con otra afección que aumente el riesgo de hipoglucemia (tabla 6).

3.4.2 Momento de realización del despistaje

Se desconoce si se debe determinar la glucosa en el niño asintomático con riesgo de hipoglucemia durante el nadir fisiológico. En este sentido, ningún estudio ha demostrado daño causado por unas horas de hipoglucemia asintomática durante el período de adaptación posnatal hasta el establecimiento de la homeostasis fisiológica de la glucosa, por lo que las cifras han de interpretarse de forma relativa y sobre todo en relación a la tendencia (20). Algunos autores recomiendan iniciar la monitorización inmediatamente antes de la segunda toma (128) o entre la primera y segunda toma. Otros estudios recomiendan su inicio a las dos horas de vida (87, 130), y posteriormente cada tres horas, pudiendo ser suspendido a partir de las 12 horas en el PEEG y a las 36 horas en el RN PEG (96). Las recomendaciones contemplan diferencias en la frecuencia, la periodicidad y la duración de la monitorización dependiendo de la condición de riesgo en niños asintomáticos (54), pero un estudio epidemiológico sugiere que se puede estandarizar la monitorización al no hallar diferencias entre grupos (127). En general, se iniciarán determinaciones de glucemia previas a las tomas a partir de las 2-3 h de vida (119) y se repetirán de forma periódica durante al menos las primeras 24 h. Después de las 24 h, se habrá de continuar el cribado si las cifras de glucosa plasmática permanecen por debajo de los 45 mg/dL o la valoración clínica del recién nacido no es satisfactoria. Los recién nacidos PEG o prematuros, sobre todo si son bajo peso, pueden presentar hipoglucemias durante un período más prolongado (10).

3.5 TRATAMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA NEONATAL

La indicación para el tratamiento y la estrategia de este han de basarse no solo en la concentración de glucosa sanguínea, sino también en la evolución a lo largo del tiempo, la respuesta a la ingesta y la clínica (10).

Las medidas de prevención deben ser instauradas siempre. El primer tipo son las consistentes en evitar el aumento de demanda energética, como mantener la normotermia y una oxigenación correcta; piel con piel y evitar separaciones



innecesarias. El segundo tipo de medidas están dirigidas a asegurar un aporte energético suficiente, como iniciar las tomas en la sala de partos (aporta glucosa, proteínas y lípidos que favorecen la neoglucogénesis y la producción de sustratos alternativos) (8,131,132).

En la mayoría de niños asintomáticos con hipoglucemia, pero con cifras superiores a 20-25 mg/dL, será suficiente con optimizar las tomas (frecuentes y adecuadas), mantener un control clínico estrecho y realizar controles de la glucemia (99). Estos controles tienen periodicidad variable según estudios, entre cada 2-6 horas, según patología asociada y equipo de investigación (95,131-133), hasta que las cifras de glucemia se estabilicen. En este sentido, es importante garantizar en todo lo posible el refuerzo de la lactancia materna; si el neonato no succiona espontáneamente, se debe ayudar a madre para la extracción manual de calostro y su oferta posterior al neonato. Aunque faltan estudios que analicen la cantidad mínima necesaria para compensar la hipoglucemia (132), se recomienda unos 1-5 ml/kg de leche extraída (133). A pesar de que en algunos casos será necesario recurrir a la administración de fórmula, es importante recordar que estos suplementos pueden, por un lado, disminuir la producción de sustratos alternativos y, por otro, estimular la secreción de insulina tras la toma (20).

No se recomienda la administración de suero glucosado ni forzar las tomas al neonato (133). La administración bucal de gel de dextrosa (200 mg/kg) junto al amamantamiento deben ser considerados el tratamiento de primera línea (134-139). La dextrosa no interfiere con la lactancia, es segura y aumenta de forma significativa los valores de glucemia (134-140).

Dado que no se conocen los niveles de glucosa sanguínea a partir de los cuales se produce daño neurológico, las recomendaciones actuales de tratamiento se basan en la opinión de un panel de expertos (1). En el niño asintomático, se recomienda intervención solo si la glucemia plasmática es inferior a 36 mg/dL (30-36 mg/dL según autores), si no aumenta progresivamente tras la ingesta o si aparecen síntomas. Los niños sintomáticos o con cifras <20-25 mg/dL habrán de recibir tratamiento por vía intravenosa con 200 mg/kg de glucosa (2 ml/kg de glucosa al 10%), seguido por una perfusión a 4-8 mg/kg/min y continuar controles frecuentes durante el seguimiento. En



el paciente con alguna afección concomitante se iniciará también tratamiento de la misma (tabla 7).

Tabla 7: Manejo de la hipoglucemia neonatal (132,133,135,141).

Neonato asintomático con niveles de glucemia >18-20 mg/dL.

Información a padres. Apoyo e información para lactancia materna.
Continuar el amamantamiento (cada 1-2 horas) u ofrecer 1-5 ml/kg de leche materna extraída u otro tipo de nutrición sustitutiva. Valorar la administración bucal de gel de dextrosa (cifras entre 18-36 mg/dL).
Reevaluar los niveles sanguíneos de glucosa antes de las siguientes tomas hasta que los valores sean aceptables y estables.
Evitar forzar tomas.
Si los valores de glucosa permanecen por debajo de 36 mg/dL a pesar de las tomas y dextrosa oral, iniciar perfusión IV de glucosa.
Amamantamiento puede continuar durante la perfusión de glucosa IV.
Documentar la respuesta al tratamiento.

Neonato sintomático (con niveles < 45 mg/dL) o neonato asintomático con cifras plasmáticas de glucemia < 20-25 mg/dL (< 1,1-1,4 mmol/L).

Iniciar perfusión de glucosa IV con minibolus de glucosa.
No confiar en tomas orales o intragástricas para corregir valores de glucemias extremos o en pacientes clínicamente afectados.
Los pacientes sintomáticos deben alcanzar y mantener niveles de glucemia > 45 mg/dL (> 2,5 mmol/L).
Ajustar concentración y ritmo de glucosa IV en dependencia de los niveles de glucemia.
Animar al amamantamiento frecuente.
Controlar cifras de glucemia antes de las tomas al reducir el tratamiento IV y hasta que los valores de glucosa sean estables sin tratamiento IV.
Documentar la respuesta al tratamiento.

Una vez iniciado el tratamiento, se intentará mantener la glucemia plasmática por encima de 45 mg/dL de forma estable, evitando el aumento excesivo que puede incrementar la secreción de insulina y suprimir la respuesta contrarreguladora. La recuperación de la glucosa será importante sobre todo si las cifras han sido muy bajas o persistentes o si han aparecido síntomas neurológicos graves. Si se sospecha hiperinsulinismo puede ser recomendable mantener cifras más elevadas, por el bloqueo de la producción de sustratos alternativos.

La recomendación de 45 mg/dL se basa en las cifras concordantes halladas en sangre de cordón de fetos sanos en la segunda mitad de la gestación, en los niños sanos a término después de las primeras horas de adaptación metabólica y en los recién nacidos prematuros que presentaron desarrollo neurológico más favorable (aunque de forma transitoria) que los niños con cifras inferiores (20).



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

Si las cifras no remontan, se aumentará el aporte de glucosa, aumentando el ritmo de perfusión o la concentración de glucosa (para infundir concentraciones superiores a 12,5% se habrá de considerar la canalización de una vía central). En este momento, o si la hipoglucemia persiste más allá de la primera semana de vida, se habrán de considerar otras causas y otros tratamientos (tabla 8).

En cualquier neonato en el que se haya demostrado una alteración del período de transición metabólica y que haya requerido control o tratamiento por este motivo, se ha de garantizar que es capaz de mantener, con una ingesta apropiada e independiente, cifras de glucosa normales durante un período razonable (al menos dos o tres ciclos de ayuno- ingesta) (20). Los neonatos con EHI requieren de un control más estrecho y un objetivo glucémico más exigente.

Tabla 8: Fármacos usados en el tratamiento de la hipoglucemia neonatal (20,142).

Fármaco	Acción	Indicaciones	Administración	Efectos secundarios
Glucagón	Activación hepática de glucogenólisis y gluconeogénesis. Duración corta.	Imposibilidad de mantenimiento de glucemia normales a pesar de aportes altos de glucosa en sospecha de HI. La falta de respuesta sugiere glucogenosis.	0,2-2 mg/día. IV, IM o SC.	Náuseas, vómitos, eritema necrolítico migratorio.
Diazóxido	Reduce la secreción pancreática de insulina. Podría aumentar la secreción hepática de insulina.	Sospecha de HI. Si mala respuesta, sospechar mutaciones del canal de potasio.	5-15 mg/kg/día vía oral.	Hipotensión, hipertricosis, retención hídrica.
Octeótrido	Análogo de somatostatina. Disminuye la secreción de glucagón, insulina, GH y TSH	Resistencia al diazóxido. HI.	10-50 mcg/kg/día. IV o IM.	Vómitos, diarrea, distensión abdominal, QT largo. Litiasis biliar. Hipoglucemia.
Esteroides	Inhíbe glucogenogénesis y estimula la neoglucogénesis	Poco uso en la actualidad (salvo deficiencia hormonal demostrada).	Hidrocortisona 5 mg/kg/día. Prednisona 2 mg/kg/día.	Hipertensión. Inmunosupresión. Afectación del neurodesarrollo en PT

HI: hiperinsulinismo. PT: prematuros. GH: hormona de crecimiento. TSH: hormona tiroestimulante.



4. MEDICIÓN DE GLUCEMIA EN EL RECIÉN NACIDO

La medición de la glucosa es una de las magnitudes del laboratorio clínico más extendida. Supera el ámbito clínico para alcanzar la práctica totalidad del sistema de salud, tanto por el autocontrol que realizan los pacientes (en el caso de diabetes), como por la medida de la glucemia en otros ámbitos extrahospitalarios, como farmacias y centros no sanitarios (tabla 9) (143,144).

Tabla 9: Métodos de medición de glucemia (145).

Técnicas de laboratorio	Método enzimático
	Método Hexoquinasa
Técnica de diagnóstico inmediato (glucómetros portátiles, monitorización continua de glucosa)	Método enzimático
	Método Hexoquinasa
Métodos mínimamente invasivos/no invasivos	Espectroscopia, ultrasonido, sonoforesis, etc.

La concentración de glucosa puede determinarse en sangre total, plasma o suero, aunque se prefieren estas dos últimas porque las determinaciones de sangre total suelen ser 15% menores debido al líquido adicional contenido en las células de la sangre.

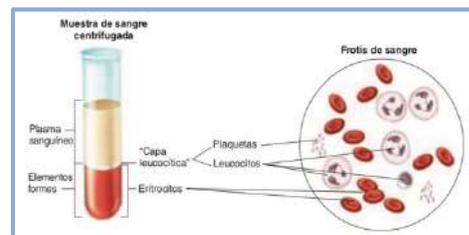


Figura 26: Componentes de la sangre (146).

4.1 TÉCNICAS DE LABORATORIO

Las técnicas de laboratorio actuales se basan en métodos que ofrecen alta precisión, sensibilidad, especificidad y mínimas reacciones cruzadas, pudiendo detectar otros azúcares, sustancias químicas, pero requieren de un tiempo para su análisis y con un mayor coste. Dichas características hacen que se consideren las medidas de referencia para el desarrollo de otros procedimientos de medida (tabla 10) (145).



Tabla 10: Equipamiento usado para las determinaciones de glucosa en el laboratorio (145).

Método	Equipamiento	Uso	Tipo de muestra	Rango de medición
Enzimático	YSI 2700	Laboratorio POCT	Sangre total	0-2500 mg/dL
	YSI 2950D	Laboratorio	Plasma Suero LCR	5-2500 mg/dL
	Biosen C-Line/S-Line	Laboratorio POCT	Sangre total Plasma Suero	9-900 mg/dL
Hexoquinasa	Analizador Beckman DxC 800	Laboratorio	Plasma Suero Orina LCR	5-700 mg/dL
	Abbot Architect c8000/c1600			1-800 mg/dL
	Hitachi 917			2-750 mg/dL
	Cobas c701/702			2-750 mg/dL

POCT (*point of care test*): test clínicos realizados a partir de muestras extraídas en el lugar donde se encuentra el paciente. LCR: líquido cefalorraquídeo.

4.2 MÉTODOS DE MEDIDA EN DISPOSITIVOS PORTÁTILES

Inicialmente, se utilizaban tiras de medición de glucosuria, altamente imprecisas. A finales de los años 70, aparecieron tiras reactivas que medían la concentración de glucosa en sangre total, basadas en la conversión enzimática de la glucosa, produciendo una reacción coloreada (necesitando una cantidad exacta de muestra sanguínea y control de tiempos). Posteriormente, aparecieron dispositivos portátiles que disponían de fotómetros de reflectancia, permitiendo la medida electrónica de la intensidad de color y después se desarrolló la tecnología electroquímica (basada en la cantidad de electrones generados en la reacción enzimática de diferentes sustancias electroactivas con la glucosa sanguínea) (10).

Se denominan glucómetros a aquellos dispositivos pequeños y portátiles utilizados para controlar el nivel de glucemia. Las situaciones patológicas relacionadas con una glucemia anormal pueden ser causa de un riesgo vital, y los errores asociados a la medición han sido motivo de fallecimientos, por lo que es esencial la caracterización de las posibles causas de error y de las medidas para evitarlas (147-149).

Desde el inicio de la utilización de los dispositivos de detección de glucemia se han modificando las características de la prueba para conseguir fundamentalmente determinaciones más fiables, pero también para lograr otra serie de ventajas, como la



utilización de menor volumen de muestra, menor tiempo de reacción y mayor seguridad en cuanto a la exactitud de la medida (147) .

En las unidades neonatales, el control glucémico es una técnica ampliamente extendida, y de gran importancia en recién nacidos graves. En estos pacientes, es de vital importancia minimizar la cantidad de sangre utilizada en este control (los glucómetros portátiles usan una mínima cantidad de sangre) y su exactitud (ya que tanto la hiper como la hipoglucemia pueden ser asintomáticas y generar a largo plazo secuelas) (10,113).

Existen varias recomendaciones acerca de los requerimientos de los dispositivos portátiles para la determinación de glucosa, fundamentalmente orientados a la limitación de la inexactitud (tabla 11) (150-153).

A nivel global, los dispositivos de autodiagnóstico admiten una variación del resultado de glucemia de \pm un 15% del valor de referencia. Para conocer qué hay detrás de esta afirmación, hay que conocer el diagrama de Clarke, que es el propuesto por las normas internacionales vigentes para demostrar la exactitud de los dispositivos de autodiagnóstico. Al trazar la correlación entre los datos obtenidos por el medidor y los obtenidos por el sistema de referencia, se propone un gráfico en el que se han establecido cinco zonas, cinco “valores de riesgo”, cuyo significado es el siguiente: en la zona A los valores son clínicamente exactos; en la zona B los valores se desvían de la referencia más de un 15%, pero no dan lugar a cambios en el tratamiento o solo a cambios menores; en la zona C los valores se desvían de la referencia más de un 15%, y podrían dar lugar a cambios incorrectos de tratamiento; en la zona D existe un peligro potencial de no detectar y no tratar valores de glucosa fuera de los rangos de control, y en la zona E se puede dar lugar a un tratamiento incorrecto. Con las mismas definiciones, pero distinta división de las zonas, el grupo de Leroux propuso otra gráfica para neonatos. Con estas gráficas, se une por primera vez la exactitud de una técnica de medida de glucemia capilar con sus consecuencias clínicas (154,155).



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

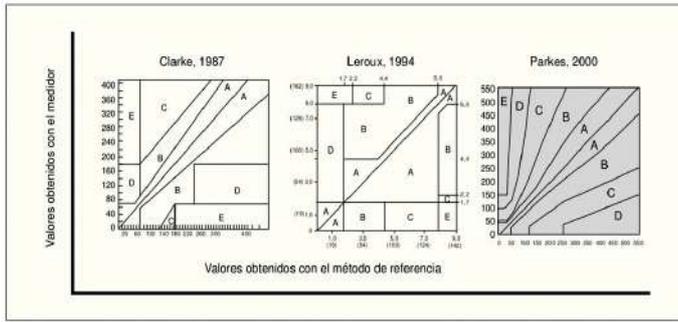


Figura 27: Diagramas de Clarke, Leroux y Parkes para demostrar la exactitud de un dispositivo de autodiagnóstico de la glucemia. El diagrama de Parkes que se muestra es para diabetes tipo 1. Para diabetes 2 existe otro diagrama muy similar. Los valores de glucemia se expresan en mg/dL y, en el caso de Leroux, también en mmol/l (154).

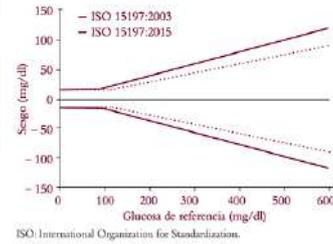
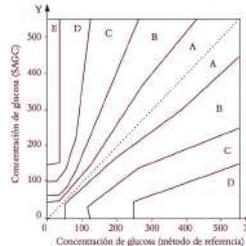


Figura 28: Gráfico que representa los criterios de exactitud más estrictos establecidos en la norma ISO 15197:2015 frente a la versión anterior ISO 15197:2003 (156).

En los últimos años, el desarrollo de la tecnología de los glucómetros portátiles ha permitido que se puedan limitar el rango de aceptación de las determinaciones de glucemia, exigiendo mayor exactitud y precisión (figura 28 y tabla 11)

Tabla 11: Condiciones de exactitud para la medición de glucómetros portátiles.

<p>ISO 15197:2013</p>	<p>Al menos el 95% de los valores medidos de glucosa deben estar comprendidos dentro de un rango de error de ± 15 mg/dL respecto al promedio de las mediciones obtenidas con un procedimiento de referencia cuando se trate de concentraciones de glucosa en sangre inferiores a 100 mg/dL. En el caso de concentraciones iguales o superiores a 100 mg/dL, el margen de error aceptable es porcentual y se establece en $\pm 15\%$</p> <p>Al menos el 99% de los valores individuales medidos de glucosa deben estar comprendidos dentro de las zonas A y B de la cuadrícula de análisis consensuado de errores (CEG – Consensus Error Grid) para la diabetes tipo 1. La CEG se divide en 5 zonas según el riesgo estimado para el paciente si un resultado falla (partiendo de la zona A, donde no existe ningún efecto sobre la acción clínica, hasta la zona E, donde la acción clínica queda alterada suponiendo consecuencias peligrosas).</p>
<p>FDA</p>	<p>Al menos el 95% de todos los valores medidos de glucosa deben estar comprendidos dentro de un rango de error de ± 12 mg/dL respecto al promedio de las mediciones obtenidas con un procedimiento de referencia cuando se trate de concentraciones de glucosa en sangre < 75 mg/dL. En el caso de concentraciones ≥ 75 mg/dL, el margen de error aceptable es porcentual y se establece en $\pm 12\%$ y el 98% de los valores deberían estar comprendidos dentro de un rango de error de ± 15 mg/dL respecto al promedio de las mediciones obtenidas con un procedimiento de referencia cuando se trate de concentraciones de glucosa en sangre < 75 mg/dL. En el caso de concentraciones ≥ 75 mg/dL, el margen de error aceptable es porcentual y se establece en $\pm 15\%$.</p>



FDA: Food and Drug Administration; ISO: International Organization for Standardization; SAGC: sistema de autocontrol de la glucemia capilar; X: método de comparación; Y: medidor (156).



4.2.1 Tipos de métodos en función del tiempo de medida

4.2.1.1 Métodos continuos

El principio sobre el que trabajan los monitores continuos de glucosa es que existe una buena correlación entre la glucosa en tejido intersticial y la glucosa plasmática (157,158). Son capaces de detectar la concentración de glucosa en el fluido intersticial en un rango de 40-400 mg/dL en la mayoría de los dispositivos. El sensor utiliza la reacción de glucosa oxidasa; posee un electrodo de platino o una sonda, según el dispositivo, que se insertan en el tejido subcutáneo y que están recubiertos por dos membranas semipermeables que lo hacen biocompatible, generando una casi inexistente reacción con el tejido circundante y creando una barrera a potenciales sustancias con reactividad cruzada (10). La existencia de una correlación entre glucemia en espacio vascular e intersticial se basa en la difusión libre de glucosa a través de las paredes vasculares, de forma proporcional a la concentración en cada compartimento, por lo que se establece un equilibrio entre la glucosa en sangre y en intersticio para, posteriormente, ser captada desde el tejido intersticial por las células adyacentes (Figura 29).



Figura 29: Esquema de funcionamiento del sensor de medición de glucosa intersticial. Diferencias entre el sistema tradicional de detección de glucemia capilar y la monitorización continua de glucemia (159).

En el neonato, el volumen necesario para la determinación de glucemia es un factor de gran importancia (ya que 1 ml de sangre en un prematuro de 500 gramos representa un 2,1% de su volemia total) y en su primer mes de vida, el volumen de extracción podría llegar a exceder el volumen sanguíneo total. Estos tipos de dispositivos, ofrecen la posibilidad de generar perfiles glucémicos de 24 horas (con determinaciones a intervalos de 1-15 minutos), minimizando estas extracciones, por lo que son objeto de estudio en la actualidad, perfilando su seguridad y fiabilidad (158,160,161) (se están



consiguiendo buena correlación en relación a la glucosa plasmática, sobre todo en valores altos) (10,162,163).

4.2.1.2 Métodos discontinuos

Consisten en dispositivos que miden la glucemia en forma puntual, a voluntad del propio paciente o del personal sanitario a su cargo. Físicamente constan de una carcasa de plástico, una pantalla LCD, una batería, un altavoz y una placa lógica (con un software implantado y un puerto de entrada de la tira reactiva) (164).

La medición se realiza tras una micropunción a través de la piel, por medio de una lanceta o dispositivo que posee el instrumento; se obtiene una pequeña muestra de sangre periférica (que permite la impregnación directa de la sangre en la tira reactiva o, en algún caso, el empleo de un tubo capilar).

A continuación, la sangre se deposita sobre el extremo de la tira, que, por capilaridad, es absorbida hasta el conducto interior de la misma, donde se encuentra el reactivo (las enzimas). La porción celular de la sangre generalmente queda bloqueada por un filtro barrera, y el plasma puede

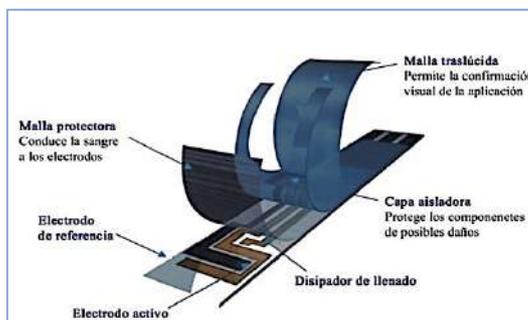


Figura 30: Estructura de una tira reactiva (166,167).

pasar a la zona reactiva donde se produce la medición (figura 30) (165). La enzima de la tira se une con la glucosa, oxidándola, fruto de cuya reacción se desprenden electrones. Esos electrones son medidos por varios electrodos de la tira y generan una microcorriente eléctrica, que es enviada al medidor. Así pues, la tira reactiva es la actriz principal del proceso, ya que es ahí donde se produce la reacción (figura 31) (145).

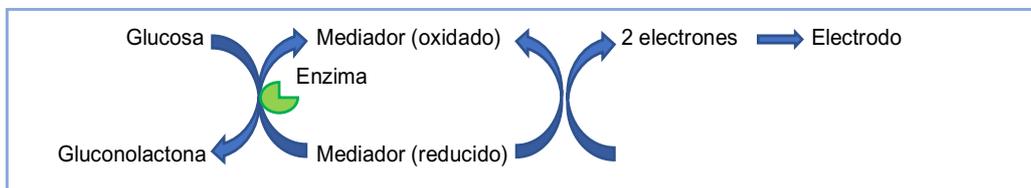


Figura 31: Esquema del mecanismo de acción del mediador: el mediador es un catalizador, que actúa como donador de electrones y acelera el intercambio de éstos desde el centro redox de la enzima hasta la superficie del transductor (165).



4.2.2 Tipos de métodos de medida en función del principio físico-químico de medida

Como ya se ha comentado, las tiras reactivas comprenden un soporte físico sobre el cual se encuentran una serie de componentes, como enzimas, coenzimas, mediadores, filtros de barrera e indicadores (92).

4.2.2.1 Enzimas utilizadas en las tiras reactivas:

- **Glucosa oxidasa (GO):**
Es una oxidoreductasa muy selectiva para la D-glucosa que transforma la glucosa en ácido glucónico y peróxido de hidrógeno; este peróxido se acopla a una segunda reacción que generalmente es una peroxidasa, cuyo objetivo es la formación del producto final, que se mide por el mecanismo correspondiente.
- **Glucosa deshidrogenasa (GDH):**
Comprende un grupo de enzimas con actividad deshidrogenasa, que catalizan la oxidación de la glucosa a gluconolactona, y la posterior reducción del cofactor de la reacción, cuya medida se traduce en concentración de glucosa. En función del cofactor, existen tres tipos de mediadores:
 - **Cofactor nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺):**
El NAD⁺ pasa, por acción de la GDH, a su forma reducida (NADH+H⁺), incrementándose la absorbancia a 340 nm, proporcional a la concentración de glucosa en la muestra.
 - **Cofactor pirrolo quinolein quinona (PQQ):**
Tiene menor especificidad por la glucosa que la anterior.
 - **Cofactor flavín adenín dinucleótido (FAD⁺):**
Posee elevada termoestabilidad y especificidad para la glucosa.

4.2.3 Tipos de métodos de medida en función del sistema de detección

4.2.3.1. Métodos electroquímicos (amperometría)

El producto de la reacción resultante del proceso redox se acopla mediante una transmisión de electrones para producir una señal que es directamente proporcional a la concentración de glucosa. Se aplica a los métodos basados en la glucosa oxidasa y en la GDH (figura 32).



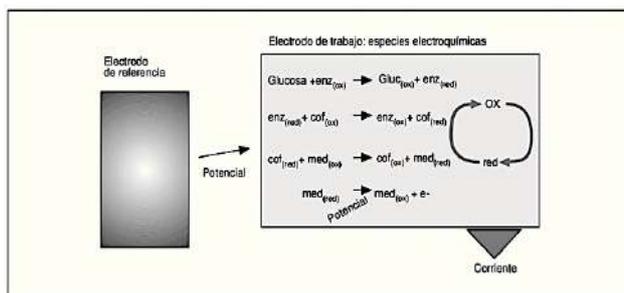


Figura 32: Esquema de la técnica que usan los biosensores. La celda convencional consta de 2 electrodos: uno de referencia y otro de trabajo. En estas celdas, el electrodo de referencia suministra un potencial de referencia, respecto al que se aplica un potencial al electrodo de trabajo. Debido a este potencial aplicado sobre el electrodo de trabajo, las especies electroactivas presentes serán capaces de oxidarse o reducirse en su superficie (reacciones redox), lo que genera una corriente debida al pasaje de electrones a través del circuito. La magnitud de la corriente es proporcional a la concentración del analito. Un ejemplo de las sustancias electroquímicas sería: enzima (enz) (glucosa deshidrogenasa), cofactor (cof) oxidado (NAD⁺), cofactor reducido (NADH), mediador (med) (fenantrolinquinona). Gluc: glucosa; ox: oxidado; red: reducido.

4.2.3.2 Métodos fotométricos.

El fundamento de esta tecnología es el siguiente: la glucosa reacciona con un catalizador, la enzima presente en la tira reactiva, lo que produce una sustancia coloreada; una fuente emite un haz de luz con una determinada longitud de onda hacia la tira reactiva; la sustancia coloreada absorbe la luz en esa longitud de onda; finalmente, un detector captura la luz reflejada, la convierte en una señal eléctrica y traduce la señal en su correspondiente concentración de glucosa (relación directa entre el cambio de color y la concentración de glucosa) (figura 33). Es aplicable a los métodos basados en la glucosa oxidasa (147,154).

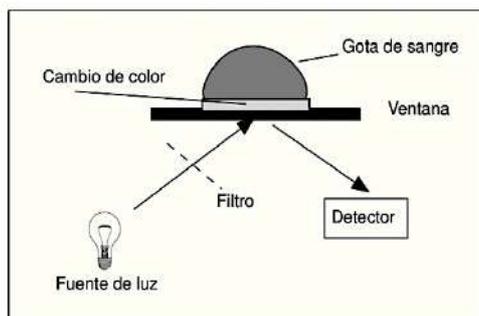


Figura 33: Esquema de la técnica que usan los detectores fotométricos. Una fuente emite un haz de una determinada longitud de onda hacia la tira reactiva, en la que ha reaccionado la glucosa con una enzima, y ha producido una sustancia coloreada. La sustancia coloreada absorbe la luz en esa longitud de onda y la refleja. Finalmente, un detector captura la luz reflejada y la convierte en una señal eléctrica, que se traduce en su correspondiente concentración de glucosa.



Si bien la reflectancia es una técnica más antigua y menos desarrollada que la electroquímica, hoy en día existen en el mercado mundial diferentes tipos de medidores amperométricos y colorimétricos. En la elección de uno u otro influyen múltiples factores, como las características técnicas, volumen de la muestra, exactitud y precisión, entre otras.

En el lenguaje popular, los términos exactitud y precisión se confunden entre sí. Sin embargo, matemáticamente, son dos conceptos totalmente diferenciados (figura 34). En el caso de los dispositivos de autodiagnóstico, ambos conceptos deben cumplirse sin excepción, es decir, deben dar resultados repetitivos (precisión) y valores correctos (exactitud). Por tanto, un medidor será preciso cuando una determinada concentración, por ejemplo, una solución control de concentración conocida, mida un cierto número de veces, consiga que todos los resultados tengan un valor numérico similar. La inversa de la media de estos puntos, multiplicada por la desviación estándar y por 100, nos da idea del coeficiente de variación del sistema, que es como se expresa la precisión. Para el laboratorio también se emplean estos mismos conceptos, de manera que el valor de desviación máxima (CV % máx.) aceptable para la glucosa según el criterio de Thonks, es del 5%.

Para analizar la exactitud necesitamos una técnica de referencia de laboratorio, con la que se medirán el mismo rango de concentraciones y el mismo tipo de sangre que se mida con la técnica de autodiagnóstico. Si trazamos una recta de regresión que represente, en ordenadas, los puntos obtenidos con la técnica de referencia y, en abscisas, los obtenidos con el dispositivo de autodiagnóstico, el valor del coeficiente de correlación de la recta resultante nos dará una idea de la exactitud de la técnica. Cuanto más próximo a 1, más exacta será.

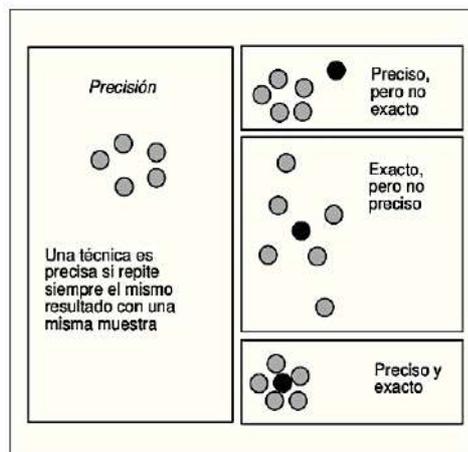


Figura 34: Diferencias entre los conceptos de exactitud y precisión. La precisión implica que los resultados sean repetitivos y la exactitud implica que los valores sean correctos. En el primer ejemplo, los datos experimentales (puntos más claros) son repetitivos y, por tanto, precisos, pero no dan el valor correcto (punto más oscuro), por lo que no son exactos. En el segundo ejemplo, los datos son exactos porque la media de los valores es un dato correcto. Sin embargo, al no ser repetitivos, los resultados no se pueden considerar precisos. En el último caso se cumplen ambas cosas.



4.3 INTERFERENCIAS

Clásicamente se han descrito una amplia variedad de factores que pueden influir en las distintas fases del proceso y afectar a la fiabilidad del procedimiento de medida (tablas 12-14) (147).

4.3.1 Interferencias producidas por sustancias endógenas

- Estado de oxigenación:
La hiperoxigenación (pacientes intubados, etc.) produce una infraestimación de la glucosa en los dispositivos que utilizan GO. Esto no se produce en los dispositivos que utilizan la enzima GDH o en dispositivos libres de esta interferencia (147). En las situaciones clínicas de mala perfusión periférica (shock), se induce la captación periférica de glucosa, lo que conlleva un menor valor aparente de glucosa en sangre capilar con respecto a la que se mediría en el laboratorio clínico con procedimientos convencionales, que utilizan sangre venosa (147).
- Alteraciones de la temperatura:
La hipotermia se ha descrito como causa de valores falsamente aumentados de glucosa con métodos de GO y GDH, y disminuidos en algunos métodos basados en GDH. La hipotermia también altera el resultado como consecuencia de la disminución de la vascularización y dificultad en la extracción de la muestra.
- Alteraciones hematológicas:
El valor de hematocrito es la causa más frecuente de error en la medición de la glucemia en los glucómetros. Es un efecto directamente relacionado con la relación células/plasma, debido al efecto fisicoquímico de los filtros de barrera de las tiras reactivas. Al aumentar el volumen ocupado por las células, se transfiere menos cantidad de plasma a la zona de reacción, por lo que se detectan valores de glucemia más bajos (168). En el caso opuesto (anemias, etc.), los valores de glucemia son falsamente más altos. Los nuevos dispositivos controlan un rango mayor de hematocrito sin error, por lo que se han publicado estudios en los que los niveles de hematocrito en RN sanos no suponen un motivo de error (169). En el caso de hemólisis, se describe una interferencia en el método de la GO mediante inhibición competitiva con el cromógeno por el peróxido de hidrógeno, pero dicha



interferencia es controvertida, ya que algunos autores encuentran interferencia tanto positiva como negativa (147).

- Otras sustancias:

El ácido úrico produce interferencia en la lectura al actuar como agente reductor, con valores falsamente más altos de glucemia. Los nuevos dispositivos disponen de tiras reactivas con membranas más eficaces, que atenúan o eliminan esta interferencia. En neonatos afectados de galactosemia, dicho glúcido puede interferir en el resultado de los glucómetros que utilizan el método de GDH, dando valores falsamente más altos (170). La bilirrubina interfiere en el método de GO mediante inhibición competitiva con el cromógeno por el peróxido de hidrógeno. Los nuevos dispositivos disponen de sustancias que disminuyen significativamente la interferencia (147). Niveles muy altos de urea (insuficiencia renal grave), pueden producir desnaturalización de la enzima GDH, por lo que disminuye su acción, pudiendo ofrecer resultados falsamente más bajos de los reales. En situaciones de hipernatremia (>150 mEq/L) o en deshidrataciones graves, pueden observarse también valores más bajos de glucemia que los reales. En situaciones clínicas con pH extremos (pH <6,95 o >7,85), en dispositivos que usan GO, pueden encontrarse diferencias del 15% respecto a los niveles de glucosa venosa; en acidosis se encuentran valores falsamente bajos y en alcalosis, valores falsamente altos. Glutación tiene actividad redox, por lo que interfiere en el método de GO mediante inhibición competitiva con el cromógeno por el peróxido de hidrógeno (147).



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

Tabla 12: Interferencias producidas por sustancias endógenas (147).

Interferente	Dirección	Causa	Observaciones
Hipooxigenación	↓ (GO)	Captación de glucosa por células periféricas	Shock circulatorio
Hiperoxigenación	↓ (GO)	Competición con mediador del enzima	Respiración asistida, UCI
Hipertermia	↑	Modificación temperatura corporal	
Hipotermia	↑ (GO) ↓ (GDH)		
Hematocrito	↑ (Hto bajo) ↓ (Hto alto)	>% plasma <% plasma	Factor más importante. Parcialmente corregido
Hemólisis	↑ ↓	Interferencia espectral	
Hiperuricemia	↑	Competición en reacción redox	
Galactosemia	↑	Competición con la glucosa	Neonatos
Hiperbilirrubinemia	↓	Competición con cromógeno Interferencia espectral	
Uremia	↓	Desnaturalización enzima Interferencia en métodos fotométricos	
Hipernatremia	↓	Hemoconcentración	
pH extremos	↓ (GO) ↑ (GO)	Alteraciones enzimáticas	Valorar en cetoacidosis diabéticas
Hipotensión	↑ (GO, GDH) ↓ (GDH)	Flujo de sangre disminuido	Estados de shock, traumas
Glutación	↓	Competición con cromógeno	

GO: Glucosa oxidasa; GDH:Glucosa deshidrogenasa ;Ht: Hematocrito; ↓= Interferencia negativa;↑= Interferencia positiva.

4.3.2 Interferencias exógenas

El tratamiento con determinados glúcidos, bien como sustancia principal, o como excipiente o participante de fórmulas farmacológicas (inmunoglobulinas, diálisis peritoneal, etc.), han sido causa de interferencias, debido a que la enzima GDH tiene menos especificidad por la glucosa que otras enzimas utilizadas en estos dispositivos. Los dispositivos más modernos no están afectados por la mayoría de estos glúcidos.

En el caso de los fármacos, las interferencias están descritas en modelos antiguos, ya que las mejoras técnicas de los dispositivos han superado dichas interferencias (92,147).



Tabla 13: Interferencias exógenas.

Interferente	Método	Dirección	Causa	Observaciones
Icodextrina	GDH/PQQ	↑	Competición con glucosa	Valorar amilasa plasmática. Causa de alerta sanitaria
Maltodextrina	GDH	↑	Competición con glucosa	Alimentación enteral
Maltosa	GDH/PQQ	↑	Competición con glucosa	Tratamiento con inmunoglobulinas
Manitol	GO	↑	Competición con glucosa	
D-xilosa		↑	Competición con glucosa	
Acido ascórbico	GDH, GO	↑	Competición en reacción redox	
Paracetamol	GDH, GO GDH, GO	↑ ↓		Valorar en intoxicaciones
Levodopa y Metildopa	GO	↓		Valorar en intoxicaciones (la Metil Dopa)
Tolazamida	GO	↓	Inhibición del cromógeno	
Isoniacida e Iproniacida	GO	↓		Valorar en intoxicaciones (la isoniazida)
Dopamina	GDH	↓ ↑	Afectación química a tira reactiva	

GO: Glucosa oxidasa; GDH:Glucosa deshidrogenasa ; GDH/PQQ: Glucosa deshidrogenasa/Pirrolo quinoleín quinona; ↓= Interferencia negativa;↑= Interferencia positiva.

4.3.3 Otras fuentes de error

Los errores operacionales son los más frecuentes y constituyen hasta el 97% del total de los errores, siendo la realización de una técnica inadecuada (74%) el más frecuente del grupo. Dentro de este grupo, se pueden dividir en:

- Factores preanalíticos:
 - Errores técnicos: limpieza insuficiente, mala conservación del aparato, muestra insuficiente, excesiva presión mecánica ejercida a la tira reactiva, etc.
 - Factores inherentes al proceso de toma de muestra: elección inadecuada de la localización del área de punción, limpieza incorrecta del área a puncionar (en ciertos casos la aplicación de povidona yodada puede producir una interferencia positiva), altitud (pacientes en cámaras hiperbáricas pueden tener resultados falseados, sobre todo con sistemas que usen GO).
- Factores postanalíticos:



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

- Errores técnicos: transcripción manual del resultado erróneo, pérdida del mismo o un registro introducido de forma tardía (más de 60 minutos tras la realización de la técnica).
- Los dispositivos más modernos pueden transferir los datos a un sistema informático de laboratorio, para evitar pérdidas o errores en el registro de los valores de glucemia (147).

Tabla 14: Otros factores que producen interferencias.

Factor	Dirección	Causa	Observaciones
Tiras reactivas	↓ ↑	Variación lote a lote	
Calibración	↓ ↑	Calibración incorrecta/No calibración	
Conservación	↓	Mala conservación de las tiras reactivas	
Procesos de limpieza	↑	Limpieza incorrecta del instrumento con peróxido de hidrógeno	
Material de muestra	↓ ↑	Uso incorrecto de suero o plasma frente a sangre	Existen factores de corrección en función del tipo de muestra
Localización anatómica	↓ ↑	Extracción de sangre de diferente lugar a yema pulpar	
Uso de desinfectantes	↑	Restos en piel de povidona yodada contaminan muestra	
Limpieza incorrecta piel	↑	Restos de azúcares en piel contaminan muestra	
Tiempo transcurrido tras la ingesta de alimentos	↑	Diferencias en equilibrio entre glucosa capilar y venosa en situación postprandial	
Altura sobre nivel del mar	↓ (> altura)	Influye presión parcial de oxígeno, y CO ₂ - influyen temperatura y humedad relativa	
Temperatura ambiental	↑	A temperatura elevada aumenta la velocidad de reacción	

↓= Interferencia negativa;↑= Interferencia positiva.

Las recomendaciones sobre las interferencias son las siguientes:

- A todo el personal sanitario: conocer los dispositivos disponibles en su centro y tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas. Descartar situaciones clínicas que pueden afectar a la medición (shock, deshidratación grave).
- En la fase de análisis: verificar los datos del paciente, comprobar visualmente que se ha extraído cantidad suficiente de sangre capilar y la colocación correcta de la tira reactiva en su aparato correspondiente, evitando la presión excesiva en el área



de punción. Tener en cuenta factores ambientales como temperatura. Descartar tiras en mal estado. Verificar la ausencia de anomalías funcionales durante la medición. En caso de obtener un valor no esperado, repetir resultado e informar del mismo. Remitir muestra a laboratorio en caso necesario.

- En la fase postanalítica: comprobar la lectura correcta de la glucosa medida, registro de hora y valor en la historia del paciente, validación de datos, información del resultado a otros profesionales si es necesario (147).

4.4 TÉCNICA DE REALIZACIÓN DE GLUCEMIA CAPILAR

Como ya se ha mencionado, realizar una técnica adecuada es de gran importancia para evitar valores erróneos (171,172).

4.4.1. Puntos a tener en cuenta

Son recomendables las medidas de confort ambientales y antiálgicas.

- Siempre que sea posible, distanciar la punción al menos dos horas de otros procedimientos dolorosos.
- Siempre que sea posible, invitar a los progenitores a colaborar, con contacto piel con piel o realizando el procedimiento mientras succiona al pecho. Si no es posible, ofrecer sacarosa o succión no nutritiva previa al procedimiento.
- No es recomendable calentar el talón previamente a la punción, ya que se pueden producir quemaduras. Es preferible colocar calcetín y arrojárselo para aumentar la perfusión periférica.
- Evitar presionar de forma excesiva del talón, produce dolor innecesario, enrojecimiento y limita la perfusión de la zona.
- El uso de analgesia vía oral (paracetamol) o tópica (EMLA) no son efectivas en mitigar el dolor por una punción en el talón.
- Se deben usar lancetas automáticas (evitar las manuales o agujas).

4.4.2. Equipamiento

- Lanceta automática.
- Guantes desechables.
- Gasas. Algodón.



- Antiséptico (las guías contemplan la no necesidad de antiséptico vs clorhexidina 0,1% o mezcla de clorhexidina y alcohol isopropílico) (173-175).
- Glucómetro.
- Contenedor de objetos punzantes.

4.4.3 Procedimiento

- Preparación
 - Comprobar la identidad del neonato y verificar la indicación médica.
 - Informar a los padres sobre el procedimiento a realizar y los motivos de la extracción sanguínea.
 - Preparar todo el material y trasládalo junto al paciente. Mantenga cerca el contenedor para el material desechable.
 - Preservar la intimidad del paciente.
 - Aplicar medidas antiálgicas (succión al pecho, contención-presencia de padres, sacarosa si no hay contraindicación)
 - Realizar higiene de las manos con un jabón antiséptico o usar una solución hidroalcohólica. Colocación de guantes desechables.
- Elección de lugar de punción (figura 35) (176):
 - Seleccionar la parte más lateral o más medial de la superficie plantar del talón del RN, evitando zonas edematosas, infectadas y con extracciones anteriores. Solo en el caso de neonatos >33 semanas con múltiples extracciones, considerar la parte posterior de la superficie plantar (usando lancetas automáticas $\leq 2,2$ mm, para evitar afectación del calcáneo).



Figura 35: Elección de la zona de punción: en la imagen de la izquierda se muestran estructuras anatómicas a evitar. La imagen de la derecha muestra las áreas de punción: de preferencia, área más lateral o medial de la superficie plantar del talón; solo en el caso de neonatos ≥ 33 semanas y con múltiples punciones, se podrá considerar puncionar la parte posterior medial del talón, y solo con lancetas automáticas de menos de 2,2 mm.



- Extracción de la muestra:
 - Sujetar el talón con los dedos índice y pulgar,
 - Desinfectar con solución de Clorhexidina acuosa al 0.1% impregnado en una gasa y deje secar la zona vs limpieza con suero fisiológico.
 - Efectuar la punción de forma enérgica, precisa y controlando que la inserción se realice en dirección perpendicular a la piel. Evitar una presión excesiva mientras la lanceta se introduce en la piel.
 - Presionar de forma intermitente para favorecer la formación de la gota de sangre, desechando la primera gota (puede contener residuos tisulares que alteren los resultados puede estar diluida por el líquido intersticial). Evitar la presión excesiva, ya que produce aumento del dolor y empeora la perfusión de la zona.
 - Una vez extraída la muestra, comprimir ligeramente el sitio de punción con una gasa o algodón hasta que deje de sangrar. No se debe colocar esparadrapos porque podrían lesionar la piel.
 - Recoger el material. Desechar material punzante en el dispositivo adecuado.
 - Retirar los guantes.
 - Realizar lavado de manos con un jabón antiséptico o utilizar una solución hidroalcohólica.
 - Comprobar el nivel de confort del paciente.
 - Registrar el procedimiento y las incidencias durante el mismo (171,175,177-182).

4.5 SITUACIÓN ACTUAL DE LOS GLUCÓMETROS PORTÁTILES

La tecnología de los glucómetros portátiles se ha perfeccionado tanto, que su exactitud es muy alta, y hace que en la práctica, la glucemia capilar y la plasmática son utilizadas indistintamente (183), corrigiendo las interferencias clásicas (fármacos, hematocrito, etc.) (169,183); pero es fundamental que sean validados en población neonatal, por sus circunstancias fisiológicas particulares (184-186). Así, ya se han realizado estudios en los que no se encuentran errores en la medición con hematocritos de hasta 75% (187), se han mejorado los sistemas enzimáticos para evitar interferencias con otros sustratos (168,188), incluso se ha comprobado que las determinaciones de glucosa venosa medidas con glucómetro portátil son precisas (respecto los valores de laboratorio) (189). Otros estudios confirman dicha precisión,



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

pero manteniendo un sesgo de medición, parcialmente controlable (190). Esto hace que los niveles de glucemia detectados con glucómetros portátiles deben considerarse como un método de despistaje y la confirmación con una determinación de glucosa plasmática en laboratorio es deseable y considerada el “Gold-standard” (191), ya que las cifras de glucosa analizadas a través de gasometrías capilares también pueden estar sujetas a error, aunque estadísticamente se detecta buena precisión en cifras de glucemia bajas (145,192,193).

En la actualidad existen multitud de glucómetros portátiles en el mercado (tabla 15) (194,195), de los cuales se deben tener algunas consideraciones a la hora de elegir el dispositivo más adecuado: escaso volumen de sangre necesario para el análisis, alta precisión y fiabilidad, tiempo de detección corto, ausencia de interferencia con hematocrito, bilirrubina, presión parcial alta/baja de oxígeno, urea, fármacos, maltosa, galactosa y otros fármacos, entre otros. En los últimos 15 años se han realizado múltiples estudios comparando modelos de glucómetros y comparándolos con el sistema de detección de referencia (163,169,185,191,196-211). También se han comparado con los niveles de glucemia venosa del cordón umbilical al nacimiento (212).

Las nuevas generaciones de glucómetros portátiles disponen de un rango de lectura amplio sin interferencia con el hematocrito capilar, detección de hipoglucemia a partir de 10 mg/dL y buena fiabilidad, aunque precisan de más estudios que avalen su exactitud y precisión en valores extremos y/o circunstancias clínicas concretas (hipoxia, sepsis, etc).



Tabla 15: Listado (no exhaustivo) de glucómetros portátiles comercializados en España (junio 2018).

Fabricante	Tipo de método enzimático	Marca de glucómetro
Abbott	GHD-NAD	FreeStyle Freedom, FreeStyle Freedom Lite, FreeStyle InsuLinx, FreeStyle Lite, FreeStyle Optium, FreeStyle Optium H, FreeStyle Optium Neo, FreeStyle Optium Neo H, FreeStyle Papillon InsuLinx, FreeStyle Papillon Vision, FreeStyle Precision, FreeStyle Precision H, FreeStyle Precision Neo, FreeStyle Precision Pro, Optium, OptiumEZ, Optium Xido, Optium Xido Neo, Precision Xceed Pro, Precision Xtra, ReliOn Ultimaarkray.
Arkray	GO	Assure Platinum, Assure Prism, GLUCOCARD01, GLUCOCARD 01-mini, GLUCOCARD 01-mini plus, GLUCOCARD Expression, GLUCOCARD MyDIA, GLUCOCARD Shine, GLUCOCARD Vital, GLUCOCARD Σ, GLUCOCARD Σ mini, ReliOn Confirm, ReliOn micro, ReliOn Prime.
	GHD-FAD	GLUCOCARD G Black, GLUCOCARD MX, GLUCOCARD S, GLUCOCARD SM, GLUCOCARD X-meter, GLUCOCARD X-mini, GLUCOCARD X-mini plus,
Ascensia (Antigua Bayer Healthcare)	GO	Breeze 2
	GHD-FAD	Contour Contour Link, Contour Next, Contour Next EZ, Contour Next Link, Contour Next Link 2.4, Contour Next USB Contour Plus, Contour Plus Link 2.4, Contour TS, Contour USB, Contour XT, Contour Next One Blood, Contour Plus One Blood.
Lifescan	GO	OneTouch InDuo, OneTouch Select, OneTouch Select Mini, OneTouch Select Simple, OneTouch Ultra, OneTouch Ultra 2, OneTouch UltraEasy, OneTouch UltraLink, OneTouch UltraMini, OneTouch SelectPlus, OneTouch SelectPlus Flex, OneTouch UltraSmart, OneTouch UltraVue, OneTouch Vita.
	GHD-FAD	OneTouch Verio, OneTouch VerioFlex, OneTouch VerioIQ, OneTouch VerioPro, OneTouch VerioPro+, OneTouch VerioSync, OneTouch VerioVue.
Nova Biomedical	GO	Nova Max Plus Nova Max Link, StatStrip Hospital Glucose Meter, StatStrip Hospital Glucose y Ketone Monitoring System, StatStrip Xpress Glucose Meter, StatStrip Xpress Glucose y Ketone Monitoring System, StatStrip Xpress2 Glucose y Ketone Monitoring System.
	GHD-FAD	Nova Pro Glucose/Ketone Meter
Menarini	GO	GlucoMen areo 2K, GlucoMen LX PLUS.
	GHD-FAD	Glucocard G+, Glucocard MX, Glucocard SM.
Roche	Mut Q-GHD	Accu-Chek Active, Accu-Chek Aviva, Accu-Chek Aviva Combo, Accu-Chek Aviva Connect, Accu-Chek Aviva Expert, Accu-Chek Aviva Insight, Accu-Chek Aviva Nano, Accu-Chek Aviva Plus, Accu-Chek Compact Plus, Accu-Chek Inform II, Accu-Chek Nano, Accu-Chek Nano SmartView, Accu-Chek Mobile, Accu-Chek Performa, Accu-Chek Performa Combo, Accu-Chek Performa Connect, Accu-Chek Performa Insight, Accu-Chek Performa Nano, Accu-Chek Voicemate Plus System.
	GHD-FAD	Accu-Chek Guide, Accu-Chek Instant, Accu-Chek Instant S.

GO: glucosa oxidasa, GDH-PQQ: glucosa deshidrogenasa pirroloquinolinaquinona. GDH-NAD: glucosa deshidrogenasa con nicotinamida-adenina dinucleótido. GDH-FAD: glucosa deshidrogenasa con flavina-adenina dinucleótido (195,213).



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

En la tabla 16 se comparan las características de varios de los modelos más utilizados en las Unidades Neonatales españolas. Todos los modelos, salvo el glucómetro Precision Xtra están validados en Neonatología, cumpliendo los requisitos de la norma ISO 15197:2013. Todos tienen un tiempo de análisis reducido, a través de un método electroquímico y con volumen de sangre pequeño (el modelo que precisa mínimamente más cantidad de sangre es el glucómetro Stat Strip Xpress). Los modelos de Nova Biomedical y Roche tienen un rango de lectura mayor que los Abbott, aunque estos últimos tienen un rango de hematocrito autorizado mínimamente mayor. Los modelos Nova Biomedical y Roche han eliminado los códigos de calibración, lo que evita un paso y evita errores asociados al cambio de lote. El modelo Stat Strip Xpress es el modelo de glucómetro en el que se ha encontrado más estudios en población neonatal. Con respecto a las interferencias, casi todos los modelos han eliminado las interferencias de fármacos de uso habitual en dosis terapéuticas, siendo deseable conocer las limitaciones de cada modelo, o disponer de varios modelos para su uso en circunstancias clínicas concretas.



Tabla 16: Comparación de las características de algunos glucómetros usados en Unidades Neonatales (159,202,214).

Lector	Stat Strip Xpress y Ketone test	NovaPro	FreeStyle Optium	Freestyle Optium Neo H	Precision Xtra	Accu-check Performa	Accu-check Aviva
Fabricante	NOVA BIOMEDICAL	NOVA BIOMEDICAL	ABBOTT	ABBOTT	ABBOTT	ROCHE DIAGNOSTICS	ROCHE DIAGNOSTICS
Imagen							
Tiempo de detección (seg)	6	4	5	5	5	5	5
Medición cetonemia	sí	sí	Sí	Sí	Sí	No	No
Método de ensayo	Electroquímico	Electroquímico	Electroquímico	Electroquímico	Electroquímico	Electroquímico	Electroquímico
Enzima	GO	GDH + FAD	GDH +NAD	GDH +NAD	GDH +NAD	Mut GDH+PQQ	Mut GDH+PQQ
Tira reactiva	NovaStatStrip	NovaPro	Freestyle Optium	Freestyle Optium Neo	Precision Xtra	Accu Check Performa	Accu Check Aviva
Tipo de muestra	Sangre completa: arterial venosa, cap.	Sangre completa: arterial venosa, cap.	Sangre completa: arterial venosa, cap.	Sangre completa: arterial venosa, cap.	Sangre completa: arterial venosa, cap.	Sangre completa: arterial venosa, cap.	Sangre completa: arterial venosa, cap.
Volumen de sangre necesaria (microlitros)	1,2	0,9	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Calibración necesaria	No	No	Sí	Sí	Sí	No	No
Rango de lectura de glucemia	10-600 mg/dL	10-600 mg/dL	20-500 mg/dL	20-500 mg/dL	20-500 mg/dL	10-600 mg/dL	10-600 mg/dL
Interferencias eliminadas	Hto, ác. ascórbico, ác. úrico, paracetamol, bilirrubina, maltosa, galactosa, xilosa y O ₂ .	Hto, ác. ascórbico, ác úrico, paracetamol, bilirrubina, maltosa, galactosa, xilosa y O ₂ .	No informadas	Paracetamol, ácido ascórbico, dopamina, maltosa, salicilato.	No informadas	Hto, maltosa	Hto, maltosa.
Rango de Hto autorizado	20-65%	20-65%	20-70%	30-60%	30-60%	10-65%	10-65%



Respeto de la norma ISO 15197:2013	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Exactitud	98,9% (215) Precisión (CV 0,38).	No informada.	No informada.	99,3% Precisión (CV 0,31)	97%	98,6% (incluso en glucemias <50 mg/dL en neonatos).	>96% Precisión (CV < 0,5).
Medidas validadas en neonatología	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Temperatura de funcionamiento	8-40 °C	8-40 °C	15-40 °C	10-50 °C	10-50 °C	8-44 °C	6- 44 °C
Ventajas	Ejecución automática de la tira reactiva. Corrección de hematocrito.	Ejecución automática de la tira reactiva Corrección de hematocrito.		Detección de muestra insuficiente.		Enzima mutada evita interferencia con maltosa. Posibilidad de añadir sangre durante el test si el volumen de sangre es insuficiente.	Enzima mutada evita interferencia con maltosa. Posibilidad de añadir sangre en el transcurso del test si el volumen es insuficiente. Tiras grandes (fácil manejo).
Desventajas	Volumen de sangre. Tira reactiva pequeña.	Volumen de sangre. Tira reactiva pequeña.	Interferencia con ácido ascórbico. Necesita calibración.	Necesita calibración.	Interferencia con xilosa y ácido ascórbico. No validado en Neonatología. Calibración.	Interferencia con galactosa, ácido ascórbico.	Interferencia con galactosa, ácido ascórbico.

Mut GHD+PQQ: variante mutante de quinoproteína glucosa deshidrogenasa (Mut. Q-GDH). Hto: hematocrito. O₂: oxígeno. Cap: capilar. Seg: segundos. La temperatura de funcionamiento se refiere a la del glucómetro (las tiras reactivas tienen un rango de temperatura independiente). Se solicitó información a las firmas productoras, de las cuales, Nova Biomedical y Roche Diagnostics ofrecieron la información de sus productos. En el caso de los dispositivos Abbott, la información sobre los dispositivos Optium y Precision Xtra tuvo que ser extraída a partir de artículos publicados y otras fuentes de información.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



JUSTIFICACIÓN



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



La ausencia de criterios unánimes tanto en la definición de hipoglucemia como en los protocolos de detección de los pacientes con un mayor riesgo de padecer las mismas, hace que la variabilidad en la práctica clínica sea muy amplia (entre centros e incluso entre profesionales de un mismo hospital).

En los últimos años se ha realizado un esfuerzo en humanizar la asistencia neonatal, minimizando las maniobras dolorosas sin perjuicio en el control clínico del recién nacido. La optimización de las maniobras realizadas en el despistaje y diagnóstico de hipoglucemia neonatal, al ser un protocolo de despistaje de una alteración metabólica muy frecuente, tiene un gran impacto a nivel poblacional, con un ahorro económico significativo, pero fundamentalmente, una mejora en la calidad asistencial, al disminuir la interferencia en la adaptación neonatal a la vida extrauterina.

En Aragón, como ya se ha comentado, existe amplia variabilidad en las estrategias de despistaje de hipoglucemia neonatal, con protocolos que incluyen a todos los recién nacidos hasta otras posiciones muy restrictivas en cuanto al cribado de hipoglucemia asintomática en las primeras horas de vida. En el hospital Obispo Polanco se ha realizado un esfuerzo por optimizar el cuidado del paciente neonatal, mediante un trabajo multidisciplinar, con colaboración de varios especialistas implicados en el tratamiento de estos pacientes (pediatras, ginecólogos, matronas, enfermeras). Fruto del trabajo de este equipo, se elaboran estrategias consensuadas en base a la mejor evidencia científica actualizada, cuyo objetivo es minimizar la variabilidad en la práctica clínica y, en definitiva, alcanzar la máxima calidad asistencial.

En un centro hospitalario pequeño, con una unidad de Pediatría en la que, de forma habitual, se compone de dos enfermeras pediátricas y un pediatra de guardia, es importante clasificar de manera adecuada el paciente de riesgo metabólico, para evitar una situación emergente, que requiera asistencia neonatal avanzada (y que puede llegar a ser de difícil manejo en un centro periférico).

Se decidió realizar una actualización de nuestra asistencia neonatal, en aras de perfeccionar el manejo del dichos pacientes en base a la evidencia científica actual, reduciendo, en la medida de lo posible, las intervenciones realizadas a los recién nacidos que nacen en este hospital, ideando este estudio para detectar factores



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

específicos en nuestro centro sanitario asociados al desarrollo de hipoglucemia (temperatura de paritorio, retraso de inicio de succión, etc.), junto con la identificación precoz de los recién nacidos que realmente se beneficiarían de un despistaje de hipoglucemia, redactando un nuevo protocolo de actuación, entre otras medidas de mejora.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



1. HIPÓTESIS

El actual protocolo de detección de hipoglucemia neonatal no define de manera adecuada la población a riesgo de hipoglucemia neonatal.

Los niveles altos de cetonemia capilar pueden ser predictores de buena respuesta al tratamiento de la hipoglucemia por vía oral.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Estudio integral del procedimiento de despistaje de hipoglucemia neonatal precoz, mediante la evaluación de la situación actual en cuanto a métodos de análisis y asistencia realizada, valoración de factores de riesgo e investigación de posibles modelos predictivos de hipoglucemia moderada y/o grave.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estudiar la evidencia científica disponible sobre la homeostasis glucémica neonatal y controversias asociadas a su definición y abordaje.
2. Describir los dispositivos de detección de glucemia más usados a nivel nacional, y las distintas políticas de detección de hipoglucemia según niveles asistenciales.
3. Valorar la situación actual y la idoneidad de los protocolos utilizados hasta el momento.
4. Evaluar las circunstancias maternas, preconcepcionales o durante la gestación, que puedan favorecer el desarrollo de hipoglucemia.
5. Determinar los posibles hallazgos bioquímicos que pueden ser de utilidad como marcadores de hipoglucemia precoz.
6. Analizar la influencia de factores postnatales y circunstancias ambientales en la génesis de hipoglucemia.
7. Comparar la influencia de la prematuridad y la existencia de restricción del crecimiento intrauterino en el desarrollo de hipoglucemia.
8. Proponer posibles modelos predictivos de hipoglucemia moderada o grave en base a los resultados obtenidos.



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

9. Comprobar la utilidad de la cetonemia capilar como marcador de hipoglucemia neonatal moderada-grave y/o buena respuesta al tratamiento vía oral. Revisión de los factores asociados con niveles superiores de cetonemia capilar. Correlación de dichos niveles con menor probabilidad de hipoglucemia.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



MATERIAL Y MÉTODOS



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



1. ÁMBITO Y POBLACIÓN A ESTUDIO

El hospital Obispo Polanco es un hospital general público, de nivel IA, que dispone de una planta de Maternidad, en la que los neonatos sanos permanecen con sus madres en la misma habitación y un área de hospitalización pediátrica, con una sección destinada a la asistencia neonatal. El número de nacimientos al año varía entre los 500-600.

Se incluyeron de manera prospectiva a todos los neonatos nacidos en el hospital Obispo Polanco con edades gestacionales comprendidas entre la 34+1 semanas de edad gestacional y 41+6 semanas de edad gestacional, que cumplieran los requisitos de inclusión y no presentaban los de exclusión y cuyas familias accedieron a la participación mediante la firma de un consentimiento informado. El reclutamiento se llevó a cabo entre diciembre de 2017 y diciembre de 2018. Se definieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad gestacional entre 34+1 y 41+6 semanas de edad gestacional.
- Aceptación de la participación en el estudio y firma de consentimiento informado.

1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Edad gestacional menor a 34+1 semanas o mayor a 41+6 semanas.
- Administración a la madre de suero glucosado durante el trabajo de parto.
- No aceptación por parte de la familia.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

2.1 FASES DEL ESTUDIO

2.1.1 Estudio descriptivo

Como abordaje inicial, se realizó un estudio para evaluar la situación actual en torno al protocolo de detección de hipoglucemia neonatal y conocer el glucómetro portátil más utilizado en las unidades neonatales de nuestro país. Fue un estudio



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

transversal, multicéntrico, de ámbito nacional. La fuente de información del estudio fue un cuestionario *on-line*, enviado por correo electrónico a los miembros de la Sociedad Española de Neonatología (SeNeo) en febrero de 2019. El cuestionario constaba de siete ítems en los que se solicitaba información sobre: 1) nombre del centro hospitalario (respuesta opcional), 2) área geográfica donde se localiza el centro hospitalario donde trabaja, 3) tipo de financiación del hospital, 4) nivel asistencial de la unidad de Neonatología, 5) número de partos al año que se atienden en el centro hospitalario donde trabaja el encuestado, 6) tipo de protocolización en el despistaje de hipoglucemia neonatal, 7) modelo de glucómetro usado para tal fin, en el caso que se utilice.

2.1.2 Estudio analítico

Posteriormente, se programó un estudio no experimental, observacional, prospectivo, de diseño mixto:

- En la primera fase, se planeó un estudio de cohortes prospectivo, cuyo objetivo era la valoración de la idoneidad del actual protocolo de despistaje de hipoglucemias en el hospital Obispo Polanco. La cohorte expuesta se compuso de los pacientes en los que el protocolo vigente consideraba de riesgo de hipoglucemia (y en los que se hacía el control glucémico durante las primeras horas), y la cohorte no expuesta estuvo formada por los neonatos que no presentaban dicho riesgo. Se incluyeron de forma prospectiva los recién nacidos que cumplían los criterios de inclusión y cuyas familias o tutores legales accedieron a la participación.
- En una segunda fase, se llevó a cabo un estudio caso control, en aras de detectar los factores de riesgo principales de hipoglucemia neonatal. Se recogió de forma prospectiva información sobre los neonatos en los que se detectó hipoglucemia (conformando el grupo de casos) y se analizó de igual manera el perfil de neonatos normoglucémicos (controles).



2.2 TAMAÑO MUESTRAL

Para el cálculo del tamaño muestral, se solicitó la colaboración del servicio de apoyo metodológico y estadístico (SAME) del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), y se procedió al cálculo a través del programa Epidat 3.1. Para el estudio de cohortes, el tamaño muestral recomendado fue 132 pacientes (139 si se tenía en cuenta un posible 5% de pérdidas o 145 si se contaba con un 10% de pérdidas), con una potencia mínima del 80% y un intervalo de confianza del 95%. Para el estudio de casos-control, se recomendó una muestra de al menos 156 pacientes, teniendo en cuenta posibles pérdidas, como en el caso anterior.

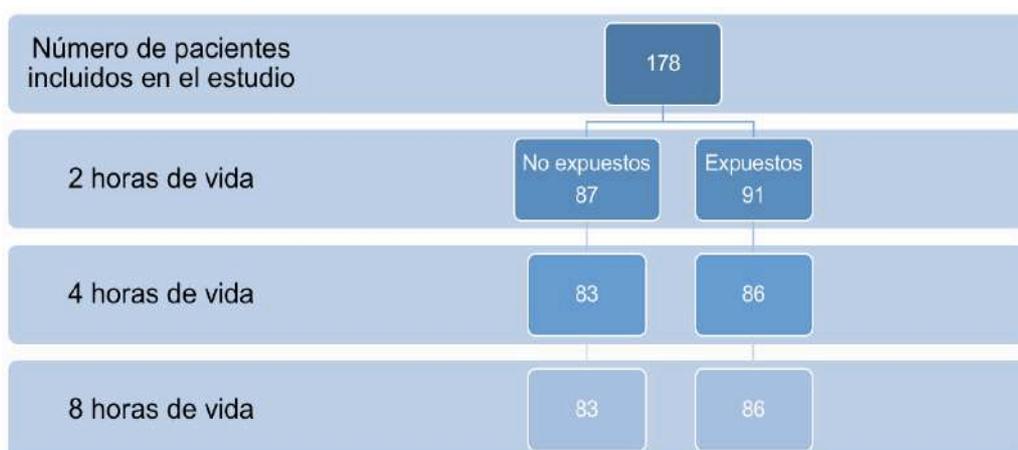


Figura 36: Diagrama de número de pacientes incluidos en el estudio de Cohortes. A las cuatro horas, cuatro neonatos del grupo de no expuestos y 5 de los del grupo de expuestos salieron del estudio por expreso deseo de sus tutores legales.

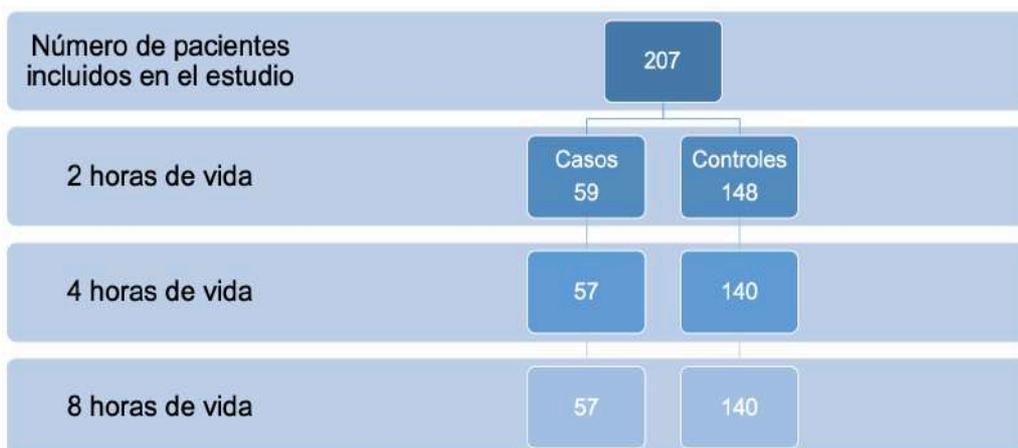


Figura 37: Diagrama de número de pacientes incluidos en el estudio de Casos-Control. A las cuatro horas, dos neonatos del grupo de casos y 8 de los del grupo de controles salieron del estudio por expreso deseo de sus tutores legales.



2.3 DEFINICIONES DE TRABAJO

2.3.1 Hipoglucemia

Aunque la definición de hipoglucemia neonatal es muy controvertida, se definió como hipoglucemia, el valor de glucosa en sangre menor a 45 mg/dL. La decisión de utilizar este punto de basó en:

- Los criterios de la OMS consideran hipoglucemia una glucemia ≤ 45 mg/dL (216).
- Los protocolos de la Asociación Española de Pediatría que define hipoglucemia como aquellas cifras de glucemia ≤ 45 mg/dL (217).
- El protocolo de la Sociedad Española de Neonatología, que recomienda mantener las cifras de glucemia >45 mg/dL el primer día de vida y por encima de 45-50 mg/dL posteriormente (94).

2.3.2. Clasificación de hipoglucemia neonatal

Fue una de las decisiones más complicadas, ya que como se ha comentado previamente, no existe unanimidad y en la literatura consultada se encuentran puntos de corte arbitrarios. Valorando toda la bibliografía existente y en vistas de realizar un estudio funcional y del que se puedan extraer conclusiones prácticas, se decidió dividir el estado hipoglucémico en tres grupos:

- Leves: ≥ 36 mg/dL (36-45 mg/dL).
- Moderadas: 18-35 mg/dL.
- Graves: < 18 mg/dL.

Se realizó esta clasificación para facilitar la expresión de los resultados, pero teniendo en cuenta que clínicamente la gravedad de la hipoglucemia se define por la sintomatología y su mantenimiento en el tiempo, ya que es lo que conlleva mayor riesgo de secuelas a largo plazo.

2.3.3. Pequeño para la edad gestacional (PEG)

La Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica y la OMS definen PEG como el recién nacido cuyo peso o longitud se encuentran dos o más desviaciones estándar



(DE) por debajo de la media establecida para su población de referencia, sexo y edad gestacional (<p3) (218). Pero en varios estudios, el mayor riesgo de hipoglucemia se describe en los neonatos con percentil menor al p10 (219), por lo que se ha decidido realizar el estudio con ambos puntos de corte (p3 y p10).

2.3.4 Grande para la edad gestacional (GEG) o de peso elevado (PEEG)

La definición es compleja y aún existen controversias a respecto a su definición. Tradicionalmente, se ha definido como el peso al nacimiento a término superior a 4.000 gramos, o un peso al nacimiento superior al p90, o un peso superior a dos desviaciones estándar en relación con la edad gestacional (220). Macrosomía se refiere a un crecimiento intrauterino excesivo, independientemente de la edad gestacional (223). Como en el caso anterior, se ha decidido seleccionar dos puntos de corte: >p90 y >p97.

3. METODOLOGÍA DE TRABAJO

Este estudio contó con la aprobación de la dirección del Hospital Obispo Polanco, la Comisión de Perinatal de dicho hospital y el Comité de Ética de Investigación Biomédica de Aragón.

Se realizaron unas sesiones informativas para el personal sanitario implicado (matronas, enfermeras, pediatras).

En el Hospital Obispo Polanco se realizó una reunión prenatal con las gestantes y sus acompañantes a las 34-35 semanas de gestación, donde un pediatra recogió información sobre antecedentes familiares, pregestacionales e incidencias reseñables durante el embarazo, como la presencia de diabetes gestacional, alteraciones ecográficas, fármacos que fueron prescritos a la mujer gestante, entre otros. Se ofreció información vía oral con apoyo audiovisual sobre el proceso de nacimiento, postparto y primeros días de vida.

Durante esta reunión se informó verbalmente y con infografías del estudio y se solicitó su participación, ofreciendo una hoja informativa y el consentimiento informado a las familias/tutores legales. En este momento, se pudo ejercer su derecho a rehusar o aceptar el estudio (mediante la firma del correspondiente consentimiento, disponible



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

en el anexo 2) o pudieron meditar su decisión hasta el momento del parto, si ese fue su deseo. En el momento del nacimiento, a los padres que dieron su consentimiento para participar (en la reunión prenatal o durante el parto), se les volvió a informar del protocolo del estudio y se comprobó que cumpliesen los criterios de inclusión.

Si dicho neonato cumplía los criterios de inclusión, y la familia mantenía su deseo de participar, pasaba a formar parte del estudio. Los padres podían finalizar la participación de su hijo/a en cualquier momento del mismo.

Para la determinación de glucosa se utilizó el glucómetro portátil Stat Strip Xpress Glucose Meter (Nova Biomedical) y para la medición de cetonemia, el dispositivo Glucomen areo 2K (A.Menarini diagnostics). Se realizaron detecciones a las dos, cuatro y ocho horas de vida.

Se decidió realizar la primera determinación a las dos horas por dos motivos: por un lado, la bibliografía describe el nódulo de glucemia plasmática entre la hora y las dos horas de vida y, en segundo lugar, a las dos horas se procede a trasladar a la madre y el recién nacido a la planta de Maternidad, por lo que, eligiendo este momento, se interfería lo mínimo posible con el apego del recién nacido con sus padres. Se decidió realizar la segunda detección a las cuatro horas para valorar la tendencia glucémica tras al menos 1-2 tomas de ingesta vía oral, y a las ocho horas de vida, para comprobar, como se encuentra en la literatura, que los valores de glucemia ya suelen estar estabilizados.

Para evitar en la medida de lo posible el dolor durante los procedimientos invasivos, se administraron medidas de confort y analgesia no farmacológica (calor, contención, posición en flexión, contacto piel con piel con los padres, succión al pecho de la madre).

Se valoró la realización de un control analítico en sangre venosa tras cada determinación capilar, pero esta medida hubiera aumentado el estrés al paciente, lo que de por sí, hubiera podido alterar los siguientes niveles de glucemia, sin contar en cuenta el aumento del coste del estudio y la dificultad en su ejecución. Debido a que la precisión actual de los glucómetros portátiles es mayor al 97%, se verificó que las



muestras capilares que se obtendrían no diferirían ± 3 mg/dL de la muestra real, por lo que se consideró evitar este procedimiento y tener esta circunstancia en cuenta para el desarrollo del nuevo protocolo de actuación.

4. RECOGIDA DE LOS DATOS. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Una vez que el paciente era incluido en el estudio, se anotaban en una plantilla específica los datos pregestacionales y antenatales que se consideraron relevantes. En una segunda plantilla, se anotaban los niveles de glucemia y la sintomatología presentada. Posteriormente, estos datos se codificaban y se trasladaban a una base de datos (Excel), donde se recodificaron y maqueteron y se transfirió definitivamente al programa estadístico para su estudio y análisis. Para cada paciente se recogieron:

- Antecedentes maternos: edad materna, nivel educativo, hábitos tóxicos, enfermedades pregestacionales, peso y altura, número de gestaciones previas.
- Variables gestacionales: aumento de peso durante la gestación, patología gestacional, gestación múltiple, incidencias en el estudio ecográfico, resultado del cultivo vaginorrectal.
- Variables durante el parto: edad gestacional, características del líquido amniótico, tiempo de amniorraxis, tipo de parto, tipo de anestesia.
- Datos perinatales: Sexo, valores antropométricos al nacimiento, tipo de reanimación en sala de partos, valoración del test de Apgar, piel con piel con madre/padre, succión al pecho en paritorio.
- Variables neonatales: Niveles en sangre de cordón de glucosa, láctico y exceso de bases. Glucemia y cetonemia capilar a las dos, cuatro y ocho horas de vida, junto con glucemia en el momento en el que se observó sintomatología sugestiva de hipoglucemia. Patología neonatal precoz (sepsis, distrés respiratorio, hipoxia).
- Variables ambientales que pueden influir en los niveles de estrés neonatal y/o en la homeostasis de la glucemia (separación de los padres, compartir habitación con otro paciente vs habitación individual, ruido ambiental (valorado con un sonómetro en una escala de dB < 60, 60-80 y < 80 dB de ruido ambiental detectado en la habitación en el momento de la determinación de glucemia), tipo de luz ambiental (valorado por el profesional que realizaba la detección de glucemia: oscuridad, luz



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

tenue, si solo estaba una de las luces laterales en la habitación o luz intensa si había 2 o más luces encendidas o una luz cuyo halo lumínico estaba dirigido directamente al neonato) succión al pecho (se consideraba positiva si en el momento en el que el profesional acudía a realizar el análisis el neonato estaba succionando o la madre refería que lo había hecho en los 30 minutos previos), posición del RN respecto a su madre (se valoraba la posición del neonato en el momento en el que el profesional entraba en la habitación para realizar la determinación analítica) (tabla 17).

Tabla 17: Variables consideradas en el estudio.

Variable	Valores
Edad materna	
Profesión materna	
Nivel educativo	No sabe/no contesta. Sin estudios. Estudios primarios. Bachillerato o formación profesional. Universidad
Enfermedades maternas pregestacionales	Hipertensión. Diabetes. Epilepsia. Trombofilia. Sobrepeso. Obesidad. Hipotiroidismo. Cardiopatía. Otras.
Consumo de drogas	Tabaco. Alcohol. Marihuana. Benzodiazepinas. Otras
Peso madre inicial embarazo (kg)	
Peso madre final embarazo (kg)	
Altura (cm)	
Índice de masa corporal	
Nº de embarazos	
Nº de abortos	
Origen materno	Española. Norte de África. Subsahariana. Oriental. Latinoamericana. Europa del Este. Otros.
Enfermedad materna durante la gestación	HTA. Diabetes. Epilepsia. Trombofilia. Sobrepeso/Obesidad. Hipotiroidismo. Cardiopatía. Ansiedad/Depresión. Amenaza de parto prematuro. Gemelaridad (como causa de embarazo de alto riesgo).
Diabetes gestacional	D. gestacional A1. A2. A2 de mal control. D. pregestacional.
Cultivo vaginorrectal positivo	No/Sí
Serologías maternas normales	No/Sí
Tipo de parto	Eutócico. Instrumental. Cesárea (programada y urgente).
Semanas de gestación (semanas)	
Días de gestación (días)	
Inducción de parto	No/Sí
Aspecto del líquido amniótico	Claro/Meconial
Amniorrexia (horas)	
Fiebre intraparto	No/Sí
Antibioterapia durante el parto	No/Sí.
Temperatura materna en el parto (°C)	



MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de anestesia	No. Local. Epidural. Otras.
Sexo el recién nacido	Masculino/Femenino.
Hora de nacimiento	
Test de Apgar	
pH en sangre de cordón umbilical	
Glucemia en sangre de cordón (mg/dL)	
Láctico cordón (mmol/L)	
Exceso de bases en sangre de cordón	
peso de RN (g)	
Longitud del RN (cm)	
Realización de piel con piel al nacimiento	No/Sí
Temperatura del RN (°C)	
Glucemia a las 2 h de vida (mg/dL)	
Cetonemia a las 2 h de vida (mmol/L)	
Síntomas de hipoglucemia a las 2 h	No/Sí: Tremulaciones. Sudoración. Irritabilidad. Taquipnea. Palidez. Succión débil. Llanto débil. Letargia. Hipotonía. Otros.
Tratamiento recibido a las 2 horas de vida	No. Suplementos de lactancia artificial. Glucosa IV. Otros.
Realización de piel con piel a las 2 horas	No/Sí.
Succión al pecho a las 2 horas	No/Sí.
Tipo de luz ambiental	Oscuridad. Iluminación tenue. Iluminación intensa.
Posición del RN a las 2 horas de vida	En brazos/Posición de crianza biológica. Colecho. En cuna. Otras.
Glucemia capilar a las 4 horas (mg/dL)	
Cetonemia a las 4 horas de vida (mmol/L)	
Síntomas de hipoglucemia a las 4 h	No/Sí: Tremulaciones. Sudoración. Irritabilidad. Taquipnea. Palidez. Succión débil. Llanto débil. Letargia. Hipotonía. Otros.
Tratamiento recibido a las 4 horas de vida	No. Suplementos de lactancia artificial. Glucosa IV. Otros.
Succión al pecho a las 4 horas de vida	No/Sí.
Situación del RN a las 4 horas de vida	En brazos/Posición de crianza biológica. Colecho. En cuna. Otras.
Habitación compartida a las 4 horas	No/Sí.
Acompañante a las 4 horas de vida	No/Sí.
Iluminación a las 4 horas de vida	Oscuridad. Iluminación tenue. Iluminación intensa.
Glucemia capilar a las 8 h (mg/dL)	
Cetonemia a las 8 horas de vida (mmol/L)	
Síntomas de hipoglucemia a las 8 horas	No/Sí: Tremulaciones. Sudoración. Irritabilidad. Taquipnea. Palidez. Succión débil. Llanto débil. Letargia. Hipotonía. Otros.
Tratamiento a las 8 horas de vida	No. Suplementos de lactancia artificial. Glucosa IV. Otros.
Succión al pecho a las 8 horas de vida	No/Sí.
Situación del RN a las 8 horas de vida	En brazos/Posición de crianza biológica. Colecho. En cuna. Otras.
Habitación compartida a las 8 horas	No/Sí.
Ruido ambiental a las 8 horas de vida	No/Sí.
Acompañante a las 8 horas de vida	No/Sí.
Iluminación a las 8 horas de vida	Oscuridad. Iluminación tenue. Iluminación intensa.
Lactancia artificial desde el nacimiento	No/Sí.
Suplementos de lactancia artificial	No/Sí.
Patología aguda en las primeras horas	Distrés respiratorio. Sepsis. Enfermedad neurológica. Otras.



5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Macintosh, versión 25.0.

En la estadística descriptiva univariante, las variables cuantitativas se presentaron mediante indicadores de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico), previa comprobación de distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov si $n \geq 30$, y Shapiro-Wilk si $n < 30$. Las variables cualitativas se presentan mediante distribución de frecuencias o porcentajes de cada categoría.

En la estadística bivariante, antes de aplicar pruebas estadísticas, se determinó si las variables se distribuyen según la Ley Normal (como se ha comentado previamente). Posteriormente, para comprobar la asociación entre las diversas variables se utilizó pruebas de contraste de hipótesis, con comparación de proporciones cuando ambas fueran cualitativas (Chi cuadrado, prueba exacta de Fisher). Dado que las variables analizadas no seguían una distribución Normal, se aplicaron, pruebas no paramétricas. Para estudiar la relación entre una variable cualitativa de varias categorías y un variable cuantitativa, se utilizó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis. Para estudiar la relación de las variables cuantitativas con cualitativas de dos categorías se aplicaron las pruebas de comparación de grupos o muestras independientes, en este caso la no paramétrica de Mann-Whitney, que no compara medias sino rangos promedio. Los modelos multivariantes se han estudiado mediante regresión logística (en el caso de variable dependiente dicotómica) y lineal (si la variable dependiente era cuantitativa).

El límite mínimo de significación aceptado en todo cálculo estadístico fue del 95% ($p < 0,05$).



CONSIDERACIONES ÉTICAS

Código seguro de Verificación : GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2 | Puede verificar la integridad de este documento en la siguiente dirección : <https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



Se han tenido en cuenta las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki (64ª Asamblea General, Brasil, octubre 2013) (222), las Normas de Buena Práctica Clínica (223), así como la legislación vigente y la normativa legal española vigente que regula la investigación clínica en humanos (Real Decreto 1090/2015 sobre ensayos clínicos) (224) y Ley 14/2007 de Investigación Biomédica (225). De modo que la autora se compromete a proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, la privacidad y la confidencialidad de los niños que participan en el estudio. Se garantiza que no se recogerá información que permita la identificación de las personas a las que se refiere. Asimismo, los datos generados en este trabajo son confidenciales, y por tanto, quedan protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación; siendo permitida su inspección por las Autoridades Sanitarias.

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) y por la Comisión de Investigación del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) (Anexo 3).

Todos los padres o tutores de los pacientes que participaron en el estudio fueron informados de las implicaciones del mismo y firmaron el consentimiento pertinente en cada caso.

La determinación de glucemia es una técnica mínimamente invasiva, que no constituye un riesgo para la salud y fue realizada en un ambiente tranquilo por personal entrenado. Para evitar dolor se utilizaron las medidas de confort y analgesia no farmacológica, sin separar al neonato de su familia. No se han objetivado lesiones ni complicaciones relacionadas con las intervenciones realizadas.

Se debe tener en cuenta que los pacientes que formaron parte del grupo de estudio eran neonatos cuyos padres autorizaron de manera voluntaria, y que pudieron abandonar el mismo en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones ni que esto conllevase ninguna diferencia en las pautas de manejo clínico habitual.



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



RESULTADOS



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



1.

CUESTIONARIO SOBRE GLUCÓMETROS PORTÁTILES Y PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

115

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Como abordaje inicial, se realizó un estudio para investigar la situación actual en torno al protocolo de detección de hipoglucemia neonatal, y conocer el glucómetro portátil más usado en las Unidades Neonatales españolas. Se trató de un estudio transversal, multicéntrico, de ámbito nacional. La fuente de información del estudio fue un cuestionario *on line*, enviado por correo electrónico a los miembros de la Sociedad Española de Neonatología (SeNeo) en febrero de 2019. El cuestionario constaba de 7 ítems en los que se solicitaba información sobre: 1) Nombre del centro hospitalario (respuesta opcional). 2) Área geográfica donde se localiza el centro hospitalario donde trabaja. 3) Tipo de financiación del hospital. 4) Nivel asistencial de la unidad de Neonatología. 5) Número de partos al año que se atienden en el centro hospitalario donde trabaja el encuestado. 6) Tipo de protocolización en el despistaje de hipoglucemia neonatal. 7) Modelo de glucómetro usado para tal fin, en el caso que se utilizase. Se obtuvo información de 75 centros, en los que los resultados fueron los siguientes:

1.1 CENTROS HOSPITALARIOS PARTICIPANTES

- Andalucía: Virgen del Rocío, HMI de Málaga, hospital regional de Málaga, H. Quirón Sagrado Corazón, Hospital Virgen de las Nieves, complejo hospitalario de Jaén.
- Aragón: HMI Miguel Servet, H. Barbastro, H. Obispo Polanco. H. Quirón Zaragoza.
- Asturias: H. Universitario Central de Asturias.
- Baleares: H. Son Espases.
- Canarias: H. Nuestra Señora de Candelaria
- Cantabria: H. Marqués de Valdecilla.
- Castilla-La Mancha: H. Nuestra Señora del Prado. H. Mancha Centro.
- Castilla y León: H. de León, H. Río Hortega.
- Cataluña: H. Vall d'Hebrón, H J. Trueta, H. Germans Trias i Pujol, H. Parc Taulí, H. Dexeus, H. Quirón salud del Vallés, H. de Mataró.
- Comunidad Valenciana: H. La Fe, H. Clínico Valencia, H. Alicante, H. Castellón.
- Extremadura: H. San Pedro de Alcántara.
- Galicia: H. Santiago de Compostela, H. de Ferrol, H. Álvaro Cunqueiro.



- Madrid: H. Fuenlabrada, H. Gregorio Marañón, H. San Rafael, H. Móstoles, H. Majadahonda, Fundación Jiménez-Díaz.
- Murcia: H. Virgen de la Arrixaca.
- País Vasco: H. Basurto, H Zorrotzaurre, policlínica Guipúzcoa.
- La Rioja: H. San Pedro. H. de Calahorra.

1.2 ÁREA GEOGRÁFICA DE LOS CENTROS PARTICIPANTES

De los 75 centros encuestados, 13 de ellos se encontraban en la Comunidad de Madrid, 6 en Aragón, 10 en Andalucía y Cataluña, 9 en la Comunidad Valenciana, 5 en Castilla y León y Galicia, 4 en País Vasco, 2 en Navarra y La Rioja y 1 en Asturias, Cantabria, Extremadura, Murcia y Canarias (figuras 38 y 39).

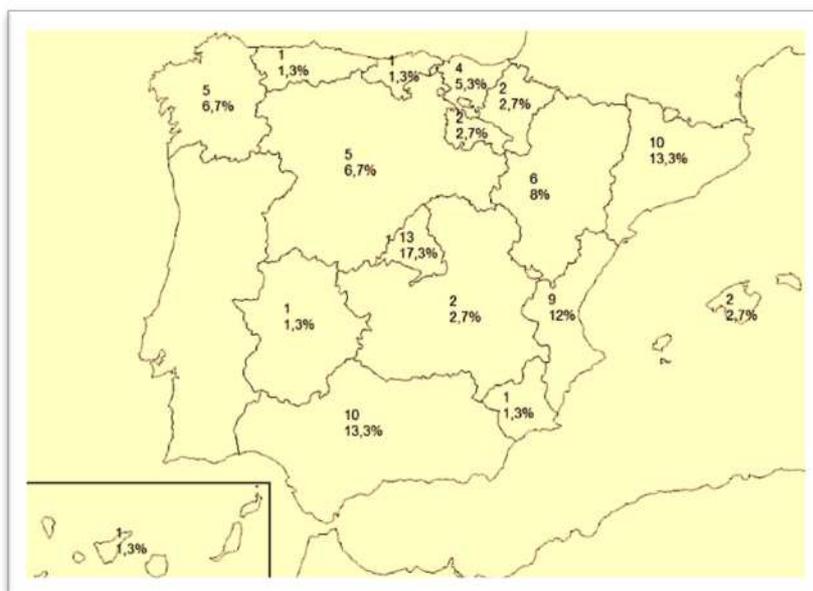


Figura 38: Distribución regional de los centros participantes en la encuesta. N=75.



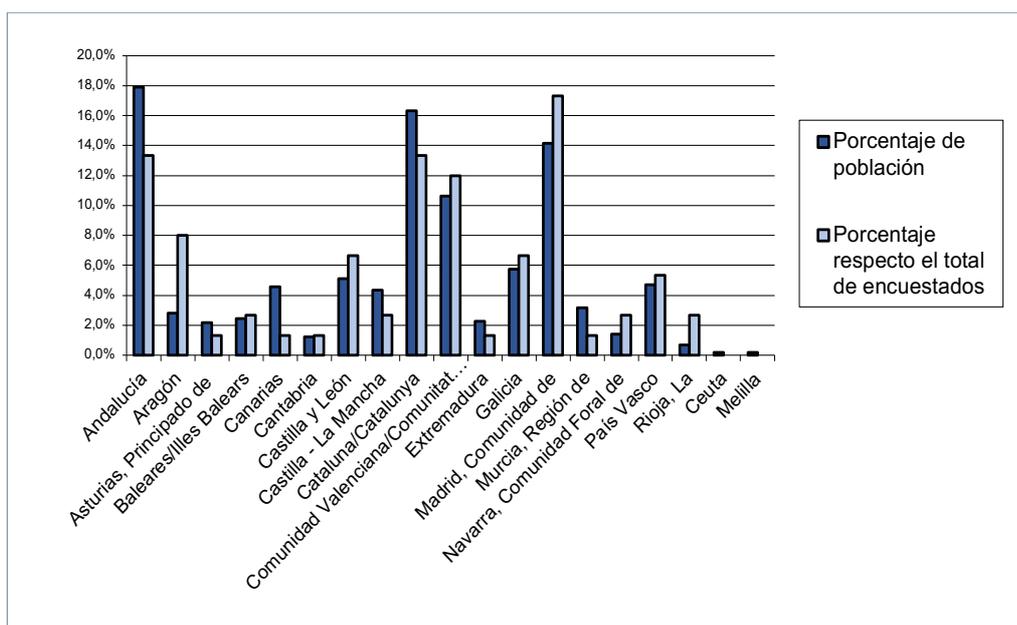


Figura 39: Distribución porcentual por Comunidades Autónomas de la población española (según el informe del Instituto Nacional de Estadística de 2019) y de los participantes del estudio (N=75).

1.3 TIPO DE FINANCIACIÓN DEL HOSPITAL

Se solicitó el tipo de financiación del centro hospitalario, con las siguientes opciones: hospital público, hospital privado, hospital público de gestión privada/fundación, otro tipo de centro hospitalario (dicha respuesta no fue elegida por ningún encuestado), no sabe/no contesta (en caso de desconocer el tipo de financiación o preferir no contestar a esta pregunta). De las 75 Unidades Neonatales participantes, 58 (77,3% del total) correspondían a centros públicos, 10 (13,3% del total) a centros privados, 3 (4% del total) centros públicos de gestión privada y 4 (5,3% del total) abstenciones a esta pregunta (figura 40).



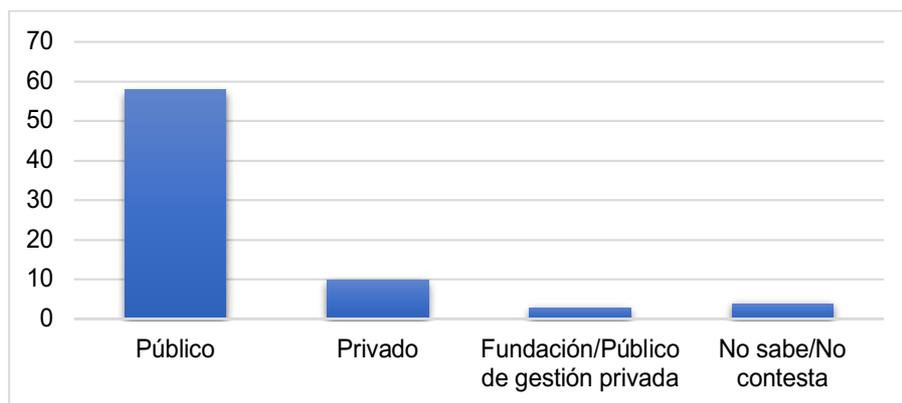


Figura 40: Tipo de financiación de los centros hospitalarios participantes. N=75.

1.4 NIVEL ASISTENCIAL

Se organizaron los niveles asistenciales según la siguiente clasificación:

- IA: asistencia a RNT sanos y PT de 35-37 estable (no dispone de UCI neonatal).
- IIA: asistencia a gestaciones complicadas y RN >32 semanas y >1500 gramos.
- IIB: cuidados de alta dependencia, VM (ventilación mecánica) menor de 24 horas de duración, VNI (ventilación no invasiva), nutrición parenteral, etc.
- IIIA: asistencia a RN >28 semanas y >1000 g. Enfermedades graves, ventilación mecánica convencional, cirugía menor.
- IIIB: asistencia a RN de cualquier edad gestacional, con posibilidad de ventilación de alta frecuencia oscilatoria, óxido nítrico, cirugía mayor inmediata, ecocardiografía urgente.
- IIIC: atención médico-quirúrgica subespecializada. Dispone de alguna de las siguientes técnicas: ECMO neonatal, trasplante, cirugía.

Participaron 7 centros de nivel IA (9,3% del total de respuestas recibidas), 1 centro de nivel IIA (1,3% del total), 7 centros de nivel IIB (9,3% del total), 14 centros de nivel IIIA (18,7% del total), 34 centros de nivel IIIB (45,3% del total) y 12 de nivel IIIC (16% del total) (figura 41).



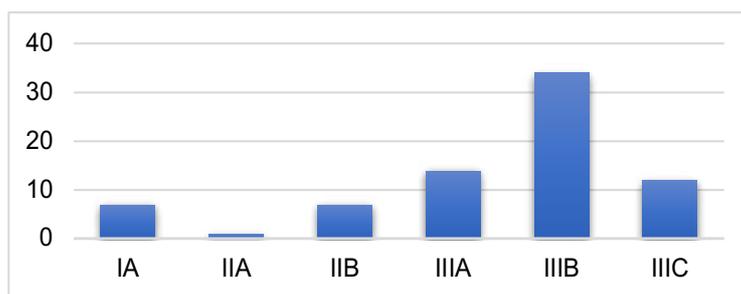


Figura 41: Nivel asistencial de los centros hospitalarios participantes. N=75.

1.5 NÚMERO ANUAL DE PARTOS DE LOS CENTROS PARTICIPANTES

Para facilitar la respuesta a esta pregunta, se agruparon los resultados en 5 posibles respuestas: centros con menos de mil partos anuales, centros que asisten entre 1000 y 2000 partos al año, centros que atienden entre 2000 y 3000 partos cada año, centros que asisten entre 3000 y 4000 partos al año y centros con más de 4000 partos anuales. 8 centros (10,7% del total) atendían menos de 1000 partos al año, 30 centros (40% del total) entre 1000 y 2000 nacimientos. 16 hospitales (21,3% del total) atendían 3000-4000 partos anuales, 9 centros (12% del total) contaban entre 3000 y 4000 nacimientos cada año y los 12 restantes (16%) atendían más de 4000 nacimientos cada año (figura 42).

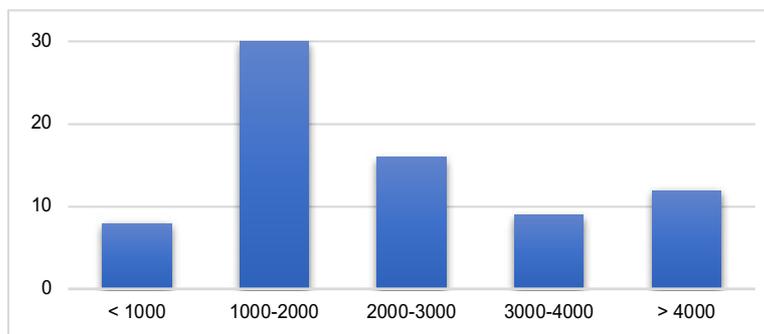


Figura 42: Número anual de nacimientos atendidos en cada centro participante. N=75.

1.6 DESPISTAJE DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL

Para el estudio de la protocolización del cribado de hipoglucemia y dispositivos de monitorización, se ofrecieron 5 posibles respuestas (tabla 18), encontrándose que, las 75 unidades encuestadas, realizaban en alguna ocasión, despistaje de hipoglucemia



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

en el recién nacido a término. 65 de ellas realizaban cribado en circunstancias clínicas concretas (40 de ellas a través de glucómetro portátil y 25 con otros sistemas de detección) y en 10 se realizaba de forma protocolizada glucemias a todos los recién nacidos (tabla 18).

Tabla 18: Población candidata a cribado de hipoglucemia y dispositivo de detección. N=75.

Posibles respuestas	N	Porcentaje
Nunca	0	0
Solo en circunstancias clínicas concretas, a través de glucómetro portátil.	40	53,3
A todos los recién nacidos (de forma protocolizada)	10	13,3
Solo en determinadas circunstancias, pero a través de gasometrías capilares	13	17,3
Solo en determinadas circunstancias, a través de otros sistemas (monitorización continua, análisis venoso en laboratorio, etc.)	12	16

1.7 MODELO DE GLUCÓMETRO

Se encontró una gran variedad de modelos de glucómetro utilizados (tabla 19), siendo el modelo Stat Strip Xpress Glucose Meter (Nova Biomedical), Accu-check Instant (Roche Diagnostics) y FreeStyle Optium (Abbott) los modelos más utilizados.

Tabla 19: Modelo de glucómetro portátil utilizado en las unidades neonatales encuestadas. N=75

Modelo de glucómetro portátil	N	%
Stat strip Xpress Glucose Meter o Stat strip Xpress Glucose y Ketone (Nova Biomedical)	18	24
FreeStyle Freedom Lite (Abbott)	4	5,3
FreeStyle Optium (Abbott)	8	10,7
Freestyle Precision H (Abbott)	2	2,7
Precision Xtra (Abbot)	8	10,7
ReliOn Última (Abbott)	1	1,3
Glucocard Σ (Arkray)	1	1,3
Contour Plus (Ascensia Diabetes Care)	1	1,3
One touch Select Plus (Lifescan)	1	1,3
Accu-check Aviva (Roche Diagnostics)	6	8
Accu-check Instant (Roche Diagnostics)	9	12
GlucoMen LX Plus (Menarini)	1	1,3
Bayer (sin especificar modelo)	2	2,7
Contour XT (Bayer)	1	1,3
FreeStyle Optium Neo/H (Abbot)	6	8
Accucheck (sin especificar modelo)	1	1,3
Otros	5	6,6



2. ESTUDIO COMPARATIVO

Se realizó un estudio comparativo del protocolo de actuación y del modelo de glucómetro según nivel asistencial, tipo de financiación del hospital y número de partos.

2.1 TIPO DE PROTOCOLO DE DESPISTAJE DE HIPOGLUCEMIA

Realizando el análisis bivalente de las variables cualitativas, se encuentra diferencias estadísticamente significativas (Chi^2 , $p=0,019$) en relación al nivel asistencial, ya que, como se observa en la tabla 20, a mayor nivel asistencial, mayor es el porcentaje de detección de hipoglucemia por otros sistemas de análisis (como gasometrías capilares).

Tabla 20: Protocolo de despistaje de hipoglucemias en función del nivel de asistencia neonatal.

Nivel asistencial	Solo en circunstancias concretas	A todos los RN	En casos seleccionados, pero con gasometrías capilares	En caso seleccionados, pero con otros sistemas
IA	5	1	1	0
IIA	0	1	0	0
IIB	5	0	2	0
IIIA	9	2	1	2
IIIB	20	5	3	6
IIIC	1	1	6	4

Respecto el tipo de financiación del hospital (tabla 21), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre tipo de financiación del mismo y protocolo de detección de hipoglucemia (Chi^2 , $p=0,485$).

Tabla 21: Tipos de actuación para el despistaje de hipoglucemia en función del tipo de financiación del hospital.

Tipo de financiación del hospital	Solo en circunstancias concretas	A todos los RN	En casos seleccionados, con gasometrías	En casos seleccionados, con otros sistemas
Público	31	6	10	58
Privado	6	2	1	10
Fundación/Público de gestión privada	2	0	1	3
NS/NC	1	2	1	4

NS/NC: no sabe/no contesta.

Respecto al número de partos anuales (tabla 22), comparando de forma independiente los 5 rangos, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas (Chi^2 , $p=0,560$), pero agrupando en dos grupos (hospitales con menos de 4000 partos al año vs con más de 4000 partos anuales), sí se encontraron diferencias reseñables, observándose una mayor proporción de detección de uso de glucómetros



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

portátiles para la detección de hipoglucemia en los hospitales con menor número de partos (χ^2 , $p < 0,01$), que está en relación con las diferencias encontradas en cuanto al nivel asistencial, ya que, presumiblemente, los hospitales con mayor número de partos son los que disponen de niveles asistenciales mayores (tabla 23).

Tabla 22: Tipos de actuación para el despistaje de hipoglucemia en función del número de partos anuales.

Número de nacimientos anuales	Nunca	Solo en circunstancias concretas	A todos los RN	En casos seleccionados, con gasometrías cap.	En casos seleccionados, otros sistemas
< 1000	0	6	1	1	0
1000-2000	0	19	3	5	3
2000-3000	0	8	3	2	3
3000-4000	0	6	2	0	1
> 4000	0	1	1	5	1

Tabla 23: Relación entre niveles asistenciales y número de partos al año. N=75.

Nivel asistencial	Número de nacimientos anuales	N	%
IA	< 1000	4	57,1
	1000-2000	3	42,9
	2000-3000	0	0
	3000-4000	0	0
	> 4000	0	0
IIA	< 1000	0	0
	1000-2000	1	100
	2000-3000	0	0
	3000-4000	0	0
	> 4000	0	0
IIB	< 1000	1	14,3
	1000-2000	5	71,4
	2000-3000	1	14,3
	3000-4000	0	0
	> 4000	0	0
IIIA	< 1000	2	14,3
	1000-2000	9	64,3
	2000-3000	2	14,3
	3000-4000	1	7,1
	> 4000	0	0
IIIB	< 1000	1	2,9
	1000-2000	12	35,3
	2000-3000	11	32,4
	3000-4000	7	20,6
	> 4000	3	8,8
IIIC	< 1000	0	0
	1000-2000	0	0
	2000-3000	2	16,7
	3000-4000	1	8,3
	> 4000	9	75

2.2 MODELO DE GLUCÓMETRO PORTÁTIL UTILIZADO

Se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,01$) en el uso de los distintos modelos de glucómetro según nivel asistencial. Así, los modelos de la firma Abbott y Nova Biomedical fueron los más usados en todos los niveles asistenciales,



salvo en el nivel IIIA, en los que los modelos Roche aumentaron su porcentaje de utilización respecto a los otros (tabla 24).

Tabla 24: Relación entre niveles asistenciales y modelos de glucómetros portátiles.

Nivel	Número de nacimientos anuales	N	%
IA	Stat strip Xpress Glucose/ketone Meter (Nova)	1	14,3
	FreeStyle Freedom Lite (Abbott)	2	28,6
	Precision Xtra (Abbot)	3	42,9
	Accu-check Aviva (Roche Diagnostics)	1	14,3
IIA	FreeStyle Precision H (Abbott)	1	100,0
IIB	FreeStyle Freedom Lite (Abbott)	1	14,3
	Precision Xtra (Abbot)	1	14,3
	Glucocard Σ (Arkray)	1	14,3
	Accu-check Aviva (Roche Diagnostics)	1	14,3
	Accu-check Instant (Roche Diagnostics)	1	14,3
	GlucoMen LX Plus (Menarini)	1	14,3
	FreeStyle Optium Neo	1	14,3
IIIA	Stat strip Xpress Glucose/ketone Meter (Nova)	5	35,7
	FreeStyle Optium (Abbott)	1	7,1
	FreeStyle Precision H (Abbott)	1	7,1
	Accu-check Aviva (Roche Diagnostics)	2	14,3
	Accu-check Instant (Roche Diagnostics)	3	21,4
IIIB	FreeStyle Optium Neo/H	2	14,2
	Stat strip Xpress Glucose/ketone Meter (Nova)	11	32,4
	FreeStyle Freedom Lite (Abbott)	1	2,9
	FreeStyle Optium (Abbott)	7	20,6
	Precision Xtra (Abbot)	3	8,8
	Accu-check Aviva (Roche Diagnostics)	2	5,9
	Accu-check Instant (Roche Diagnostics)	4	11,8
	FreeStyle Optium Neo	3	8,8
	Accucheck (sin especificar modelo)	1	2,9
	Otro	1	2,9
IIIC	Stat strip Xpress Glucose/ketone Meter (Nova)	1	8,3
	Precision Xtra (Abbott)	1	8,3
	ReliOn Ultima (Abbott)	1	8,3
	Contour Plus (Ascensia Diabetes Care)	1	8,3
	One touch Select Plus (Lifescan)	1	8,3
	Accu-check Instant (Roche Diagnostics)	1	8,3
	Bayer (sin especificar modelo)	2	16,7
	Contour XT (Bayer)	1	8,3
	Otros	3	25

Tabla 25: Modelos de cada fabricante utilizados por las unidades Neonatales encuestadas.

Nivel asistencial	No	Abbott	Nova Biomedical	Roche	Otros modelos
IA	0 (0)	5 (71,4)	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0)
IIA	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
IIB	0 (0)	3 (42,9)	0 (0)	2 (28,6)	2 (28,6)
IIIA	0 (0)	4 (28,6)	5 (35,7)	5 (35,7)	0 (0)
IIIB	0 (0)	14 (42,4)	11 (33,3)	7 (21,2)	1 (3)
IIIC	1 (10)	2 (20)	1 (10)	1 (10)	5 (50)
Total	1 (1,4)	29 (40,3)	18 (25)	16 (22,2)	8 (11,1)

Las celdas muestran el valor absoluto y su porcentaje respecto cada nivel asistencial entre paréntesis.



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

Valorando el tipo de glucómetro utilizado según el tipo de financiación del hospital (tabla 26), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de financiación y el modelo de glucómetro utilizado (Chi^2 , $p=0,431$).

Tabla 26: Firma de glucómetro utilizado en función del tipo de financiación del hospital.

Tipo de financiación	No	Abbott	Nova Biomedical	Roche	Otros modelos
Público	0 (0)	25 (43,1)	11 (18,9)	11 (18,9)	11 (18,9)
Privado	0 (0)	3 (30)	3 (30)	4 (40)	0 (0)
Fundación	0 (0)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)
Ns/Nc	0 (0)	0 (0)	3 (75)	0 (0)	1 (25)

Ns/Nc: no sabe/no contesta. Las celdas muestran el valor absoluto y su porcentaje respecto al cada nivel asistencial entre paréntesis.

Analizando la muestra según el número de partos anuales de las Unidades Neonatales participantes (tabla 27), se observó que en el grupo de centros con 2000-3000 nacimientos al año, el glucómetro más utilizado era el modelo Nova Biomedical; en el resto de grupos, los glucómetros portátiles Abbott fueron los más usados (Chi^2 $p=0,019$).

Tabla 27: Firma de glucómetro utilizado en función del del número de nacimientos anuales del hospital encuestado.

Nacimientos anuales	Abbott	Nova Biomedical	Otros modelos	Roche	Otros modelos
< 1000	4 (50)	2 (25)	0 (0)	2 (25)	0 (0)
1000-2000	13 (44,8)	6 (20,7)	1 (3,4)	9 (31)	1 (3,4)
2000-3000	6 (37,5)	7 (43,8)	1 (6,3)	2 (12,5)	1 (6,3)
3000-4000	4 (44,4)	2 (22,2)	1 (11,1)	2 (22,2)	1 (11,1)
> 4000	2 (20)	1 (10)	6 (60)	1 (10)	6 (60)

Las celdas muestran el valor absoluto y su porcentaje, entre paréntesis, respecto el total en cada grupo de volumen de partos anuales.



2.

EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO ACTUAL DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



1. DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE

El protocolo vigente del hospital considera tributario de despistaje de hipoglucemia neonatal precoz a aquellos neonatos que cumplan alguna o varias de las siguientes características:

- < 37 semanas de edad gestacional.
- Peso de RN menor a 2500 gramos o mayor a 4000 gramos.
- Nacimiento por cesárea (urgente o programada).
- Hijos de madre con diabetes gestacional o pregestacional.
- Neonatos con patología aguda en las primeras horas de vida (distrés respiratorio, trastornos neurológicos, sepsis).
- Recién nacidos con valoración del test de Apgar menor a 7 a los 5 o 10 minutos de vida.

Se reclutaron de forma prospectiva 178 neonatos, de los cuales 87 conformaban el grupo de no expuestos y 91 cumplían uno o varios criterios para considerarlos expuestos.

2. COMPARACIÓN DE LAS COHORTES

Se realizó el estudio de normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov en el caso de las variables cuantitativas; sólo la variable peso siguió una distribución normal. Las medidas de tendencia central y dispersión de las variables se muestran en la tabla 28, expresado como media y desviación estándar (DE) en la variable que siguió una distribución normal y mediana y rango intercuartílico (IQR) en las que no la siguieron. En el caso de las variables cualitativas, se mostraron según su frecuencia absoluta y porcentaje.

En el análisis de las variables prenatales en el grupo de expuestos, no se encontraron diferencias reseñables en cuanto al nivel educacional o profesión de las madres, o en el consumo de sustancias tóxicas. A nivel gestacional, se observó que había un mayor porcentaje de embarazos gemelares, y mayor número de madres con detección positiva de *S. agalactiae* en el cultivo vaginorrectal ($p=0,002$). Se detectó una mayor ganancia ponderal materna, con mediana de 11 (IQR=7) kg vs 10 (IQR=5) kg



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

en los no expuestos, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. No se comprobó mayor porcentaje de obesidad o patología gestacional.

Analizando el periodo del trabajo de parto, se encontró una disminución del número de partos eutócicos en el grupo de expuestos (26,7% vs 73,3% en los no expuestos; $p < 0,001$) con gestaciones de menor duración ($p = 0,027$), con mayor alteración en el aspecto del líquido amniótico ($p = 0,023$) y mayor proporción de antibioterapia intraparto (60% en los expuestos vs 40% en los no expuestos, con diferencias no estadísticamente significativas) (tabla 28).

Tabla 28: Comparación de variables prenatales entre las cohortes a estudio.

Variables en estudio	Posibles valores	Población (N=178)	No expuestos (N=87)	Expuestos (N=91)	p
Edad materna		32 / 6	32 / 7	33 / 6	0,268
Profesión materna	No sabe/no contesta	49 (27,5)	30 (34,5)	19 (20,9)	0,212
	Trabajo no remunerado/en paro	24 (13,5)	10 (11,5)	14 (15,4)	
	Sanitario	23 (12,9)	6 (6,9)	17 (18,7)	
	Administración	14 (7,9)	7 (8)	7 (7,7)	
	Educación	19 (10,7)	8 (9,2)	11 (12,1)	
	Servicios	39 (21,9)	21 (24,1)	18 (19,8)	
	Industria	2 (1,1)	2 (2,3)	0 (0)	
	Tecnología	4 (2,2)	1 (1,1)	3 (3,3)	
	Investigación	2 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)	
Nivel de estudios	Agricultura	2 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)	0,288
	No sabe/no contesta	45 (25,3)	25 (28,7)	20 (28,7)	
	Sin estudios	25 (14)	9 (10,3)	16 (10,3)	
	Estudios primarios	45 (25,3)	26 (29,9)	19 (29,9)	
	Bachiller/Formación profesional	26 (14,6)	12 (13,8)	14 (13,8)	
Enfermedad materna pregestacional	Universidad	37 (20,8)	15 (17,2)	22 (17,2)	0,313
	No	135 (75,8)	67 (77)	68 (74,7)	
	HTA	2 (1,1)	2 (2,3)	0 (0)	
	Diabetes	1 (0,6)	0 (0)	1 (1,1)	
	Epilepsia	1 (0,6)	1 (1,1)	0 (0)	
	Trombofilia	2 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)	
	Obesidad	5 (2,8)	4 (4,6)	1 (1,1)	
	Hipotiroidismo	14 (7,9)	4 (4,6)	10 (11)	
	Cardiopatía	1 (0,6)	0 (0)	1 (1,1)	
Consumo de drogas durante el embarazo	Otras	17 (9,6)	8 (9,2)	9 (9,9)	0,343
	No	163 (91,6)	79 (90,8)	84 (92,3)	
	Tabaco	13 (7,3)	6 (6,9)	7 (7,7)	
	Alcohol	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Altura(cm)	Marihuana	2 (1,1)	2 (2,3)	0 (0)	0,343
		163 / 8	164 / 8	162 / 10	
Peso previo a la gestación (kg)		67,48 / 17	65 / 15	63,5 / 18	0,439
Peso al final de gestación (kg)		75 / 16	75 / 14	75 / 18	0,988
Ganancia de peso (kg)		10 / 6	10 / 5	11 / 7	0,359
Índice de masa corporal		24,09 / 5	24,34 / 4	23,8 / 5	0,786
	1º	90 (50,6)	43 (49,4)	47 (51,6)	
	2º	52 (29,2)	28 (32,2)	24 (26,4)	
	3º	17 (9,6)	6 (6,9)	11 (12,1)	
	4º o más	19 (10,6)	10 (11,4)	9 (9,9)	
Número de abortos previos		3 (1,7)	0 / 0	0 / 0	0,344
Lugar de origen materno		136 (76,4)	67 (77)	69 (75,8)	0,527
	España	18 (10,1)	8 (9,2)	10 (11)	
	Norte de África				



	Latinoamérica	13 (7,3)	8 (9,2)	5 (5,5)	
	Europa del Este	8 (4,5)	2 (2,3)	6 (6,6)	
	Otras localizaciones	3 (1,7)	2 (2,3)	1 (1,1)	
Patología gestacional	No	84 (47,2)	48 (57,1)	36 (42,9)	0,031
	HTA	1 (0,6)	0 (0)	1 (1,1)	
	Diabetes	11 (6,2)	0 (0)	11 (9,9)	
	Obesidad	11 (6,2)	7 (8)	4 (4,4)	
	Hipotiroidismo	26 (14,6)	10 (11,5)	16 (17,6)	
	Ansiedad/Depresión	2 (1,1)	2 (2,3)	0 (0)	
	APP	1 (0,6)	0 (0)	1 (1,1)	
	Otros	11 (6,2)	7 (9)	6 (6,6)	
	Gemelaridad	6 (3,4)	0 (0)	6 (6,6)	
	Sobrepeso	25 (14)	13 (14,9)	12 (13,2)	
	Diabetes gestacional (DG)	No	167 (93,8)	85 (97,7)	
DG A1		2 (1,1)	0 (0)	2 (2,3)	
DG A2		8 (4,5)	0 (0)	8 (8,8)	
D. pregestacional		1 (0,6)	0 (0)	1 (1,1)	
Cultivo vaginorrectal positivo	Sí	25 (14)	5 (5,7)	20 (22)	0,002
Serologías maternas normales	Sí	176 (98,9)	87 (100)	89 (97,8)	0,164
	Eutócico	90 (50,6)	66 (75,9)	24 (26,4)	
Tipo de nacimiento	Ventosa/fórceps	28 (15,7)	21 (24,1)	7 (7,7)	<0,001
	Kiwi	14 (7,9)	0 (0)	14 (15,4)	
	Cesárea programada	30 (16,9)	0 (0)	30 (33)	
	Cesárea urgente	16 (9)	0 (0)	16 (17,6)	
Parto inducido	Sí	32 (18)	12 (13,8)	20 (22)	0,164
Semanas de gestación		39 / 2	40 / 1	39 / 3	0,027
Aspecto de líquido amniótico	Claro	155 (87,1)	74 (85,1)	81 (89)	0,023
	Meconial fluido	14 (7,9)	11 (12,6)	3 (3,3)	
	Meconial denso	9 (5,1)	2 (2,3)	7 (8,7)	
Amniorraxis (horas)	(mediana / IQR)	4 / 9	5 / 9	4 / 8	0,173
Fiebre intraparto	Sí	5 (2,8)	4 (4,6)	1 (1,1)	0,158
Antibióterapia durante el parto	No	130 (73)	68 (78,2)	62 (68,1)	0,313
	Sí	45 (25,3)	18 (20,7)	27 (29,7)	
	Profilaxis incompleta	3 (1,7)	1 (1,1)	2 (2,2)	
Tª materna durante el parto		36,5 / 0,3	36,5 / 0,2	36,5 / 0,1	0,351
Tipo de anestesia	No	15 (8,4)	10 (11,5)	5 (5,5)	0,150
	Epidural	163 (91,6)	77 (88,5)	86 (94,5)	

APP: Amenaza de parto prematuro. Expuestos: recién nacidos clasificados como grupo en riesgo de hipoglucemia. El valor de las variables cuantitativas se expresa mediante mediana y rango intercuartílico (IQR). Las variables cualitativas mediante valor absoluto y porcentaje entre paréntesis.

A nivel postnatal, no se encontraron diferencias en la temperatura del neonato, peso, longitud o perímetro cefálico (tabla 29). En el grupo de expuestos, se demostró un menor nivel de lactato ($p=0,04$) y mayor de EB ($p=0,016$) en la muestra recogida al nacimiento. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en las cifras de pH y en la concentración de glucosa. Se observó una menor proporción de pacientes que habían realizado “piel con piel” con sus madres al nacer ($p<0,01$) y un peor resultado en el test de Apgar tanto al minuto, como a los 5 y 10 minutos (aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas).



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

Tabla 29: Comparación de variables postnatales entre las cohortes a estudio.

Variables en estudio	Posibles valores	Población (N=178)	No expuestos (N=87)	Expuestos (N=91)	p
Sexo	Varón	94 (52,8)	44 (50,6)	50 (54,9)	0,559
	Mujer	84 (47,2)	43 (49,4)	41 (45,1)	
Test de Apgar al minuto de vida	<5	5 (2,8)	2 (2,2)	3 (3,3)	
	5-8	20 (11,2)	10 (11,6)	10 (11)	
	9-10	153 (86)	75 (86,2)	78 (85,7)	
Test de Apgar a los 5 minutos de vida	<5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	5-8	8 (4,5)	3 (3,6)	5 (5,5)	
	9-10	170 (95,5)	84 (96,4)	86 (94,5)	
Test de Apgar a los 10 minutos de vida	<5	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	5-8	1 (0,5)	0 (0)	1 (1,1)	
	9-10	177 (99,4)	87 (100)	90 (98,9)	
pH al nacimiento		7,29 / 0,10	7,27 / 0,1	7,29 / 0,09	0,433
Glucemia al nacimiento (mg/dL)		78 / 29	81 / 28	75 / 28	0,07
Lactato al nacimiento (mmol/L)		3,2 / 2,1	3,5 / 2,1	3 / 2,1	0,04
EB al nacimiento (mmol/L)		-4,5 / 3,9	-4,8 / 4,6	-4,1 / 3,2	0,016
Peso de RN (g)		3225 (527)	3253 (345,5)	3231 (642)	0,778
Longitud de RN (cm)		49 / 2	49 / 2	49 / 3	0,734
Perímetro cefálico del RN		34 / 2	34 / 2	34 / 2	0,319
Piel con piel con madre		116 (65,1)	78 (89,7)	38 (41,8)	<0,01
Temperatura del RN (°C)		36,5 / 0,4	36,5 / 0,4	36 / 0,5	0,820
Patología aguda en el RN		19 (10,7)	0 (0)	19 (20,9)	<0,01
Glucemia a las 2 h (mg/dL)		55 / 25	56 / 17	53 / 25	0,592
Cetonemia a las 2 h (mmol/L)		0,3 / 0,1	0,3 / 0,2	0,3 / 0,1	0,216
Glucemia a las 4 h (mg/dL)		58 / 17	55 / 16	62 / 19	0,018
Cetonemia a las 4 h (mmol/L)		0,3 / 0,2	0,3 / 0,2	0,3 / 0,2	0,695
Glucemia a las 8 h (mg/dL)		62,1 (11,4)	61,7 (10)	62,54 (12,5)	0,645
Cetonemia a las 8 h (mmol/L)		0,4 / 0,2	0,4 / 0,2	0,4 / 0,2	0,616
Hipoglucemia a las 2 h	No	136 (76,4)	69 (79,3)	67 (73,6)	0,511
	Leve	29 (16,3)	14 (16,)	15 (16,5)	
	Moderada	12 (6,7)	4 (4,6)	8 (8,8)	
	Grave	1 (0,6)	0 (0)	1 (1,1)	
Hipoglucemia a las 4 h	No	145 (85,8)	71 (81,6)	74 (81,3)	0,9
	Leve	17 (10,1)	9 (10,3)	8 (8,8)	
	Moderada	7 (4,1)	3 (3,4)	4 (4,4)	
Hipoglucemia a las 8 h	No	161 (94,7)	82 (94,)	79 (86,8)	0,031
	Leve	7 (4,1)	0 (0)	7 (7,1)	
	Moderada	2 (1,2)	1 (1,1)	1 (1,1)	

N: número de neonatos en cada grupo. RN: recién nacido. EB: exceso de bases. Cap: capilar. Expuestos: recién nacidos clasificados como grupo en riesgo de hipoglucemia. El valor del peso del RN se expresa mediante media y desviación estándar, el resto de variables cuantitativas mediante mediana / rango intercuartílico (IQR). Las variables cualitativas se expresan mediante valor absoluto y porcentaje entre paréntesis.

3. ESTUDIO DEL RIESGO DE HIPOGLUCEMIA

Se encontró mayor proporción de hipoglucemia a las dos horas (26,4% en expuestos vs 20,7% en los no expuestos) y a las ocho horas (9,2% en expuestos vs 1,2% en los no expuestos), pero a las cuatro horas, el porcentaje es muy similar, incluso menor que en los no expuestos (14% vs 14,5%). Solo se encuentra un caso de hipoglucemia grave a las dos horas, en la cohorte expuesta.



Valorando cada punto de análisis del estudio (dos, cuatro y ocho horas de vida), se encontró que a las 2 horas podría existir hasta 1,2 veces más de riesgo de hipoglucemia (RR 1,275, IC 95%: 0,746-2,178), sin embargo, a las cuatro horas, se evidenció que la cohorte mostraba desde un 54% menos probabilidad de hipoglucemia hasta 2 veces más riesgo de presentar dicha hipoglucemia, (RR 0,965, IC 95%: 0,460-2,025). A las ocho horas de vida, la cohorte expuesta presentaba 7 veces más riesgo de hipoglucemia, (RR 7,632, IC 95%: 0,976-59,702), aunque ninguno de los riesgos calculados ofreció resultados con significación estadística

En el modelo multivariante, incluyendo las variables en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas, se evidenció que la edad gestacional y la succión al pecho a las dos horas fueron factores que contribuyeron de manera independiente en la existencia de hipoglucemia. Por cada semana que aumentaba la edad gestacional, disminuía un 33,6% la probabilidad de hipoglucemia, (OR: 0,715, IC 95%: 0,568-0,899; $p=0,004$); los neonatos q no succionaron al pecho en las primeras dos horas de vida presentaron 3,6 veces más probabilidad de presentar hipoglucemia, (OR 3,6, IC 95%: 1,079-12,008, $p=0,037$). En el modelo predictivo que incluye estas dos variables, se observó un valor de R^2 de Nagelkerke de 0,261 (es decir, las variables introducidas en el modelo permiten explicar el 26,1% de la variabilidad de la variable), con sensibilidad del 23,8% y especificidad del 96,3%.

Realizando regresión logística con la variable exposición (que engloba a la cohorte seleccionada con los posibles factores de riesgo de hipoglucemia neonatal), se obtiene una prueba de Hosmer y Lemeshow significativa, lo que invalida la prueba, no pudiendo sacar conclusiones.



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



3.

ESTUDIO DE FACTORES DE RIESGO DE HIPOGLUCEMIA

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se recogieron de forma prospectiva 207 pacientes, de los cuales el 61,9% no presentaron en ningún momento hipoglucemia, mientras que el 38,1% restante manifestó hipoglucemia en las primeras horas de vida (figura 43). 10 neonatos (4,8% del total) presentaron hipoglucemia en las tres determinaciones. El punto de análisis con mayor porcentaje de hipoglucemia fue a las dos horas, con recuperación posterior progresiva. 16 casos no presentaron hipoglucemia a las dos horas y sí posteriormente, mientras que en el 20,6% de los neonatos que manifestaron hipoglucemia a las dos horas, ya no la presentaron posteriormente. La hipoglucemia grave fue mucho menos frecuente (2,4% del total) y solo se presentó en las primeras dos horas de vida.

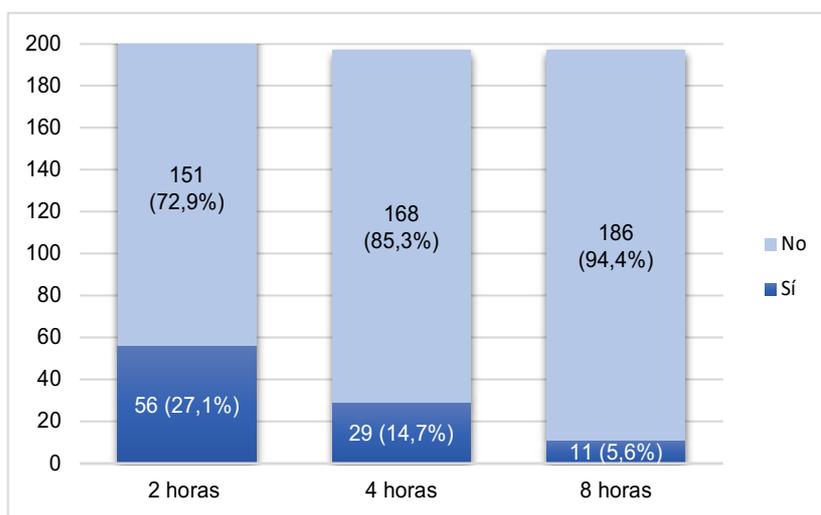


Figura 43: Casos de hipoglucemia a las dos, cuatro y ocho horas de vida.

Se detectó que la tendencia a la resolución del estado hipoglucémico es similar tanto en el grupo en el que se administró tratamiento (leche artificial en la mayoría de los casos y glucosa intravenosa en los graves) que en los que no recibieron dichos tratamientos (figura 44), encontrándose más de 50% de resolución en ambos grupos.



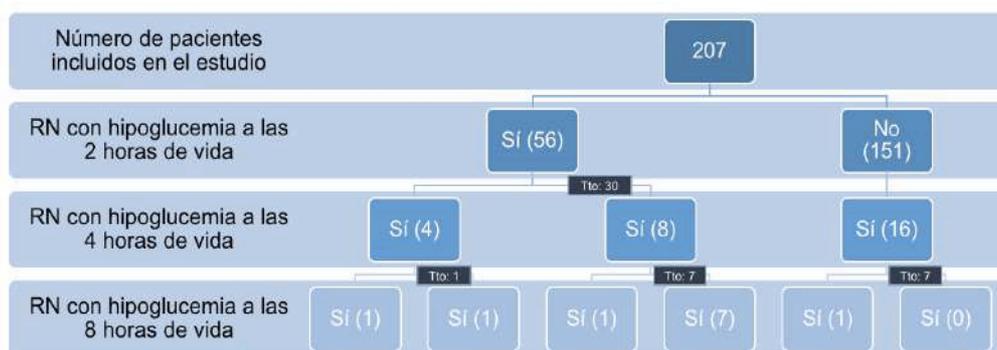


Figura 44: Número de casos en función del tratamiento recibido. RN: recién nacido. Tto: tratamiento.

1.1 CARACTERÍSTICAS PRECONCEPCIONALES

Las características maternas preconcepcionales se resumen en la tabla 30. La media de edad de las gestantes fue de 31,88 años, con dedicación profesional y nivel educacional diverso. La mayoría de las madres gestantes eran de origen nacional (72,9%), el siguiente grupo en frecuencia fue el de madres de origen del Norte de África (fundamentalmente de Marruecos, 12,6%). En el 25,1% de las gestantes se encontró patología pregestacional, siendo la más frecuente el hipotiroidismo (en todos los casos, correctamente tratado). Respecto a las sustancias de abuso, solo se declaró el consumo de tabaco y marihuana; otras drogas encuestadas fueron alcohol, benzodiacepinas y drogas de diseño.

Tabla 30: Características preconcepcionales en la población de estudio.

Variable	Valor	
Edad materna (años)	31,88 / 6	
Talla (cm)	163 / 9	
Índice de masa corporal	24,45 / 5	
Profesión materna	Ns/Nc	57 (27,5)
	Trabajo no remunerado/paro	36 (17,4)
	Sanitario	23 (11,1)
	Administración	16 (7,7)
	Educación	19 (9,2)
	Servicios	46 (22,2)
	Industria	2 (1)
	Tecnología	4 (1,9)
	Investigación	2 (1)
	Agricultura	2 (1)
Nivel de estudios	Ns/Nc	53 (25,6)
	Sin estudios	32 (15,5)
	Est. primarios	56 (27,1)
	Bachillerato/FP	29 (14)
	Est. universitarios.	37 (17,9)
Lugar de origen materno	España	151 (72,9)
	Norte de África	26 (12,6)
	Latinoamérica	14 (6,8)
	Europa del Este/Norte	9 (4,3)



	Otras localizaciones	7 (3,4)
Enfermedades maternas previas al embarazo	No	155 (74,9)
	Sí	52 (25,1)
Tipo de enfermedad pregestacional	HTA	2 (3,84)
	Diabetes	2 (3,84)
	Epilepsia	2 (3,84)
	Trombofilia	2 (3,84)
	Obesidad	9 (17,3)
	Hipotiroidismo	15 (28,85)
	Cardiopatía	1 (1,92)
	Otras	19 (36,5)
Consumo de drogas	No	192 (92,8)
	Tabaquismo	13 (6,3)
	Marihuana	2 (1)

Ns/Nc: no sabe/no contesta. Est: estudios. FP: formación profesional. IQR: rango intercuartílico. El valor de las variables cuantitativas se expresa mediante mediana / IQR. Las variables cualitativas, mediante valor absoluto y porcentaje entre paréntesis.

1.2 CARACTERÍSTICAS GESTACIONALES

Se observó una ganancia ponderal media de 9,71 kg. En la mayoría de los casos, fue el primer o segundo embarazo de la gestante. En el 56,5% de los casos se encontró patología gestacional, siendo la más frecuente el exceso de peso (sobrepeso/obesidad), diabetes e hipotiroidismo (en todos los casos, correctamente tratado). Más del 98% de las gestantes tenían el estudio serológico normal, y el 86% un cultivo vagino-rectal negativo a *S. agalactiae* (tabla 31).

Tabla 31: Características gestacionales en la población de estudio.

Variable	Valor	
Peso al inicio de la gestación (kg)	68,13 / 17	
Peso al final de la gestación (kg)	75 / 15	
Ganancia de peso gestacional	9,71 / 4,7	
Número de embarazos	1 / 1	
Número de abortos previos	0 / 0	
Patología gestacional	No	90 (43,5)
	Sí	117 (56,5)
Tipo de enfermedad gestacional	HTA	1 (0,9)
	Diabetes	18 (15,5)
	Obesidad	16 (13,7)
	Hipotiroidismo	26 (22,4)
	Ansiedad/depresión	2 (1,8)
	Amenaza de parto prematuro	1 (0,9)
	Otros	12 (10,3)
	Gemelaridad	7 (6,03)
	Sobrepeso	33 (28,4)
	Diabetes gestacional (DG)	No
DG A1		3 (1,4)
DG A2/pregestacional		16 (7,8)
Cultivo vaginorrectal (+)	No	178 (86)
	Sí	29 (14)
Serologías maternas normales	No	4 (1,9)
	Sí	203 (98,1)

Ns/Nc: no sabe/no contesta. Est: estudios. El valor de las variables cuantitativas se expresa mediante mediana / rango intercuartílico. Las variables cualitativas mediante valor absoluto y porcentaje entre paréntesis.



1.3 CARACTERÍSTICAS DEL MOMENTO DE NACIMIENTO

Respecto a las características del nacimiento, destacó el 30% de cesáreas de la muestra de estudio, con un 48,8% de partos eutócicos. En el 20,3% de las gestantes se requirió inducción de parto y un 25,1% precisaron de antibioterapia durante el mismo (mayoritariamente por antecedentes de cultivos vaginorrectales positivos o amniorrexis prolongada). Más del 90% de las madres estudiadas recibieron anestesia epidural durante el trabajo de parto (tabla 32).

Tabla 32: Características del momento del nacimiento en la población de estudio.

Variable	Valor	
Tipo de nacimiento	Eutócico	101 (48,8)
	Instrumental	44 (21,3)
	Cesárea programada	36 (17,4)
	Cesárea urgente	26 (12,6)
Parto inducido	No	164 (79,2)
	Sí	42 (20,3)
Aspecto de líquido amniótico	Claro	178 (86)
	Meconial fluido	18 (8,7)
	Meconial denso	11 (5,3)
Amniorrexis (horas)	4 / 8	
Fiebre intraparto	No	201 (97,1)
	Sí	6 (2,9)
Antibioterapia durante el parto	No	150 (72,5)
	Sí	52 (25,1)
	Profilaxis incompleta	5 (2,4)
Temperatura materna en el parto (°C)	36,5 / 0,1	
Tipo de anestesia	No	18 (8,7)
	Epidural	189 (91,3)

Ns/Nc: no sabe/no contesta. Est: estudios IQR: rango intercuartílico. El valor de las variables cuantitativas se expresa mediante mediana / IQR. Las variables cualitativas mediante valor absoluto y porcentaje entre paréntesis.

1.4 CARACTERÍSTICAS NEONATALES

En la tabla 33 se muestra la descripción de la muestra neonatal. Se encontraron un 55,1% de varones y 44,9% de mujeres, con una edad gestacional media de 39+3 semanas. Más del 80% de los casos estudiados presentaron un test de Apgar mayor de 8 ya en el primer minuto de vida, con un pH en sangre de cordón de 7,28 de media. El peso medio fue de 3217 gramos. Más del 85% de los neonatos presentaron un peso adecuado a la edad gestacional (4,8% de PEG y 6,8% de GEG). Destaca el 40,1% de los neonatos que no realizaron piel con piel con sus madres al nacimiento, con un 15% de patología neonatal aguda (mayoritariamente distrés respiratorio). Más del 90% de los casos recibieron lactancia materna exclusiva como alimentación inicial. La tasa global de hipoglucemia se encontró en 36,7%, siendo más del 95% asintomática.



1.5 CARACTERÍSTICAS POSTNATALES

Estudiando posibles factores que pueden influir en la homeostasis glucémica, se eligieron tres puntos de análisis: a las dos, cuatro y ocho horas de vida y se recogieron diferentes ítems (tabla 34). En torno al 60% de los RN habían lactado en la media hora previa a los tres puntos de análisis (o lo estaban realizando en ese momento), la habitación presentaba iluminación tenue (más del 75% de los casos) y más del 90% de las familias disfrutaron de habitación individual. Respecto a la localización del recién nacido respecto su madre, a las dos horas de vida, la mayor parte estaban en brazos de su madre o en posición “de crianza biológica” (postura ventral) (44,9% de los casos). Posteriormente, los neonatos se encontraron mayoritariamente en la cuna (47,2% a las cuatro horas de vida y 42,5% a las ocho horas). La mayor tasa de hipoglucemia se encontró en las primeras dos horas de vida (27%), la mayoría de ellas leves y asintomáticas. Se encontraron síntomas en 9 pacientes (en ocho fueron tremulaciones frecuentes y en un paciente, letargia).



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

Tabla 33: Características neonatales.

Variable	Valor	
Sexo	Varón	114 (55,1)
	Mujer	93 (44,9)
Semanas de gestación		39 / 2
Días de gestación		3 / 3
Test de Apgar al minuto de vida	<5	5 (2,4)
	5-8	28 (13,5)
	9-10	174 (84,1)
Test de Apgar a los 5 minutos de vida	<5	0 (0)
	5-8	10 (4,8)
	9-10	197 (95,2)
Test de Apgar a los 10 minutos de vida	<5	0 (0)
	5-8	1 (0,5)
	9-10	206 (99,5)
pH en sangre de cordón		7,28 / 0,11
Glucemia en sangre de cordón (mg/dL)		77 / 29
Láctico en sangre de cordón (mmol/L)		3,3 / 2,4
Exceso de bases en sangre de cordón (mmol/L)		-4,6 / 4
Peso de recién nacido (gramos)		3217 (545,1)
Longitud de recién nacido (cm)		49 / 2
Perímetro cefálico de recién nacido (cm)		34 / 2
Pequeño para la EG (<p3)	No	197 (95,2)
	Sí	10 (4,8)
Peso o altura del RN menor a p10	No	167 (80,7)
	Sí	40 (19,3)
Grande para la EG (>p97)	No	193 (93,2)
	Sí	14 (6,8)
Peso o altura del RN >p90	No	171 (82,6)
	Sí	36 (17,4)
Piel con piel con madre	No	83 (40,1)
	Sí	124 (59,9)
Temperatura del recién nacido (°C)		36,5 / 0,5
Patología aguda del recién nacido	No	176 (85)
	Distrés respiratorio	13 (6,3)
	Observación por gemelaridad	10 (4,8)
	Otros	8 (3,9)
Lactancia artificial desde el nacimiento	No	191 (92,3)
	Sí	14 (6,8)
Administración de suplementos de leche artificial	No	154 (74,4)
	Sí	52 (25,1)
Hipoglucemia	No	131(63,3)
	Sí	76 (36,7)
Síntomas de hipoglucemia	No	198 (95,6)
	Sí	9 (4,4)

Ns/Nc: no sabe/no contesta. Est: estudios IQR: rango intercuartílico. El valor del peso de RN se expresa mediante media y DE, el resto de variables cuantitativas mediante mediana/IQR. Las variables cualitativas mediante valor absoluto y porcentaje entre paréntesis.



Tabla 34: Características postnatales estudiadas en la población de estudio.

Momento de análisis	Variable	Valor	
dos horas de vida	Succión al pecho	No	80 (38,6)
		Sí	127 (61,4)
	Tipo de iluminación en la habitación	Oscuridad	2 (1)
		Iluminación tenue	187 (90,3)
		Iluminación intensa	18 (8,7)
	Posición del recién nacido respecto su madre	En brazos/sobre madre	93 (44,9)
		En colecho	43 (20,8)
		En cuna	0 (0)
		Otras	71 (34,3)
	Glucemia capilar (mg/dL)		53 / 23
	Cetonemia capilar (mmol/L)		0,3 / 0,1
Hipoglucemia	No	151 (72,9)	
	Leve	32 (15,5)	
	Moderada	19 (9,2)	
	Grave	5 (2,4)	
cuatro horas de vida	Succión al pecho	No	81 (40,9)
		Sí	117 (59,1)
	Tipo de iluminación en la habitación	Oscuridad	10 (5,1)
		Iluminación tenue	153 (77,7)
		Iluminación intensa	34 (17,3)
	Posición del recién nacido respecto su madre	En brazos/sobre madre	27 (13,7)
		En colecho	73 (37,1)
		En cuna	93 (47,2)
		Otras	4 (2)
	Presencia de acompañante	No	23 (11,7)
		Sí	174 (61,4)
	Habitación compartida	No	180 (91,4)
		Sí	17 (8,2)
	Ruido ambiental	No	172 (91,4)
		Sí	17 (8,6)
	Glucemia capilar (mg/dL)		57 / 18
	Cetonemia capilar (mmol/L)		0,3 / 0,2
Hipoglucemia	No	168 (85,3)	
	Leve	20 (9,7)	
	Moderada	9 (4,3)	
	Grave	0 (0)	
ocho horas de vida	Succión al pecho	No	64 (32,7)
		Sí	132 (67,3)
	Tipo de iluminación en la habitación	Oscuridad	2 (1)
		Iluminación tenue	187 (90,3)
		Iluminación intensa	18 (8,7)
	Posición del recién nacido respecto su madre	En brazos/sobre madre	38 (19,2)
		En colecho	69 (34,8)
		En cuna	88 (42,5)
		Otras	3 (1,4)
	Presencia de acompañante	No	15 (7,6)
		Sí	183 (92,4)
	Habitación compartida	No	179 (90,4)
		Sí	19 (9,6)
	Ruido ambiental	No	170 (85,9)
		Sí	28 (14,1)
	Glucemia capilar (mg/dL)		62,04 / 11,3
	Cetonemia capilar (mmol/L)		0,4 / 0,2
Hipoglucemia	No	186 (94,4)	
	Leve	9 (4,6)	
	Moderada	2 (1)	
	Grave	0 (0)	

El valor de las variables cuantitativas se expresa mediante mediana/rango intercuartílico (IQR). Las variables cualitativas mediante valor absoluto y porcentaje entre paréntesis.



2. FACTORES ASOCIADOS A HIPOGLUCEMIA

En los tres puntos de análisis elegidos (dos, cuatro y ocho horas de vida), se exploraron las variables preconceptionales, gestacionales y postnatales recogidas y su relación con los valores de glucemia detectados. Así, se clasificó a los pacientes en dos grupos (pacientes con hipoglucemia en las primeras ocho horas de vida y neonatos en los que no fueron detectadas cifras bajas de glucemia). Posteriormente, los RN hipoglucémicos se subdividieron en tres grupos, para el análisis de todos los posibles factores predisponentes según el hecho de que presentaran hipoglucemia (tabla 37), hipoglucemia moderada-grave (tabla 42) o hipoglucemia grave (tabla 49).

Los valores obtenidos de glucemia capilar se relacionaron según el momento de recogida de dicha muestra, observándose un descenso fisiológico en las primeras dos horas de vida, con progresiva normalización posterior en las siguientes horas, cuantificándose valores mayores de 45 mg/dL en prácticamente todos los pacientes a las ocho horas de vida (figura 45).

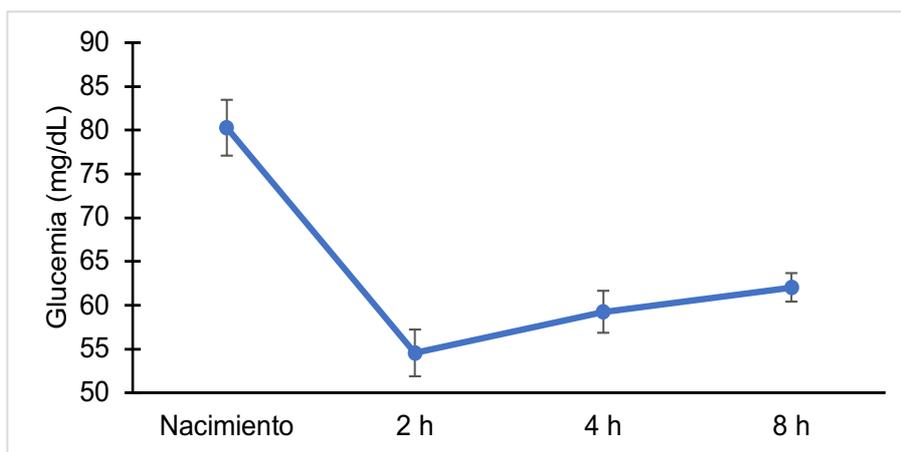


Figura 45: Evolución de los niveles de glucemia en la muestra de estudio. Al nacimiento la determinación de glucosa es a través de muestra arterial (arteria umbilical), las siguientes son a través de muestra capilar. Mediciones en mg/dL. Las barras de error indican el valor máximo y mínimo del error estándar.

Comparando los valores de glucemia entre los pacientes hipoglucémicos y los que no lo fueron, se observó un perfil evolutivo similar (figura 46); partiendo de unos niveles similares, con mediana de 78 (IQR=18) mg/dL en los controles y de 75 (IQR=27) mg/dL en los casos, se observó que el descenso fue mayor en el caso de los pacientes con hipoglucemia (los casos presentaron una caída a las dos horas del 50% de las cifras



detectadas al nacimiento vs una caída del 25% en los controles). Posteriormente, las cifras de ambos grupos se aproximaron progresivamente; a las ocho horas de vida, la mediana de glucemia en los casos fue de 56 (IQR=15) mg/dL y en los controles 62 (IQR= 13) mg/dL. Tanto los pacientes hipoglucémicos que recibieron tratamiento como los que no, presentaron un ascenso de los niveles de glucemia a partir de las cuatro horas de vida (figura 47).

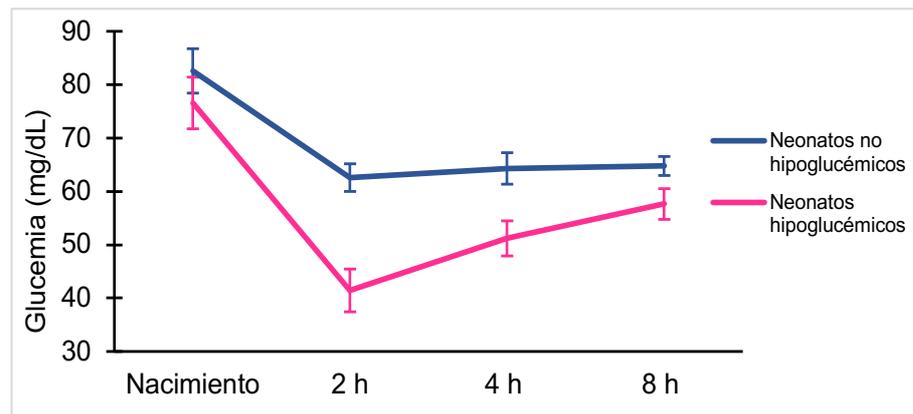


Figura 46: Comparación de la evolución de los valores de la glucemia según la existencia de hipoglucemia o no. Al nacimiento, la determinación de glucosa fue extraída a través de muestra arterial (arteria umbilical), las siguientes extracciones, a través de muestra capilar. Mediciones en mg/dL. Las barras de error indican el valor máximo y mínimo del error estándar.

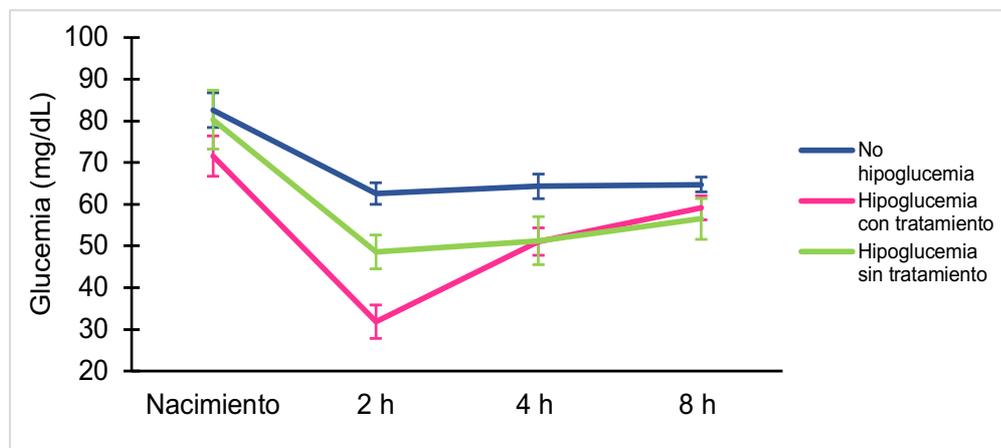


Figura 47: Evolución de los niveles de glucemia entre los pacientes sin hipoglucemia, con hipoglucemia que no requirieron tratamiento y con hipoglucemia que requirieron tratamiento. Las barras de error indican el valor máximo y mínimo del error estándar.



2.1 EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO DE HIPOGLUCEMIA

2.1.1 Factores de riesgo antenatal:

Se encontró que existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la profesión materna, siendo más frecuente la hipoglucemia en madres con trabajos con menor exigencia física ($p=0,045$), y en el porcentaje de patología gestacional, con mayor porcentaje de embarazos de alto riesgo por gemelaridad en el grupo de los hipoglucémicos ($p<0,01$). El consumo de drogas no se identificó como factor de riesgo en este estudio. Existieron diferencias significativas en el porcentaje de hipoglucemia en el grupo de diabetes gestacional, fundamentalmente en el de diabéticas gestacionales A2 mal controladas y diabetes pregestacional ($p=0,029$). Se observó que las madres con mayor ganancia de peso se relacionaban con neonatos con mayor tasa de hipoglucemia a las cuatro horas ($p=0,005$) y a las ocho horas de vida ($p=0,001$). La edad gestacional influyó de manera inversamente proporcional, encontrándose mayor porcentaje de hipoglucemia a las dos horas de vida, en los neonatos con menor edad gestacional ($p=0,006$). Hubo 2,965 (IC 95%: 1,372-6,407) veces más probabilidades de hipoglucemia en los RN prematuros ($p=0,006$) que en los RNT. Por cada semana que disminuía la edad gestacional, aumentaba 1,3 veces la probabilidad de hipoglucemia (OR: 0,765, IC 95%: 0,641-0,913, $p=0,003$) (tablas 35 y 37).

Tabla 35: Modelo de regresión logística con la variable edad gestacional.

Variables	β	Wald	p	Exp(B)	IC. para OR (95%)	
					Límite inf.	Límite sup.
Edad gestacional (semanas)	-0,268	8,812	0,003	0,765	0,641	0,913

2.1.2 Factores de riesgo durante el proceso de nacimiento

El tipo de nacimiento con mayor porcentaje de neonatos hipoglucémicos en las primeras cuatro horas de vida fue la cesárea programada (41,7% de los RN que nacieron de esta forma presentaron hipoglucemia a las dos horas de vida y el 20% a las cuatro horas de vida) seguido del parto eutócico. Los RN que nacieron por cesárea electiva presentaron 2,9 veces más probabilidad de presentar hipoglucemia (OR: 2,891, IC 95%: 1,365-6,124; $p=0,004$). Los neonatos que nacieron tras cesárea programada mostraron 3,2 veces más riesgo de hipoglucemia (OR: 3,258, IC 95%:



1,500-7,077; $p=0,003$). En el grupo de RN hipoglucémicos a las dos horas de vida, hubo 2,3 veces más probabilidades de encontrar como antecedente nacimiento por cesárea (OR: 2,26, IC 95%: 1,069-4,7938; $p=0,030$). No se encontró relación entre inducción de parto, administración de antibioterapia durante el mismo o tipo de anestesia utilizada. El sexo masculino se relacionó con mayor porcentaje de hipoglucemia a las cuatro horas de vida ($p=0,034$), hecho que también ocurrió con los neonatos que obtuvieron un test de Apgar más bajo a los 5 y a los 10 minutos de vida ($p=0,008$ y $p=0,010$ respectivamente). Los neonatos varones presentaron 2,5 veces más probabilidad de hipoglucemia a las cuatro horas de vida, (OR: 2,503, IC 95%: 1,050-5,966; $p=0,034$). En los neonatos con menor peso se encontró mayor porcentaje de hipoglucemia a las ocho horas ($p=0,037$). La realización de contacto precoz del RN con su madre (“piel con piel”) y el mantenimiento de la temperatura corporal se identificaron como factores protectores asociados a menor porcentaje de hipoglucemia a las dos horas de vida ($p=0,022$ y $p=0,028$). Hubo 2 veces más probabilidad de hipoglucemia en los neonatos que no realizaron piel con piel al nacer (OR: 1,970, IC 95%: 1,092-3,555; $p=0,023$). En el grupo de RN hipoglucémicos a las dos horas, se encontró 1,9 veces menos probabilidad de contacto precoz piel con piel al nacimiento, (OR: 1,929, IC 95%: 1,037-3,590; $p=0,037$).

Analíticamente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de glucemia ni lactato detectados al nacimiento (en sangre de cordón umbilical). Sin embargo, sí se detectó mayor porcentaje de hipoglucemia a las ocho horas en los neonatos con exceso de bases en niveles inferiores ($p=0,037$). Por cada unidad que disminuía la cifra de exceso de bases, aumentó 1,13 veces la probabilidad de encontrar hipoglucemia (OR: 0,884, IC 95%: 0,785-0,995; $p=0,041$) (tabla 36).

Tabla 36: Modelo de regresión logística con la variable exceso de base al nacimiento (mmol/L).

Variables	β	Wald	p	Exp(B)	IC. para OR (95%)	
					L.Inf.	L.Sup
Exceso de bases al nacimiento	0,123	4,167	0,041	0,884	0,785	0,995

2.1.3 Factores de riesgo postnatales

La realización de “piel con piel” y permanecer en posición de crianza biológica o en colecho se relacionó con un porcentaje menor de hipoglucemia a las dos horas de vida



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

($p=0,022$ y $p=0,025$ respectivamente). Hubo 2,1 veces más probabilidad de hipoglucemia en los RN que no realizaron piel con piel a las dos horas (OR: 2,109, IC 95%: 1,115-3,988; $p=0,021$). En el grupo de RN hipoglucémicos a las dos horas, se encontró 2,9 veces menos probabilidad de haber realizado piel con piel con su madre (OR: 2,884, IC 95%: 1,501-5.541; $p=0,001$).

La succión al pecho en los 30 minutos previos al análisis fue el factor que se relacionó con menor porcentaje de hipoglucemia en los tres puntos de análisis ($p<0,02$ en los tres momentos de análisis). Los pacientes que no lactaron al pecho en las primeras dos horas de vida tuvieron 2,6 veces más riesgo de hipoglucemia respecto a los que sí lactaron (OR 2,560, IC 95%: 1,408-4,645; $p=0,002$). Desde otro punto de vista, en el grupo de RN hipoglucémicos a las dos horas, se encontró 2,9 veces menos probabilidad de succión al pecho a las dos horas de vida, (OR: 2,861, IC 95%: 1,523-5.374; $p=0,001$). En el grupo de pacientes que presentaron hipoglucemia a las cuatro horas de vida, se observó que existía 2,7 veces menos probabilidad de succión al pecho en la media hora previa al análisis, (OR: 2,72, IC 95%: 1,210-6,146; $p=0,013$). En el grupo de pacientes que presentaron hipoglucemia a las ocho horas de vida, se observó que existía 6,1 veces menos probabilidad de encontrar succión al pecho en los minutos previos al análisis, (OR: 6,14, IC 95%: 1,571-24,017; $p=0,004$).

La lactancia artificial desde el nacimiento (por deseo familiar u otras circunstancias) no se identificó como factor protector, sino que se relacionó con un porcentaje de hipoglucemia más alto a las dos y cuatro horas de vida ($p\leq 0,04$). Hubo 4,4 veces más riesgo de hipoglucemia en los RN con lactancia artificial (OR 4,394, IC 95%: 1,326-14,563; $p=0,009$). Hubo 5,5 veces más probabilidad de encontrar alimentación con lactancia artificial en el grupo de RN hipoglucémicos a las dos horas, (OR 5,51, IC 95%: 1,760- 17,273; $p=0,001$).

Valorando los factores ambientales, la iluminación tenue u oscuridad se asociaron con un porcentaje menor de hipoglucemia a las dos horas de vida ($p=0,022$) respecto a los neonatos que estaban sometidos a una iluminación intensa.

Como ya se ha comentado, se detectó que los RN que permanecían en colecho o en contacto directo con sus madres presentaban cifras de glucemia mayores ($p=0,025$)



a las dos horas de vida. Se encontró 2,2 veces más probabilidad de hipoglucemia en los RN que no estaban en colecho o en brazos de su madre (OR: 2,226, IC 95%: 1,214-4,084; p=0,002).

No se detectaron diferencias en el hecho de compartir habitación o la presencia de un acompañante junto al RN y su madre.

Se encontró relación entre la presentación de patología aguda en las primeras horas de vida e hipoglucemia neonatal precoz. Hubo 3,1 veces más riesgo de hipoglucemia precoz en los RN que presentaron patología (OR: 3,075 IC 95%:1,361-6,947; p=0,005). En el grupo de RN hipoglucémicos a las dos horas, se encontró 3,1 veces más probabilidad de encontrar patología aguda del RN, (OR: 3,087, IC 95%: 1,406-6,77; p=0,004).



Tabla 37: Relación entre las variables antenatales y postnatales recogidas entre los grupos de estudio (neonatos hipoglucémicos y no hipoglucémicos) a las dos, cuatro y ocho horas de vida.

Variable	Posibles valores	Hipoglucemia a las 2 horas de vida			Hipoglucemia a las 4 horas de vida			Hipoglucemia a las 8 horas de vida		
		No	Sí	p	No	Sí	p	No	Sí	p
Edad materna		33 / 8	32 / 4	0,757	32,5 / 8	32 / 7	0,648	32 / 8	34 / 9	0,235
Profesión materna	Ns/Nc	45 (78,9)	12 (21,1)	0,588	42 (82,4)	9 (17,6)	0,055	51 (98,1)	1 (1,9)	0,045
	No remunerado/paro	23 (63,9)	13 (36,1)		32 (91,4)	3 (8,6)		34 (97,1)	1 (2,9)	
	Menor cualificación	36 (72)	14 (28)		43 (89,5)	5 (10,5)		96 (97,9)	2 (2,1)	
	Cualificado	47 (73,4)	17 (26,6)		42 (72,4)	16 (27,6)		55 (88,7)	7 (11,3)	
Nivel de estudios	Ns/Nc	41 (77,4)	12 (22,6)	0,959	40 (85,1)	7 (14,9)	0,609	47 (97,9)	1(2,1)	0,082
	Sin estudios/primarios	63 (71,5)	25 (28,5)		75 (89,2)	9 (10,8)		81 (96,4)	3 (3,6)	
	Bachiller/Universidad	47 (69,1)	21 (30,9)		53 (80,3)	13 (19,7)		58 (89,2)	7 (10,8)	
E. materna pregestacional	No	115 (74,2)	40 (25,8)	0,468	126 (85,7)	21 (14,3)	0,768	139 (94,6)	8 (5,4)	1
	Sí	36 (69,2)	16 (30,8)		42 (84)	8 (16)		47 (94)	3 (6)	
Consumo drogas en embarazo	No	137 (71,4)	55 (28,6)	0,022	157 (85,3)	27 (14,7)	1	172 (94)	11 (6)	1
	Tabaco	13 (100)	0 (0)		10 (90,9)	1 (9,1)		12 (100)	0 (0)	
Aumento ponderal madre		10 / 5	10 / 8	0,593	9,3 / 6	12 / 5	0,005	10 / 5	14 / 4	0,001
Índice de masa corporal		24,54 / 5	23,98 / 5	0,673	24,52 / 5	23,67 / 4	0,137	24,52 / 5	23,12 / 2	0,095
Lugar de origen materno	España	112 (74,2)	39 (25,8)	0,910	122 (84,1)	23 (15,9)	0,253	135 (93,1)	10 (6,9)	0,344
	Norte de África	17 (11,3)	9 (34,6)		24 (96)	1 (4)		25 (100)	0 (0)	
	Latinoamérica	10 (6,6)	2 (22,2)		10 (83,3)	2 (16,7)		13 (100)	0 (0)	
	Europa del Este	7 (4,6)	2 (22,2)		8 (88,9)	1 (11,1)		9 (100)	0 (0)	
	Otras localizaciones	5 (3,3)	2 (28,6)		4 (66,7)	2 (33,3)		4 (80)	1 (20)	
Enfermedades durante la gestación	No	72 (79,1)	19 (20,9)	<0,01	74 (85,1)	13 (14,9)	0,555	79 (91,9)	7 (8,1)	<0,01
	HTA	1 (100)	0 (0)		1 (100)	0 (0)		1 (100)	0 (0)	
	Diabetes Mellitus	12 (66,7)	6 (33,3)		17 (94,4)	1 (5,6)		17 (94,4)	1 (5,6)	
	Sobrepeso/Obesidad	35 (66)	18 (34)		40 (86,9)	6 (3,1)		45 (100)	0 (0)	
	Hipotiroidismo	20 (76,9)	6 (23,1)		19 (82,6)	4 (17,4)		24 (100)	0 (0)	
	Ansiedad/Depresión	1 (50)	1 (50)		1 (50)	1 (50)		2 (100)	0 (0)	
	APP	1 (100)	0 (0)		1 (100)	0 (0)		1 (100)	0 (0)	
	Otros	9 (75)	3 (25)		10 (83,3)	2 (16,7)		11 (91,7)	1 (8,3)	
	Gemelaridad	0 (0)	7 (100)		5 (71,4)	2 (28,6)		5 (71,4)	2 (28,6)	
Diabetes gestacional (DG)	No	139 (73,9)	49 (26,1)	0,029	150 (84,3)	28 (15,7)	0,318	168 (94,4)	10 (5,6)	0,310
	DG A1	1 (33,3)	2 (66,7)		3 (100)	0 (0)		2 (66,7)	1 (33,3)	
	DG A2	10 (83,3)	2 (16,7)		11 (91,7)	1 (8,3)		12 (100)	0 (0)	
	DG A2 de mal control	1 (25)	3 (75)		4 (100)	0 (0)		4 (100)	0 (0)	
Cultivo vaginorrectal (+)	No	132 (74,2)	46 (25,8)	0,331	143 (84)	27 (16)	0,248	160 (94,1)	46 (25,8)	1
	Sí	19 (65,5)	10 (34,5)		25 (92,6)	2 (7,4)		26 (96,3)	1 (3,7)	
Serologías maternas normales	No	3 (75)	1 (25)	0,926	3 (100)	0 (0)	0,468	3 (100)	0 (0)	0,641
	Sí	148 (72,9)	55 (27,1)		165 (85)	29 (15)		183 (94,3)	11(5,7)	



Tipo de nacimiento	Eutócico	73 (72,3)	28 (27,7)	0,125	81 (83,5)	16 (16,5)	0,331	93 (94,9)	5 (5,1)	0,612
	Instrumental	37 (84,1)	7 (15,9)		36 (87,8)	5 (12,2)		48 (90,5)	5 (9,5)	
	Cesárea programada	21 (58,3)	15 (41,7)		28 (80)	7 (20)		33 (94,3)	2 (5,7)	
	Cesárea urgente	20 (76,9)	6 (23,1)		23 (95,8)	1 (4,2)		23 (95,8)	1 (4,2)	
Parto inducido	No	123 (75)	41 (25)	0,276	136 (87)	20 (13)	0,247	149 (95,5)	7 (4,5)	0,429
	Sí	28 (66,7)	14 (33,3)		32 (80)	8 (20)		37 (92,5)	3 (7,5)	
Semanas de gestación		40 / 2	39 / 3	0,006	39 / 2	39 / 3	0,6	39 / 2	38 / 5	0,307
Aspecto de líquido amniótico	Claro	130 (73)	48 (27)	0,994	146 (86)	24 (14)	0,776	159 (93,5)	11 (6,5)	0,396
	Meconial	21 (72,5)	8 (27,5)		22 (81,3)	5 (18,7)		27 (100)	0 (0)	
Amniorrhexis (horas)		4 / 8	4 / 9	0,966	4 / 8	6 / 11	0,132	4 / 8	8 / 12	0,132
Fiebre intraparto	No	146 (72,6)	55 (27,4)	1	162 (85)	29 (15)	0,595	180 (94,2)	11 (5,8)	1
	Sí	5 (83,3)	1 (16,7)		6 (100)	0 (0)		6 (100)	0 (0)	
Antibioterapia en el parto	No	113 (75,8)	37 (24,7)	0,389	123 (86)	20 (14)	0,689	134 (94,4)	8 (5,6)	1
	Sí	36 (69,2)	16 (30,8)		41 (83,7)	8 (16,3)		48 (96)	2 (4)	
Tª materna en el parto		36,5 / 0,2	36,5 / 0,1	0,809	36,5 / 0,2	36,5 / 0,1	0,801	36,5 / 0,1	36,5 / 0,4	0,801
Tipo de anestesia	No	13 (72,2)	5 (27,8)	1	17 (94,4)	1 (5,6)	0,482	16 (88,9)	2 (11,1)	0,265
	Epidural	138 (73)	51 (27)		151 (84,4)	28 (15,6)		170 (95)	9 (5)	
Sexo	Varón	79 (69,3)	35 (30,7)	0,191	96 (80,4)	21 (19,6)	0,034	99 (93,4)	7 (6,6)	0,501
	Mujer	72 (77,4)	21 (22,6)		82 (91,1)	8 (8,9)		87 (95,6)	4 (4,4)	
Apgar al minuto de vida	<5	5 (100)	0 (0)	0,229	2 (66,7)	1 (33,3)	0,308	15 (92,6)	2 (7,4)	0,859
	5-8	18 (64,3)	10 (35,7)		21 (77,8)	6 (22,2)		7 (100)	0 (0)	
	9-10	128 (73,6)	46 (26,4)		145 (87)	22 (13)		154 (94,6)	9 (5,4)	
Test de Apgar a los 5 minutos de vida	5-8	8 (80)	2 (20)	0,607	5 (62,5)	3 (37,5)	0,008	7 (100)	0 (0)	
	9-10	143 (72,6)	54 (27,4)		163 (86)	26 (14)		179 (94,2)	11 (5,8)	
Test de Apgar a los 10 minutos de vida	5-8	1 (100)	0 (0)	0,542	0 (0)	1 (100)	0,010	1 (100)	0 (0)	
	9-10	150 (72,8)	56 (27,2)		168 (85)	28 (15)		185 (94,4)	11 (5,6)	
pH al nacimiento		7,28 / 0,11	7,28 / 0,10	0,939	7,28/0,11	7,25/0,10	0,061	7,28 / 0,11	7,25/0,09	0,345
Glucemia al nacimiento		78 / 28	75 / 27	0,072	79 / 29	70 / 30	0,216	79 / 28	70 / 29	0,216
Láctico al nacimiento		3,3 / 2,2	3,2 / 3,1	0,827	3,2 / 2,2	3,8 / 2,4	0,98	3,2 / 2,3	3,6 / 2	0,071
EB al nacimiento		-4,7 / 4,1	-4,3 / 4,2	0,116	-4,4 / 3,4	-6,2 / 3,8	0,016	-4,6 / 3,8	-5,5 / 7,2	0,657
Peso de RN		3254 (512)	3118 (618)	0,076	3220 (563)	3138 (498)	0,374	3220 / 730	2940/980	0,037
Peso o altura RN < p10	No	122 (73,1)	45 (26,9)	0,944	133 (84)	25 (16)	0,380	151 (95)	8 (5)	0,447
	Sí	29 (72,5)	11(27,5)		35 (89,7)	4 (10,3)		35 (92,1)	3 (7,9)	
PEG (<p3)	No	145 (73,6)	52 (26,4)	0,464	160 (85,6)	27 (14,4)	0,644	179 (95,2)	9 (4,8)	0,082
	Sí	6 (60)	4 (40)		8 (80)	2 (20)		7 (77,8)	2 (22,2)	
Peso o altura de RN >p10	No	124 (72,5)	47 (27,5)	0,760	138 (84,7)	25 (15,3)	0,593	153 (94,4)	9 (5,6)	1
	Sí	27 (75)	9 (25)		30 (88,2)	4 (11,8)		33 (94,3)	2 (5,7)	
GEG (>p97)	No	143 (74,1)	50 (25,9)	0,211	156 (84,8)	28 (15,2)	0,696	172 (94)	11 (6)	1
	Sí	8 (57,1)	6 (42,9)		12 (92,3)	1 (7,7)		14 (100)	0 (0)	
Longitud de recién nacido		49 / 2	49 / 2	0,872	49 / 2	49,1 / 2	0,591	49 / 2	49 / 2	0,591
Piel con piel al nacimiento	No	33 (56,9)	25 (43,1)	0,022	63 (81,8)	14 (18,2)	0,272	72 (93,5)	5 (6,5)	0,754
	Sí	118 (79,1)	31 (20,8)		105 (87,5)	15 (12,5)		114 (95)	6 (5)	

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>



GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia

Temperatura del RN		36,5 / 0,4	36,4 / 0,5	0,028	36,5 / 0,5	36,5 / 0,5	0,647	36,5 / 0,4	36,4 / 0,6	0,984
Patología aguda del RN	No	135 (76,7)	41 (23,3)	0,04	145 (87)	22 (13)	0,162	160 (95,2)	8 (4,8)	0,209
	Sí	16 (51,6)	15 (48,4)		23 (76,7)	7 (23,3)		26 (89,7)	3 (10,3)	
Glucemia 2 h (mg/dL)		60 / 16	37,5 / 10	<0,001	54,5 / 22	49 / 32	0,019	53,5 / 23	43 / 23	0,019
Cetonemia 2 h (mmol/L)		0,3 / 0,2	0,2 / 0,1	0,609	0,3 / 0,1	0,3 / 0,2	0,144	0,3 / 0,1	0,35 / 0,3	0,144
Glucemia 4 h (mg/dL)		60 / 17	54 / 16	0,002	60,5 / 16	40 / 9	<0,01	58 / 16	41 / 20	<0,001
Cetonemia 4 h (mmol/L)		0,3 / 0,2	0,3 / 0,2	0,787	0,3 / 0,1	0,3 / 0,2	0,779	0,3 / 0,1	0,3 / 0,16	0,779
Glucemia 8 h (mg/dL)		62 / 13	56 / 15	0,004	62 / 15	55 / 22	0,002	62 / 15	40 / 8	0,002
Cetonemia 8 h (mmol/L)		0,4 / 0,2	0,4 / 0,2	0,851	0,4 / 0,2	0,4 / 0,3	0,119	0,4 / 0,2	0,4 / 0,4	0,119
L.A. desde nacimiento	No	144(75,4)	47(24,6)	0,003	159 (87)	24 (13)	0,037	174 (95,1)	9 (4,9)	0,178
	Sí	5 (35,7)	9 (64,3)		9 (64,3)	5 (35,7)		12 (85,7)	2 (14,3)	
Suplementos de L.A.	No	126 (81,8)	28 (18,2)	0,003	131 (90)	15 (10)	0,002	142 (96,6)	5 (3,4)	0,030
	Sí	24 (46,2)	28 (53,8)		105 (90)	11 (10)		43(87,8)	6 (12,2)	
Succión al pecho (*)	No	48 (60)	32 (40)	0,001	63 (77,8)	18 (22,2)	0,013	56 (87,5)	8 (12,5)	0,006
	Sí	103 (81,1)	24 (18,9)		105 (90,5)	11 (9,5)		129 (97,7)	3 (2,3)	
Tipo de iluminación en la habitación (**)	Oscuridad	2 (100)	0 (0)	0,022	9 (90)	1 (10)	0,813	17 (89,5)	2 (10,5)	0,490
	Iluminación tenue	140 (74,9)	47 (25,1)		130 (85,5)	22 (14,5)		145 (95,4)	7 (4,6)	
	Iluminación intensa	9 (50)	9 (50)		28 (82,4)	6 (17,6)		23 (92)	2 (8)	
Posición del RN respecto su madre	En colecho/brazos	106 (77,9)	30 (22,1)	0,025	87 (87)	13 (13)	0,029	101 (94,3)	6 (5,7)	0,760
	En cuna	0 (0)	0 (0)		77 (83,7)	15 (16,3)		82 (94,3)	5 (5,7)	
	Otras	45 (63,4)	26 (36,6)		3 (75)	1 (25)		3 (100)	0 (0)	
Presencia de acompañante	No				20 (87)	3 (13)	0,801	13 (86,7)	2 (13,3)	0,174
	Sí				147 (85)	26 (15)		173 (95,1)	9 (4,9)	
Habitación compartida	No				154 (86)	25 (14)	0,289	168 (94,4)	10 (5,6)	0,949
	Sí				13 (76,5)	4 (23,5)		18 (94,7)	1 (5,3)	
Ruido ambiental	No				147 (86)	24 (14)	0,433	158 (93,5)	11 (6,5)	0,165
	Sí				20 (80)	5 (20)		28 (100)	0 (0)	

Ns/Nc: no sabe no contesta. Menor cualificación: se consideran los trabajos desempeñados en servicios, industria y agricultura. Cualificado: se consideran a servicios sanitarios, defensa, educación, administración, tecnología, investigación. H: Hora. Tº: temperatura. DE: desviación estándar. APP: amenaza de parto prematuro. L.A.: lactancia artificial. El valor de las variables cuantitativas normales (peso de RN) se expresa mediante media y DE, las cuantitativas que no cumplen los criterios de normalidad (resto de variables cuantitativas), mediante mediana / IQR. Las variables cualitativas, mediante valor absoluto y porcentaje entre paréntesis. (*) se consideró en este ítem los pacientes que habían realizado succión al pecho en los 30 min previos a la determinación de glucemia. Los valores analíticos recogidos al nacimiento se recogieron en sangre arterial de cordón umbilical. El resto de determinaciones fueron recogidas a través de muestras capilares. (**): Se consideró el tipo de iluminación según el número de focos lumínicos: leve: 1 foco, intensa: dos focos lumínicos o un foco cuyo haz de luz visible estaba dirigido directamente hacia el RN.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

2.1.4 Estudio multivariante:

En primer lugar, se realizaron modelos de regresión logística simples, considerando como variable dependiente la hipoglucemia en general y como variables independientes las que figuran en la tabla 38.

Tabla 38: Resultado de la regresión logística univariante sobre hipoglucemia sí/no.

Variables	β	Wald	p	Exp(B)	IC. para OR (95%)	
					Lim. Inf.	Lim. sup
Gemelaridad	2,838	7,103	0,008	17,074	2,119	137,59
Diabetes gestacional	1,654	2,020	0,155	5,230	0,534	51,188
Semanas de gestación	-0,156	3,461	0,063	0,855	0,725	1,008
Ganancia de peso gestacional	0,042	1,802	0,179	1,042	0,981	1,107
Parto eutócico	-1,056	7,919	0,005	0,348	0,167	0,726
Lactancia artificial	1,180	4,173	0,041	3,256	1,049	10,106
Piel con piel al nacimiento	-0,524	3,208	0,073	0,592	0,334	1,051
Temperatura del RN	-0,439	1,517	0,218	0,645	0,321	1,296
Apgar 5 min <9	-0,124	0,035	0,851	0,883	0,241	3,233
Exceso bases al nacimiento	0,050	1,248	0,264	1,051	0,963	1,147
Peso del RN	-0,0003	1,060	0,303	1,000	0,999	1,001
Líquido amniótico no meconial	-0,137	0,106	0,744	0,872	0,383	1,987
Grande edad gestacional	0,874	2,430	0,119	2,396	0,799	7,189
Succión al pecho a las 2 h	-0,714	5,846	0,016	0,490	0,275	0,874
Piel con piel a las 2 h	-0,545	2,988	0,084	0,580	0,313	1,076
Tipo de iluminación (*)	1,339	6,557	0,010	3,815	1,369	10,633
Posición del RN a las 2 h. (**)	0,597	3,944	0,047	1,816	1,008	3,271
Succión al pecho a las 4 h.	-0,967	10,277	0,001	0,380	0,211	0,687

(*) Se comparó el tipo de iluminación: oscuridad o iluminación intensa respecto el mantenimiento de una iluminación tenue.

(**) Se comparó cualquier tipo de posición, respecto a la posición de crianza biológica o en brazos.

Se comprobó que fueron significativas las variables: gemelaridad, parto eutócico, lactancia artificial, succión al pecho al nacimiento y a las dos horas de vida, tipo de iluminación y posición de recién nacido respecto a su madre a las dos horas de vida.

Se observó que los RN procedentes de embarazo gemelar tuvieron 17 veces más riesgo de presentar hipoglucemia (IC 95%: 2,1-137,6; p=0,008). El parto eutócico se postuló como factor protector, encontrando que los que no nacieron de esta forma presentaron 2,9 veces más probabilidades de hipoglucemia (OR: 0,348 IC 95%: 0,167-0,726; p=0,005).

Los neonatos con lactancia artificial exclusiva mostraron 3,3 veces más probabilidades de hipoglucemia respecto a los que recibieron otro tipo de alimentación (OR: 3,3, IC 95%: 1,049-10,10; p=0,041). Los RN que no lactaron al pecho en las dos primeras horas presentaron 2 veces más riesgo de hipoglucemia (OR: 0,49 IC 95%: 0,275-0,874; p=0,016); los RN que no lactaron a las cuatro horas de vida, mostraron 2,6 veces más probabilidad de hipoglucemia (OR: 0,38 IC 95%: 0,211-0,687; p=0,001).



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

Los neonatos que fueron sometidos a luz intensa (u oscuridad) presentaron 3,8 veces más probabilidad de hipoglucemia, comparado con los RN en ambientes con luz tenue (OR: 3,815, IC 95%: 1,369-10,633; p=0,010).

Al realizar el análisis del modelo de regresión logística, considerando las variables que han resultado significativas, se obtuvo el resultado que se expone en la tabla 39.

Tabla 39: Modelo de regresión logística con las variables en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a hipoglucemia neonatal.

Variables	β	Wald	p	Exp(B)	IC. para OR (95%)	
					L. Inf.	L. Sup
Gemelaridad	2,618	5,353	0,021	13,712	1,492	126,00
Tipo de parto (*)	-1,007	4,432	0,035	0,365	0,143	0,933
Lactancia artificial	0,156	0,045	0,833	1,169	0,275	4,974
Succión al pecho a las 2 h.	0,038	0,005	0,942	1,039	0,367	2,939
Tipo de iluminación (**)	0,819	1,736	0,188	2,269	0,671	7,676
Posición a las 2 h. (***)	-0,234	0,198	0,656	0,791	0,282	2,220
Succión al pecho a las 4 h.	-0,884	7,102	0,008	0,413	0,216	0,792
Constante	0,703	1,199	0,274			

R² = 0,189. Sensibilidad: 35,5%. Especificidad: 95,9%. (*) Se comparó cualquier forma de nacimiento respecto el nacimiento por cesárea programada. (**) Se comparó el tipo de iluminación: oscuridad o iluminación intensa respecto el mantenimiento de una iluminación tenue. (***) Se comparó cualquier tipo de posición, respecto a la posición de crianza biológica, en brazos o colecho.

Se observó que al crear el modelo múltiple, algunas variables perdían significatividad: lactancia artificial, succión al pecho a las dos horas, tipo de iluminación y posición a las dos horas. Por otra parte, en este modelo se obtuvo un valor de R² de Nagelkerke de 0,189 (es decir, las variables introducidas en el modelo permiten explicar el 18,9% de la variabilidad de la hipoglucemia global). También se comprobó que el modelo clasificó correctamente al 72,7% de los casos; mostrando una sensibilidad del 35,5% y una especificidad del 95,9%.

En este modelo, la gemelaridad se relaciona con un riesgo 13,7 veces mayor de presentar hipoglucemia (OR: 13,7, IC 95%: 1,49-126; p=0,021). Nacer por cesárea programada aumentaba 2,7 veces la probabilidad de hipoglucemia (OR de resto de tipos de nacimiento 0,365, IC 95%: 0,143-0,933; p=0,035). La succión al pecho a las cuatro horas disminuía a un 41% las probabilidades de hipoglucemia respecto a los que no lactaron (OR: 0,413, IC 95%: 0,216-0,792; p=0,008). Estas tres variables (gemelaridad, tipo de nacimiento y succión al pecho) mostraron asociación estadísticamente significativa y se relacionaron de forma independiente al resto de variables que estaban en el modelo multivariante.



Si en lugar de introducir las variables que individualmente resultaron significativas, se emplea el método automático de selección de variables, el modelo resultante casi explicó el mismo porcentaje (18,5%) que el que tenía 4 variables más. Por otra parte, se comprobó que el modelo clasificó correctamente al 71,4% de los casos; disminuyendo ligeramente la sensibilidad al 31,1% y aumentando la especificidad al 96,6% (tabla 40). En este modelo, resulta significativa, a parte de gemelaridad y succión al pecho, el parto eutócico, que se mostró como factor protector de hipoglucemia, asociándose a un 37% menos de probabilidad de hipoglucemia (OR: 0,373, IC 95%: 0,172-0,809; $p=0,013$).

Tabla 40: Modelo de regresión logística con la selección automática de variables.

Variables	β	Wald	p	Exp(B)	IC. para OR (95%)	
					Lím. inf.	Lím. Sup.
Gemelaridad	2,688	6,234	0,013	14,698	1,782	121,22
Parto eutócico	-0,987	6,237	0,013	0,373	0,172	0,809
Succión al pecho a las 4 h.	-0,926	8,295	0,004	0,396	0,211	0,744
Constante	0,731	3,469	0,063			

$R^2 = 0,185$. Sensibilidad: 31,1. Especificidad: 96,6.

Si se realiza el modelo del estudio multivariante con las variables ambientales postnatales (piel con piel madre nacimiento, succión a las dos horas, piel con piel a las dos horas, posición a las dos horas del RN respecto a su madre, tipo de iluminación a las dos horas) para el estudio de hipoglucemia a las dos horas de vida, la única variable que resultó significativa fue la succión al pecho ($p=0,001$). El modelo presentó 100% de especificidad y 0% de sensibilidad. Se observó que los neonatos que no lactaron al pecho en las primeras dos horas de vida, presentaron 2,8 veces más probabilidades de presentar hipoglucemia (OR: 2,861 IC 95%: 1,523-5,374; $p=0,001$) (tabla 41).

Tabla 41: Modelo de regresión logística con las variables postnatales ambientales.

Variables	β	Wald	p	Exp(B)	IC. para OR (95%)	
					Lím. Inf.	Lím. Sup.
No succión al pecho a las dos horas	-1,051	10,681	0,001	2,861	1,523	5,374

2.2 EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL MODERADA-GRAVE

Caracterizando el perfil de pacientes con mayor probabilidad de presentar hipoglucemia con repercusión clínica, se dividió la muestra entre los que presentaron hipoglucemia moderada o grave y las que no la presentaron. En la tabla 42 se reflejan



las variables estudiadas en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

2.2.1 Factores de riesgo antenatal

Se estableció que existían diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de gemelaridad, siendo más frecuente la hipoglucemia moderada-grave (HMG) en estos pacientes ($p=0,025$). También se encontró mayor porcentaje de HMG en los hijos de madre diabética A2 con mal control o pregestacional (50% vs 10,8% en los que cuyas madres no presentaban diabetes o era de tipo A1 o A2 bien controlada). También se encontró mayor porcentaje de HMG en los neonatos con menor edad gestacional ($p=0,039$). Los neonatos prematuros tuvieron 3,7 veces más probabilidad de sufrir HMG (OR: 3,688 IC 95%: 1,295-10,505; $p=0,015$).

2.2.2 Factores de riesgo durante el proceso de nacimiento

El tipo de nacimiento con mayor porcentaje de neonatos con HMG en las primeras horas de vida fue la cesárea programada (22,2% de los RN que nacieron de esta forma presentaron HMG a las dos horas de vida y el 11,4% a las cuatro horas de vida) seguida de la cesárea urgente (15,4% de los neonatos que nacieron por cesárea urgente presentaron HMG a las dos horas, $p=0,028$) y del parto eutócico (4,1% de los RN que nacieron por parto eutócico presentaron HMG a las cuatro horas, $p=0,032$). Se encontró relación entre la presencia de líquido meconial y mayor porcentaje de HMG a las dos horas ($p=0,023$). No se evidenció relación entre inducción de parto, administración de antibioterapia durante el mismo o tipo de anestesia utilizada. Se observó que los neonatos PEG presentaron un mayor porcentaje de HMG a las ocho horas (11,1% de los RN PEG vs el 0,5% de los RN con peso adecuado a la edad gestacional), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En el caso contrario, los neonatos GEG también presentaron un porcentaje mayor de HMG a las dos horas de vida (28,6% de los RN GEG vs el 10,4% de los RN con peso adecuado, $p=0,040$); esta relación no se mantiene en horas posteriores. La realización de contacto precoz materno (“piel con piel”) se encontró relacionado con menor porcentaje de HMG a las dos horas ($p=0,005$). Los neonatos que no realizaron contacto precoz presentaron 3,6 veces más probabilidad de HMG (OR: 3,593 IC 95%: 1,444-8,939; $p<0,004$).



Analíticamente, en la muestra recogida al nacimiento, se observó que valores más bajos de glucosa y exceso de bases se asociaban con mayor porcentaje de HMG a las dos ($p=0,014$) y a las cuatro horas ($p=0,021$) de vida. Esta asociación no se continuó en las horas siguientes. No se encontró relación con los niveles de pH ni con los de lactato al nacimiento.

2.2.3 Factores de riesgo postnatales

La realización de “piel con piel” tanto al nacimiento como en las dos primeras horas se asoció con menor porcentaje de HMG en las primeras horas de vida ($p<0,001$). Los neonatos que no estaban realizando piel con piel a las dos horas presentaron 5 veces más probabilidad de HMG (OR: 5,006 IC 95%: 2,038-12,296; $p<0,001$). Los neonatos que no estaban a las dos horas ni en brazos ni en colecho presentaron 4,7 veces más probabilidades de presentar HMG (OR: 4,711 IC 95%:1,882-11,792; $p<0,001$). La succión al pecho también se relacionó con un menor porcentaje de HMG en las primeras cuatro horas ($p\leq 0,003$). Los neonatos que no habían lactado al pecho a las dos horas tuvieron 5,2 veces más probabilidad de HMG (OR: 5,211 IC 95%: 2,027-13,401; $p<0,001$). La lactancia artificial desde el nacimiento no se detectó como factor protector, sino que se asoció con un porcentaje de HMG mayor ($p<0,002$). La administración de suplementos de leche artificial fue mayor en el grupo de pacientes con HMG (ya que el protocolo vigente así lo consideraba, $p<0,001$) y la necesidad de tratamiento con glucosa intravenosa fue francamente mayor ($p<0,001$). Presentar niveles bajos de glucemia a las dos horas se asoció a un mayor porcentaje de HMG a las cuatro horas ($p=0,003$), y presentar esta circunstancia a las cuatro horas se relacionó con un mayor porcentaje de hipoglucemia a las ocho horas ($p=0,029$). Los pacientes sintomáticos fueron más frecuentes en el grupo de neonatos con menor valor de glucemia a las dos horas de vida ($p<0,001$). Se encontraron niveles más altos de cetonemia capilar en los pacientes con HMG, tanto a las cuatro ($p=0,043$) como a las ocho horas de vida ($p=0,020$) (tabla 42).

Valorando los factores ambientales, salvo el contacto piel con piel y la succión ya comentada, no se encontraron diferencias en el porcentaje de HMG respecto a tipo de iluminación, necesidad de compartir habitación con otro paciente o ruido ambiental.



Tabla 42: Comparación de variables entre el grupo que presentó hipoglucemia moderada-grave y el que no lo presentó. Solo se muestran las variables en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Variable	Valores	Hipoglucemia a las 2 horas de vida			Hipoglucemia a las 4 horas de vida			Hipoglucemia a las 8 horas de vida		
		No o leve	Moderada-grave	p	No o leve	Moderada-grave	p	No o leve	Moderada-grave	p
Tipo de E. gestacional	No	83 (91,2)	8 (8,8)	0,025						
	Otros	96 (8,1)	13 (11,9)							
	Gemelaridad	4 (57,1)	3 (42,9)							
Diabetes gestacional	No/DGA1/DGA2 buen control	181 (89,2)	22 (10,8)	0,029						
	DG A2 mal control	5 (50)	2 (50)							
Tipo de nacimiento	Eutócico	91 (90,1)	10 (9,9)	0,028	93 (95,9)	4 (4,1)	0,032			
	Instrumental	42 (95,4)	1 (4,6)		40 (97,5)	1 (2,5)				
	Cesárea progr.	28 (77,8)	8 (22,2)		31 (88,6)	4 (11,4)				
	Cesárea urg.	22 (84,6)	4 (15,4)		24 (100)	0 (0)				
Semanas de gestación		39 / 2	38 / 3	0,039						
Aspecto del líquido amniótico	Claro	161 (90,4)	17 (9,6)	0,023						
	Meconial	22 (75,9)	7 (24,1)							
Glucemia al nacimiento (mg/dL)		79 / 29	70 / 30	0,014						
EB al nacimiento (mmol/L)					-4,5 / 3,6	-7,5 / 2,9	0,021			
Grande para la edad gestacional	No	173 (89,6)	20 (10,4)	0,040						
	Sí	10 (71,4)	4 (28,6)							
Piel con piel con madre al nacimiento	No	67 (80,7)	16 (19,3)	0,005						
	Sí	116 (93,5)	8 (6,5)							
Cetonemia a las 2 h (mmol/L)					0,3 / 0,1	0,4 / 0,4	0,043			
Glucemia capilar (mg/dL)		56 / 18	30,5 / 14	<0,001	58,5 / 16	31 / 6	0,001	62/15	31,5/14	0,029
Síntomas de hipoglucemia a las 2/4/8 horas de vida	No	181 (90,1)	19 (9,5)	<0,001	187 (95,4)	9 (4,6)				
	Sí	2 (28,6)	5 (71,4)		1 (100)	0 (0)				
Tratamiento recibido 2/4/8 horas	No	158 (97,5)	4 (2,5)	<0,001	162 (98,8)	2 (1,2)				
	L. artificial	23 (63,9)	13 (36,1)		18 (75)	6 (25)				
	Glucosa IV	2 (22,2)	7 (77,8)		8 (88,9)	1 (11,1)				
Glucemia a las 4 h (mg/dL)		59 / 16	52 / 19	0,003	58,5 / 16	31 / 6	<0,001	57 / 17	40,5 / 1	0,029
Glucemia a las 8 h (mg/dL)		62 / 15	56 / 18	0,043	62 / 16	52 / 16	0,014	62 / 15	31,5 / 14	<0,001
Cetonemia a las 8 h (mmol/L)								0,4/0,2	0,750/0,1	0,020
L. A. desde nacimiento	No	173 (90,6)	18 (9,4)	<0,001	177 (96,7)	6 (3,3)	0,002			
	Sí	8 (57,1)	6 (42,9)		11 (78,6)	3 (21,4)				
Suplementos de L.A.	No	147 (95,5)	7 (4,5)	<0,001	144 (98,6)	2 (1,4)	<0,001			
	Sí	35 (67,3)	17 (32,7)		43 (86)	7 (14)				
Succión al pecho a las 2/4/8 horas (*)	No	63 (78,8)	17 (21,3)	0,001	73 (90,1)	8 (9,9)	0,003			
	Sí	120 (94,5)	7 (5,5)		115 (99,1)	1 (0,9)				



Piel con piel a las 2 h.	No	44 (75,9)	14 (24,1)	<0,001
	Si	139 (93,3)	10 (6,7)	

Mod: moderada. E: enfermedad. IQR: rango intercuartílico. EB: exceso de bases. L.A.: lactancia artificial. El valor de las variables cuantitativas mediante mediana / IQR. Las variables cualitativas mediante valor absoluto y porcentaje entre paréntesis. (*) se consideró en este ítem los pacientes que habían realizado succión al pecho en los 30 min previos a la determinación de glucemia. Los valores analíticos recogidos al nacimiento se obtuvieron de sangre arterial (cordón umbilical). Las cifras posteriores son muestras capilares.

ÁMBITO- PREFIJO
GEISER
Nº registro
00008769e2000071905

CSV
GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2
DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN
<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO
29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular
Validez del documento
Copia



2.2.4 Estudio multivariante

2.2.4.1 Hipoglucemia moderada-grave a las 2 horas de vida

En primer lugar, se realizaron modelos de regresión logística simples, considerando como variable dependiente la HMG (a las dos horas) y como variables independientes las que figuran en la tabla 43. Posteriormente se realizó el modelo de regresión logística para pronosticar la HMG (a las dos horas) en base a las correspondientes variables.

Tabla 43: Regresión logística univariante sobre la hipoglucemia moderada-grave a las dos horas.

Variables	β	Wald	p	Exp(B)	IC. para OR (95%)	
					L. Inf.	L. Sup
Gemelaridad	1,279	3,088	0,079	3,592	0,863	14,952
Diabetes gestacional (*)	2,107	4,226	0,040	8,227	1,103	61,360
Semanas de gestación	-0,268	5,461	0,019	0,765	0,611	0,958
Tipo de parto (**)	-1,018	4,513	0,034	0,361	0,141	0,924
Piel con piel al nacimiento	-1,242	7,310	0,007	0,289	0,117	0,711
pH cordón	0,148	0,095	0,758	1,159	0,453	2,967
Coloración líq. amniótico (meconial)	1,103	4,803	0,028	3,013	1,124	8,082
Temperatura del RN	-0,119	0,051	0,822	0,888	0,317	2,491
Glucosa en sangre de cordón (mg/dL)	-0,031	6,706	0,010	0,970	0,947	0,993
Grande para la edad gestacional	1,241	3,797	0,051	3,460	0,993	12,059
Succión al pecho a las 2 horas de vida	-1,532	10,386	0,001	0,216	0,085	0,549
Tipo de iluminación (***)	1,236	4,553	0,033	3,441	1,106	10,708
Posición a las 2 horas de vida (****)	1,538	11,077	0,001	4,655	1,882	11,513

(*) Se comparó los RN de madres con DG A2 de mal control respecto al resto. (**) Se comparó cualquier forma de nacimiento respecto al nacimiento por cesárea programada. (***) Se comparó el tipo de iluminación: oscuridad o iluminación intensa respecto al mantenimiento de una iluminación tenue. (****) Se comparó cualquier tipo de posición, respecto a la posición de crianza biológica o en brazos.

Se comprobó que fueron significativas 9 de las 13 variables: diabetes gestacional, EG, tipo de parto, piel con piel al nacimiento, aspecto del líquido amniótico, cifras de glucosa en sangre del cordón, succión al pecho a las dos horas, tipo de iluminación y la posición del recién nacido a las dos horas. Se observó que los hijos de madre con DG A2 de mal control presentaron 8,2 veces más riesgo de HMG (OR: 8,227, IC 95%: 1,1-61,3; p=0,040). Por cada semana que disminuía la edad gestacional, aumentaba 1,3 veces la probabilidad de hipoglucemia (OR: 0,765, IC 95%: 0,611-0,958; p<0,019). Los nacidos por cesárea programada presentaron 2,8 veces más riesgo de HMG (OR: 0,361, IC 95%: 0,141-0,924; p<0,034). Los RN que realizaron contacto precoz mostraron un descenso del riesgo de hipoglucemia a un 29% respecto a los que no lo realizaron (OR: 0,289, IC 95%: 0,117-0,711; p<0,007). Los neonatos en los que se observó líquido amniótico meconial presentaron 3 veces más probabilidad de presentar hipoglucemia (OR: 3,013, IC 95%: 1,124-8,082; p<0,028). Cada unidad que aumentaba



la cifra de glucosa al nacimiento, disminuía un 3% la probabilidad de presentar hipoglucemia (OR: 0,97, IC 95%: 0,947-0,993; p=0,010). Los RN que lactaron a las dos horas de vida presentaron una reducción hasta el 21% de probabilidad de HMG respecto a los que no lactaron (OR: 0,216, IC 95%: 0,085-0,549; p=0,001). Los RN que fueron sometidos a iluminación intensa u oscuridad presentaron 3,4 veces más probabilidad de HMG (OR: 3,441, IC 95%: 1,106-10,708; p=0,033). Los RN que no se mantuvieron en posición de crianza biológica, en colecho o en brazos mostraron 4,6 veces más probabilidad de HMG (OR: 4,655, IC 95%: 1,882-11,513; p=0,001).

Al realizar el análisis del modelo de regresión logística, considerando conjuntamente las variables que han resultado significativas, se obtuvo el resultado que se expone en la tabla 44. Se observó que, al crear el modelo múltiple, algunas variables perdían significatividad: tipo de parto, piel con piel al nacimiento, succión al pecho a las dos horas, tipo de iluminación y posición del RN a las dos horas. Las variables que se relacionaron de forma independiente al resto de variables del modelo a HMG fueron: diabetes gestacional materna A2 de mal control (con 12,5 veces más riesgo de HMG respecto los que no presentaron dicho antecedente materno, p=0,037), semanas de gestación (cada semana que aumentaba la edad gestacional, disminuía al 71% la probabilidad de presentar HMG respecto a la semana precedente, p=0,025), coloración meconial del líquido amniótico (en el que se observó 7,4 veces el aumento del riesgo de HMG, p=0,002) y glucosa al nacimiento (cada unidad que aumentaba la cifra de glucosa, disminuía un 3% la probabilidad de presentar HMG, p=0,033).

Tabla 44: Modelo de regresión logística sobre hipoglucemia moderada-grave a las las dos horas de vida con las variables significativas.

Variables	β	Wald	p	OR	IC. para OR (95%)	
					L.Inf.	L.Sup
Diabetes gestacional (*)	2,534	4,369	0,037	12,599	1,171	135,57
Semanas de gestación	-0,340	5,048	0,025	0,712	0,529	0,957
Tipo de parto (**)	-0,661	0,921	0,337	0,517	0,134	1,991
Piel con piel al nacimiento	0,637	0,656	0,418	1,891	0,405	8,825
Coloración líq. amniótico (meconial)	2,003	9,435	0,002	7,411	2,065	26,604
Glucosa en sangre (mg/dL)	-0,029	4,554	0,033	0,971	0,945	0,998
Succión al pecho a las dos horas	-0,782	0,910	0,340	0,458	0,092	2,282
Tipo de iluminación (***)	-1,011	1,528	0,216	0,364	0,073	1,808
Posición a las 2 h. (****)	1,103	1,854	0,173	3,014	0,616	14,760
Constante	12,918	4,615	0,032			

R² = 0,278. Sensibilidad: 20,8%. Especificidad: 99,4%. (*) Se comparó los RN de madres con DG A2 de mal control respecto al resto. (**) Se comparó cualquier forma de nacimiento respecto el nacimiento por cesárea programada. (***) Se comparó el tipo de iluminación: oscuridad o iluminación intensa respecto el mantenimiento de una iluminación tenue. (****) Se comparó cualquier tipo de posición, respecto a la posición de crianza biológica, colecho o en brazos.



Por otra parte, en este modelo se obtuvo un valor de R^2 de Nagelkerke de 0,278 (es decir, las variables independientes permiten explicar el 27,8% de la variabilidad de la hipoglucemia moderada/grave). También se comprobó que el modelo clasificó correctamente al 90,2% de los casos; mostrando una sensibilidad del 20,8% y una especificidad del 99,4%.

Utilizando el método automático en la selección de variables, el modelo retuvo a cuatro variables (tabla 45). Las variables en las que se encontró relación estadísticamente significativa y se relacionaron de forma independiente al resto de variables del modelo fueron: aspecto meconial del líquido amniótico (se observó 3,9 veces más riesgo de hipoglucemia, $p=0,013$), niveles de glucosa venosa al nacimiento (cada unidad que aumentaba la cifra, disminuía 0,9 veces la probabilidad de encontrar HMG, $p=0,017$) y posición del RN a las dos horas (no mantenerse en posición de crianza biológica, colecho o en brazos se asoció a 3,7 veces más probabilidad de hipoglucemia, $p=0,017$). Se comprobó que el modelo resultante explicó un 5,4% menos que el anterior (un 22,4%, el anterior un 27,8%). Por otra parte, se observó que el modelo clasificó correctamente al 88,7% de los casos; disminuyendo la sensibilidad al 8,3%, manteniéndose la especificidad en el 99,4%.

Tabla 45: Modelo de regresión logística sobre hipoglucemia moderada-grave a las dos horas con la selección automática de variables.

Variables	β	Wald	p	Exp(B)	IC. para OR (95%)	
					Lím. Inf.	L. Sup
Diabetes gestacional (*)	2,168	3,668	0,055	8,740	0,950	80,366
Coloración líq. amniótico (meconial)	1,380	6,103	0,013	3,975	1,330	11,884
Glucosa al nacimiento (mg/dL)	-0,030	5,712	0,017	0,970	0,946	0,995
Posición a las 2 horas de vida (**)	1,307	7,267	0,007	3,695	1,429	9,554
Constante	-0,735	0,570	0,450			

$R^2 = 0,224$. Sensibilidad: 8,3%. Especificidad: 99,4%. (*) Se comparó los RN de madres con DG A2 de mal control respecto al resto. (**) Se comparó cualquier tipo de posición, respecto a la posición de crianza biológica, colecho o en brazos.

2.2.4.2 Hipoglucemia moderada-grave a las cuatro horas de vida

En primer lugar, se realizó modelos de regresión logística simples, considerando como variable dependiente la HMG (a las cuatro horas) y como variables independientes las que figuran en la tabla 46. Posteriormente se realizó el modelo de regresión logística para pronosticar la HMG (a las cuatro horas) en base a la correspondiente variable.



Las variables que se relacionaron de forma estadísticamente significativa y de forma independiente al resto de variables introducidas fueron: lactancia artificial (los RN alimentados con L.A. de forma exclusiva presentaron ocho veces más riesgo de hipoglucemia, $p=0,007$) y los que succionaron al pecho a las cuatro horas de vida redujeron al 7% la probabilidad de HMG respecto a los que no lactaron (es decir, los que no lactaron presentaron 12 veces más probabilidad de HMG, $p=0,018$).

Tabla 46: Regresión logística univariante sobre la hipoglucemia moderada/grave a las cuatro horas.

Variables	β	Wald	p	Exp(B)	IC. para OR (95%)	
					Lím. Inf.	Lím. Sup
Temperatura RN	-0,221	0,065	0,798	0,802	0,148	4,359
Exceso de bases en sangre de cordón	-0,173	3,287	0,070	0,841	0,698	1,014
Lactancia artificial	2,085	7,288	0,007	8,045	1,771	36,559
Succión al pecho a las 4 h.	-2,534	5,596	0,018	0,079	0,010	0,648
Piel con piel a las 2 h.	-0,765	1,227	0,268	0,465	0,120	1,801
Cetonemia a las 2 h.	0,118	0,111	0,739	1,126	0,561	2,259

Al realizar el análisis del modelo de regresión logística, considerando conjuntamente las variables que resultaron significativas, se obtuvo el resultado que se expone en la tabla 47. La succión al pecho seguía mostrando un papel protector (los que no lactaron a las cuatro horas presentaron 9,4 veces más probabilidad de HMG, los que sí lactaron, disminuyeron al 10% ese riesgo, respecto a los que no lo hicieron, $p=0,042$). Se observó que, al crear el modelo múltiple, la variable lactancia artificial perdió significatividad. Por otra parte, en este modelo se obtuvo un valor de R^2 de Nagelkerke de 0,188 (es decir, las variables independientes permiten explicar el 18,8% de la variabilidad de la HMG a las cuatro horas). También se comprobó que el modelo clasificó correctamente al 95,4% de los casos; mostrando una sensibilidad del 0% y una especificidad del 100%.

Tabla 47: Modelo de regresión logística sobre hipoglucemia moderada-grave a las cuatro horas con las variables significativas.

Variables	β	Wald	p	OR	IC. para OR (95%)	
					L. Inf.	L. Sup
Lactancia artificial	1,310	2,684	0,101	3,706	0,773	17,758
Succión al pecho a las 4 h. de vida	-2,240	4,146	0,042	0,106	0,012	0,919
Constante	-2,527	29,931	0,000			

$R^2 = 0,188$. Sensibilidad: 0%. Especificidad: 100%.

Si en lugar de introducir las variables que individualmente resultaron significativas, se emplea el método automático de selección de variables (tabla 48), se obtuvo un modelo que sólo retiene la variable succión al pecho a las cuatro horas. Se comprobó



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

que el modelo resultante explicó un 5,4% menos que el anterior (un 13,4% en el modelo actual, en el anterior el 18,8%), clasificando correctamente al 95,7% de los casos (un 0,3% más que el anterior); siendo iguales tanto la sensibilidad (0%) como la especificidad (100%).

Tabla 48: Modelo de regresión logística sobre hipoglucemia moderada-grave a las cuatro horas con la selección automática de variables.

Variables	β	Wald	p	Exp(B)	IC. para OR (95%)	
					L. Inf.	L. Sup
Succión al pecho a las 4 h de vida	-2,296	4,413	0,036	0,101	0,012	0,858
Constante	-2,269	27,986	0,000			

R² = 0,134. Sensibilidad: 0%. Especificidad: 100%.

2.2.4.3 Hipoglucemia moderada-grave a las ocho horas de vida

No se realizó el estudio multivariante por no existir suficientes casos de HMG a las ocho horas en la muestra recogida.

2.3 EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL GRAVE

2.3.1 Estudio bivariante

Analizando los valores de hipoglucemia neonatal grave (HG) a las dos horas (como se ha comentado previamente, fue el momento del estudio con más casos de hipoglucemia), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables del estudio (tabla 49).

Tabla 49: Variables con diferencias significativas en hipoglucemia grave a las dos horas.

Variable	No HG (N=202)	Sí HG (N=5)	p
Talla materna (cm)	163,07 / 9	157,2 / 10	0,043
Apgar a los 10 minutos	199 (98,5)	4 (80)	0,003
Exceso de bases en sangre de cordón (mmol/L)	-4,6 / 4	-3,7 / 4,8	0,009
Piel con piel con madre al nacimiento	124 (60)	0 (0)	0,010
Temperatura del recién nacido (°C)	36,5 / 0,4	36 / 0,3	0,039
Glucemia capilar a las 2 horas de vida (mg/dL)	53,5 / 21	13 / 4	<0,001
Síntomas de hipoglucemia a las 2 horas de vida	4 (2)	3 (60)	<0,001
Piel con piel con madre a las 2 horas de vida	149 (73,8)	0 (0)	0,002
Succión al pecho a las 2 horas de vida	127 (62,9)	0 (0)	0,008
Succión al pecho a las 4 horas de vida	117 (57,9)	0 (0)	0,011
Ruido ambiental a las 4 horas de vida	21 (10,4)	4 (80)	0,001
Administración de suplementos de leche artificial	47 (23,3)	5 (100)	0,001

HG: hipoglucemia grave. N: número de recién nacidos en cada grupo. El valor de las variables cuantitativas se expresa mediante mediana / rango intercuartílico. Las variables cualitativas mediante valor absoluto y porcentaje entre paréntesis.



En el grupo de neonatos que presentaron HG, se encontró el antecedente de una menor talla materna ($p=0,043$). En el momento del nacimiento, se objetivó una puntuación del test de Apgar a los 10 minutos ligeramente menor (el 80% de los neonatos con HG contaban con una puntuación de 10 a los 10 minutos vs el 98,5% de los casos en el grupo de no hipoglucémicos o con hipoglucemia leve-moderada, $p=0,003$) y temperatura corporal menor ($p=0,039$). Destaca la ausencia de contacto piel con piel al nacimiento ($p=0,010$) y a las dos horas de vida ($p=0,002$). También la ausencia de succión al pecho en las primeras horas ($p=0,008$ y $p=0,011$) respecto al grupo que no presentó HG. Analíticamente, se encontró que el grupo con HG presentaban niveles de exceso de bases más altos ($p=0,003$). Este grupo presentó sintomatología asociada a la hipoglucemia en mayor proporción ($p<0,001$). Postnatalmente, se encontró que estos neonatos fueron sometidos a mayor ruido ambiental tras el evento de hipoglucemia (por tratamientos recibidos u otros motivos, $p=0,001$).

2.3.2 Estudio multivariante

2.3.2.1 Hipoglucemia grave a las dos horas de vida.

En primer lugar, se realizaron modelos de regresión logística simples, considerando como variable dependiente la HG a las dos horas y como variables independientes las que figuran en la tabla 50. Para cada variable se muestran los parámetros del modelo de regresión logística simple para pronosticar la HG (a las dos horas) en base a las correspondientes variables. Dado que, a las dos horas, sólo había 5 casos graves, en algunas de las variables cualitativas que se querían emplear para introducir en el modelo, no había casos graves en alguna de las dos categorías y, por ello, dejaban de tener relevancia como predictoras de la gravedad de la hipoglucemia a las dos horas (lactancia artificial, piel con piel al nacimiento, succión a las dos horas, piel con piel a las dos horas, posición del RN y test de Apgar a los 10 minutos). Se comprobó que son significativas cuatro de las seis variables: diabetes gestacional, tipo de parto, tipo de iluminación a las dos horas y temperatura del RN. Los hijos de madres con DG A2 de mal control presentaron 16,5 veces más riesgo de HG (OR: 16,58, IC 95%: 1,402-196,08; $p=0,026$). Los nacidos por cesárea programada presentaron 21 veces más probabilidad de hipoglucemia grave que los que nacieron de otra forma (OR:



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

0,047, IC 95%: 0,004-0,435; p=0,007). Los neonatos que fueron sometidos a luz intensa u oscuridad mostraron 53,7 veces más probabilidad de presentar hipoglucemia (OR: 53,7 IC 95%: 5,619-513,50; p=0,001). Al nacimiento, cada grado centígrado de temperatura corporal del neonato al nacimiento que disminuía, aumenta 5,74 veces la probabilidad de presentar HG (OR: 0,174 IC 95%: 0,033-0,927; p=0,040).

Tabla 50: Resultado de la regresión logística univariante sobre hipoglucemia grave a las dos horas de vida.

Variables	β	Wald	p	Exp(B)	IC. para OR (95%)	
					L. Inf.	L. Sup
Diabetes gestacional (*)	2,808	4,966	0,026	16,583	1,402	196,08
Tipo de parto (**)	-3,056	7,257	0,007	0,047	0,005	0,435
Tipo de iluminación (***)	3,984	11,961	0,001	53,714	5,619	513,50
pH en sangre de cordón	-0,054	0,009	0,923	0,948	0,320	2,806
Temperatura del RN (°C)	-1,747	4,200	0,040	0,174	0,033	0,927
Exceso de bases en sangre de cordón(mmol/L)	0,196	2,274	0,132	1,217	0,943	1,571

(*) Se comparó los RN de madres con DGA2 de mal control respecto al resto. (**) Se comparó cualquier forma de nacimiento respecto el nacimiento por cesárea programada. (***) Se comparó el tipo de iluminación: oscuridad o iluminación intensa respecto el mantenimiento de una iluminación tenue.

Al realizar el análisis multivariante del modelo de regresión logística, algunas variables perdían significatividad: diabetes gestacional y tipo de parto. Los neonatos que fueron sometidos a luz intensa u oscuridad mostraron 333 veces más probabilidad de presentar hipoglucemia (OR: 0,003 IC 95%: 0,00-0,546; p=0,028). En el neonato, por cada grado centígrado que disminuía la temperatura corporal, aumentaba 111 veces la probabilidad de presentar HG (OR: 0,009 IC 95%: 0,00-0,545; p=0,024). En este modelo se obtuvo un valor de R² de Nagelkerke de 0,609 (es decir, las variables independientes permiten explicar el 60,9% de la variabilidad de la HG a las dos horas). También se comprobó que el modelo clasificó correctamente al 98,1% de los casos; mostrando una sensibilidad del 40% y una especificidad del 99,5% (tabla 51).

Tabla 51: Modelo de regresión logística sobre hipoglucemia grave con las variables significativas.

Variables	β	Wald	p	Exp(B)	IC. para OR (95%)	
					L. Inf.	L. Sup
Diabetes gestacional (*)	18304	1,143	0,285	6,236	0,218	178,7
Tipo de parto (**)	-2,580	2,696	0,101	0,076	0,003	1,648
Tipo de iluminación (***)	-5,673	4,813	0,028	0,003	0,000	0,546
Temperatura RN (°C)	-4,678	5,071	0,024	0,009	0,000	0,545
Constante	169,167	5,020	0,025			

R² = 0,609. Sensibilidad: 40%. Especificidad: 99,5%. (*) Se comparó los RN de madres con DGA2 de mal control respecto al resto. (**) Se comparó cualquier forma de nacimiento respecto el nacimiento por cesárea programada. (***) Se comparó el tipo de iluminación: iluminación tenue respecto a oscuridad o iluminación intensa.

Si en lugar de introducir las variables que individualmente resultaron significativas, se emplea el método automático de selección de variables, se obtiene un modelo que



retiene a dos de las tres variables que resultaron significativas en el modelo de la tabla 52. En este modelo se observó, como en los previos, el papel protector de la iluminación tenue y el aumento de temperatura corporal. La iluminación intensa se relacionó con 3000 veces más probabilidad de HG respecto a los que permanecieron en un ambiente tenue (OR: 0,0003, IC95%: 0,00-0,307). En el neonato, por cada grado centígrado que disminuía la temperatura corporal, aumentaba 1000 veces la probabilidad de HG (OR: 0,001, IC95%: 0,00-0,287). Cada unidad que aumentó la cifra de exceso de bases en sangre de cordón, se encontró 1,5 veces más probabilidad de HG (OR: 1,508, IC95%: 1,005-2,261). Se comprobó que el modelo resultante explicó un 3,6% más que el anterior (un 64,5% respecto el 60,9% del anterior). Por otra parte, se observó que el modelo clasificó correctamente al 98% de los casos; permaneciendo igual la sensibilidad (40%) y la especificidad (99,5%).

Tabla 52: Modelo de regresión logística sobre la hipoglucemia grave a las dos horas con la selección automática de variables.

Variables	β	Wald	p	OR	IC. para OR (95%)	
					L. Inf.	L. Sup
Tipo de iluminación (*)	-8,106	5,262	0,022	0,0003	0,000	0,307
Temperatura RN (°C)	-6,810	5,757	0,016	0,001	0,000	0,287
Exceso de bases en sangre de cordón (mmol/L)	0,411	3,942	0,047	1,508	1,005	2,261
Constante	247,614	5,728	0,017			

R² = 0,645. Sensibilidad: 40%. Especificidad: 99,5%. (*)Se comparó el tipo de iluminación: iluminación tenue respecto a oscuridad o iluminación intensa.

2.3.2.2 Hipoglucemia grave a las cuatro y ocho horas de vida

No se realizó el estudio multivariante por no existir suficientes casos en la muestra.

3. ESTUDIO DE CETONEMIA CAPILAR

3.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se realizó una detección de cetonemia capilar a las dos, cuatro y ocho horas de vida. Se encontraron valores bajos en las primeras cuatro horas, con un ascenso en las horas siguientes (figura 48). Comparando los niveles de cetonemia entre los pacientes hipoglucémicos y los controles, se observó que los RN hipoglucémicos presentaron niveles de cetonemia menores, aunque en el subgrupo de pacientes que recibieron tratamiento, el ascenso posterior de dichos niveles superaron a los que no recibieron tratamiento, e incluso al grupo de no hipoglucémicos. Si se comparan los



niveles de cetonemia entre los RNT y prematuros, se observó que en el grupo con menor edad gestacional, la variabilidad inicial era mucho mayor, con unas cifras medias a las dos horas ligeramente superiores, tendencia a disminuir a las cuatro horas de vida y recuperación posterior, encontrando a las ocho horas de vida cifras próximas a los RNT (aunque ligeramente menores a éstos) (figura 49).

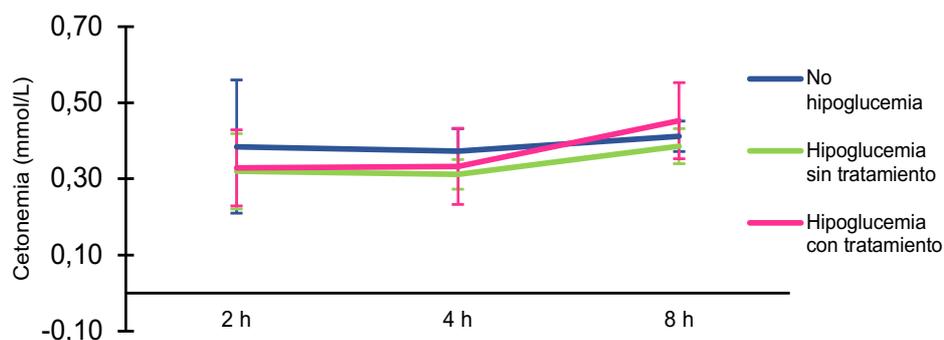


Figura 48: Perfil de los valores de cetonemia a las 2, 4 y 8 horas de vida. Mediciones en mmol/L. Se muestra la mediana de valores en los 3 puntos de análisis. Las barras verticales muestran los valores mínimos y máximos del error estándar de la muestra.

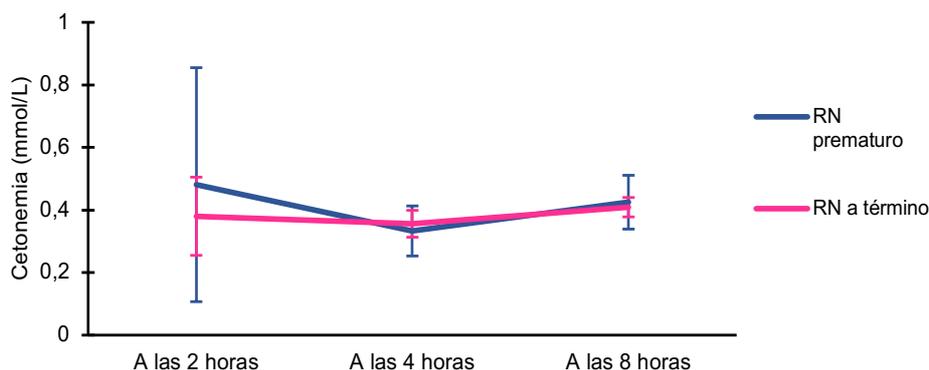


Figura 49: Perfil de cetonemia en los recién nacidos a término y prematuros. Mediciones en mmol/L. Se muestra la mediana de valores en los tres puntos de análisis. Las barras verticales muestran los valores mínimos y máximos del error estándar de la muestra.

3.2 ESTUDIO DE FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CETONEMIA CAPILAR

Para estudiar la influencia de las distintas variables, se realizó un estudio de los niveles de cetonemia a nivel cuantitativo y cualitativo, realizando una división de los valores de dicha variable en dos grupos (menor y mayor al percentil 50).



3.2.1 Estudio de cetonemia capilar a las dos horas de vida:

Analizando los niveles de cetonemia capilar según las variables del estudio, se encontró que, a las dos horas, los neonatos con el antecedente materno de ser portadora de *S. agalactiae* y en los que presentaron menor duración de amniorraxis, presentaban cifras de cetonemia menores ($p=0,032$). A nivel analítico, los RN con cifras menores de lactato al nacimiento también presentaron niveles de cetonemia menores ($p=0,016$); sin embargo, en el caso del EB, eran los neonatos que presentaban cifras menores de EB los que mostraron valores más altos de cuerpos cetónicos ($p=0,017$) (tabla 53).

En el estudio bivariante, se detectó que existía 2,6 veces mas probabilidad de observar niveles de láctico en sangre de cordón $>3,3$ mmol/L en el grupo de cetonemia capilar a las 2 h $\geq 0,40$ mmol/L (OR: 2,583, IC 95%: 1,247-5,348; $p=0,009$).

Tabla 53: Asociación estadística entre las variables de estudio y los niveles de cetonemia capilar a las dos horas de vida.

Variable	Estadístico	Niveles cetonemia <p50	Niveles cetonemia >p50	p
Cultivo vaginorrectal (+)	Chi ²	22 (95,6)	1 (4,3)	0,032
Amniorraxis (horas)	UMW	3 / 8	5,5 / 9	0,002
Láctico en sangre de cordón (mmol/L)	UMW	3,2 / 1,8	3,6 / 3,5	0,016
Glucosa (mg/dL)	UMW	75 / 15	82 / 12	0,028
EB en sangre de cordón (mmol/L)	UMW	-4,5 / 3,4	-5,2 / 4,6	0,017

EB: exceso de bases. El valor de las variables cuantitativas se expresa mediante mediana / rango intercuartílico.

En el estudio multivariante, de todas las variables del estudio, resultó significativa los niveles de láctico en al nacimiento ($p=0,012$). Por cada unidad que aumentaba el valor del láctico, se elevaba 1,2 veces la probabilidad de tener valores de cetonemia más altos: $>0,40$ mmol/L a las dos horas, (OR: 1,2, IC 95%: 1,027-1,443; $p=0,023$). En los neonatos con niveles de láctico al nacimiento $>3,3$ mmol/L se encontró 2,6 veces más probabilidades de encontrar niveles de cetonemia capilar a las 2 h $\geq 0,40$ mmol/L (OR: 2,549, IC 95%: 1,231-5,280; $p=0,012$) (tabla 54).

Tabla 54: Asociación estadística entre las variables de estudio significativas y los niveles de cetonemia capilar a las dos horas de vida.

Variables	β	Wald	p	Exp(B)	IC. para OR (95%)	
					L. Inf.	L. Sup
Láctico en sangre de cordón umbilical (mmol/L)	0,936	6,341	0,012	2,549	1,231	5,280

R² = 0,057. Sensibilidad: 0%. Especificidad: 97,6%.



3.2.2 Estudio de cetonemia capilar a las cuatro horas de vida

En el siguiente punto de análisis (cuatro horas de vida) fue el momento en el que se detectaron más diferencias estadísticas entre los grupos (tabla 55). A nivel prenatal, se relacionó mayor ganancia ponderal materna durante la gestación con niveles de cetonemia mayores ($p=0,012$). El antecedente materno de patología gestacional también estuvo más presente en los neonatos con cifras altas de cetonemia ($p=0,019$).

Examinando el momento del nacimiento, las madres que recibieron anestesia epidural y con temperatura más alta, tuvieron RN con niveles más altos de cuerpos cetónicos ($p=0,027$ y $0,040$ respectivamente). Analíticamente, hubo una relación positiva entre las cifras de glucosa y láctico y niveles de cetonemia en este punto de análisis ($p=0,037$ y $0,026$ respectivamente) pero la relación fue inversamente proporcional en el caso de los niveles de exceso de bases y cetonemia ($p=0,020$).

Postnatalmente, se encontraron diferencias entre los neonatos que realizaron contacto precoz y los que no (menor porcentaje de contacto “piel con piel” en el grupo con cetonemia más alta, $p=0,028$), cetonemia mayor en el grupo que fue sometido a iluminación intensa ($p=0,043$) y en los neonatos con patología aguda ($p=0,010$). Se observaron niveles de cetonemia más altos en los neonatos que obtuvieron una puntuación del test de Apgar más baja, aunque las diferencias no fueron significativas ($p=0,089$).

Tabla 55: Asociación estadística entre las variables de estudio y los niveles de cetonemia capilar a las cuatro horas de vida.

Variable	Prueba estadística	Niveles bajos de cetonemia	Niveles altos de cetonemia	P
Ganancia de peso durante la gestación	UMW (b)	9 / 6	11 / 5	0,012
Patología gestacional	UMW (b)	50 (47,6)	36 (60)	0,019
Temperatura materna durante el parto (°C)	Rho (b)	36,5 / 0,2	36,5 / 0,4	0,040
Anestesia epidural	UMW (b)	93 (88,6)	57 (95)	0,027
Glucosa en sangre de cordón (mg/dL)	UMW (a)	75 / 28	82 / 31	0,037
Láctico en sangre de cordón (mmol/L)	Rho (b)	3 / 1,8	3,7 / 3	0,026
Exceso de bases en sangre de cordón (mmol/L)	Rho (b)	-3,8 / 2,9	-5,7 / 3,7	0,020
Piel con piel con madre	Chi ² (a)	77 (73,3)	34 (56,7)	0,028
Posición del RN a las 2 h en colecho/sobre madre	Chi ² (a)	82 (78,1)	38 (63,3)	0,041
Patología aguda del recién nacido	Chi ² (a)	7 (6,7)	12 (20)	0,010
Oscuridad/iluminación tenue	UMW (b)	0,3 / 0,3	0,3 / 0	0,043

Rho: test Rho de Sperman. El valor de las variables cuantitativas normales se expresa mediante mediana / rango intercuartílico. (a): El estudio se ha realizado categorizando la variable cetonemia en tres grupos (menor o igual a 0,29, 0,3-0,39 y niveles mayores o iguales a 0,40 mmol/L). (b): el estudio estadístico se ha realizado considerando a la variable cetonemia como variable cuantitativa continua.



Al calcular Odds ratio, se encontró que existía 3,5 veces más probabilidades de encontrar patología aguda en el recién nacido entre el grupo de cetonemia capilar a las 4 h $\geq 0,40$ mmol/L (OR: 3,5, IC 95%: 1,295-9,457; $p=0,010$). En los neonatos que presentaron niveles de cetonemia capilar a las 4 h $\geq 0,40$ mmol/L, hubo 2,1 veces más probabilidades de no haber realizado piel con piel con madre (OR: 2,103, IC 95%: 1,077-4,106; $p=0,028$). También hubo 1,9 veces más probabilidades de encontrar patología gestacional (OR:1,9, IC 95%: 1,001-3,647; $p=0,049$) y 2,3 veces más probabilidades de observar niveles de láctico en sangre de cordón $>3,3$ mmol/L entre el grupo de cetonemia capilar a las 4 h $\geq 0,40$ mmol/L (OR: 2,348, IC 95%: 1,222-4,510; $p=0,010$).

De todas las variables introducidas en la ecuación del modelo multivariante (tabla 56), resultaron significativas: temperatura materna ($p=0,045$), láctico en cordón ($p=0,004$) y patología neonatal precoz ($p=0,015$). Por cada grado que se elevaba la temperatura corporal materna, aumentaba 2,6 veces la probabilidad de encontrar niveles de cetonemia más altos ($>0,40$ mmol/L) a las cuatro horas (OR: 2,6, IC 95%:1,020-6,97; $p=0,045$). En los neonatos con niveles de láctico al nacimiento $>3,3$ mmol/L, había 2,7 veces más probabilidades de encontrar cetonemia capilar a las 4 h $\geq 0,40$ mmol/L (OR: 2,718, IC 95%: 1,372-5,382; $p=0,004$). Los neonatos que presentaron patología aguda tuvieron 3,6 veces más probabilidades de tener valores más altos ($>0,40$ mmol/L) de cetonemia capilar a las cuatro horas (OR: 3,6, IC 95%: 1,228-10,357; $p=0,015$).

Tabla 56: Asociación estadística en el estudio multivariante entre las variables de estudio con diferencias estadísticamente significativas y los niveles de cetonemia capilar a las cuatro horas de vida.

Variables	β	Wald	p	Exp(B)	IC para OR (95%)	
					L. Inf.	L. Sup
Temperatura materna durante el parto ($^{\circ}\text{C}$)	0,981	4,003	0,045	2,667	1,020	6,971
Láctico en sangre de cordón umbilical (mmol/L)	0,936	6,341	0,012	2,455	1,270	4,742
Patología aguda del recién nacido	1,295	5,936	0,015	3,653	1,288	10,357

$R^2 = 0,133$. Sensibilidad: 25,9%. Especificidad: 86,7%.

3.2.3 Estudio de cetonemia capilar a las ocho horas de vida

En la determinación realizada a las ocho horas de vida, se encontraron cetonemias más altas en los neonatos cuyas madres tenían estudios superiores ($p=0,007$) o padecían alguna patología pregestacional ($p=0,012$). Como en el punto de análisis



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

anterior, los RN cuyas madres recibieron anestesia epidural presentaron mayor cifra de cetonemia ($p=0,043$). A nivel analítico, de forma similar al punto de análisis anterior, valores más bajos de exceso de bases al nacimiento se relacionaron con cifras más altas de cuerpos cetónicos a las ocho horas ($p=0,048$). Postnatalmente, se observó que los RN con peso o longitud más bajo presentaban niveles más altos de cuerpos cetónicos ($p=0,002$ y $p=0,006$ respectivamente). En el estudio bivalente se evidenció que hubo 2,7 veces más probabilidades de encontrar patología materna pregestacional entre el grupo de cetonemia capilar a las 8 h $\geq 0,40$ mmol/L OR: 2,723, IC 95%: 1,226-6,046; $p=0,012$). También hubo 3 veces más probabilidades de encontrar el antecedente de anestesia epidural durante el parto entre el grupo de Cetonemia capilar a las 8 h $\geq 0,40$ mmol/L (OR: 3,051, IC 95%: 0,993-9,375; $p=0,043$), y se encontró que existía 3,9 veces más probabilidades de encontrar a un RN con peso o altura $< p10$ entre el grupo de cetonemia capilar a las 8 h $\geq 0,40$ mmol/L (OR: 3,957, IC 95%: 1,528-10,242; $p=0,003$).

Tabla 57: Asociación estadística entre las variables de estudio y los niveles de cetonemia capilar a las ocho horas de vida.

Variable	Estadístico	Nivel cetonemia < p50	Nivel cetonemia > p50	p
Estudios superiores	Chi ² (a)	18 (29,5)	43 (70,5)	0,007
E. materna pregestacional	Chi ² (a)	10 (14,5)	30 (31,6)	0,012
Anestesia epidural	Chi ² (a)	59 (85,5)	90 (94,7)	0,043
EB en sangre de cordón (mmol/L)	UMW (a)	-4,4 / 3,5	-4,6 / 4	0,048
Peso del RN (g.)	Rho (b)	3430 / 760	3100 / 638	0,002
Peso/altura del RN < p10	Chi ² (a)	6 (8,7)	26 (27,4)	0,012
Longitud de RN (cm.)	UMW (a)	49,5 / 3	49 / 2,5	0,006

E: enfermedad. EB: exceso de bases. Rho: test Rho de Sperman. El valor de las variables cuantitativas normales se expresa mediante mediana / rango intercuartílico. (a): El estudio se ha realizado categorizando la variable cetonemia en tres grupos (menor o igual a 0,29, 0,3-0,39 y niveles mayores o iguales a 0,40). (b): el estudio estadístico se ha realizado considerando a la variable cetonemia como variable cuantitativa continua.

De todas las variables introducidas en la ecuación del estudio multivariante, solo resultaron significativas: tipo de anestesia ($p=0,029$) y peso del recién nacido ($p=0,003$). Los neonatos a cuyas madres se le administró anestesia epidural tuvieron 4 veces más probabilidad de presentar valores más altos ($>0,40$ mmol/L) de cetonemia capilar a las ocho horas, (OR: 3,974, IC 95%: 1,150-13,726; $p=0,003$). Por cada gramo que aumentaba el peso del neonato, disminuía un 10% la probabilidad de tener niveles de cetonemia más altos ($>0,40$ mmol/L) a las ocho horas (OR: 0,9, IC 95% 0,998-0,999; $p=0,003$). Los RN con peso menor al p10, presentaron 4,3 veces más probabilidades de encontrar niveles de cetonemia capilar a las 8 h $\geq 0,40$ mmol/L, (OR: 4,357, IC 95%:1,630-11,646; $p=0,003$).



Tabla 58: Asociación estadística en el estudio multivariante entre las variables de estudio con diferencias significativas y los niveles de cetonemia capilar a las ocho horas de vida.

Variables	β	Wald	p	Exp(B)	IC. para OR (95%)	
					Lím. Inf.	Lím. Sup
Tipo de anestesia durante el parto	1,482	5,214	0,022	4,403	1,234	15,714
Peso del recién nacido (gramos)	-0,001	8,703	0,003	0,9	0,998	0,999
Peso del recién nacido <p10	1,472	8,606	0,003	4,357	1,630	11,646

R² = 0,124. Sensibilidad: 97,9%. Especificidad: 13%.

3.3 CETONEMIA E HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

Los valores de cetonemia en las primeras ocho horas de vida fueron bajos (<1mmol/L). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores encontrados entre los pacientes que presentaron cifras de glucemia <45 mg/dL y lo que no (tabla 59), aunque comparando los RN que presentaron HMG y el grupo control, se observa que existieron diferencias entre los pacientes que presentan HMG a las cuatro y ocho horas de vida, encontrando cifras superiores de cuerpos cetónicos (tabla 60).

Tabla 59: Comparación de los niveles de cetonemia capilar entre el grupo que presentó hipoglucemia y el grupo control.

Cetonemia (mmol/L)	Hipoglucemia a las 2 h			Hipoglucemia a las 4 h			Hipoglucemia a las 8 h		
	No	Sí	p	No	Sí	p	No	Sí	p
2 h de vida	0,3 / 0,2	0,2 / 0,1	0,609	0,3 / 0,1	0,3 / 0,2	0,144	0,3 / 0,1	0,3 / 0,3	0,144
4 h de vida	0,3 / 0,2	0,3 / 0,2	0,787	0,3 / 0,1	0,3 / 0,2	0,779	0,3 / 0,1	0,3 / 0,2	0,779
8 h de vida	0,4 / 0,2	0,4 / 0,2	0,851	0,4 / 0,2	0,4 / 0,3	0,119	0,4 / 0,2	0,4 / 0,4	0,119

h: horas. El valor de las variables cuantitativas se expresa mediante mediana / IQR.

Tabla 60: Comparación de la cetonemia capilar entre el grupo que presentó hipoglucemia moderada-grave y el grupo control.

Cetonemia (mmol/L)	Hipoglucemia moderada-grave a las 2 h			Hipoglucemia moderada-grave a las 4 h			Hipoglucemia moderada-grave a las 8 h		
	No	Sí	p	No	Sí	p	No	Sí	p
2 h de vida	0,3 / 0,1	0,25 / 0,3	0,670	0,3 / 0,1	0,4 / 0,4	0,565	0,3 / 0,1	0,3 / 0,0	0,774
4 h de vida	0,3 / 0,2	0,35 / 0,2	0,283	0,3 / 0,2	0,4 / 0,3	0,043	0,3 / 0,2	0,2 / 0,0	0,364
8 h de vida	0,4 / 0,2	0,4 / 0,4	0,324	0,4 / 0,2	0,5 / 0,3	0,089	0,4 / 0,2	0,75 / 0,1	0,020

h: horas. El valor de las variables cuantitativas se expresa mediante mediana / IQR.

En el estudio de los neonatos que presentaron HG (tabla 61), mostraron cifras similares de cetonemia que el grupo control.



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

Tabla 61: Comparación de la cetonemia capilar entre el grupo que presentó hipoglucemia grave y el grupo control.

Cetonemia (mmol/L)	Hipoglucemia grave a las 2 h		
	No	Sí	p
2 h de vida	0,3 / 0,1	0,3 / 0,2	0,897

h: horas. El valor de las variables cuantitativas se expresa mediante mediana / IQR. No se muestran los resultados a las 4 y 8 horas por no haber casos suficientes.



DISCUSIÓN



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



I. CUESTIONARIO SOBRE GLUCÓMETROS PORTÁTILES Y PROCOLOTO DE ACTUACIÓN

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se obtienen 75 respuestas. Según los datos extraídos del informe poblacional del Instituto Nacional de Estadística (INE) del año 2019, la muestra sigue una distribución homogénea respecto a la población. Se detectó una ligera mayor participación (respecto a población total) en Aragón y La Rioja, y una menor participación porcentual en las Comunidades de Andalucía, Murcia y Canarias.

Respecto a la proporción de centros participantes con distinto tipo de financiación, en la muestra están representados en mayor medida los centros públicos, ya que, según el informe del INE de 2019, un 60% de los hospitales son públicos (764 hospitales a nivel nacional, 454 públicos y 310 privados) y en la muestra recogida, un 77% son públicos. El INE no especifica si ha considerado en su encuesta los centros públicos de gestión privada o fundaciones como públicos, por lo que es difícil realizar una comparación precisa. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre tipo de financiación y protocolo de detección de hipoglucemia.

En el formulario se solicita el nivel de complejidad asistencial y el número de partos anuales atendidos, debido a que, aunque las unidades de mayor tamaño son las que suelen disponer de Unidades Neonatales más complejas, se quiere separar estas dos circunstancias para evitar un posible sesgo, ya que pueden existir unidades más básicas situadas en núcleos poblacionales grandes. Considerando el nivel asistencial, definido según las recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología (226), se recoge información de todos los tipos de Unidades Neonatales, con mayor participación de las Unidades de mayor complejidad.

En el caso de la clasificación por número de nacimientos anuales, se obtienen respuestas de todos los grupos; un 40% de los centros participantes son hospitales en los que se atienden unos 1.000 a 2.000 partos anualmente.

Valorando el uso de los glucómetros portátiles para el despistaje de hipoglucemia neonatal, se observa que los glucómetros portátiles siguen usándose de forma habitual.



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

Más del 75% de las unidades realizan despistaje de hipoglucemia neonatal en circunstancias clínicas concretas, lo que concuerda con la evidencia científica actual (20,97,227), pero un 13% de los centros lo continúan realizando a todos los recién nacidos de las Unidades Neonatales, lo que puede provocar molestias innecesarias al paciente y aumento del gasto sanitario. Ningún centro encuestado ha eliminado por completo el despistaje de hipoglucemia neonatal.

En el estudio realizado, se observa que existe un amplio abanico de modelos de glucómetros utilizados, siendo los modelos de Nova Biomedical y Abbott los más utilizados.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



2. ESTUDIO COMPARATIVO

2.1 Análisis del método de detección de hipoglucemia neonatal:

Dentro del grupo de unidades que realizan despistaje en casos seleccionados, se comparan las unidades que lo realizan con glucómetros portátiles vs gasometrías capilares u otros sistemas de monitorización. Se observa que las unidades de mayor complejidad, o las que atienden más de 4000 partos al año, son las que utilizan con mayor frecuencia métodos de detección alternativos, probablemente por su disponibilidad (ya que en las unidades más básicas no se dispone de estos dispositivos), y la relación que existe entre centros hospitalarios con mayor capacidad asistencial y grado de complejidad, hace que también exista asociación estadística entre mayor número de partos y utilización de otros sistemas de detección (como gasometrías capilares).

Huong T et al. en 2013, estudiando el mejor método de detección de glucemia en el paciente ingresado en UCIN, compara el coste-beneficio de tres métodos de análisis (laboratorio central, gasometría y glucómetro portátil), observando que el método más económico es la medición a través de glucómetro portátil (tabla 62), aunque en el caso de las Unidades de Cuidados Intensivos, el método más adecuado sería la gasometría capilar, ya que muestra mejor balance entre precisión y rapidez (228). En el resto de circunstancias clínicas, la combinación de rapidez y coste hace que las determinaciones con glucómetro portátil sean las más utilizadas.

En todos los estudios realizados, el gold-standard utilizado en cuanto a precisión y fiabilidad son las técnicas de análisis en laboratorios centrales (163,191,196,228-231), ya que las gasometrías capilares, que usualmente utilizan la técnica de glucosa oxidasa, tienen buena precisión (aun con niveles de glucemia bajas), pero también pueden ser fuente de errores, sobre todo en pacientes graves (145,192,193).



Tabla 62: Comparación de tres sistemas de detección de glucemia en UCIN (228).

Característica	Laboratorio central	Analizadores gasométricos	Glucómetros portátiles
Válido para cuidados intensivos	Sí	Sí	Sí
Volumen de espacio (aproximado)	130-140 cm	60-65 cm	5-10 cm
Peso y portabilidad	200 kg	30 kg	< 1 kg
Volumen de sangre	1-2 ml	1-2 ml	0,6-1,2 mcl
Tiempo de análisis	10 min	1 min	5-6 seg
Coste por dispositivo	80000 \$	40000 \$	100 \$
Necesidad de mantenimiento técnico	Sí	Sí	No
Coste por determinación	2,01 \$	0,88 \$	0,75 \$

Cm: centímetro, mcl: microlitro, ml: mililitro. \$: dólares.

2.2 Análisis de los modelos de glucómetros portátiles utilizados:

Se considera que un glucómetro adecuado debe cumplir las siguientes consideraciones: escaso volumen de sangre necesario para el análisis, alta precisión y fiabilidad, tiempo de detección corto, ausencia de interferencia con hematocrito, bilirrubina o presión parcial alta/baja de oxígeno, urea, fármacos, maltosa, galactosa y otros fármacos, entre otros. Ser de fácil manejo, buena visibilidad y adecuada reproductibilidad sin calibraciones (o las mínimas posibles) son también características deseables.

Las nuevas generaciones de glucómetros portátiles disponen de un rango de lectura amplio sin interferencia con el hematocrito capilar, detección de hipoglucemia a partir de 10-20 mg/dL y buena fiabilidad, aunque precisan de más estudios que avalen su exactitud y precisión en valores extremos y/o circunstancias clínicas concretas (hipoxia, sepsis, etc.), pero es fundamental que sean validados en población neonatal, por sus circunstancias fisiológicas particulares (184-186).

Así, ya se han realizado estudios en los que no se encuentran errores en la medición con hematocritos de hasta 75% (187), se han mejorado los sistemas enzimáticos para evitar interferencias con otros sustratos (168,188), incluso se ha comprobado que las determinaciones de glucosa venosa medidas con glucómetro portátil son precisas (respecto los valores de laboratorio) (189).



Otros estudios confirman dicha precisión, pero manteniendo un sesgo de medición, parcialmente controlable (190). Esto hace que los niveles de glucemia detectados con glucómetros portátiles deben considerarse como un método de despistaje y la confirmación con una determinación de glucosa plasmática en laboratorio es deseable y considerada el “Gold-standard” (191).

Los modelos de la firma Abbott y Nova Biomedical son los más usados en todos los niveles asistenciales, salvo en el nivel IIIA, en los que los modelos Roche aumenta su porcentaje de utilización respecto a los otros modelos.

Comparando varios de los glucómetros más usados: modelos Stat Strip Xpress y Ketone test, NovaPro, FreeStyle Optium, Freestyle Optium Neo H, Precision Xtra, Accu-check Performa, Accu-check Aviva, todos, salvo el glucómetro Precision Xtra están validados en Neonatología. Todos cumplen los requisitos de la norma ISO 15197:2013, tienen un tiempo de análisis reducido, a través de un método electroquímico y con volumen de sangre pequeño (el modelo que precisa mínimamente más cantidad de sangre es el glucómetro Stat Strip Xpress).

Los modelos de Nova Biomedical y Roche tienen un rango de lectura mayor que los Abbott, aunque estos últimos tienen un rango de hematocrito autorizado mínimamente mayor. Los modelos Nova Biomedical y Roche han eliminado los códigos de calibración, lo que evita un paso y errores asociados al cambio de lote. El modelo Stat Strip Xpress es el glucómetro en el que se encuentran más estudios en población neonatal (202,204,205,214).

Con respecto a las interferencias, casi todos los modelos han eliminado las producidas por fármacos de uso habitual en dosis terapéuticas, siendo deseable conocer las limitaciones de cada modelo, o disponer de varios modelos para su uso en circunstancias clínicas concretas.

Se concluye que, como indica la literatura, existen diferencias en la realización de despistaje de hipoglucemia neonatal, por lo que consensuar procedimientos y acotar la población neonatal de mayor riesgo es de gran importancia, para disminuir la variabilidad en la práctica clínica y mejorar la asistencia neonatal.



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

Se han comparado varios modelos de glucómetros, siendo los modelos Stat Strip Xpress, Nova Pro, FreeStyle Optium Neo y Accucheck Aviva los que parecen ser más aptos para la población neonatal. La elección de un dispositivo u otro dependerá de las necesidades específicas de cada unidad.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



II. ESTUDIO DEL ACTUAL PROTOCOLO DE DESPISTAJE DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL (ESTUDIO DE COHORTES)

1. DESCRIPCIÓN DE LAS COHORTES A ESTUDIO

No existe un consenso para el grupo de pacientes subsidiarios de despistaje de hipoglucemia, momento de realización ni cuál es el tratamiento más adecuado (1,91,232). Este hecho está justificado, al menos parcialmente, por la incertidumbre en la evolución neurológica de los neonatos asintomáticos (87,100,111,124,233,234).

Existe unanimidad en desaconsejar el despistaje universal de hipoglucemia en el recién nacido sano (95). Sí se recomienda en el paciente sintomático (99,235), o el RN asintomático que pertenezca a uno de los siguientes grupos de riesgo:

- Pequeños para la edad gestacional, aunque hay diferencias en los criterios de inclusión (menores al p3, menores al p10, menor a 2500 gramos en el RNT) (1,87,90,91,127).
- Hijos de madre diabética (aunque algunos grupos consideran de riesgo solo a las madres que han requerido insulina durante gestación o con mal control y otros autores a todo tipo de diabetes) (87,128).
- Prematuridad (129,236).
- Es controvertido si se ha de monitorizar a los niños de peso elevado para la edad gestacional con una gestación sin complicaciones, entre otros motivos porque resulta difícil descartar con seguridad la presencia de diabetes gestacional o de hiperglucemia materna durante el embarazo (20), pero en la mayoría de los protocolos de hipoglucemia, se incluyen a estos recién nacido (87,237-242).
- Asfixia/isquemia: existen diferencias en su valoración, hay estudios que incluyen en este grupo los RN que han nacido tras una indicación de cesárea urgente por alteración del registro tocográfico, otros un valor de Apgar bajo (sin especificar qué rango de valores, en otros sí), lactato en sangre de cordón umbilical (no existe consenso sobre si los niveles altos de lactato son predictores de hipoglucemia (6,243), y síntomas de distrés respiratorio (96) o afectación neurológica (actualmente los protocolos recomiendan una monitorización estrecha y precoz de



la glucemia, así como un tratamiento enérgico en el caso de encefalopatía hipóxico-isquémica moderada-grave) (99,101,114,129,197).

- Hipotermia (aunque no se especifica valores ni tiempo de la misma para considerarla como motivo clínico para despistaje) (121).
- RN con aspecto enfermo, dismórfico o sin tolerancia oral (110).
- Otras situaciones: Estudios incluyen RN postérmino (87), obesidad mórbida materna (95,244), exceso de peso durante el embarazo (113), administración materna de glucosa IV muy rápida antes del nacimiento (95,97), el nacimiento tras cesárea (55,54,129), hipertensión o tabaquismo materno.

El protocolo de despistaje de hipoglucemia neonatal precoz vigente en el hospital, incluye a los neonatos prematuros tardíos, RN con peso menor a 2500 o mayor a 4000 gramos, los hijos de madre con diabetes pregestacional o gestacional A2, los nacidos tras cesárea (urgente o programada). También incluye a los neonatos con valoración del test de Apgar menor a 7 a los 5 o 10 minutos de vida (como indicador de estrés fetal). Aunque como ya se ha mencionado, no existe consenso en la valoración del sufrimiento fetal, algunos autores valoran el test de Apgar (245), otros valoran niveles analíticos en sangre de cordón ($\text{pH} < 7,1$ y/o exceso de bases ≤ 10 mmol/L o $\text{pH} < 7$ y/o déficit de bases < 12 mmol/L) (141,197); en otros estudios no se especifica cómo se valora la situación de asfixia perinatal (238).

Para establecer la aplicabilidad de los resultados obtenidos, se comparó la muestra obtenida con los datos poblacionales disponibles a nivel nacional. Según los datos del INE, la muestra refleja un porcentaje similar en la edad media materna (32 ± 6 años) respecto a la media española, porcentaje de partos de madres extranjeras y número de cesáreas (tabla 63). Existe un menor porcentaje de madres con estudios superiores, pero en la muestra recogida el 25,3% de las madres no contestaron, por lo que estas diferencias deben ser tomadas con cautela. Destaca el menor porcentaje de sobrepeso y obesidad, hecho que se recoge en las estadísticas locales, no solo en las mujeres gestantes, sino en ambos sexos a cualquier edad (intervienen factores socioeconómicos, sociales, etc). Influenciado en parte por el hecho anterior, se encuentra que la presencia de diabetes gestacional es notablemente menor a la media nacional, ya que, según indica el documento de consenso de la Sociedad Española de



Ginecología y Obstetricia (246), hasta el 14% de las gestantes puede sufrir en la actualidad diabetes gestacional.

Tabla 63: Comparación de los resultados de la muestra respecto a datos poblacionales a nivel nacional.

Característica	Muestra	INE 2019
Edad materna (años)	32 ± 6	32,6 ± 5,7
Estudios superiores/Universidad	35,4%	39,8%
Nacionalidad extranjera	23,6%	22,6%
Sobrepeso/Obesidad	14/6,2%	21,8/10,6%
Diabetes gestacional	5,6%	7-14%*
Nacimiento por cesárea	25,9%	25,7%**
Neonatos de sexo femenino/masculino	47,2/52,8%	48,5/51,5%

INE: Instituto nacional de estadística. *datos estadísticos del INE del año 2015. **datos obtenidos de: Diabetes y Embarazo, documento de consenso de la S.E.G.O (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia).

2. COMPARACIÓN DE LAS COHORTES A ESTUDIO

En el estudio materno y gestacional, se observa gran similitud entre ambos grupos, encontrándose en el grupo de expuestos mayor porcentaje de gemelaridad y de presencia de *S. agalactiae* en el cultivo vagino-rectal realizado a las gestantes. Este hecho es esperable, ya que tanto el embarazo múltiple como la colonización por *S. agalactiae* pueden ser causantes de partos prematuros (247), y en el caso del estreptococo, es responsable de sepsis neonatal de origen precoz, lo que predispone a hipoglucemia secundaria. En la cohorte no expuesta hay mayor porcentaje de obesidad y sobrepeso, circunstancia que ciertos autores postulan como posible factor de riesgo de hipoglucemia (244), aunque otros encuentran que la relación directa es entre obesidad y prematuridad (lo que secundariamente conlleva más riesgo de hipoglucemia), siendo la relación más clara entre gestante obesa con diabetes gestacional y desarrollo de hipoglucemia neonatal (248,249). Turner et al en 2019 describen el riesgo adicional de hipoglucemia que requiere perfusión IV en el grupo de madres obesas en las que se realiza cesárea (244). Se observan diferencias estadísticamente significativas en el aspecto del líquido amniótico (en el grupo de hipoglucémicos hay más porcentaje de aparición líquido amniótico meconial denso) pero en la literatura, esta circunstancia no se ha demostrado como factor de riesgo independiente de hipoglucemia (241), aunque puede ser un indicador de estrés fetal, siendo éste el causante de hipoglucemia posterior.



Respecto a las variables recogidas posteriormente, no se encuentran diferencias reseñables en el valor del test de Apgar, sexo y peso del recién nacido. Tampoco en las cifras de cetonemia capilar ni en la temperatura corporal del RN. Analíticamente, al nacimiento, en la cohorte expuesta se observan menores cifras de glucemia, aunque estas diferencias no son significativas. De mayor relevancia es la diferencia encontrada en los niveles de láctico (menores en el grupo expuesto), lo que puede influir negativamente en su adaptación metabólica postnatal (243), y de exceso de bases (mayores en el grupo de expuestos). Como describió Cornblath en el año 2000, no parece existir relación entre hipoglucemia fetal durante el parto y niveles bajos de exceso de bases (95). Otro punto de interés es la diferencia en el porcentaje de contacto precoz “piel con piel” entre RN y su madre (41,8% en expuestos y 89,7% en la cohorte no expuesta), lo que puede conllevar mayor riesgo de hipoglucemia (136,250).

Por todo lo anteriormente comentado, se puede considerar que la cohorte está adecuadamente seleccionada, mostrando diferencias únicamente en las posibles variables que pudieran considerarse de interés (posibles factores de riesgo de hipoglucemia).

La incidencia real de hipoglucemia neonatal es controvertida. Según la definición de Cornblath, en el RNT la incidencia está en un rango de 5-7%, pudiendo variar entre valores de 3,2 a 14,7% en prematuros (94). Pertierra et al. describe una incidencia de 1-5% en RNT y de 12-24% en los RN PEG (20). Otros autores encuentran incidencias de 0,5 hasta 34% (tabla 64) (49). En los metanálisis realizados se destaca la gran dificultad de la comparación de estudios para unificar criterios, ya que existe mucha variabilidad en el punto de corte seleccionado, los neonatos estudiados (algunos incluyen los RN PEG o prematuros tardíos) y el porcentaje de lactancia materna exclusiva de cada centro (52,251). En el estudio realizado, teniendo en cuenta el punto de corte de 45 mg/dL, se detecta un porcentaje de hipoglucemia máximo, a las dos horas de vida, del 23,6% (incluyendo a los nacidos a partir de las 34 semanas de edad gestacional). A las cuatro horas disminuye al 14,2% y a las ocho horas, 5,3%. Los hallazgos encontrados están en consonancia con los estudios de Cornblath ya comentados.



Tabla 64: Incidencia de hipoglucemia en RNT sanos (52).

Estudio	Glucemia (mg/dL)	Incidencia (%)	Horas de estudio tras el parto	Tipo de estudio
Srinivasan et al. (*) (51)	<36 (plasma)	13	3	Longitudinal
Heck & Erenberg. (**) (47)	<32,4 (plasma)	8	48	Longitudinal
Hawdon et al. (*) (53)	<47 (sangre total)	12	96	Transversal
Tanzer et al. (**) (252)	<32 (sangre total)	34	48	Longitudinal
Hoseth et al. (52)(*)	32-47(sangre total)	0,4-14	96	Transversal

(*) Estudios en RNT sanos con peso adecuado a la edad gestacional. (**) Estudios que incluyen RNT sanos PEG o GEG.

3. CÁLCULO DEL RIESGO DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL

En el estudio bivalente, al encontrarse la unidad incluida en el intervalo de confianza, se puede inferir que es necesario la inclusión de más pacientes en el estudio o mejorar los criterios de inclusión en ambos grupos, porque con los riesgos calculados, no se puede concluir que con este protocolo de inclusión de pacientes se pueda asegurar que una mayoría de pacientes con riesgo de hipoglucemia sean detectados adecuadamente.

En el estudio multivariante, destacan la edad gestacional y la succión al pecho como factores independientes protectores de hipoglucemia neonatal, pero globalmente (incluyendo todas las variables analizadas como posibles factores de riesgo) el test presenta una sensibilidad muy baja (23,8%), con una especificidad adecuada (96,3%).

Ante los hallazgos encontrados, se postula que el actual protocolo de despistaje de hipoglucemia neonatal puede incurrir en errores diagnósticos, por lo que se propone su modificación, realizando un estudio casos-control para evaluar posibles factores de riesgo asociados (punto siguiente del estudio).



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



III. ESTUDIO DE FACTORES DE RIESGO DE HIPOGLUCEMIA (ESTUDIO CASOS-CONTROL)

La glucosa es la principal fuente de energía del organismo y casi en exclusiva, el sustrato energético del SNC. La definición de hipoglucemia neonatal ha sido objeto de múltiples estudios, y su manejo, motivo de grandes controversias (55). Las concentraciones plasmáticas de glucosa son variables en virtud de múltiples circunstancias, como el tipo de parto, edad gestacional y peso de recién nacido, entre otras circunstancias que presumiblemente también son reseñables (34,102).

Aunque existen fuentes energéticas alternativas, como los cuerpos cetónicos y el ácido láctico (6), la inmadurez de la respuesta contrarreguladora del neonato puede limitar la disponibilidad de estas fuentes energéticas (34). Este hecho hace que el RN sea extremadamente susceptible ante cualquier circunstancia que afecte a la homeostasis glucémica durante la transición a la vida extrauterina (8). Dicha transición muestra amplias diferencias entre un RN sano que nace de forma fisiológica, al RN con circunstancias médicas acompañantes durante la gestación o que sufre un ambiente de estrés en el momento del parto o tras el nacimiento (32,54).

En este estudio se propone evaluar, en la muestra elegida, los principales factores asociados a hipoglucemia neonatal en las primeras horas de vida, adaptados al ambiente perinatológico del centro en el que se realiza esta investigación.

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se reclutan 207 neonatos, en el que se estudian los antecedentes de interés y su evolución clínica y analítica postnatal. Se realizan valoraciones de glucemia y cetonemia capilar a las dos, cuatro y ocho horas de vida, junto con un análisis de las circunstancias clínicas y ambientales que les rodean en las primeras horas de vida.

Comparando la muestra obtenida con los datos poblacionales disponibles a nivel nacional (tabla 65), la muestra refleja un porcentaje similar en la edad media materna ($31,88 \pm 6$ años) respecto a la media española, con un ligero mayor porcentaje de madres extranjeras y menor porcentaje de madres con estudios superiores o con



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

profesiones de mayor cualificación, lo que concuerda con los datos extraídos del estudio CALINA, en el que se relaciona inmigración con menor prevalencia de tabaquismo y mayores tasas de lactancia materna (253,254). En la muestra recogida, el 27,5% de las madres no contestan a la pregunta de tipo de profesión y un 25,6% a la de nivel educativo alcanzado, por lo que las diferencias en cuanto a nivel educativo deben ser tomadas con cautela.

En este estudio se declara tabaquismo en el 6,3% de las madres, dato muy inferior a los encontrados en el estudio CALINA (23%) y en otras publicaciones consultadas, en las que describen prevalencias de hasta el 30% (255). Como se detalla en la literatura, en la mayoría de las investigaciones realizadas, la evaluación del consumo tabáquico se basa en la autodeclaración de la mujer gestante, lo que facilita la ocultación del hábito tabáquico y, por tanto, la infraestimación de la prevalencia real (256).

Destaca el mayor porcentaje de sobrepeso y obesidad respecto a los datos nacionales (INE 2019) y los publicados en el estudio CALINA, en el que se describe una prevalencia de sobrepeso del 18,7% y de obesidad del 8,4%, y se relaciona este exceso de IMC con aumento de peso del RN y menor frecuencia de lactancia materna exclusiva (257). El sobrepeso, y fundamentalmente la obesidad materna tiene relación con mayor riesgo de instrumentación o necesidad de cesárea (244), y estas dos circunstancias asociadas tienen un aumento de riesgo asociado de hipoglucemia neonatal precoz (249). Se observa un porcentaje de cesáreas ligeramente mayor al poblacional (29,9%), quizá como consecuencia de un mayor porcentaje de obesidad materna, entre otras posibles causas. El porcentaje de diabetes gestacional (9,2%) está en consonancia con los datos poblacionales a nivel nacional (7-14%).

Es muy llamativa la diferencia entre el porcentaje de hipotiroidismo gestacional encontrado en nuestra muestra (22,4%) respecto al descrito a nivel nacional (2,3-2,6%), diferencias que pueden deberse al despistaje universal, que aunque controvertido, se realiza en múltiples regiones en España (258), o por la deficiencia de yodo característica de Aragón; aunque este último hecho en la actualidad, debe ser reconsiderado, al no estar actualizado (259).



Durante el proceso de nacimiento, destaca el alto porcentaje de anestesia epidural utilizada (91,3%), que está en consonancia con los datos actuales de demanda de este tipo de analgesia, presente en más del 80% de todos los nacimientos (260).

A nivel postnatal, se encuentra un ligero mayor porcentaje de RN del sexo masculino respecto a la media nacional (tabla 65) y es más reseñable el porcentaje de RN que no realizan contacto precoz “piel con piel” al nacimiento, a pesar de las recomendaciones oficiales (261). Esta situación está favorecida por el hecho de que en el hospital no está aprobado el contacto precoz en los nacimientos por cesárea (que alcanzan casi un 30% de todos los nacimientos). Existe un 10% restante que no ha disfrutado de esta beneficiosa situación por otros motivos (complicaciones obstétricas, deseo familiar, etc.). Favorecer el contacto precoz merecería una profunda revisión y reflexión como punto de mejora asistencial.

Tabla 65: Comparación de los resultados de la muestra respecto a datos poblacionales a nivel nacional.

Característica	Muestra	INE 2019
Edad materna (años)	31,8 ± 6	32,6 ± 5,7
Estudios superiores/Universidad	31,8%	39,8%
Nacionalidad extranjera	27,1%	22,6%
Sobrepeso/Obesidad	28,4/13,7%	21,8/10,6%
Diabetes gestacional	9,2%	7-14%*
Nacimiento por cesárea	29,9%	25,7%**
Neonatos de sexo femenino/masculino	44,9/55,1%	48,5/51,5%

INE: Instituto nacional de estadística. *datos estadísticos del INE del año 2015. **datos obtenidos de: Diabetes y Embarazo, documento de consenso de la S.E.G.O (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia).

Se encuentra un porcentaje de neonatos PEG del 4,8%, similar a los datos poblacionales, que describen una prevalencia del 3-5% de los recién nacidos (70), con un porcentaje de lactancia materna exclusiva inicial del 74,4%, similar a las descritas en otros estudios regionales (262).



2. ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS CON HIPOGLUCEMIA

2.1 Evaluación de los factores asociados a hipoglucemia:

La hipoglucemia es uno de los problemas metabólicos más comunes en la asistencia neonatal actual (1). A pesar de la gran cantidad de literatura sobre este tema, persisten muchas controversias respecto a la definición, el método y el lugar de obtención de la muestra, la sintomatología, el significado de la hipoglucemia asintomática, las indicaciones de tratamiento y su posible efecto en el neurodesarrollo (20).

Múltiples estudios han descrito el patrón fisiológico de las concentraciones de glucosa en recién nacidos sanos, con adecuado crecimiento intrauterino, en las primeras horas de vida (52-59). Dichos estudios muestran que la concentración de glucosa cae rápidamente tras el nacimiento, alcanzando su mínimo a las 1-2 horas, para aumentar posteriormente hasta estabilizarse a las 12-24 horas de vida. El posterior mantenimiento de los niveles glucémicos dependerá de la glucosa que reciba a través de la nutrición y la generada a través de la gluconeogénesis (39,53,60-62). Los niveles de glucemia que se acepta como normal es amplio, con una relación directa entre edad gestacional y niveles de glucemia, y con valores mínimos en el primer día de vida.

En consonancia con estos estudios, se encuentra un descenso fisiológico en las primeras dos horas de vida, con normalización progresiva posterior. Comparando los resultados con el estudio de Srinivasan et al. de 1986, se encuentra el mismo perfil de glucemia (con descenso de hasta el 50% del valor inicial y recuperación posterior en las siguientes 6-12 horas), pero con cifras ligeramente más bajas respecto al estudio mencionado. Este hecho puede ser explicado por el tipo de pacientes incluidos, ya que en el estudio de Srinivasan sólo se incluyen RN con peso adecuado y a término y en nuestro estudio se incluyen RN prematuros tardíos y de cualquier peso.

Otro punto de interés es el hecho de comprobar que, tanto los pacientes hipoglucémicos que recibieron tratamiento como los que no, presentan una recuperación progresiva de las cifras de glucemia a partir de las cuatro horas de vida,



lo que apoya la capacidad de respuesta contrarreguladora del neonato. Ward en 2005 resume el proceso adaptativo como una combinación de activación hormonal y uso de sustratos energéticos alternativos. El estrés derivado del proceso del parto eleva los niveles de adrenalina, que estimula, junto con la disminución de la glucemia, la liberación de glucagón y hormona de crecimiento y limita el efecto de la insulina, que disminuye inicialmente y permanece en niveles bajos durante los primeros días de vida (39). Los receptores hormonales también se modifican en número y afinidad: el número de receptores de insulina disminuye, los de glucagón aumentan en número y mejoran su capacitación, lo que favorece la movilización de glucosa y sustratos alternativos (20). A nivel celular, se observa una activación de la gluconeogénesis y disminución del contenido hepático de glucógeno (25). La oxidación de la glucosa solo aporta el 70% de las necesidades energéticas del cerebro, por lo que la obtención de energía a través de otros sustratos energéticos es esencial, principalmente a través de los cuerpos cetónicos y el lactato (48), que el neonato obtiene activando la lipólisis y la proteólisis (34).

La diabetes gestacional es un factor clásico de riesgo de hipoglucemia neonatal, ya que la diabetes materna, sobre todo la poco controlada, da lugar a una hiperglucemia crónica intraútero que puede provocar hiperplasia de las células β , condicionando hiperinsulinismo. En aquellos neonatos en los que además existe macrosomía o son prematuros, el riesgo de presentar hipoglucemias es mayor (20). En nuestro estudio se ha encontrado diferencias estadísticamente significativas en el grupo de diabéticas gestacionales tipo A2 de mal control glucémico, respecto al resto de gestantes.

Hedderon et al. en 2006, describen el excesivo aumento de peso durante la gestación como posible factor de riesgo de hipoglucemia neonatal (263), siendo tres veces más probable la hipoglucemia en este grupo, de forma independiente a la macrosomía. En nuestro estudio también se encuentra dicha relación, con mayor porcentaje de hipoglucemia a las cuatro y ocho horas de vida, aunque no se puede descartar que no esté asociado esta circunstancia a otros factores asociados, ya que, en nuestro modelo multivariante, el exceso de peso pierde significación.



El tercer trimestre de la gestación es el periodo en el que el crecimiento fetal se completa y los depósitos de sustratos energéticos (principalmente glucógeno y grasa) se acumulan para su posterior uso durante el periodo neonatal inmediato. Por esta razón, entre otras, los neonatos prematuros presentan una mayor predisposición a padecer episodios de hipoglucemia, siendo esta relación inversa; es decir, a menor edad gestacional y menor peso, mayor es el riesgo de sufrir hipoglucemias tras el nacimiento (68). En consonancia con la información publicada, se encuentra que por cada semana que disminuye la edad gestacional, aumenta 1,3 veces la probabilidad de hipoglucemia, y en el estudio multivariante, se observa que este factor, por sí mismo, contribuye de manera independiente en los valores de glucemia postnatal.

En la literatura está ampliamente descrito que los pacientes CIR presentan un riesgo aumentado de morbilidad neonatal, que se ve incrementado si, además, el paciente es prematuro (85). La alteración más frecuentemente descrita en los neonatos CIR es la hipoglucemia, sobre todo durante los primeros días de vida, por disminución de los depósitos de glucógeno y de grasa, de la capacidad de oxidación de ácidos grasos libres y triglicéridos y de la respuesta contrarreguladora. También se ha descrito que los pacientes CIR prematuros tienen una curva glucémica diferente en respuesta a la ingesta y pueden presentar episodios de hiperglucemia. Así pues, un aspecto interesante es el impacto de la prematuridad y el retraso de crecimiento en el desarrollo del páncreas endocrino (10,74). En el estudio realizado se ha encontrado relación (264) entre menor peso al nacimiento e hipoglucemia a las 8 horas; el motivo de no encontrarse como factor de riesgo independiente puede deberse al hecho de no incluir a prematuros con menos de 34 semanas de EG, por lo que la muestra contiene, dentro del grupo de riesgo, al grupo menos vulnerable de prematuros PEG.

El nacimiento por cesárea se ha barajado como factor favorecedor de hipoglucemia, con resultados contradictorios: hay autores, como Diwakar en 2002, que no encuentran relación entre tipo de nacimiento e hipoglucemia (59). Otros, sin embargo, sí objetivan asociación entre nacimiento por cesárea e hipoglucemia (264) o añaden este tipo de nacimiento en los candidatos subsidiarios de despistaje de hipoglucemia por el estrés neonatal asociado a la etiología de la indicación de una cesárea urgente (265). En otras publicaciones esta relación no está clara (57). En



nuestro estudio el tipo de nacimiento con mayor porcentaje de hipoglucemia es la cesárea programada (41,7% de los nacidos de esta forma). De esta forma, los RN que nacieron por cesárea electiva mostraron 2,9 veces más probabilidad de presentar hipoglucemia. Quizá el principal mecanismo fisiopatológico implicado es la ausencia de elevación de las hormonas de estrés en contexto del trabajo de parto (adrenalina, cortisol), que son las iniciadoras de la respuesta contrarreguladora hormonal. En el presente estudio, la ausencia de contacto precoz piel con piel en quirófano puede ser otro mecanismo causal. Otros autores han indicado que las perfusiones intraoperatorias administradas a la madre pueden ser el origen del mayor porcentaje de hipoglucemia, aunque el trabajo prolongado de parto, en contexto de un nacimiento eutócico, también podría justificar una disminución de glucemia (51).

Se ha observado relación entre sexo masculino y mayor porcentaje de hipoglucemia a las cuatro horas de vida. Esta relación también es descrita por Rasmussen et al. en la revisión de la guía nacional danesa publicada en 2017 (197). Montassir et al. en 2009, observaron mayor proporción de varones en los pacientes con daño cerebral secundario a hipoglucemia, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas (266). En la literatura se describe la relación positiva entre sexo masculino y morbilidad neonatal, pero más dirigido al paciente gran prematuro, en el que se postula que el desarrollo de la maduración pulmonar y del control cardiocirculatorio, más precoz en los fetos del sexo femenino, puede conllevar menor morbimortalidad (267,268).

Al nacimiento, se encuentra relación entre menor valor de test de Apgar a los 5 y 10 minutos e hipoglucemia a las 4 horas de vida. En la misma línea, se encuentra relación entre descenso de los niveles de EB e hipoglucemia a las 8 horas; cada unidad que disminuye el valor de EB, aumenta 1,13 veces la probabilidad de encontrar hipoglucemia, siendo un factor que contribuye de manera independiente al resto de variables en el desarrollo de hipoglucemia. Ambas situaciones traducen una posible situación de asfixia/isquemia o estrés fetal, que condiciona la respuesta homeostática postnatal (34,114).



El contacto precoz “piel con piel” al nacimiento y a las dos horas de vida se muestran como factores protectores de hipoglucemia neonatal de forma independiente al resto de factores implicados en el estudio multivariante realizado. El contacto piel con piel se ha descrito como una medida no farmacológica muy eficaz, no solo en la homeostasis glucémica, sino también en la termorregulación y adaptación respiratoria, entre otros beneficios (250,269). En nuestro estudio se ha relacionado el contacto piel con piel con menor riesgo de hipoglucemia, y se muestra como factor protector independiente al resto de variables. Se observa que los neonatos que no estaban en brazos, posición de crianza biológica o en colecho presentan 2,2 veces más probabilidad de hipoglucemia.

La iluminación tenue se muestra como un factor protector independiente de hipoglucemia. La influencia de la iluminación en el bienestar neonatal ha sido ampliamente estudiada, pero los estudios están más dirigidos al paciente prematuro, de mayor fragilidad y susceptibilidad a factores ambientales adversos (270,271). Los resultados obtenidos apoyan el control estricto de los factores ambientales, no solo en la población neonatal de mayor riesgo (RNPT), sino también en el RN sano, ya que, aunque con mayor edad gestacional el riesgo de patología grave disminuye, disminuir la contaminación lumínica disminuye el estrés y beneficia el adecuado desarrollo de su respuesta homeostática.

La lactancia artificial se cuestionó en el pasado como un posible protector de hipoglucemia neonatal precoz (272), pero se comprobó posteriormente que el perfil glucémico de los RNT que recibían lactancia materna exclusiva era superior a los que fueron alimentados con fórmulas artificiales o, aunque se encontraron niveles inferiores de glucemia en las primeras 3 horas, la lactancia materna facilitaba la homeostasis glucémica a través del estímulo de la liberación de sustratos alternativos (34). Está descrito la dificultad de realizar metanálisis respecto este tema, ya que la comparación de estudios es de gran complejidad, al existir un cambio generacional en las políticas de lactancia materna exclusiva en las maternidades y el inicio de la alimentación, ya que actualmente se aboga por la nutrición enteral precoz y lactancia materna exclusiva y hace años, la administración de ciertas cantidades de leche artificial durante las



primeras horas de vida y retraso de la alimentación (o sustitución de leche por suero glucosado) era una práctica muy frecuente (125).

Pertierra en 2016 describe este fenómeno también en prematuros. Así, al valorar el perfil glucémico postprandial entre prematuros que tomaban LM y los que ingerían LA, se observó que, aunque la forma de la misma sea similar, con un incremento progresivo después de la toma y un descenso posterior, los pacientes que tomaban LM tenían en todo momento unos valores de glucosa superiores a los de aquellos que se alimentan mediante LA. Estudiando este hecho, se encontraron cifras de insulina basal mayores y menores cifras de 3-hidroxiacetato en los alimentados con LA (10). Otros autores han encontrado que en el RNT no existen diferencias en la insulinemia basal, pero sí una mayor respuesta a la alimentación en los niños alimentados mediante LA, con niveles plasmáticos superiores y respuestas más prolongadas (273).

La causa de estas diferencias no están claras, pero se podría argumentar que, en los pacientes alimentados mediante LA, el hecho de que las concentraciones de insulina sean superiores favorecería la entrada de glucosa al interior celular (disminuyendo la glucemia de estos pacientes) y también podría disminuir la producción de cuerpos cetónicos dado su papel inhibitorio de la cetogénesis. La alimentación con LA se ha relacionado con un riesgo de hipoglucemia 4,4 veces mayor. Esta circunstancia puede estar influenciada por el hecho de que en la muestra recogida se incluyeron, no solo los casos de LA por deseo expreso familiar, sino también LA por mala situación clínica materna (ingreso en UCI, etc), lo que puede relacionarse con otros factores asociados de hipoglucemia (menor succión, ausencia de contacto precoz, mayor estrés postnatal, etc).

Heck en 1986 y Ward en 2005 publican el perfil glucémico característico del RNT, en el que la glucemia cae rápidamente tras el nacimiento hasta alcanzar su concentración mínima entre la primera y la segunda hora de vida (47), estabilizándose a partir de las tres horas de vida, aunque no exista administración exógena de nutrientes (34), pero ya describen diferencias en los perfiles glucémicos de distintos centros (estudios de Srinivasan en 1986 y Cornblath en 1966), ya que unos fueron alimentados a las cuatro horas (51) y otros se mantuvieron en ayunas (274).



La lactancia materna tiene beneficios reconocidos en multitud de aspectos materno-filiales (275,276). A pesar de esto, en la mayoría de países del mundo, la tasa de lactancia materna está por debajo de las recomendaciones oficiales de la OMS. En aras de mejorar este porcentaje, se recomienda colocar a los RN en contacto directo con sus madres nada más nacer al menos una hora, y animar a la madre para que inicie el amamantamiento tan pronto como el RN esté preparado, ofreciendo ayuda si es necesario (existen escalas, como la LATCH, que valora signos de succión efectiva y de necesidad de apoyo a la LM) (277). Esta recomendación se fundamenta en el hecho de que, al nacer, el RN instintivamente busca activamente el pezón e inicia la succión más fácilmente durante este periodo, contribuyendo al establecimiento de la lactancia. El amamantamiento en la primera hora de vida está asociada con lactancias más prolongadas y reducción de la mortalidad infantil, especialmente en países en vías de desarrollo.

Los efectos positivos del amamantamiento en la salud del RN se atribuyen, no solo a la LM, sino también en el contacto entre madre e hijo. El calostro, acelera el desarrollo intestinal y, a través de diferentes sustancias (como probióticos), mejora el ambiente inmunológico del neonato, protegiéndole de la colonización intestinal por bacterias y otros microorganismos patógenos. El contacto precoz piel con piel entre madre y RN inmediatamente tras el nacimiento favorece la colonización del RN por microbiota materna, y facilita la regulación de la temperatura corporal, manteniendo un perfil glucémico estable y contribuye a la estabilidad cardiocirculatoria. La succión del pezón estimula la secreción de oxitocina, que induce la eyección de la leche y reduce el sangrado puerperal, acelerando la involución uterina, con los consecuentes beneficios para la madre. En los últimos 20 años, siguiendo las recomendaciones de la OMS, la precocidad en el inicio del amamantamiento ha sido un tema de interés para multitud de investigadores que trabajan en cuestiones relativas al mantenimiento de la lactancia y mejora en la nutrición del RN y el lactante (278,279).

La succión al pecho es el factor que se relaciona con menor porcentaje de hipoglucemia en las primeras ocho horas de vida ($p < 0,02$ en todos los puntos de análisis realizados). La succión es un factor protector independiente al resto de variables analizadas (tablas 39-41). Así, se observa que los que no succionaron a las



dos horas muestran 2,8 veces más probabilidad de hipoglucemia (tabla 41) y los que no lo hicieron a las cuatro horas, presentan 2,5 veces más probabilidad de hipoglucemia (tabla 40). Este es un factor de riesgo postnatal modificable y controlable, por lo que su consideración en el control del neonato en las primeras horas es de gran interés.

En la misma línea, otra circunstancia postnatal de interés es la existencia de patología aguda del recién nacido (280). Los RN que muestran alteraciones congénitas, endocrinas o situaciones que afectan al metabolismo oxidativo, como distrés respiratorio o sepsis (1), tienen mermada su capacidad adaptativa postnatal, por lo que muestran más riesgo de hipoglucemia. Se encuentra tres veces más probabilidad de hipoglucemia precoz en los RN que presentan patología. En el estudio multivariante, este hecho pierde significación, por lo que la ausencia de succión, estrés ambiental (iluminación intensa, ausencia de contacto piel con piel) o aumento del gasto metabólico pueden estar involucradas.

La gemelaridad se relaciona con 13,7 veces más probabilidad de hipoglucemia respecto a los nacimientos únicos, y este factor se relaciona de forma independiente al resto de variables estudiadas (tabla 39). Está descrito la relación entre gemelaridad y mayor morbilidad neonatal, incluida la hipoglucemia precoz. Fumagalli en 2015 estudia esta relación, encontrando que los embarazos gemelares conducen a una mayor morbilidad, pero explica que en la regresión logística realizada, parece ser la prematuridad el factor principal asociado, seguido del bajo peso y las gestaciones monocoriales, aunque el peso discordante también puede ser un indicador de mala evolución neonatal (281).

En los distintos modelos de regresión logística realizados, la succión se muestra como factor protector. De esta forma, el modelo en el que se incluye la gemelaridad, tipo de nacimiento y succión al pecho, presenta una alta especificidad (96,6%) con una sensibilidad del 31,1%. Si se incluyen más variables ambientales, como es el tipo de iluminación y la situación del RN tras el nacimiento, aumenta la sensibilidad hasta el 35,5%, manteniendo una alta especificidad (95,9%), lo que apoya la importancia de los



factores modificables postnatales en el control y prevención de la hipoglucemia neonatal (tabla 66).

Tabla 66: Ejemplos de factores modificables y no modificables de hipoglucemia neonatal.

	Factores no modificables	Factores modificables
Prenatales	Patología fetal genética/congénita	Sobrepeso/Obesidad
	Tratamientos maternos (betabloqueantes, etc)	Malnutrición materna
	Diabetes gestacional	Mal control de la diabetes gestacional
	Enfermedades crónicas maternas	Consumo drogas (tabaco, alcohol, etc.)
	Gemelaridad	Infecciones prenatales
	Paridad/periodo intergenésico corto	
Postnatales	Género	Contacto precoz "piel con piel"
	Prematuridad	Succión al pecho
	Pequeño para la edad gestacional	Contacto próximo e ininterrumpido con madre
	Patología aguda neonatal	Ambiente lumínico y sonoro adecuado.

Los distintos modelos diseñados alcanzan un valor máximo de R² de Nagelkerke de 0,189 (las variables introducidas en el modelo permiten explicar solo el 18,9% de la variabilidad de la hipoglucemia), por lo que existen otros factores predisponentes o influyentes candidatos de ser investigados, sobre todo en rangos de glucemia entre 36 y 45 mg/dL.

2.2 Evaluación de los factores asociados a hipoglucemia moderada-grave:

La existencia de hipoglucemia recurrente, prolongada y grave se ha correlacionado sin lugar a dudas con desarrollo neurológico adverso (282) y daño del sistema nervioso central (283). Sin embargo, existe gran incertidumbre sobre los posibles efectos dañinos de la hipoglucemia moderada y/o asintomática en el neurodesarrollo de los RN de bajo peso o prematuros. Así, podemos encontrar estudios, como el de Lucas en 1988, que sugiere que pueden existir como mínimo efectos deletéreos transitorios (284), mientras otras investigaciones, como la de Tin en 2012, que concluyen lo contrario (285).

En el estudio de los pacientes que presentaron glucemias entre 18-35 mg/dL, se observa que los factores antenatales con relación estadísticamente significativa son, de nuevo, la prematuridad (3,7 veces más riesgo de HMG) y la diabetes gestacional A2 de mal control o diabetes pregestacional (el 50% de estos RN presentaron HMG). Durante el nacimiento, los factores asociados encontrados son el nacimiento por



cesárea programada (15,4% de estos RN presentaron HMG) y la presencia de líquido amniótico meconial. Al nacimiento, los niveles de glucosa y EB, junto con la realización de contacto precoz, influyen en el desarrollo de HMG a las dos horas de vida. Postnatalmente, el contacto estrecho materno-filial en las primeras horas y la succión al pecho frecuente se observan como medidas protectoras de HMG. Los factores ambientales también son de interés en el estudio de la HMG, ya que se ha observado que la iluminación intensa se asocia con mayor probabilidad de encontrar HMG. Se encuentran valores de cetonemia mayores en los pacientes con HMG a las cuatro horas de vida.

Al realizar el estudio multivariante, para discernir qué variables tienen una influencia independiente para el desarrollo de HMG, se observa que, a las dos horas de vida, el factor prenatal que contribuye de manera independiente es la aparición de líquido amniótico meconial durante el trabajo de parto (3,9 veces más riesgo de HMG). A nivel postnatal, son los valores de glucemia al nacimiento (3% menos de riesgo de HMG por cada mg/dL que aumenta la cifra de glucemia) y la posición del RN (los RN que no están en posición de crianza biológica o en colecho tienen 3,7 veces más probabilidad de HMG). A las cuatro horas de vida, es la succión en los 30 minutos previos (9,4 veces más probabilidad de HMG si no lactaron) y la administración de leche artificial (3,7 veces más probabilidad de HMG en los que ingirieron LA exclusiva) los factores asociados de forma independiente al desarrollo de HMG. Los modelos de regresión logística realizados (tablas 43-48) llegan a clasificar correctamente más del 95% de los casos, aunque las variables independientes permiten explicar menos del 30% de la variabilidad de la HMG. La especificidad de los modelos es muy alta, llegando hasta el 100%, lo que acentúa la importancia de los factores postnatales en la homeostasis glucémica.

2.3 Evaluación de los factores asociados a hipoglucemia grave (<18 mg/dL):

La glucosa es esencial para el metabolismo y desarrollo cerebral, por lo que, la hipoglucemia neonatal, sobre todo asociada a otros factores acompañantes, y de forma prolongada, causa daño en el SNC. Las secuelas neurológicas de la encefalopatía por HG incluyen, no solo al cortex cerebral, sino también a la sustancia blanca subcortical,



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

especialmente en la región posterior (286). La hipoglucemia aislada por sí misma puede producir daño neurológico en el RN con hipoglucemia persistente, como es el caso de los pacientes con hiperinsulinismo (111). Como se ha comentado previamente, los pacientes con hipoglucemia, generalmente tienen otros factores de riesgo de daño cerebral acompañantes; por este motivo es difícil conocer qué porcentaje de daño es debido a la hipoglucemia y cuánto por dichos factores acompañantes.

Es conocido que la hipoglucemia agrava el daño neuronal producido por la encefalopatía hipóxico-isquémica (108,283). La resistencia del tejido neuronal neonatal al daño por la hipoglucemia es una combinación del flujo cerebral suficiente que permita una captación celular de glucosa, un uso adecuado de los sustratos alternativos (como cuerpos cetónicos, lactato y piruvato) y la preservación de ATP para uso cerebral. Este hecho hace que la hipoxemia, los RN PEG, prematuros, la hiperinsulinemia, o la patología aguda, como enterocolitis necrotizante o la hiperbilirrubinemia patológica, pueden favorecer el daño neuronal en una situación de hipoglucemia, aunque fundamentalmente, el único factor asociado de forma independiente es la duración del episodio de HG (286). Dos estudios relacionan la duración de la hipoglucemia y su repercusión neurológica. Lucas et al. relacionan la duración de hipoglucemia moderada en tres días o más con alteraciones en el desarrollo cognitivo y motor (284); Duvanel et al. relacionan la hipoglucemia recurrente en RNPT PEG con menor diámetro cerebral y retraso psicomotor (219).

Como resultado del daño cerebral causado por la hipoglucemia, se pueden desencadenar crisis convulsivas. Durante las crisis, las demandas energéticas y el consumo de glucosa a nivel cerebral aumentan, lo que, unido a la situación de hipoglucemia existente, hace que los depósitos de glucosa se agoten completamente y aparezca el daño cerebral. La frecuencia de epilepsia (con crisis focales o generalizadas) tras haber sufrido crisis convulsivas sintomáticas por HG es mayor al 50% de los casos (287). Las crisis suelen aparecer tras 12 horas de evolución de un cuadro de HG, persistente o recurrente, aunque dichas crisis pueden comenzar mucho antes o después (286). Así, se describe la relación directa entre las convulsiones hipoglucémicas con la duración de dicha hipoglucemia y con la aparición de afectación



neurológica, considerándose un factor pronóstico adverso en el seguimiento de los pacientes hipoglucémicos (240,288).

La encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) es un complejo proceso por el cual, tras un evento isquémico (generalmente intraparto, aunque los orígenes son múltiples), el metabolismo neonatal se altera, prolongándose un metabolismo anaerobio (evidenciado por el descenso de pH y aumento de lactato), que a parte de ser mucho menos rentable energéticamente, depleccionando las reservas de glucosa, aumenta el riesgo de hipoglucemia en estos pacientes (114). Además, los pacientes con EHI presentan un aumento de la utilización periférica de glucosa, que puede ser agravada por un hiperinsulinismo transitorio y menor capacidad de generar precursores gluconeogénicos, al que se añade la menor capacidad gluconeogénica del hígado debido al proceso isquémico sufrido. En la fase de reperfusión, los radicales libres de oxígeno, pueden empeorar el daño tisular y mantener un baja baja producción de ATP, lo que perjudica la recuperación de la homeostasis de la glucosa (114,289). La presencia concomitante de EHI e hipoglucemia multiplica el riesgo de lesión cerebral y morbimortalidad neonatal (286).

Para evaluar el riesgo de sufrimiento isquémico al nacimiento, se han valorado distintos aspectos: Apgar bajo a partir de los 5 minutos (286), pH al nacimiento $<7,1$, EB ≤ 10 mmol/L (123), entre otros. En el caso de la EHI, los criterios gasométricos de afectación perinatal se definen por un pH de cordón (o pH en la primera hora de vida en ausencia de pH de arteria de cordón umbilical) $\leq 7,0$ o un déficit de bases ≥ 16 . En la presente investigación, el posible sufrimiento fetal intraparto se valoró mediante los valores del test de Apgar, cifras de pH, EB y lactato al nacimiento. Se encuentran diferencias en los valores del test de Apgar a los 10 minutos (más bajos en el grupo que presenta HG). La menor puntuación en el test de Apgar es un factor de riesgo conocido, sobre todo a partir de los cinco minutos. Las cifras de EB, como marcador de hipoglucemia, han sido valoradas en varios estudios, como el de Mitchell en 2020 (236) o el de Durrani en 2019 (290), aunque los resultados no son estadísticamente significativos. En el presente estudio se encuentran mayores cifras de EB en los pacientes con HG, lo que puede indicar que las cifras de EB más fuertemente negativas (también llamado déficit de bases) traduce una mayor fuente de lactato y cuerpos



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

cetónicos para su uso como sustrato energético alternativo, por lo que justifica el valor menos negativo encontrado en los pacientes con HG.

Los RNPT, que no han experimentado el acúmulo de glucógeno en el último trimestre de gestación, y los RN CIR, que no han recibido sustratos adecuados para la glucogenogénesis, son un grupo de riesgo de hipoglucemia, al que se pueden sumar patología asociada a la etiología del retraso de crecimiento intrauterino o la prematuridad, como es el caso de infecciones TORCH (291). Los RN con distrés respiratorio tienen unos depósitos de glucógeno adecuados, pero la mayor demanda metabólica hace que no puedan ser suficientes, hecho que se agrava si estos pacientes han sufrido un periodo de hipoxemia, lo que asocia un rápido consumo de glucosa por el metabolismo anaerobio (286). En el estudio realizado, no se encuentran diferencias en la aparición de HG entre prematuros tardíos y a término, lo que indica que los recursos homeostáticos a partir de las 34 semanas de EG son suficientes, al menos, para evitar la HG, no así valores moderadamente bajos de glucemia. En el caso de los RN con bajo peso (<p3), no se han encontrado diferencias significativas en la aparición de HG ni de hipoglucemia en general, por lo que, según los datos obtenidos, otros factores acompañantes podrían estar involucrados en su mayor vulnerabilidad para la hipoglucemia (peor succión, más frecuencia de patología aguda, menor contacto precoz, etc).

Blank en 2018, publica un estudio de cohortes cuyos resultados indican que el factor más frecuentemente implicado en la hipoglucemia neonatal es el antecedente materno de diabetes gestacional, y encuentra que la concurrencia con otros factores (prematuridad, bajo peso, etc) aumenta la probabilidad de hipoglucemia (292), hecho que no fue encontrado en el estudio de Harris en 2012 (127). Esta circunstancia puede ser explicada por el menor tamaño muestral de este último. Blank también sugiere que el tiempo de control glucémico en la población de riesgo no debería ser mayor a las 12 horas de vida en la mayoría de los casos, ya que, a partir de entonces, se estabilizan los niveles glucémicos, por lo que continuar este control produce molestias al paciente sin beneficio clínico y aumento del gasto sanitario. En el presente estudio, los factores prenatales con relación estadísticamente significativa fueron la diabetes gestacional A2 de mal control glucémico, ya que son estos RN los que han sufrido de una situación de



hiperinsulinismo más intenso y la talla materna, aunque no parece que este hecho sea determinante en la aparición de hipoglucemia, ya que tampoco se ha encontrado dicha relación en otros estudios en los que esta variable ha sido valorada asociada a diabetes gestacional (293). El tipo de parto más involucrado en la aparición de HG es, de nuevo, la cesárea programada, con 21 veces más probabilidad de HG respecto el resto de tipo de nacimientos.

A nivel postnatal, se encuentra que los RN que sufrieron HG, presentan menos contacto precoz al nacimiento como a las dos horas de vida, menor succión al pecho y se objetiva menor temperatura corporal en los primeros minutos de vida.

A nivel mundial, tres millones de neonatos fallecen al año, y esta mortalidad es seis veces mayor en países en vías de desarrollo. Aunque la hipotermia moderada se utiliza como arma terapéutica en la EHI, la hipotermia descontrolada aumenta la mortalidad neonatal. Se ha demostrado que cada grado centígrado que disminuye la temperatura axilar, aumenta un 80% la mortalidad neonatal. El mayor riesgo de hipotermia es en los primeros minutos de vida, debido a la gran diferencia de temperatura entre el útero y el ambiente postnatal. La incidencia de hipotermia a nivel hospitalario puede llegar hasta el 85%, incluso al 92% en partos en domicilio, lo que indica la gran importancia de la prevención de hipotermia. El RN pierde calor por cuatro mecanismos: conducción, convección, radiación y evaporación, por lo que las actuaciones necesarias para el control de temperatura implican varios frentes: control de la temperatura en el paritorio, contacto precoz piel con piel o método canguro (294,295), uso del calor radiante si es necesario o incluso bolsas de polietileno. El personal que vaya a ayudar a la colocación del RN piel con piel, debe precalentar sus manos antes de la colocación de los guantes; si se debe efectuar una intervención en el RN, debe realizarse en una cuna con calor radiante (295). El objetivo de estas medidas es que la temperatura del RN sin sospecha de EHI tenga una temperatura no inferior a 36,5°C. Las recomendaciones actuales incluyen la colocación inmediata del RN piel con piel, secar de forma cuidadosa al recién nacido sobre su madre, colocación de gorro y cubrir al neonato con paños precalentados, animando al inicio del amamantamiento en cuanto sea posible (296). Aunque se han descrito varias estrategias para mantener la normotermia en los primeros minutos de vida, como la revisión sistemática publicada en 2016 por Oatley



et al. en la que se mostraba la utilidad de las bolsas o recubrimientos de polietileno en la prevención de hipotermia tanto en RNPT como en RNT (297), la medida con mayor impacto y más recomendable es la realización de piel con piel de forma inmediata tras el nacimiento (250,295). El presente estudio apoya los datos encontrados en la literatura consultada, observando que los RN que no realizan piel con piel y/o los que presentan menor temperatura corporal, tienen mayor probabilidad de sufrir hipoglucemia grave.

Valorando los posibles factores ambientales, los neonatos que sufren HG, están sometidos a mayor intensidad lumínica previa y a mayor ruido ambiental posteriormente. De nuevo se evidencia el poder de la intensidad lumínica en el estrés neonatal, y se puede explicar el hallazgo de mayor ruido ambiental tras el episodio de HG por las maniobras diagnósticas y terapéuticas necesarias para el adecuado control de dicha HG (canalización de vía IV, ingreso hospitalario, perfusión de glucosa IV, etc).

En la evaluación clínica de los pacientes que sufren HG, se muestran sintomáticos en mayor proporción que los que no tuvieron hipoglucemia o los que la presentaron de forma leve o moderada ($p < 0,001$), hecho que concuerda con la literatura publicada, en la que se relacionan las menores cifras de hipoglucemia con la aparición de síntomas (99,238).

La predicción y control de factores de riesgo de aparición de HG es de gran importancia clínica, por su implicación terapéutica y pronóstica, por lo que se realizó un especial esfuerzo en la realización de varios modelos de regresión logística multivariante en búsqueda del modelo predictivo más válido en nuestro medio.

En el primer modelo, se combinan factores pre y postnatales, encontrando que la unión del antecedente de ser hijo de madre con DG A2 de mal control, junto con en nacimiento por cesárea programada, baja temperatura corporal y ambiente lumínico intenso, presenta un R^2 de Nagelkerke alto, de 0,609 (es decir, las variables independientes permiten explicar el 60,9% de la variabilidad de la variable), con una especificidad de 99,5% y sensibilidad del 40%. Este modelo clasifica correctamente al 98,1% de los casos. En el segundo modelo solo se tienen en cuenta factores postnatales, encontrándose que la unión de iluminación intensa, menor temperatura



corporal y cifras mayores de EB presentan un R^2 de Nagelkerke alto, de 0,645 (es decir, las variables independientes permiten explicar el 64,5% de la variabilidad de la variable), con una especificidad de 99,5% y sensibilidad del 40%. Este modelo clasifica correctamente al 98% de los casos, lo que apoya la hipótesis que los factores postnatales y ambientales, en el RN de más de 33 semanas, tienen mucho más peso que los factores prenatales en el desarrollo de hipoglucemia precoz. Todas las variables recogidas en los modelos son de fácil detección y los modelos creados son sencillos, explicativos y con muy alta especificidad, lo que permite una fácil clasificación de los neonatos que no son subsidiarios a presentar hipoglucemia grave, lo que evita controles (que en ocasiones son muy repetidos) de glucemia y molestias innecesarias al paciente, con un ahorro económico acompañante.

3. ESTUDIO DE CETONEMIA CAPILAR

El metabolismo lipídico juega un papel de gran importancia en la homeostasis glucémica del RN, ya que la respuesta endocrina al proceso del nacimiento, incluye cambios metabólicos para la génesis de cuerpos cetónicos y lactato, que servirán como fuente de energía alternativa, siendo especialmente importantes en el mantenimiento del metabolismo cerebral (45). La concentración de cuerpos cetónicos es baja en las primeras ocho horas de vida, traduciendo una cetogénesis hepática limitada en las primeras horas (63), pero a partir de las 12 horas de vida, los RNT muestran una tasa alta de recambio de cuerpos cetónicos, con un máximo en el segundo y tercer día, cubriendo el 25% de la energía basal que necesita durante los primeros días de vida.

Durante la primera semana de vida, en la literatura se describen valores superiores de cuerpos cetónicos en los RN alimentados con LM (10,53,64). Posteriormente, algunos autores no encuentran diferencias (53), pero otros (64), siguen encontrando unos niveles superiores de acetoacetato y β -hidroxibutirato en los RN que reciben lactancia materna, a pesar de que ambos grupos de RN ya presentan glucemias similares. El hecho de que los pacientes alimentados mediante LM presenten una mayor cetonemia podría ser secundario a la presencia de sustancias en la LM que no están presentes de igual manera en la LA. Hawdon et al. explican la existencia de lipasa en la LM como causa de un aumento de la cetogénesis a través de la liberación de



ácidos grasos libres al hígado (10,53), mientras que de Rooy et al. sugiere una mayor biodisponibilidad de la carnitina como posible explicación (60). Así pues, se podría argumentar que, en los neonatos alimentados mediante LA, el hecho de que las concentraciones de insulina sean superiores favorecería la entrada de glucosa al interior celular (disminuyendo la glucemia de estos pacientes) y también podría disminuir la producción de cuerpos cetónicos, dado su papel inhibitorio de la cetogénesis (10).

En el presente estudio, se encuentra que los valores de cetonemia en las primeras cuatro horas de vida son bajas, con ascenso progresivo en las cuatro horas siguientes. En los RN hipoglucémicos, se ven valores inferiores a las cuatro horas de vida, pero con un ascenso posterior, encontrando niveles más altos que en el grupo de no hipoglucémicos, lo que traduce la capacidad homeostática del RN de activar la producción de sustratos alternativos.

Se ha descrito la menor capacidad de compensación metabólica en el RNPT. En el presente estudio se corrobora esta afirmación, observándose que los prematuros tienen cifras muy dispares en las primeras 2 horas, siendo más bajas que en los RNT posteriormente, aunque el perfil de respuesta en el RN prematuro tardío es similar al RNT. En el caso de los RNT, pero con peso o longitud menor a p10, se encuentran cifras mayores de cetonemia capilar a las 8 horas respecto a los de peso y altura mayor. Quizá el hecho de que estos neonatos tengan más riesgo de hipoglucemia en las primeras horas, hace que se desencadene de forma más intensa la producción de sustratos alternativos posteriormente, por lo que a las 8 horas alcanzan unas cifras que llegan a superar a los RNT con peso adecuado.

En la valoración de los factores asociados a una mayor cetogénesis en el RN, a nivel prenatal, se observa que los hijos de las madres que sufren patología preconcepcional o durante la gestación, presentan cifras de cuerpos cetónicos mayores, que puede explicarse por la repercusión de dichas afecciones en el desarrollo fetal, como puede ser menor peso o edad gestacional. Esta circunstancia también se observa en las madres con mayor aumento ponderal durante el embarazo, quizá en estas gestantes, el hiperinsulinismo relativo es el factor influyente principal.



Curiosamente, lo hijos de madres con estudios superiores presentan mayor cifra de cetonemia, lo que no tiene una clara significación.

Durante el nacimiento, se observa que los hijos de gestantes portadoras de *S. agalactiae* presentan menor cifra de cetonemia, al igual que los RN con tiempos de amniorraxis más cortos. Esto puede traducir un menor consumo de glucosa durante el proceso de nacimiento (al presentar periodos de dilatación más cortos), por lo que no necesitan activar de manera tan intensa la producción de sustratos alternativos.

Los RN cuyas madres recibieron anestesia epidural presentaron cifras superiores de cetonemia. Esto puede ser explicado por el menor estrés materno asociado, lo que traduce menores cifras de adrenalina circulante, que como se ha comentado previamente, tiene efecto lipolítico y cetogénico. La hipertermia materna durante el parto, como estado hipermetabólico, consume glucosa, y este hecho puede ser el implicado en la mayor concentración de cuerpos cetónicos encontrados en los hijos de madres con mayor temperatura durante el parto.

Valorando los niveles analíticos recogidos al nacimiento, se encuentra que las cifras de ácido láctico y de glucosa se relacionan directamente con la cetonemia capilar a las dos y cuatro horas de vida. En el caso del lactato, dicha relación es previsible, al ser un sustrato necesario para la cetogénesis. En el caso de la glucosa, aunque pudiera parecer un dato contradictorio (ya que los cuerpos cetónicos son sustratos energéticos en el caso de hipoglucemia) quizá este hecho evidencia al neonato con mejor situación homeostática inicial, lo que hará que, a pesar de la posible existencia de un descenso de glucosa en las dos primeras horas de vida, pueda responder a dicha situación de forma más rápida y eficaz. Los valores menores de EB traducen la existencia de mayor cantidad de ácidos no volátiles y otros compuestos, que pueden usarse para la génesis de sustratos energéticos alternativos, lo que explicaría la relación con una mayor cetonemia a las dos, cuatro y ocho horas de vida.

Otro punto de interés es la implicación de factores postnatales en la cetogénesis neonatal. En esta línea, se encuentra que los RN que han realizado piel con piel al nacimiento, han permanecido en contacto directo con su madre a las dos horas de vida (piel con piel, brazos, colecho) y en un ambiente con iluminación tenue, presentan



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

valores menores de cetonemia, lo que podría apoyar que, un entorno que genera menos estrés hace que el consumo de glucosa sea menor y no sea necesaria la utilización de sustratos alternativos. En el caso contrario, se encuentran los RN que sufren patología aguda (distrés respiratorio, sepsis, etc.); presentan cifras más altas de cetonemia capilar a las cuatro horas, mostrando que dicha situación de estrés consume glucosa e impone un esfuerzo metabólico adicional para la cetogénesis intensa, en un intento de mantener la homeostasis energética.

En el estudio multivariante, destacan como factores implicados en los niveles de cetonemia durante las primeras horas de forma independiente al resto: anestesia epidural, temperatura materna durante el parto, cifras de ácido láctico al nacimiento, peso o altura del RN y presencia de patología aguda en el neonato. Estos hallazgos indican que la cetogénesis está influenciada de forma directa por un gran abanico de circunstancias materno-fetales, algunas de ellas potencialmente controlables (como la temperatura materna o iluminación tenue postnatal) para un mejor control metabólico del recién nacido. Este es un punto de interés, ya que, como en el caso de la hipoglucemia, destacan los factores ambientales postnatales como pilares homeostáticos del neonato.

Conociendo el hecho de que en las primeras horas de vida los niveles de cetonemia son bajos, los datos encontrados permiten afirmar que, en el caso de valores de hipoglucemia entre 36-45 mg/dL, el perfil de respuesta cetogénica entre los pacientes hipoglucémicos y el resto de RN es muy similar; sin embargo, cuando la glucemia baja a niveles inferiores (18-35 mg/dL), en las primeras cuatro horas de vida ya existe una respuesta contrarreguladora cetogénica reseñable, encontrándose diferencias estadísticamente significativas a las cuatro y ocho horas de vida. En la valoración de los niveles de cetonemia como predictores de hipoglucemia neonatal precoz, no se ha podido encontrar un valor de referencia a partir del cual se demuestre mayor riesgo de hipoglucemia en las horas posteriores; en cambio sí se postula, que en el paciente hipoglucémico con cifras de glucemia moderadas (18-35 mg/dL) y valores de cetonemia capilar mayores, éstas son predictoras de buena evolución glucémica. En el caso de la hipoglucemia grave (<18 mg/dL), al tener una muestra de escaso tamaño, no se pueden establecer conclusiones.



IV. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Como ya se ha mencionado, esta investigación se dividió en tres estudios, observándose ciertas limitaciones en cada una de ellas.

En el cuestionario sobre glucómetros portátiles se encontraron fundamentalmente dos limitaciones. Por un lado, la muestra recogida fue de escaso tamaño (aunque se comprobó que era representativa de la población nacional). Por otro lado, se confió en la notificación voluntaria de los participantes, lo que pudo conllevar algún error en la identificación del modelo. Para intentar evitarlo, la encuesta aportaba una imagen en primer plano de cada modelo especificando su nombre compuesto para evitar esta circunstancia. Ninguno de los participantes expresó dificultad en el reconocimiento del modelo utilizado.

En la evaluación del actual protocolo de hipoglucemia neonatal, la principal limitación encontrada es el tamaño muestral reducido, que favorece el no encontrar resultados estadísticamente significativos en el cálculo del riesgo relativo y por lo tanto, establecer relaciones causales entre las variables recogidas; ahora bien, permite plantear hipótesis al respecto que son la base para el planteamiento de nuevos estudios.

En el estudio de los posibles factores de riesgo de hipoglucemia neonatal, como en otros observacionales de tipo longitudinal, se fundamentan en los posibles sesgos, que se intentaron minimizar en la mayor medida posible. Para disminuir los sesgos de medición y registro de las variables, sobre todo las antropométricas y la evaluación de los factores ambientales (variabilidad intra e interobservador) se realizaron previamente talleres prácticos de entrenamiento técnico destinados al personal participante en el estudio. Por último, se utilizó una base de datos con una gran cantidad de variables y registros, lo que enriquece el estudio, pero aumenta las probabilidades de sesgo, por lo que en la fase de análisis se han eludido los factores de confusión encontrados y eliminado variables no significativas.



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

En línea con lo mencionado en el apartado de Material y Métodos, en el diseño del estudio se valoró la realización de un control analítico en sangre venosa tras cada determinación capilar, que hubiera aportado información de utilidad sobre la variabilidad de las cifras entre los dispositivos portátiles y el laboratorio central, pero esta medida hubiera aumentado el estrés al paciente, por lo que se decidió evitar este procedimiento y tener esta circunstancia en cuenta para el desarrollo del nuevo protocolo de actuación, teniendo en cuenta que las cifras venosas de glucemia pudieran ser ligeramente diferentes.

ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



V. UTILIDAD DE LOS RESULTADOS. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Con los resultados del cuestionario sobre glucómetros portátiles, se ha publicado el primer artículo que pretende dar a conocer el papel actual de la glucometría portátil en los recién nacidos y el modelo de glucómetro más utilizado en las Unidades de Neonatología españolas. En él, se evidencia la amplia variabilidad en la práctica clínica en el protocolo de despistaje de hipoglucemia neonatal, siendo llamativo el porcentaje de centros que continúan realizando despistaje de hipoglucemia a todos los recién nacidos, lo que puede provocar molestias innecesarias al paciente y aumento del gasto sanitario. Consensuar procedimientos y acotar la población neonatal de mayor riesgo es de gran importancia, para disminuir la variabilidad en la práctica clínica y mejorar la asistencia neonatal.

En la evaluación del actual protocolo de despistaje de hipoglucemia neonatal del Hospital Obispo Polanco, se ha realizado un estudio pormenorizado de las características de la población atendida en este centro, encontrándose varias líneas de mejora. Este estudio ha sido el punto de partida para la creación del nuevo protocolo de despistaje y manejo de hipoglucemia neonatal, que será publicado próximamente en la Intranet del Sector Sanitario de Teruel.

Por último, fruto del estudio de posibles factores de riesgo de hipoglucemia, se han acotado los factores prenatales que tienen más impacto en el desarrollo de hipoglucemia y se ha evidenciado la importancia de los factores postnatales y ambientales en el desarrollo de hipoglucemia neonatal precoz. Aunque no se ha podido correlacionar los valores de cetonemia con el desarrollo de hipoglucemia, se ha realizado una descripción del perfil encontrado en las primeras horas y factores relacionados. El perfil de cetonemia en los primeros días, la implicación de la frecuencia de la ingesta y tipo de alimentación en la cetogénesis y su relación con la protección neurológica ante una hipoglucemia grave pueden ser objeto de futuras investigaciones.

En el estudio de la hipoglucemia neonatal, siguen existiendo muchas líneas de investigación a desarrollar (297):



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

Sigue existiendo controversia en el nivel de glucemia a partir del cual es necesario intervenir. Así se encuentran recomendaciones, como la Sociedad Americana de Endocrinología Pediátrica, que recomienda aumentar la cifra de intervención de 50 a 60 mg/dL (297), hasta grupos que opinan que en RNT con succión adecuada, serían tolerables cifras de hasta 25 mg/dL (93).

Otro punto a investigar es el momento adecuado para realizar el control glucémico. Actualmente, no existe evidencia que las cifras de glucosa venosa sean menores antes de una toma (297), aunque en la mayoría de las guías consultadas, es el momento en el que se recomienda el análisis (133).

La leche de fórmula es el tratamiento más utilizado para la hipoglucemia neonatal. Su contenido de carbohidratos es significativamente más alto que el de la leche materna, y este producto es relativamente barato y fácil de administrar. Sin embargo, la alimentación con fórmula artificial interrumpe el establecimiento y la duración de la lactancia, altera el microbioma neonatal y aumenta el riesgo de infecciones e incluso de procesos alérgicos. La opinión de expertos apoya esta práctica (aunque con poca evidencia científica) porque consideran que estas desventajas compensan a las desventajas de la admisión a una unidad neonatal y el tratamiento con glucosa intravenosa (297).

Dentro de la misma línea, el manejo del tratamiento con glucosa IV también genera controversia, ya que se observa que en los pacientes que reciben un bolo intravenoso de 200 mg/kg de glucosa seguido de una infusión continua de 4-8 mg/kg/min, la magnitud en la variación de la respuesta al tratamiento es variable, por unos mecanismos no totalmente aclarados. Aunque el objetivo principal del tratamiento es la restauración rápida de las concentraciones de glucosa en sangre, recientemente se ha valorado que, un rápido aumento de la concentración de glucosa en sangre después de una hipoglucemia, en las primeras 12 horas después del nacimiento, se asocia con un peor resultado neurológico a los 2 años (240), por lo que es una interesante rama de investigación a desarrollar.

No hay duda de que la hipoglucemia grave y persistente puede provocar lesiones neurológicas permanentes, pero la repercusión de la hipoglucemia muy precoz,



moderada o asintomática, sigue siendo controvertida. Sin embargo, la escasez de estudios prospectivos de alta calidad que tengan el poder estadístico adecuado, involucren una evaluación detallada de la glucemia y la función neurocognitiva posterior, y tengan controles apropiados y ajustes adecuados para los factores de confusión hace que actualmente todavía no se puedan tener conclusiones firmes.

Como resumen, se puede afirmar que el futuro próximo en la investigación de la hipoglucemia neonatal pasa por el desarrollo de estudios longitudinales y cuidadosamente aleatorizados (297). Con este modelo se pueden plantear investigaciones que describan el rango normal de cambios en la glucemia en los RN amamantados en las condiciones reales en las plantas de Maternidad. La monitorización continua de la glucosa puede ser una herramienta útil en próximos estudios para garantizar que se detecten las hipoglucemias puntuales y para ayudar a desarrollar estrategias de detección en los momentos de mayor susceptibilidad, incluido el paciente gran prematuro. Se necesita determinar la repercusión neurológica de la hipoglucemia moderada o asintomática. Dichos estudios deben tener el poder estadístico adecuado e incluir un seguimiento al menos hasta la edad escolar para detectar efectos clínicamente significativos sobre el aprendizaje y la conducta. También se requieren ensayos aleatorizados para evaluar los efectos de diferentes estrategias de tratamiento, y en particular, la velocidad y rapidez en el aumento de los niveles de glucosa en sangre después de una hipoglucemia con el desarrollo neurológico posterior del neonato.



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



CONCLUSIONES



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



1. En la actualidad, no existe un consenso en el grupo de pacientes subsidiarios a despistaje de hipoglucemia, momento ideal de realización, ni cuál es el tratamiento más adecuado. Las recomendaciones actuales desaconsejan el despistaje universal de hipoglucemia en el recién nacido sano, pero este despistaje sí se considera necesario en el neonato sintomático o el recién nacido asintomático que pertenezca a un grupo de riesgo.
2. Los glucómetros portátiles siguen siendo el dispositivo más utilizado en el despistaje de hipoglucemia neonatal, aunque existen centros que lo continúan realizando a todos los recién nacidos de forma protocolizada, lo que puede provocar molestias innecesarias al paciente y aumento del gasto sanitario.
3. La valoración del actual protocolo de despistaje de hipoglucemia neonatal no permite concluir que una mayoría de pacientes con riesgo de hipoglucemia sean detectados adecuadamente, pudiendo incurrir en errores diagnósticos, por lo que se propone su modificación.
4. No se encuentran factores preconceptionales con implicación directa en la génesis de hipoglucemia neonatal. La gemelaridad y la diabetes gestacional insulino dependiente de mal control clínico se relacionan con hipoglucemia leve y moderada-grave. El tipo de nacimiento con mayor riesgo de hipoglucemia, incluida la grave, es la cesárea programada. Se encuentra relación entre la presencia de líquido amniótico meconial y mayor probabilidad de hipoglucemia moderada-grave.
5. Existe relación directa entre cifras bajas de glucemia al nacimiento y desarrollo de hipoglucemia moderada-grave. Los niveles más bajos de exceso de bases se relacionan con mayor probabilidad de hipoglucemia en general, pero en el caso de la hipoglucemia grave, son los neonatos que presentan valores de exceso de bases mayores, los que están en mayor riesgo de desarrollarla, lo que puede traducir un fracaso en la gluconeogénesis debido al déficit de sustratos alternativos.



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ.

6. Se demuestra que los factores postnatales, junto con la diabetes gestacional, son los principales implicados en el desarrollo de hipoglucemia precoz en el recién nacido de más de 33 semanas de gestación. El contacto precoz, la succión al pecho y la iluminación tenue son factores protectores independientes.
7. La edad gestacional está implicada de forma directa en mayor desarrollo de hipoglucemia moderada-grave, siendo la relación inversamente proporcional e independiente al resto de circunstancias clínicas acompañantes. No se encuentra dicha relación en el caso de los recién nacido con retraso de crecimiento intrauterino ni en los de peso elevado a la edad gestacional.
8. En el caso de hipoglucemia moderada-grave, el modelo predictivo que incluye los factores de diabetes gestacional, líquido amniótico meconial, glucemia al nacimiento y posición del RN respecto su madre clasifica correctamente a la gran mayoría de pacientes en riesgo a las dos horas. A las cuatro horas de vida, el modelo elegido es el formado por los ítems lactancia artificial y succión al pecho. En el caso de la hipoglucemia grave, el modelo que incluye el tipo de iluminación, temperatura del recién nacido y las cifras de exceso de bases al nacimiento clasifica de forma correcta a casi la totalidad de los pacientes.
9. No se encuentra un valor de referencia de cetonemia que pueda ser utilizado como indicador de hipoglucemia neonatal precoz. En cambio, sí se postula que en el paciente hipoglucémico con cifras de glucemia moderadas y valores de cetonemia capilar mayores, éstos son predictores de buena evolución glucémica.



BIBLIOGRAFÍA



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



1. Cornblath M, Hawdon JM, Williams a F, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics*. 2000;105(5):1141-5.
2. Cowett RM, Farrag HM. Selected principles of perinatal-neonatal glucose metabolism. *Semin Neonatol*. 2004;9(1):37-47.
3. McKee T, McKee J. *Bioquímica. Las bases moleculares de la vida*. 5ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2014. p. 240-56.
4. Fox, SI. *Fisiología humana*. 14ª ed. México D.F: McGraw-Hill, Interamericana; 2017. p. 33-5.
5. Akram M. A focused review of the role of ketone bodies in health and disease. *J Med Food*. 2013;16(11):965-7.
6. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Lactate, rather than ketones, may provide alternative cerebral fuel in hypoglycaemic newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(2):F161-4.
7. Kalhan S, Parimi P. Gluconeogenesis in the fetus and neonate. *Semin Perinatol*. 2000;24(2):94-106.
8. Mitanchez D. [Ontogenesis of glucose regulation in neonate and consequences in neonatal management]. *Arch Pediatr*. 2008;15(1):64-74.
9. Hume R, Burchell A, Williams FL, Koh DK. Glucose homeostasis in the newborn. *Early Hum Dev*. 2005;81(1):95-101.
10. Pertierra Cortada A. Estudio del perfil glucémico previo al alta en recién nacidos muy prematuros [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2016.
11. Cabrera O, Berman DM, Kenyon NS, Ricordi C, Berggren PO, Caicedo A. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(7):2334-9.
12. Reichlin S. Somatostatin (second of two parts). *N Engl J Med*. 1983;309(25):1556-63.
13. Schmidt PT, Naslund E, Gryback P, Jacobsson H, Holst JJ, Hilsted L, et al. A role for



- pancreatic polypeptide in the regulation of gastric emptying and short-term metabolic control. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5241-6.
14. Oyer PE, Cho S, Peterson JD, Steiner DF. Studies on human proinsulin. Isolation and amino acid sequence of the human pancreatic C-peptide. *J Biol Chem.* 1971;246(5):1375-86.
 15. Brandenburg D. History and diagnostic significance of Cpeptide. *Exp Diabetes Res.* 2008;2008:1-7.
 16. Smeekens SP, Montag AG, Thomas G, Albiges-Rizo C, Carroll R, Benig M, et al. Proinsulin processing by the subtilisin-related proprotein convertases furin, PC2, and PC3. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(18):8822-6.
 17. Porte Jr. D, Pupo AA. Insulin responses to glucose: evidence for a two pool system in man. *J Clin Invest.* 1969;48(12):2309-19.
 18. Ashcroft SJ, Weerasinghe LC, Randle PJ. Interrelationship of islet metabolism, adenosine triphosphate content and insulin release. *Biochem J.* 1973;132(2):223-31.
 19. Koeppen BM, Stanton BA. Berne y Levy. *Fisiología.* 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 676-80.
 20. Pertierra Cortada A, Iglesias Platas I. Hipoglucemia neonatal. *An Pediatr Contin.* 2013;11(3):142-51.
 21. Fox, SI. *Fisiología humana.* 14ª ed. México D.F: McGraw-Hill, Interamericana; 2017. p. 676-7.
 22. Lefebvre PJ. Early milestones in glucagon research. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13.Suppl 1:1-4.
 23. Taborsky GJ. The physiology of glucagon. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(6):1338-44.
 24. Sunehag AL, Haymond MW. Glucose extremes in newborn infants. *Clin Perinatol.* 2002;29(2):245-60.
 25. Sperling MA, Delamater PV, Phelps D, Fiser RH, Oh W, Fisher DA. Spontaneous and amino acid-stimulated glucagon secretion in the immediate postnatal period. *J Clin*



- Invest. 1974;53(4):1159-66.
26. Brown GK. Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2000;23(3):237-46.
 27. Sadiq HF, Das UG, Tracy TF, Devaskar SU. Intra-uterine growth restriction differentially regulates perinatal brain and skeletal muscle glucose transporters. *Brain Res.* 1999;823(1-2):96-103.
 28. Vannucci RC, Vannucci SJ. Glucose metabolism in the developing brain. *Semin Perinatol.* 2000;24(2):107-15.
 29. Anderson MS, Flowers-Ziegler J, Das UG, Hay Jr. WW, Devaskar SU. Glucose transporter protein responses to selective hyperglycemia or hyperinsulinemia in fetal sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;281(5):R1545-52.
 30. Hay Jr. WW. Energy and substrate requirements of the placenta and fetus. *Proc Nutr Soc.* 1991;50(2):321-36.
 31. Hay Jr. WW. Placental transport of nutrients to the fetus. *Horm Res.* 1994;42(4-5):215-22.
 32. Ogata ES. Carbohydrate metabolism in the fetus and neonate and altered neonatal glucoregulation. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33(1):25-45.
 33. Beardsall K, Diderholm BM, Dunger DB. Insulin and carbohydrate metabolism. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(1):41-55.
 34. Ward Platt M, Deshpande S. Metabolic adaptation at birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10(4):341-50.
 35. Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54 Suppl 1:S47-51.
 36. Hay Jr. WW. Recent observations on the regulation of fetal metabolism by glucose. *J Physiol.* 2006;572(Pt 1):17-24.
 37. Hay Jr. WW. Placental-fetal glucose exchange and fetal glucose metabolism. *Trans Am Clin Clim Assoc.* 2006;117:321-40.



38. Cassuto H, Kochan K, Chakravarty K, Cohen H, Blum B, Olswang Y, et al. Glucocorticoids regulate transcription of the gene for phosphoenolpyruvate carboxykinase in the liver via an extended glucocorticoid regulatory unit. *J Biol Chem.* 2005;280(40):33873-84.
39. Girard J. Metabolic adaptations to change of nutrition at birth. *Biol Neonate.* 1990;58 Suppl 1:3-15.
40. Houin SS, Rozance PJ, Brown LD, Hay Jr. WW, Wilkening RB, Thorn SR. Coordinated changes in hepatic amino acid metabolism and endocrine signals support hepatic glucose production during fetal hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;308(4):E306-14.
41. Hay Jr. WW. Metabolic interrelationships of placenta and fetus. *Placenta.* 1995;16(1):19-30.
42. Spencer JA, Chang TC, Crook D, Proudler A, Felton C V, Robson SC, et al. Third trimester fetal growth and measures of carbohydrate and lipid metabolism in umbilical venous blood at term. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;76(1):F21-5.
43. Schneider H. Ontogenic changes in the nutritive function of the placenta. *Placenta.* 1996;17(1):15-26.
44. Mezquita Pla C. Fisiología médica. Del razonamiento fisiológico al razonamiento clínico. 2ª ed. Madrid: Editorial médica Panamericana; 2018.
45. Ennis K, Dotterman H, Stein A, Rao R. Hyperglycemia accentuates and ketonemia attenuates hypoglycemia-induced neuronal injury in the developing rat brain. *Pediatr Res.* 2015;77(1):84-90.
46. Cotter DG, d'Avignon DA, Wentz AE, Weber ML, Crawford PA. Obligate role for ketone body oxidation in neonatal metabolic homeostasis. *J Biol Chem.* 2011;286(9):6902-10.
47. Heck LJ, Erenberg A. Serum glucose levels in term neonates during the first 48 hours of life. *J Pediatr.* 1987;110(1):119-22.
48. Mitanchez D. Glucose regulation in preterm newborn infants. *Horm Res.* 2007;68(6):265-71.



49. Lubchenco LO, Bard H. Incidence of hypoglycemia in newborn infants classified by birth weight and gestational age. *Pediatrics*. 1971;47(5):831-8.
50. Sperling MA. Hipoglucemia. En: Bherman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editores. *Nelson. Tratado de Pediatría*. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 810-25.
51. Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G, Voora S, Lilien LD. Plasma glucose values in normal neonates: a new look. *J Pediatr*. 1986;109(1):114-7.
52. Hoseth E, Joergensen A, Ebbesen F, Moeller M. Blood glucose levels in a population of healthy, breast fed, term infants of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83(2):F117-9.
53. Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child*. 1992;67(4):357-65.
54. Committee on Fetus and Newborn. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*. 2011;127(3):575-9.
55. Marom R, Dollberg S, Mimouni FB, Berger I, Mordechayev N, Ochshorn Y, et al. Neonatal blood glucose concentrations in caesarean and vaginally delivered term infants: Neonatal blood glucose concentrations. *Acta Paediatr*. 2010;99(10):1474-7.
56. Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A. Metabolic and endocrine events at the time of the first feed of human milk in preterm and term infants. *Arch Dis Child*. 1978;53(9):731-6.
57. Melkie M, Yigeremu M, Nigussie P, Teka T, Kinde S. Is the difference in neonatal blood glucose concentration of caesarian and vaginally delivered term infants requiring separated reference intervals? *BMC Res Notes*. 2012;5(1):519.
58. Aylott M. The neonatal energy triangle part 1: metabolic adaptation. *Paediatr Nurs*. 2006;18(6):38-43.
59. Diwakar KK, Sasidhar M V. Plasma glucose levels in term infants who are appropriate size for gestation and exclusively breast fed. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;87(1):F46-8.



ACTUALIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE DETECCIÓN DE HIPOGLUCEMIA NEONATAL PRECOZ

60. de Rooy L, Hawdon J. Nutritional factors that affect the postnatal metabolic adaptation of full-term small- and large-for-gestational-age infants. *Pediatrics*. 2002;109(3):E42
61. Hawdon JM, Aynsley-Green A, Alberti KG, Ward Platt MP. The role of pancreatic insulin secretion in neonatal glucoregulation. I. Healthy term and preterm infants. *Arch Dis Child*. 1993;68(3 Spec No):274-9.
62. Hawdon JM, Weddell A, Aynsley-Green A, Ward Platt MP. Hormonal and metabolic response to hypoglycaemia in small for gestational age infants. *Arch Dis Child*. 1993;68(3 Spec No):269-73.
63. Sann L, Divry P, Cartier B, Vianey-Laud C, Maire I. Ketogenesis in hypoglycemic neonates. *Biol Neonate*. 1987;52(2):80-5.
64. Lucas A, Boyes S, Bloom SR, Aynsley-Green A. Metabolic and endocrine responses to a milk feed in six-day-old term infants: differences between breast and cow's milk formula feeding. *Acta Paediatr Scand*. 1981;70(2):195-200.
65. Van Kempen AA, Romijn JA, Ruiter AF, Ackermans MT, Endert E, Hoekstra JH, et al. Adaptation of glucose production and gluconeogenesis to diminishing glucose infusion in preterm infants at varying gestational ages. *Pediatr Res*. 2003;53(4):628-34.
66. Jackson L, Burchell A, McGeechan A, Hume R. An inadequate glycaemic response to glucagon is linked to insulin resistance in preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88(1):F62-6.
67. Jackson L, Williams FL, Burchell A, Coughtrie MW, Hume R. Plasma catecholamines and the counterregulatory responses to hypoglycemia in infants: a critical role for epinephrine and cortisol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):6251-6.
68. Hume R, McGeechan A, Burchell A. Failure to detect preterm infants at risk of hypoglycemia before discharge. *J Pediatr*. 1999;134(4):499-502.
69. Ibáñez Toda L, Grupo para el Estudio del Niño Pequeño para la Edad Gestacional de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Pequeño para la edad gestacional: consecuencias endocrino-metabólicas. En: AEPap (ed.). *Curso de Actualización Pediatría 2018*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. p. 179-90.



70. Arriba Muñoz D, Bosch Muñoz A, Cabanas Rodríguez J, Cañete Estrada P, Díez López R, Ibáñez Toda I, et al. Guía de Práctica Clínica para el seguimiento de los niños PEG. 2ª ed. Madrid: Aula Médica; 2016.
71. Yu VYH, Upadhyay A. Neonatal management of the growth-restricted infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004;9(5):403-9.
72. Murthi P. Review: Placental homeobox genes and their role in regulating human fetal growth. *Placenta.* 2014;35:S46-50.
73. Marconi AM, Paolini C, Buscaglia M, Zerbe G, Battaglia FC, Pardi G. The impact of gestational age and fetal growth on the maternal-fetal glucose concentration difference. *Obs Gynecol.* 1996;87(6):937-42.
74. Limesand SW, Jensen J, Hutton JC, Hay Jr. WW. Diminished beta-cell replication contributes to reduced beta-cell mass in fetal sheep with intrauterine growth restriction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288(5):R1297-305.
75. Magnusson AL, Powell T, Wennergren M, Jansson T. Glucose metabolism in the human preterm and term placenta of IUGR fetuses. *Placenta.* 2004;25(4):337-46.
76. Cetin I, Alvino G. Intrauterine growth restriction: implications for placental metabolism and transport. A review. *Placenta.* 2009;30 Suppl A:S77-82.
77. Jansson T, Powell TL. IFPA 2005 Award in Placentology Lecture. Human placental transport in altered fetal growth: does the placenta function as a nutrient sensor? -- a review. *Placenta.* 2006;27 Suppl A:S91-7.
78. Ward AMV, Phillips DIW. Fetal programming of stress responses. *Stress.* 2001;4(4):263-71.
79. Mayor F, Cuezva JM. Hormonal and metabolic changes in the perinatal period. *Biol Neonate.* 1985;48(4):185-96.
80. Das A, Kallem VR, Sharma V, Nath S. Hypoglycemic profile of exclusively breastfed low birth weight neonates. *Indian J Pediatr.* 2019;86(3):299-300.
81. Hawdon JM, Ward Platt MP. Metabolic adaptation in small for gestational age infants.



- Arch Dis Child. 1993;68(3 Spec No):262-8.
82. Fafoula O, Alkhayyat H, Hussain K. Prolonged hyperinsulinaemic hypoglycaemia in newborns with intrauterine growth retardation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006;91(6):F467.
 83. Wang X, Cui Y, Tong X, Ye H, Li S. Glucose and lipid metabolism in small-for-gestational- age infants at 72 hours of age. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(2):681-4.
 84. Bazaes RA, Salazar TE, Pittaluga E, Pena V, Alegria A, Iniguez G, et al. Glucose and lipid metabolism in small for gestational age infants at 48 hours of age. Pediatrics. 2003;111(4):804-9.
 85. Rosenberg A. The IUGR newborn. Semin Perinatol. 2008;32(3):219-24.
 86. Zorzano Olarte A. Utilización de glucosa durante la vida fetal y su regulación nutricional. En: Pascual-Leone AM, Medina JM, editores. Desarrollo perinatal: Origen de patologías adultas. Monografía XXIII. Madrid: Instituto de España, Real Academia Nacional de Farmacia; 2008. p. 267-301.
 87. Aziz K, Dancey P, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. Paediatr Child Heal. 2004;9(10):723-40.
 88. Hay WW Jr, Raju TN, Higgins RD, Kalhan SC, Devaskar SU. Knowledge gaps and research needs for understanding and treating neonatal hypoglycemia: workshop report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. J Pediatr. 2009;155(5):612-7.
 89. Mitanchez D. Quand détecter une hypoglycémie en maternité et quelle prise en charge? Arch Pediatr. 2014;21(5):198-9.
 90. Kriouile Y, Benhammou B, Gaouzi A, Alaoui Mseffer F. Hypoglycémie chez le nouveau-né : mise au point. Médecine du Maghreb. 1998;68:18-21.
 91. Rozance PJ, Hay WW. Neonatal hypoglycemia--answers, but more questions. J Pediatr. 2012;161(5):775-6.



92. Burrin JM, Alberti KGMM. What is blood glucose: can it be measured?. *Diabet Med.* 1990;7(3):199-206.
93. Adamkin DH, Polin RA. Imperfect advice: neonatal hypoglycemia. *J Pediatr.* 2016;176:195-6.
94. Fernández Lorenzo JR, Couce Pico M, Fraga Bermúdez JM. Hipoglucemia Neonatal [Internet]. En: *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la la AEP: Neonatología*; 2008 [citado 1 dic 2019]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/18_1.pdf
95. Cornblath M, Ichord R. Hypoglycemia in the neonate. *Semin Perinatol.* 2000;24(2):136-49.
96. Puchalski ML, Russell TL, Karlsen KA. Neonatal Hypoglycemia: Is There a Sweet Spot? *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2018;30(4):467–80.
97. Rozance PJ. Update on neonatal hypoglycemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(1):45-50.
98. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, et al. Re-evaluating “transitional neonatal hypoglycemia”: mechanism and implications for management. *J Pediatr.* 2015;166(6):1520-5.
99. Rozance PJ, Hay WW. Hypoglycemia in newborn infants: Features associated with adverse outcomes. *Biol Neonate.* 2006;90(2):74-86.
100. Shah R, Harding J, Brown J, McKinlay C. Neonatal Glycaemia and Neurodevelopmental Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology.* 2019;115(2):116-26.
101. Mahajan G, Mukhopadhyay K, Attri S, Kumar P. Neurodevelopmental outcome of asymptomatic hypoglycemia compared with symptomatic hypoglycemia and euglycemia in high-risk neonates. *Pediatr Neurol.* 2017;74:74-9.
102. Levy-Khademi F, Perry A, Klinger G, Herscovici T, Kasirer Y, Bromiker R. Normal Point of Care Glucose Values after Birth in the Well-Baby Nursery. *Am J Perinatol.* 2019;36(2):219-24.



103. Bossolan G, Trindade CE, Barreiros RC. Blood galactose and glucose levels in mothers, cord blood, and 48-hour-old breast-fed full-term infants. *Neonatology*. 2007;91(2):121-6.
104. Bromiker R, Perry A, Kasirer Y, Einav S, Klinger G, Levy-Khademi F. Early neonatal hypoglycemia: incidence of and risk factors. A cohort study using universal point of care screening. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(5):786-92.
105. Kaiser JR, Bai S, Rozance PJ. Newborn plasma glucose concentration nadirs by gestational-age group. *Neonatology* 2018;113(4):353-9.
106. Güemes M, Rahman SA, Hussain K. What is a normal blood glucose?. *Arch Dis Child*. 2016;101(6):569-74.
107. Koh TH, Aynsley-Green A, Tarbit M, Eyre JA. Neural dysfunction during hypoglycaemia. *Arch Dis Child*. 1988;63(11):1353-8.
108. Williams AF. Neonatal hypoglycaemia: Clinical and legal aspects. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10(4):363-8.
109. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mokan M, Jenssen T, Kiss I, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol*. 1991;260(1):E67-74.
110. Arnoux JB, de Lonlay P, Ribeiro MJ, Hussain K, Blankenstein O, Mohnike K, et al. Congenital hyperinsulinism. *Early Hum Dev*. 2010;86(5):287-94.
111. Arnoux J-B, Verkarre V, Saint-Martin C, Montravers F, Brassier A, Valayannopoulos V, et al. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(1):63.
112. Ghosh A, Banerjee I, Morris AAM. Recognition, assessment and management of hypoglycaemia in childhood. *Arch Dis Child*. 2016;101(6):575-80.
113. Qiao L-X, Wang J, Yan J-H, Xu S-X, Wang H, Zhu W-Y, et al. Follow-up study of neurodevelopment in 2-year-old infants who had suffered from neonatal hypoglycemia. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):133.



114. Basu P, Som S, Choudhuri N, Das H. Contribution of the blood glucose level in perinatal asphyxia. *Eur J Pediatr* 2009;168(7):833-8.
115. Hawdon JM. Hypoglycaemia and the neonatal brain. *Eur J Pediatr*. 2006;158 Suppl 1:S9-12.
116. Rozance PJ, Hay WW. Describing hypoglycemia-definition or operational threshold? . *Early Hum Dev*. 2010;86(5):275-80.
117. Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child*. 1992;67(4 Spec No):357-65.
118. Swenne I, Ewald U, Gustafsson J, Sandberg E, Östenson C-G. Inter-relationship between serum concentrations of glucose, glucagon and insulin during the first two days of life in healthy newborns. *Acta Paediatr*. 1994;83(9):915-9.
119. Kalhan S, Peter-Wohl S, Schwartz R. Hypoglycemia: What is it for the neonate? *Am J Perinatol*. 2000;17(1):11-8.
120. Futatani T, Shimao A, Ina S, Higashiyama H, Fujita S, Ueno K, et al. Capillary blood ketone levels as an indicator of inadequate breast milk intake in the early neonatal period. *J Pediatr*. 2017;191:76-81.
121. De Lonlay P, Giurgea I, Touati G, Saudubray JM. Neonatal hypoglycaemia: Aetiologies. *Seminars in Neonatology*. 2004;9(1):49-58.
122. Deshpande S, Ward Platt M. The investigation and management of neonatal hypoglycaemia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10(4):351-61.
123. Rasmussen AH, Wehberg S, Fenger-Groen J, Christesen HT. Retrospective evaluation of a national guideline to prevent neonatal hypoglycemia. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(5):398-405.
124. Adamkin DH, Polin R. Neonatal hypoglycemia: is 60 the new 40? The questions remain the same. *J Perinatol*. 2016;36(1):10-2.
125. Alkalay AL, Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Elashoff JD, Farber SJ, Simmons CF.



- Population meta-analysis of low plasma glucose thresholds in full-term normal newborns. *Am J Perinatol.* 2006;23(2):115-9.
126. Martin-Calama J, Buftuel J, Valero MT, Labay M, Lasarte JJ, Valle F, et al. The effect of feeding glucose water to breastfeeding newborns on weight, body temperature, blood glucose, and breastfeeding duration. *J Hum Lact.* 1997;13(3):209-13.
127. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr.* 2012;161(5):787-91.
128. Mitanchez D. Particularités de la prise en charge du nouveau-né de mère avec diabète gestationnel. *Environnement pédiatrique. J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2010;39(8):S281-8.
129. Ogunyemi D, Friedman P, Betcher K, Whitten A, Sugiyama N, Qu L, et al. Obstetrical correlates and perinatal consequences of neonatal hypoglycemia in term infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(11):1372-7.
130. Straussman S, Levitsky LL. Neonatal hypoglycemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17(1):20-4.
131. Boardman JP, Westman J. Perspective from the chairs of the British Association of Perinatal Medicine Framework for Practice working group on neonatal hypoglycaemia. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2019;104(1):27-8.
132. Hawdon JM. Identification and Management of Neonatal Hypoglycemia in the Full-Term Infant. *J Hum Lact.* 2019;35(3):521-3.
133. Wight N, Marinelli KA, The Academy of Breastfeeding Medicine. ABM clinical protocol #1: guidelines for blood glucose monitoring and treatment of hypoglycemia in term and late-preterm neonates, revised 2014. *Breastfeed Med.* 2014;9(4):173-9.
134. Harris DL, Gamble GD, Weston PJ, Harding JE. What happens to blood glucose concentrations after oral treatment for neonatal hypoglycemia?. *J Pediatr.* 2017;190:136-41.
135. Weston PJ, Harris DL, Battin M, Brown J, Hegarty JE, Harding JE. Oral dextrose gel for the treatment of hypoglycaemia in newborn infants. *Cochrane Database of*



- Systematic Reviews [Internet] 2016 [citado 4 sep 2020]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011027.pub2>.
136. LeBlanc S, Haushalter J, Seashore C, Wood KS, Steiner MJ, Sutton AG. A quality-improvement initiative to reduce NICU transfers for neonates at risk for hypoglycemia. *Pediatrics*. 2018;141(3):e20171143.
137. Barber R, Ekin A, Sivakumar P, Howard K, O'Sullivan T. Glucose gel as a potential alternative treatment to infant formula for neonatal hypoglycaemia in Australia. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(5):876.
138. Makker K, Alissa R, Dudek C, Travers L, Smotherman C, Hudak ML. Glucose gel in infants at risk for transitional neonatal hypoglycemia. *Am J Perinatol*. 2018;35(11):1050-6.
139. Nizarali Z, Osborne L, Srinivasan L. Neonatal Hypoglycaemia and Dextrose Gel. UCLH Guideline [Internet]. 4ª ed. Londres: University College London Hospitals; mar 2019 [citado 22 dic 2019]. Disponible en: <https://www.uclh.nhs.uk/OurServices/ServiceAZ/WH/NEON2/Pages/Home.aspx>.
140. Solimano A, Kwan E, Osiovič H, Dyer R, Elango R. Dextrose gels for neonatal transitional hypoglycemia: What are we giving our babies? *Paediatr Child Heal*. 2019;24(2):115-8.
141. Queensland Health. Hypoglycaemia - newborn. Queensland Clinical Guideline [Internet]. Brisbane: Queensland Health; sept 2019 [citado 23 dic 2019]. Disponible en: www.health.qld.gov.au/qcg.
142. Salomón Estébanez MA. Hiperinsulinismo Congénito: nuevas terapias médicas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2018;9 Suppl 1:20-5.
143. Damas Fuentes R, Dominguez Lantigua P, Majuelos Aicart L, Damas Fuentes M. Avances en medición de glucosa: del glucómetro tradicional al sistema flash. *Panorama Actual Med*. 2017;41(402):360-3.
144. Beardsall K. Measurement of glucose levels in the newborn. *Early Hum Dev*. 2010;86(5):263-7.



145. Villena Gonzales W, Mobashsher AT, Abbosh A. The progress of glucose Monitoring- A Review of invasive to minimally and non-invasive techniques, Devices and Sensors. Sensors (Basel). 2019;19(4):800.
146. Fox, SI. Fisiología humana. 14ª ed. México D.F: McGraw-Hill, Interamericana; 2017. p. 402.
147. Izquierdo Quirce F, Fatela Cantillo D, Chueca Rodríguez MP, Díaz Ondina M. Detección de interferencias y otros errores en la medición de la glucemia en glucómetros portátiles. Recomendación (2012). Documentos de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Diciembre 2012 [consultado 19 ago 2019]. Disponible en: [http://www.seqc.es/es/Publicaciones/2/8/Comision de Interferencias y efectos de los medicamentos](http://www.seqc.es/es/Publicaciones/2/8/Comision%20de%20Interferencias%20y%20efectos%20de%20los%20medicamentos).
148. Del Cañizo Gomez FJ, de la Cruz Bértolo FJ, Moreira Andrés MN, Gómez de la Cámara A. Grado de acuerdo en la medición de la glucemia entre el laboratorio y cuatro glucómetros portátiles. MEDIFAM. 1997;7(3):62-7.
149. Casas Oñate ML, Montoya Martínez D. ¿son fiables los medidores de glucemia capilar? Av en Diabetol. 2012;28(5):110-3.
150. Tonyushkina K, Nichols JH. Glucose meters: a review of technical challenges to obtaining accurate results. J Diabetes Sci Technol. 2009;3(4):971-80.
151. American Diabetes Association. 7. Diabetes technology: standards of medical care in diabetes-2020. Dia Care 2020;43(Suppl 1):S77-88.
152. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. Diabetes Care. 2014;37 Suppl 1:S14-80.
153. Fogel G, González C (dir). Nivel de conocimiento de técnica de autoanálisis de glucemia capilar y factores asociados a ella, en la población diabética de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires [trabajo fin de grado en Internet]. [Buenos Aires]: Universidad Abierta Interamericana; 2013 [citado 20 ene 2020]. Recuperado a partir de: <http://imgbiblio.vaneduc.edu.ar/fulltext/files/TC113106.pdf>.
154. Parramón M. Particularidades de la medición de la glucemia capilar: aspectos técnicos, clínicos y legales. Endocrinol Nutr. 2004;51(7):433-9.



155. Leroux M, Seshia MMK. Glucose meter use in nurseries: Error grid evaluates clinical accuracy. *Lab Med.* 1994;25(9):592-5.
156. Ampudia Blasco FJ. Criterios objetivos de fiabilidad e idoneidad para los sistemas de autocontrol de la glucemia capilar. 1ªed. Barcelona: Ediciones Médicas SL; 2018.
157. Wackernagel D, Dube M, Blennow M, Tindberg Y. Continuous subcutaneous glucose monitoring is accurate in term and near-term infants at risk of hypoglycaemia. *Acta Paediatr.* 2016;105(8):917-23.
158. Thomas F, Signal M, Harris DL, Weston PJ, Harding JE, Shaw GM, et al. Continuous glucose monitoring in newborn infants: How do errors in calibration measurements affect detected hypoglycemia?. *J Diabetes Sci Technol.* 2014;8(3):543-50.
159. Abbott. Decalogo del Sistema Flash de monitorización de glucosa Freestyle Libre [Internet]. Disponible en: <https://www.freestyle.abbott/es/es/Productos/monitorizacion-flash-glucosa.html>
160. Galderisi A, Facchinetti A, Steil GM, Ortiz-Rubio P, Cavallin F, Tamborlane WV, et al. Continuous glucose monitoring in very preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2017;140(4):e20171162.
161. Woo HC, Tolosa L, El-Metwally D, Viscardi RM. Glucose monitoring in neonates: need for accurate and non-invasive methods. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(2):F153-7.
162. Hermayer KL, Loftley AS, Reddy S, Narla SN, Epps NA, Zhu Y. Challenges of inpatient blood glucose monitoring: standards, methods, and devices to measure blood glucose. *Curr Diab Rep.* 2015;15(3):10.
163. Ba Y, Xu J, Yuan L, Zhu H, Yang Y, Lam MM, et al. Assessment of the performance of blood glucose monitoring systems for monitoring dysglycaemia in neonatal patients. *BMJ Paediatr Open.* 2018;2(1):e000339.
164. López d Briñas Ortega O. Cómo funciona un medidor de glucosa. 1 abr 2014 [citado 25 dic 2019]. En: Asociación Vizcaína de Diabetes [Internet]. Vizcaya: Asdivia.s.f. [sobre 2 pantallas]. Disponible en:



- <https://www.asvidia.org/como-funciona-un-medidor-de-glucosa>.
165. Hönes J, Müller P, Surridge N. The technology behind glucose meters: Test strips. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10 Suppl 1:S10–26.
166. Pérez Fernandez B, Costa García A (dir). Sensores nanoestructurados para la determinación de azúcares reductores [trabajo final de máster en Internet]. [Oviedo]: Universidad de Oviedo; 2014 [citado el 26 de diciembre de 2019]. Recuperado a partir de: <http://hdl.handle.net/10651/18097>.
167. Evaluación del sistema de control de glucosa y cetona en sangre FreeStyle Optium Neo H. [Internet]. España: Abbott Diabetes Care Inc; 2018. [citado 28 dic 2019]. Disponible en: <https://www.freestyle.cl/content/docs/evaluacion-del-sistema-de-control-de-glucosa-y-cetona-en-sangre-freestyle-optium-neo-h.pdf>.
168. Kim MH, Bae SK, Kim KS. Comparative analysis of reliability and validity of six glucometers according to hematocrit based on ISO guidelines. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2018 [citado 29 dic 2019]. Disponible en: <http://www.ijcem.com/files/ijcem0063118.pdf>.
169. Nuntnarumit P, Chittamma A, Pongmee P, Tangnoo A, Goonthon S. Clinical performance of the new glucometer in the nursery and neonatal intensive care unit: Point-of-care glucometer in neonates. *Pediatr Int.* 2011;53(2):218-23.
170. Newman JD, Ramsden CA, Balazs ND. Monitoring neonatal hypoglycemia with the accu-chek advantage ii glucose meter: the cautionary tale of galactosemia. *Clin Chem.* 2002;48(11):2071.
171. Capillary blood collection from a neonate (heel stab). *Clinical Guidelines Obstetrics and Midwifery* [Internet]. Subiaco: Government of Western Australia. Department of Health; 2017 [citado 30 dic 2019] Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.394.5135&rep=rep1&type=pdf>.
172. Chattás G. Extracciones de sangre: punción capilar de talón. *Enfermería Neonatal* [Internet]. 2007;3:24-7. Available from: <http://www.fundasamin.org.ar/archivos/EXTRACCIONES DE SANGRE.pdf>.



173. Beekman K, Steward D. Chlorhexidine gluconate utilization for infection prevention in the nicu: a survey of current practice. *Adv Neonatal Care*. 2020;20(1):38-47.
174. Mermel LA. Sequential use of povidone-iodine and chlorhexidine for cutaneous antisepsis: A systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(1):98-101.
175. Pilgrim S. Neonatal heel prick blood sampling: clinical guideline. [Internet]. 3ª ed. Essex: National Health Service in England and Wales; 2017 [citado 30 dic 2019] Disponible en: <https://www.meht.nhs.uk/EasysiteWeb/getresource.axd?AssetID=16268&type=full&servicetype=Attachment>.
176. Blumenfeld ThomasA, Turi GeorgeK, Blanc WilliamA. Recommended site and depth of newborn heel skin punctures based on anatomical measurements and histopathology. *Lancet*. 1979;313(8110):230-3.
177. Florez Almonacid CI, Serrano Cardona, ML, Muñoz Mata E, Romero Bravo A. Puncion capilar. Manual de protocolos y procedimientos generales de enfermería [Internet]. 1ª ed. Córdoba: Hospital Universitario Reina Sofía; 2010 [citado 30 dic 2019]. Disponible en: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_enfermeria/enfermeria/procedimientos/procedimientos_2012/rd4_puncion_capilar.pdf.
- 178 Folk LA. Guide to capillary heelstick blood sampling in infants. *Adv Neonatal Care*. 2007;7(4):171-8.
179. Guidelines for Newborn Blood Spot Sampling. [Internet]. London: National Health Service in England and Wales; 2016 [citado 30 dic 2019] Disponible en: www.newbornbloodspot.screening.nhs.uk.
180. Ruiz González MD, García Moreno ML. Obtención de muestras en unidades pediátricas. En: Rodríguez López MA, González Fernández CT, Megías Plata D, coordinadores. *Enfermería del Niño y Adolescente*. 1ª ed. Madrid: Editorial DAE;2009. p. 775-87.
181. WHO guidelines on drawing blood: best practices in phlebotomy [Internet]. Geneva:



- World Health Organization. World Health Organ, 2010 [citado 30 dic 2019]. Disponible en: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/268790/WHO-guidelines-on-drawing-blood-best-practices-in-phlebotomy-Eng.pdf?ua=1.
182. Mann T. Protocol for heelprick capillary blood sampling [Internet]. 2ª ed. Brighton: National Health Service in England and Wales; 2019 [citado 30 dic 2019] Disponible en: <https://www.bsuh.nhs.uk/wpcontent/uploads/sites/5/2016/09/Heel-prick-protocol.pdf>.
183. Pariente Rodrigo E, Deib-Morgan K, García de Diego O, García-Velasco P, Sgaramella GA, García González I. Exactitud y concordancia entre glucómetros: un estudio en condiciones habituales de práctica clínica. *Semergen*. 2017;43(1):20–7.
184. Glasgow MJ, Harding JE, Edlin R. Cost analysis of cot-side screening methods for neonatal hypoglycaemia. *Neonatology*. 2018;114(2):155-62.
185. Nayeri F, Shariat M, Behbahani HMM, Dehghan P, Ebrahim B. Blood glucose measurement by glucometer in comparison with standard method in diagnosis of neonatal hypoglycemia. *Acta Med Iran*. 2014;52(8):619-22.
186. Tsao M-F, Chang H-W, Chang C-H, Cheng C-H, Lin H-C. Evaluation of blood glucose monitoring system in screening for neonatal hypoglycemia: tighter accuracy standard. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(3):639-40.
187. Tsao L-Y, Chang M-Y, Hsiao C-C. The accuracy of a glucose-oxidase-based point-of-care glucometer in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(6):F545-8.
188. Makaya T, Memmott A, Bustani P. Point-of-care glucose monitoring on the neonatal unit: Neonatal glucose monitoring. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(4):342-6.
189. Reddy VRS, Sumathi ME, Gowda YCB, Suhail SM. Comparison of Point of Care (POC) Testing of Glucose by B Braun Glucometer and Hemocue Glucose 201+ Analyser Versus Centralised Testing in Neonatal Intensive Care Unit (NICU). *J Clin Diagn Res*. 2014;8(7):PC10-3.
190. Inman M, Parker K, Strueby L, Lyon AW, Lyon ME. A simulation study to assess the effect of analytic error on neonatal glucose measurements using the canadian pediatric



- society position statement action thresholds. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14(3):519-25.
191. Sreenivasa B, Kumar G. Comparative study of blood glucose levels in neonates using glucometer and laboratory glucose oxidase method. *Curr Pediatr Res*. 2015;19(2):29-32.
192. Liang Y, Wanderer J, Nichols JH, Klonoff D, Rice MJ. Blood gas analyzer accuracy of glucose measurements. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(7):1030-41.
193. Inoue S, Egi M, Kotani J, Morita K. Accuracy of blood-glucose measurements using glucose meters and arterial blood gas analyzers in critically ill adult patients: systematic review. *Crit Care*. 2013;17(2):R48.
194. Titus K. Bedside glucose testing systems. *CAP Today*. 2004;18(4):22-31.
195. Listado de lectores de glucosa específico del país [Internet]. Madrid: Baxter Healthcare Corporation; 201 [citado 30 dic 2019]. Disponible en: https://glucosesafety.com/es/descargas/monitor_list/130910_glucose_list_spain.pdf.
196. Ben Ameer K, Chioukh FZ, Bouanene I, Ghedira ES, Ben Hamida H, Bizid M, et al. Fiabilité de la mesure de la glycémie capillaire par rapport à la glycémie plasmatique chez le nouveau-né. *Arch Pediatr*. 2016;23(9):908-12.
197. Rasmussen AH, Wehberg S, Fenger-Groen J, Christesen HT. Retrospective evaluation of a national guideline to prevent neonatal hypoglycemia. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(5):398-405.
198. Stadelmann Diaw C, Piol N, Urfer J, Werner D, Roth-Kleiner M. Prospective evaluation of three point of care devices for glycemia measurement in a neonatal intensive care unit. *Clin Chim Acta*. 2013;425:104-8.
199. Estock JL, Pham IT, Curinga HK, et al. Reducing Treatment Errors Through Point-of-Care Glucometer Configuration. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2018;44(11):683-94.
200. Freckmann G, Schmid C, Pleus S, Baumstark A, Link M, Stolberg E, et al. System accuracy evaluation of systems for point-of-care testing of blood glucose: a comparison of a patient-use system with six professional-use systems. *Clin Chem Lab Med*.



- 2014;52(7):1079-86.
201. Dietzen DJ, Wilhite TR, Rasmussen M, Sheffield M. Point-of-Care glucose analysis in neonates using modified quinoprotein glucose dehydrogenase. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(11):923-8.
202. Lockyer MG, Fu K, Edwards RM, Collymore L, Thomas J, Hill T, et al. Evaluation of the Nova StatStrip glucometer in a pediatric hospital setting. *Clin Biochem.* 2014;47(9):840-3.
203. Owiredu WKBA, Amegatche G, Amidu N. Precision and accuracy of three blood glucose meters: accu-chek advantage, one touch horizon and sensocard. *J of Medical Sciences.* 2009;9(4):185-93.
204. Raizman JE, Shea J, Daly CH, Karbasy K, Ariadne P, Chen Y, et al. Clinical impact of improved point-of-care glucose monitoring in neonatal intensive care using Nova StatStrip: Evidence for improved accuracy, better sensitivity, and reduced test utilization. *Clin Biochem.* 2016;49(12):879-84.
205. Wada Y, Nakamura T, Kaneshige M, Takahashi S, Fujinaga H, Tsukamoto K, et al. Evaluation of two glucose meters and interference corrections for screening neonatal hypoglycemia. *Pediatr Int.* 2015;57(4):603-7.
206. Dietzen DJ, Nenninger DA, Simmons DA, Pardo S, Pandya M, Fullam J. Analytic characteristics of three bayer contour blood glucose monitoring systems in neonates. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(2):257-61.
207. Hirsch IB. Blood glucose monitoring technology: translating data into practice. *Endocr Pract.* 2004;10(1):67-76.
208. Ho HT, Yeung WK, Young BW. Evaluation of "point of care" devices in the measurement of low blood glucose in neonatal practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89(4):F356-9.
209. Warner JV, Wu JY, Buckingham N, McLeod DS, Mottram B, Carter AC. Can one point-of-care glucose meter be used for all pediatric and adult hospital patients? Evaluation of three meters, including recently modified test strips. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(1):55-62.



210. Katz LB, Macleod K, Grady M, Cameron H, Pfützner A, Setford S. A comprehensive evaluation of strip performance in multiple blood glucose monitoring systems. *Expert Rev Med Devices*. 2015;12(3):263-71.
211. Cheng WJ, Lin CW, Wu TG, Su CS, Hsieh MS. Calibration of glucose oxidase-based test strips for capillary blood measurement with oxygen saturated venous blood samples. *Clin Chim Acta*. 2013;415:152-7.
212. Stephenson B, Kannan BA, Johnson CJ, Premkumar B, Chellaswamy CL, Elias E, et al. Correlation between blood glucose level in cord blood and capillary blood of neonates using glucometer. *J Clin Diagnostic Res*. 2018;12(12):SC01-4.
213. Royo D. Diabetestipo1: web dedicada a la diabetes mellitus 1 [Internet]. ¿Necesitamos tantos tipos de glucómetros? 11 dic 2013 [citado 1 ene 2020]; [sobre 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.diabetestipo1.es/blog.php?ver=67>.
214. Matusik E, Boussemart I, Velu M, Réal L. Comparaison des caractéristiques des lecteurs de glycémie pour référencement en milieu hospitalier Comparaison des caractéristiques des lecteurs de glycémie pour référencement en milieu hospitalier. Póster presentado en: 27º Congrès Europharmat; 10-12 oct 2017; Saint-Maló. Francia.
215. Rabiee A, Magruder JT, Grant C, Salas-Carrillo R, Gillette A, DuBois J, et al. Accuracy and reliability of the Nova StatStrip® glucose meter for real-time blood glucose determinations during glucose clamp studies. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(5):1195-201.
216. Williams AF. Hypoglycaemia of the newborn: a review. *Bull World Health Organ*. 1997;75(3):261-90.
217. Leiva Gea I, Ramos JM, Borrás Pérez V, López Siguero JP. Hipoglucemia. *Protoc diagn ter pediatr*. 2019;1:171-82.
218. De Arriba Muñoz A, Bosch Muñoz J, Cabanas Rodríguez P, Cañete Estrada R, Díez López I, Gallego Gómez E, et al. Niño pequeño para la edad gestacional. Desarrollo neurocognitivo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2012;3(2):122-3.
219. Duvanel CB, Fawer CL, Cotting J, Hohlfeld P, Matthieu JM. Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-



- gestational-age preterm infants. *J Pediatr.* 1999;134(4):492-8.
220. Aguirre Unceta-Barrenechea A, Aguirre Conde A, Pérez Legórburu A, Échaniz Urcelay I. Recién nacido de peso elevado [Internet]. En: *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la la AEP: Neonatología*; 2008 [citado 5 ene 2020]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10_1.pdf.
221. Mandy G.T. Large for gestational age [Internet]. En: Weisman LE, Kim MS, editors. *UpToDate*. Waltham, UpToDate; 2019 [citado 19 ene 2020]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/large-for-gestational-age-newborn>.
222. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *Clin Rev.* 2013;310(20):2191-4.
223. ICH harmonised tripartite guideline: guideline for good clinical practice. 8. Essential documents for the conduct of a clinical trial. *J Postgrad Med.* 2001;47(4):264-7.
224. Real Decreto 1090/2015 de regulación de los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. *Boletín Oficial del Estado* 2015 p. 121923-64.
225. Ley 14/2007, de 3 de julio de Investigación Biomédica. *Boletín Oficial del Estado* 2007 p. 28826-48.
226. Rite Gracia S, Fernández Lorenzo JR, Echániz Urcelay I, Botet Mussons F, Herranz Carrillo G, Moreno Hernando J, et al. Niveles asistenciales y recomendaciones de mínimos para la atención neonatal. *An Pediatr.* 2013;79(1):51.e1-11.
227. Wackernagel D, Gustafsson A, Edstedt Bonamy A, Reims A, Ahlsson F, Elfving M, et al. Swedish national guideline for prevention and treatment of neonatal hypoglycaemia in newborn infants with gestational age ≥ 35 weeks. *Acta Paediatr.* 2020;109(1):31-44.
228. Le HT, Harris NS, Estilong AJ, Olson A, Rice MJ. Blood glucose measurement in the intensive care unit: what is the best method?. *J Diabetes Sci Technol.* 2013;7(2):489-99.
229. Hadar E, Chen R, Toledano Y, Tenenbaum-Gavish K, Atzmon Y, Hod M. Noninvasive, continuous, real-time glucose measurements compared to reference laboratory venous



- plasma glucose values. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(20):3393-3400.
230. Ismail AQT, Bello O, Fradd V. Glucose measurements and gold standards. *J Perinat Med.* 2015;43(3):373-5.
231. Glasgow MJ, Harding JE, Edlin R; for the CHYLD Study Team. Cost Analysis of Cot-Side Screening Methods for Neonatal Hypoglycaemia. *Neonatology.* 2018;114(2):155-62.
232. Van Kempen AAMW, Eskes PF, Nuytemans DHGM, van der Lee JH, Dijksman LM, van Veenendaal NR, et al. Lower versus traditional treatment threshold for neonatal hypoglycemia. *N Engl J Med.* 2020;382(6):534-44.
233. Burakevych N, McKinlay CJD, Harris DL, Alsweiler JM, Harding JE. Factors influencing glycaemic stability after neonatal hypoglycaemia and relationship to neurodevelopmental outcome. *Sci Rep.* 2019;9(1):8132.
234. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Anstice NS, Burakevych N, Chakraborty A, Chase JG, et al. Association of neonatal glycemia with neurodevelopmental outcomes at 4.5 years. *JAMA Pediatr.* 2017;171(10):972-83.
235. Dassios T, Greenough A, Leontiadis S, Hickey A, Kametas NA. Admissions for hypoglycaemia after 35 weeks of gestation: perinatal predictors of cost of stay. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(3):448-54.
236. Mitchell NA, Grimby C, Rosolowsky ET, O'Reilly M, Yaskina M, Cheung PY, et al. Incidence and Risk Factors for Hypoglycemia During Fetal-to-Neonatal Transition in Premature Infants. *Front Pediatr.* 2020;8:34.
237. Hosagasi NH, Aydin M, Zenciroglu A, Ustun N, Beken S. Incidence of hypoglycemia in newborns at risk and an audit of the 2011 American academy of pediatrics guideline for hypoglycemia. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(4):368-74.
238. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Recommendations from the pediatric endocrine society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr.* 2015;167(2):238-45.



239. Stark J, Simma B, Blassnig-Ezeh A. Incidence of hypoglycemia in newborn infants identified as at risk. *J Matern Neonatal Med.* 2020;33(18): 3091-6.
240. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Ansell JM, Anstice NS, Chase JG, Gamble GD, et al. Neonatal glycemia and neurodevelopmental outcomes at 2 years. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1507-18.
241. Bülbül A, Bahar S, Uslu S, et al. Risk Factor Assessment and the Incidence of Neonatal Hypoglycemia in the Postnatal Period. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2019;53(4):389-94.
242. Saliba E. L'hypoglycémie néonatale. Définition et retentissement neurologique. *Arch Pediatr.* 2014;21(5):196-7.
243. Ward Platt M. Lactate, glucose and the neonatal brain: it's time to challenge the paradigm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(2):F96-7.
244. Turner D, Monthé-Drèze C, Cherkerzian S, Gregory K, Sen S. Maternal obesity and cesarean section delivery: additional risk factors for neonatal hypoglycemia? *J Perinatol.* 2019;39(8):1057-64.
245. Zhou W, Yu J, Wu Y, Zhang H. Hypoglycemia incidence and risk factors assessment in hospitalized neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(4):422-5.
246. Grupo Español para el Estudio de la Diabetes y Embarazo. Diabetes y embarazo [Internet]. En: Documentos de Consenso de la SEGO; 2013 [citado 15 ene 2020]. Disponible en: <https://adc.cat/wp-content/uploads/2019/03/diabetesembarazo.pdf>.
247. Alós Cortés JI, Andreu Domingo A, Arribas Mir L, et al. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas. Actualización 2012. Documento de consenso SEIMC/SEGO/SEN/SEQ/ SEMFYC. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(3):159-72.
248. García-Patterson A, Aulinas A, María MÁ, Úbeda J, Orellana I, Ginovart G, et al. Maternal body mass index is a predictor of neonatal hypoglycemia in gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1623-8.
249. Vinturache A, Moledina N, McDonald S, Slater D, Tough S. Pre-pregnancy Body Mass Index (BMI) and delivery outcomes in a Canadian population. *BMC Pregnancy*



- Childbirth. 2014;14:422.
250. Chiruvolu A, Miklis KK, Stanzo KC, Petrey B, Groves CG, McCord K, et al. Effects of Skin-to-Skin Care on Late Preterm and Term Infants At-Risk for Neonatal Hypoglycemia. *Pediatr Qual Saf.* 2017;2(4):e030.
251. Croke J, Sullivan M, Ryan-Drover A, Randell E, Andrews W, Aziz K. Two hour blood glucose levels in at-risk babies: An audit of Canadian guidelines. *Paediatr Child Health.* 2009;14(4):238-44.
252. Tanzer F, Yazar N, Yazar H, Içağasioğlu D. Blood glucose levels and hypoglycaemia in full term neonates during the first 48 hours of life. *J Trop Pediatr.* 1997;43(1):58-60.
253. Delgado Peña YP, Rodríguez Martínez G, Samper Villagrasa MP, Caballero Pérez V, Cuadrón Andrés L, Álvarez Sauras ML, et al. Características socioculturales, obstétricas y antropométricas de los recién nacidos hijos de madre fumadora. *An Pediatr.* 2012;76(1):4-9.
254. Oves Suárez B, Escartín Madurga L, Samper Villagrasa MP, Cuadrón Andrés L, Álvarez Sauras ML, Lasarte Velillas JJ, et al. Inmigración y factores asociados con la lactancia materna. Estudio CALINA. *An Pediatr.* 2014;81(1):32-8.
255. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E. Consumo de tabaco durante el embarazo en España: Análisis por años, comunidades autónomas y características maternas. *Med Clin.* 2005;124(3):86-92.
256. Mateos-Vílchez PM, Aranda-Regules JM, Díaz-Alonso G, Mesa-Cruz P, Gil-Barcenilla B, Ramos-Monserrat M, et al. Prevalencia de tabaquismo durante el embarazo y factores asociados en Andalucía, 2007-2012. *Rev Esp Salud Publica.* 2014;88(3):369-81.
257. Ayerza Casas A, Rodríguez Martínez G, Samper Villagrasa MP, Murillo Arnal P, Álvarez Sauras ML, Moreno Aznar LA, et al. Características nutricionales de los recién nacidos de madres con sobrepeso y obesidad. *An Pediatr.* 2011;75(3):175-81.
258. Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, María J, et al. Detección de la disfunción tiroidea en la población gestante: está justificado el cribado universal. *Endocrinol Nutr.* 2012;59(9):547-60.



259. Vila L. Prevención y control de la deficiencia de yodo en España. Rev Esp Salud Publica. 2008;82(4):371-7.
260. García-de-Diego JM, Serrano-Del-Rosal R. Universalización, paridad y evolución de la demanda de anestesia epidural durante el parto en Andalucía. Gac Sanit. 2019;33(5):427-33.
261. Quintana C, Etxeandia I, Rico R, Armendariz I, Fernández I. Atención al Parto Normal. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2010. 1–40 p.
262. Cuadrón Andrés L, Samper Villagrasa MP, Álvarez Sauras ML, Lasarte Velillas JJ, Rodríguez Martínez G. Prevalencia de la lactancia materna durante el primer año de vida en Aragón. Estudio CALINA. An Pediatr. 2013;79(5):312–8.
263. Hedderson MM, Weiss NS, Sacks DA, Pettitt DJ, Selby J V., Quesenberry CP, et al. Pregnancy weight gain and risk of neonatal complications: Macrosomia, hypoglycemia, and hyperbilirubinemia. Obstet Gynecol. 2006;108(5):1153-61.
264. Hussein SM, Salih Y, Rayis DA, Bilal JA, Adam I. Low neonatal blood glucose levels in cesarean-delivered term newborns at Khartoum Hospital, Sudan. Diagn Pathol. 2014;9(1):112.
265. Comité de Estudios Feto-Neonatales. Hypoglycemia N. Hipoglucemia neonatal: revisión de las prácticas habituales. Arch Argent Pediatr. 2019;117(5):195-204.
266. Montassir H, Maegaki Y, Ogura K, Kurozawa Y, Nagata I, Kanzaki S, et al. Associated factors in neonatal hypoglycemic brain injury. Brain Dev. 2009;31(9):649-56.
267. Shim SY, Cho SJ, Kong KA, Park EA. Gestational age-specific sex difference in mortality and morbidities of preterm infants: A nationwide study. Sci Rep. 2017;7(1):6161.
268. Lorente-Pozo S, Parra-Llorca A, Torres B, Torres-Cuevas I, Nuñez-Ramiro A, Cernada M, et al. Influence of sex on gestational complications, fetal-to-neonatal transition, and postnatal adaptation. Front Pediatr. 2018;6:63.
269. Hewitt V, Watts R, Robertson J, Haddow G. Nursing and midwifery management of hypoglycaemia in healthy term neonates. JBI Libr Syst Rev. 2005;3(7):1-63.



270. Rodríguez RG, Pattini AE. Iluminación en unidades de cuidados intensivos neonatales: Actualización y recomendaciones. Arch Argent Pediatr. 2016;114(4):361-7.
271. Miquel Capó, RN I. Intervenciones enfermeras sobre el ambiente físico de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. Enferm Intensiva. 2016;27(3):96-111.
272. Quispe C, Terukina R. Niveles de glucemia en recién nacidos a término, adecuados para la edad gestacional, alimentados con leche materna exclusiva y no exclusiva. An Fac Med. 2013;68(2):125-35.
273. Ginsburg BE, Lindblad BS, Lundsjö A, Persson B, Zetterström R. Plasma valine and urinary C-peptide in breast-fed and artificially fed infants up to 6 months of age. Acta Paediatr Scand. 1984;73(2):213-7.
274. Cornblath M, Reisner SH. Blood glucose in the neonate and its clinical significance. Obstet Gynecol Surv. 1966;21(1):85-8.
275. Brahm P, Valdés V. Beneficios de la lactancia materna y riesgos de no amamantar. Rev Chil Pediatr. 2017;88(1):7-14.
276. Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, Pachi P. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. J Pediatr. 2013;162(3 Suppl):S81-89.
277. Tornese G, Ronfani L, Pavan C, Demarini S, Monasta L, Davanzo R. Does the LATCH score assessed in the first 24 hours after delivery predict non-exclusive breastfeeding at hospital discharge?. Breastfeed Med. 2012;7(6):423-30.
278. Esteves TMB, Dumas RP, Oliveira MIC de, Andrade CA de F de, Leite IC. Factors associated to breastfeeding in the first hour of life: systematic review. Rev Saude Publica. 2014;48(4):697-708.
279. Bryanton J, Montelpare W, Drake P, Drake R, Walsh D, Larter K. Relationships Among Factors Related to Childbirth and Breastfeeding Outcomes in Primiparous Women. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2020;S0884-2175(20)30086-1.
280. Cowett RM, Loughhead JL. Neonatal glucose metabolism: differential diagnoses, evaluation, and treatment of hypoglycemia. Neonatal Netw. 2002;21(4):9-19.



281. Fumagalli M, Schiavolin P, Bassi L, Groppo M, Uccella S, De Carli A, et al. The Impact of Twin Birth on Early Neonatal Outcomes. *Am J Perinatol*. 2015;33(1):63-70.
282. Menni F, De Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigne C, Barbier V, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics*. 2001;107(3):476-9.
283. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics*. 2008;122(1):65-74.
284. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ*. 1988;297(6659):1304-8.
285. Tin W, Brunskill G, Kelly T, Fritz S. 15-year follow-up of recurrent "hypoglycemia" in preterm infants. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1497-503.
286. Arhan E, Öztürk Z, Serdaroğlu A, Aydın K, Hirfanoğlu T, Akbaş Y. Neonatal hypoglycemia: A wide range of electroclinical manifestations and seizure outcomes. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;21(5):738-44.
287. Rebage V, Ruiz-Escusol S, Fernández-Vallejo M, Montejo-Gañán I, García-Iñiguez JP, Galve-Pradel Z, et al. El recién nacido neurológico en nuestro medio y su seguimiento. *Rev Neurol*. 2008;47 Suppl 1:S1-13.
288. Boardman JP, Hawdon JM. Hypoglycaemia and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57 Suppl 3:S29-33.
289. Durrani NUR, AlGhamdi J, Rochow N, Helou SE, Marrin ML. Association of Low Umbilical Cord pH and Hypoglycemia in Healthy Term Newborns: Should it Be a Part of Postnatal Screening?. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29(11):1116-7.
290. Pinillos-Pisón R, Llorente-Cereza MT, López-Pisón J, Pérez-Delgado R, Lafuente-Hidalgo M, Martínez-Sapiñá A, et al. Infección congénita por citomegalovirus. Revisión de nuestra experiencia diagnóstica de 18 años. *Rev Neurol*. 2009;48(7):349-53.
291. Blank C, van Dillen J, Hogeveen M. Primum non nocere: earlier cessation of glucose monitoring is possible. *Eur J Pediatr*. 2018;177(8):1239-45.



292. Freitas ICS, Hintz MC, Orth LC, Rosa TG da, Iser BM, Psendziuk C. Comparison of maternal and fetal outcomes in parturients with and without a diagnosis of gestational diabetes. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019;41(11):647-53.
293. Mellis C. Kangaroo Mother Care and neonatal outcomes: A meta-analysis. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(5):579.
294. Sharma D, Sharma P, Shastri S. Golden 60 minutes of newborn's life: Part 2: Term neonate. *J Matern Neonatal Med.* 2017;30(22):2728-33.
295. Sánchez Luna M, Pallás Alonso CR, Botet Mussons F, Echániz Urcelay I, Castro Conde JR, Narbona E. Recomendaciones para el cuidado y atención del recién nacido sano en el parto y en las primeras horas después del nacimiento. *An Pediatr.* 2009;71(4):349-61.
296. Oatley HK, Blencowe H, Lawn JE. The effect of coverings, including plastic bags and wraps, on mortality and morbidity in preterm and full-term neonates. *J Perinatol.* 2016;36 Suppl 1:S83-9.
297. Harding JE, Harris DL, Hegarty JE, Alsweiler JM, McKinlay CJ. An emerging evidence base for the management of neonatal hypoglycaemia. *Early Hum Dev.* 2017;104:51-6



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ANEXOS



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ÁMBITO- PREFIJO

GEISER

Nº registro

00008769e2000071905

CSV

GEISER-173e-b232-1865-4e98-9d96-9fc4-1c6d-9dd2

DIRECCIÓN DE VALIDACIÓN

<https://sede.administracionespublicas.gob.es/valida>

FECHA Y HORA DEL DOCUMENTO

29/12/2020 13:15:57 Horario peninsular

Validez del documento

Copia



ANEXO 1: DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE**DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE**

Monitorización de glucemias capilares para la detección de hipoglucemia neonatal precoz en neonatos a término nacidos en el Hospital Obispo Polanco.

1. Introducción:

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un proyecto de investigación que estamos realizando en el hospital Obispo Polanco. Su participación es importante para obtener el conocimiento que necesitamos, pero antes de tomar una decisión debe:

- Leer este documento entero
- Entender la información que contiene el documento
- Hacer todas las preguntas que considere necesarias
- Tomar una decisión meditada
- Firmar el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

2. ¿Por qué se le pide participar?

Se le solicita su colaboración para profundizar en el conocimiento del porcentaje de bebés que sufren hipoglucemia ("azúcar bajo en sangre") en las primeras horas de vida, que en muchos casos pasan desapercibidas. Afortunadamente el azúcar en sangre bajo no produce consecuencias graves en la gran mayoría de los casos. En este momento se realizan estos controles de azúcar a niños que consideramos con mayor riesgo de tener estas hipoglucemias, pero queríamos estudiar si hacemos demasiados controles, o por el contrario, estamos realizando menos controles de azúcar de los que deberíamos.

En total en el estudio participarán unos 200 recién nacidos.

3. ¿Cuál es el objeto de este estudio?

Nuestro propósito es comprobar los niveles de azúcar en niños sanos y los que están enfermos o con algún problema o característica especial (más pequeño o grande de lo normal, enfermedad en su madre, etc.), ver si los niveles de azúcar son parecidos o no y detectar que niños de ambos grupos tienen "azúcar muy bajo" en sangre, estudiando cada uno de estos casos, buscando que ha "podido pasar", causas prevenibles o cuales de todos los niños estudiados son los que más se benefician de estos "controles de azúcar".

4. ¿Qué tengo que hacer si decido participar?

Recuerde que su participación es voluntaria y si decide no participar esto no afectará a su asistencia o a su relación con el investigador y su equipo.

Se realizará una recogida de la información del embarazo (enfermedades u otros problemas durante el mismo), y de la información del bebé (semanas de gestación, peso, talla, temperatura corporal, tipo de alimentación, entre otras) y se le realizarán al bebé tres determinaciones de glucemia en las primeras 8 horas de vida. La determinación de glucemia se realiza mediante un pequeño "pinchazo" en el talón del bebé para la extracción de una gota de sangre.

Avda. Ruiz Jaraño, s/n
44002 TERUEL
Telf 978 654198
Fax 978 654195





que se analiza inmediatamente con un aparato portátil (glucómetro), teniendo el resultado inmediatamente. Esta información se anotará en la historia clínica, y en el caso de observarse niveles de azúcar muy bajos, se les informará de las medidas a tomar en cada caso. Por lo demás, el seguimiento y su estancia en la planta de Maternidad no cambiará respecto a otros bebés que no participen.

5. ¿Qué riesgos o molestias supone?

La punción puede producir un dolor puntual en los bebés, que se minimizará con la realización de la prueba con lancetas automáticas (agujas especialmente diseñadas para realizar esta prueba, con un tamaño adecuado para los recién nacidos). La succión al pecho y la contención del bebé son medidas que se pueden aplicar también.

6. ¿Obtendrá algún beneficio por mi participación?

Al tratarse de un estudio de investigación orientado a generar conocimiento es probable que no obtenga ningún beneficio por su participación si bien usted contribuirá al avance del conocimiento y al beneficio social. En el caso de detectarse una hipoglucemia importante a su hijo, se le tratará según nuestro protocolo de tratamiento habitual.

7. ¿Cómo se van a gestionar mis datos personales?

Toda la información recogida se tratará conforme a lo establecido en la Ley Orgánica 15/99, de protección de datos de carácter personal. En la base de datos del estudio no se incluirán datos personales: ni su nombre, ni su nº de historia clínica ni ningún dato que le pueda identificar. Se le identificará por un código que sólo el equipo investigador podrá relacionar con su nombre. Sólo el equipo investigador tendrá acceso a los datos de su historia clínica y nadie ajeno al centro podrá consultar su historial.

8. ¿Se me informará de los resultados del estudio?

Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el investigador le hará llegar los resultados.

¿Puedo cambiar de opinión?

Tal como se ha señalado, su participación es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercute en la atención que va a recibir la madre y el bebé. Basta con que lo manifieste al personal sanitario que los atiende en ese momento.

Si usted desea retirarse del estudio se eliminarán los datos recogidos.

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta.

Avda. Ruiz Jarabo, s/n°
44002 TERUEL
Telf 978 654198
Fax 978 654195

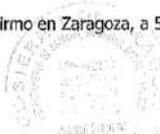


ANEXO 2: DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

 Departamento de Sanidad, Benesser Social y Familia	
DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	
Título del PROYECTO: Monitorización de glucemias capilares para la detección de hipoglucemia neonatal precoz en neonatos a término.	
Yo,como padre/madre/tutor legal de(nombre y apellidos del recién nacido).	
He leído el documento de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo. Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:	
<ol style="list-style-type: none">1) cuando quiera2) sin tener que dar explicaciones3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos	
Presto libremente mi conformidad para participar.	
Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)	
Firma del participante: _____ Fecha: _____	
He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado Firma del Investigador: _____ Fecha: _____	
<small>Avda. Ruiz Jarabo, s/n° 44002 TERUEL Telf 978 654198 Fax 978 654195</small>	



ANEXO 3: DICTAMEN FAVORABLE CEICA

 GOBIERNO DE ARAGON <small>Departamento de Sanidad</small>	Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos C.P. - C.I. PI17/0242 5 de julio de 2017
<p>Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)</p> <p>CERTIFICA</p> <p>1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 05/07/2017, Acta Nº 13/2017 ha evaluado la propuesta del Trabajo:</p> <p>Título: Monitorización de glucemias capilares para la detección precoz de hipoglucemia en recién nacidos a término nacidos en el Hospital Obispo Polanco.</p> <p>Alumno: Nuria Martín Ruiz Directores: Juan Pablo García Iñiguez y Segundo Rite Gracia</p> <p>Centro de realización: Hospital Obispo Polanco</p> <p>Versión protocolo: Versión 1.2, 18 de junio de 2017 Versión documento de información y consentimiento: Versión 1.2, 18 de junio de 2017</p> <p>2º. Considera que</p> <ul style="list-style-type: none">- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la correcta obtención del consentimiento informado, el cumplimiento de la LOPD y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización. <p>3º. Por lo que este CEIC emite DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.</p> <p style="text-align: center;">Lo que firmo en Zaragoza, a 5 de julio de 2017</p> <div style="text-align: center;">  María González Hinjos Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)</div>	
Página 1 de 1	
Tel. 976 71 48 57 Fax. 976 71 55 54 Correo electrónico mgonzalezh.ceic@aragon.es	

