



ORIGINAL

# Estudio prospectivo de factores perinatales asociados a hipoglucemia precoz en el neonato prematuro tardío y a término



Nuria Martín Ruiz<sup>a,\*</sup>, Juan Pablo García Íñiguez<sup>b</sup>, Segundo Rite Gracia<sup>c</sup> y María Pilar Samper Villagrasa<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Obispo Polanco, Teruel, España

<sup>b</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>c</sup> Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>d</sup> Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física, Área de Pediatría, Facultad de Medicina, Zaragoza, España

Recibido el 6 de noviembre de 2020; aceptado el 6 de abril de 2021

Disponible en Internet el 15 de mayo de 2021

## PALABRAS CLAVE

Hipoglucemia;  
Recién nacido;  
Neonatología;  
Lactancia materna;  
Cuidados perinatales

## Resumen

**Introducción y objetivos:** La hipoglucemia neonatal ofrece múltiples controversias. El objetivo del estudio es valorar los principales factores y circunstancias ambientales implicadas en el desarrollo de la hipoglucemia neonatal precoz.

**Métodos:** Estudio analítico prospectivo de una cohorte de recién nacidos entre 34 + 1 y 40 + 6 semanas de edad gestacional. Se realizó una determinación de glucemia capilar a las dos, cuatro y ocho horas de vida. Tamaño muestral: 207; 59 neonatos desarrollaron hipoglucemia.

**Resultados:** Prenatalmente, los factores con mayor influencia fueron la diabetes gestacional con mal control glucémico, gemelaridad y edad gestacional. La presencia de líquido amniótico meconial y el nacimiento por cesárea programada se asociaron a mayor probabilidad de hipoglucemia. Postnatalmente, el contacto precoz piel con piel, la succión al pecho, la iluminación tenue y la normotermia fueron factores protectores. El modelo predictivo que combinó tipo de iluminación, temperatura corporal y cifra de exceso de bases clasificó correctamente al 98% de los casos de hipoglucemia grave, con un  $R^2$  de Nagelkerke de 0,645 y especificidad del 99,5%.

**Conclusiones:** Los factores postnatales ambientales parecen estar relacionados de forma directa en el desarrollo de la hipoglucemia precoz, por lo que el apoyo a la unión materno-filial y a la lactancia materna es fundamental. Nuestros resultados permiten una mejor identificación de los neonatos que no son subsidiarios de realizar controles de glucemia por tener poco riesgo de desarrollarla.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [nmartinruiz@gmail.com](mailto:nmartinruiz@gmail.com) (N. Martín Ruiz).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.04.002>

1695-4033/© 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**KEYWORDS**

Hypoglycemia;  
Newborn;  
Neonatology;  
Breast feeding;  
Perinatal care

## Prospective study on influence of perinatal factors on the development of early neonatal hypoglycemia in late-preterm and term infants

**Abstract**

*Introduction and objective:* Neonatal hypoglycemia offers multiple controversies. The study aims to assess the main factors involved in the development of early hypoglycemia in term and late preterm infants, and the implication of different environmental circumstances.

*Methods:* A prospective cohort study, in infants born between 34 0/7 weeks and 36 6/7 weeks of gestation. Three capillary blood glucose determinations were performed during the eight first hours after birth. Sample size: 207; 59 neonates developed hypoglycemia.

*Results:* Prenatal risk factors include gestational diabetes with poor glycemic control, twin pregnancy and gestational age. The presence of meconium amniotic fluid and planned cesarean delivery are associated with a higher probability of hypoglycemia. After birth, skin to skin contact, breastfeeding, soft lightening, and normothermia are described as protective factors. The predictive model that combines the type of lightening, body temperature and the excess of bases level, correctly classifies 98% of the severe hypoglycemia cases, with a high Nagelkerke  $R^2$  value (0.645) and specificity of 99.5%.

*Conclusions:* Postnatal environmental factors seem to be directly related to early hypoglycemia development, so it is essential to support the maternal-child union and breastfeeding. Our results allow better identification of neonates who are not subsidiary to performing blood glucose determinations because they have little risk of developing it.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

La hipoglucemia es una de las alteraciones metabólicas más frecuentes en el neonato<sup>1</sup>, con gran controversia respecto a la definición, sintomatología, el significado de la hipoglucemia asintomática y su posible efecto en el neurodesarrollo<sup>2</sup>. Actualmente, existen múltiples protocolos de actuación, con diferencias en el espectro de pacientes considerados en riesgo y en el nivel de glucemia susceptible a tratamiento<sup>3,4</sup>.

La glucosa es la principal fuente de energía del organismo y, casi en exclusiva, el sustrato energético del sistema nervioso central. Las concentraciones plasmáticas de glucosa en el recién nacido (RN) son variables en virtud de múltiples circunstancias como el tipo de parto, edad gestacional (EG) y peso del RN<sup>5</sup>. El neonato es capaz de usar fuentes energéticas alternativas a la glucosa durante las primeras horas de vida (hdv), pero la prematuridad y otros factores pueden limitar esta respuesta contrarreguladora natural. En este caso, la inmadurez del cerebro neonatal le hace más susceptible a sufrir efectos adversos derivados de la hipoglucemia<sup>6,7</sup>.

En este estudio se propone evaluar los principales factores asociados a la hipoglucemia neonatal precoz.

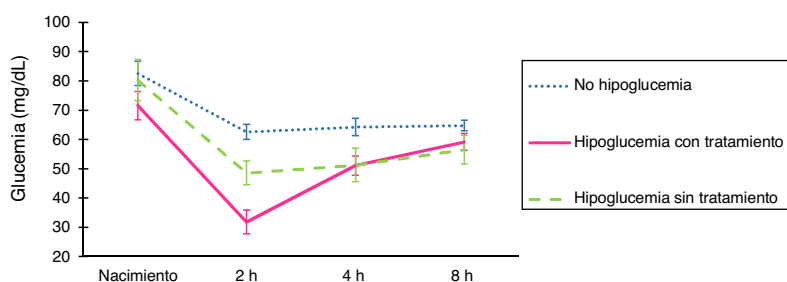
**Material y métodos**

Estudio analítico, longitudinal, en el que se siguió a una cohorte de 207 neonatos, de los cuales, 59 presentaron hipoglucemia en algún momento de las primeras ocho hdv. Abandonaron el estudio 10 neonatos por expreso deseo familiar. Los criterios de inclusión fueron: RN con EG entre 34 + 1 y 41 + 6 semanas, cuyas madres no hubieran recibido per-

fusiones de suero glucosado durante el parto. Se procedió a la determinación de glucosa con el glucómetro Stat Strip Xpress a las dos, cuatro y ocho hdv. Se definió hipoglucemia global: <45 mg/dL, hipoglucemia moderada-grave (HMG): < 36 mg/dL, hipoglucemia grave (HG): < 18 mg/dL. Posteriormente, se compararon distintas variables entre los pacientes hipoglucémicos y los que no presentaron dicha circunstancia. En los hipoglucémicos, no se realizó intervención, salvo que objetivaran cifras menores a 25 mg/dL o fueran sintomáticos (insistiendo en la succión o administrando leche materna (LM) extraída o leche artificial o glucosa intravenosa [IV]).

Las variables recogidas fueron las siguientes:

- Maternas: edad, nivel educativo, tóxicos, enfermedades pregestacionales, peso y talla.
- Gestacionales: ganancia ponderal, patología, gemelalidad, cultivo vaginorrectal.
- Nacimiento: características del líquido amniótico, amniorraxis, tipo de parto y anestesia.
- Perinatales: EG, sexo, peso, necesidad de reanimación, Apgar, contacto precoz maternofamiliar (piel con piel), succión al pecho (al nacimiento, a las dos, cuatro y ocho hdv), tipo de alimentación.
- Valores analíticos: niveles en sangre de arteria umbilical de glucosa, láctico y exceso de bases (EB).
- Postnatales: separación de los padres, habitación individual, ruido ambiental (valorado con un sonómetro en una escala de dB: leve <60, moderado: 60 a 80 intenso: >80 dB), intensidad lumínica (1. oscuridad, 2. luz tenue: presencia de un foco lumínico alejado del RN y 3. luz intensa: existencia de dos focos lumínicos o un foco cuyo haz de luz



**Figura 1** 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. El tratamiento, consistente en succión al pecho y/o suplementos de leche artificial y/o glucosa intravenosa se indicó en pacientes sintomáticos, o en los que presentaron glucemias < 25 mg/dL en las primeras 2 horas de vida.

estuviera dirigido directamente hacia el neonato), succión al pecho (en el momento del análisis o en los 30 minutos previos), posición del RN respecto a su madre en el momento de la determinación glucémica. Patología precoz (distrés respiratorio, sepsis, etc.).

El cálculo del tamaño muestral se realizó con el programa Epidat 3.1. (se tuvo en cuenta una posible pérdida del 10%, potencia mínima del 80% e intervalo de confianza [IC] del 95%) y el análisis estadístico, con SPSS, versión 25.0. En la estadística descriptiva, las variables cualitativas se presentaron mediante distribución de frecuencias absolutas y porcentajes. Las cuantitativas, mediante mediana y rango intercuartílico. En el análisis bivalente, se utilizaron pruebas de contraste de hipótesis. En el estudio multivariante, primero, se efectuaron modelos de regresión logística simples, considerando como variable dependiente la hipoglucemia y como variables independientes las que mostraron diferencias estadísticamente significativas en el estudio bivalente. Posteriormente, se calculó el modelo de regresión logística para pronosticar la hipoglucemia (con la selección automática de variables o con la selección manual de estas con diferencia estadísticamente significativa). Se controlaron factores de confusión y otros sesgos. El límite mínimo de significación aceptado fue del 95% ( $p < 0,05$ ).

Se han tenido en cuenta las normas deontológicas<sup>8,9</sup>, contando con la aprobación del Comité de Ética Regional. Todos los tutores legales de los participantes aceptaron y firmaron un documento de consentimiento informado.

## Resultados

La [figura 1](#) muestra el perfil de glucemia de la muestra estudiada.

A continuación, se describen resultados en los que se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

### Evaluación de los factores asociados con hipoglucemia (<45 mg/dL) ([tabla 1](#))

En el estudio univariante, en los RN hipoglucémicos, se encontró mayor gemelaridad ( $p < 0,01$ ) y diabetes gestacional (DG), fundamentalmente del tipo A2 con mal control ( $p = 0,029$ ). Por cada semana que aumentó la EG, disminuyó un

24% la probabilidad de hipoglucemia (OR: 0,765, IC 95%: 0,64 a 0,91;  $p = 0,003$ ). El tipo de nacimiento con mayor porcentaje de hipoglucemia fue la cesárea programada, mostrando 3,2 veces más probabilidad de hipoglucemia (OR: 3,2, IC 95%: 1,5 a 7,07;  $p = 0,003$ ).

Se relacionó el resultado del test de Apgar más bajo a los cinco y a los 10 minutos de vida con hipoglucemia ( $p \leq 0,010$ ). En los neonatos con menor peso se encontró mayor probabilidad de hipoglucemia ( $p = 0,037$ ). La realización de contacto precoz («piel con piel») y la normotermia se identificaron como factores protectores ( $p = 0,022$  y  $p = 0,028$ ). Hubo 2,1 veces más probabilidades de hipoglucemia en los RN que no realizaron piel con piel (OR 2,109, IC 95%: 1,115 a 3,988;  $p = 0,021$ ). La succión al pecho fue el factor que se relacionó con menor porcentaje de hipoglucemia en los tres puntos de análisis ( $p < 0,02$ ). Los pacientes que no lactaron en las primeras cuatro horas tuvieron 2,6 veces más riesgo de hipoglucemia (OR: 2,560, IC 95%: 1,408 a 4,645;  $p = 0,002$ ). Hubo 4,4 veces más probabilidad de hipoglucemia en los RN alimentados con lactancia artificial (OR: 4,394, IC 95%: 1,326 a 14,563;  $p = 0,009$ ) respecto a los alimentados con lactancia materna a demanda.

Existió 3,1 veces más riesgo de hipoglucemia precoz en los RN con patología (OR 3,075, IC 95%: 1,361 a 6,947;  $p = 0,005$ ).

La iluminación tenue u oscuridad se asociaron con un porcentaje menor de hipoglucemia ( $p = 0,022$ ). No se detectaron diferencias en el hecho de compartir habitación o la presencia de un acompañante junto al RN y su madre.

En el estudio multivariante, el modelo formado por gemelaridad, parto eutócico y succión al pecho a las cuatro hvd, clasificó correctamente al 71,4% de los casos ([tabla 2](#)).

### Evaluación de los factores asociados con hipoglucemia moderada-grave

Se observó mayor frecuencia de HMG en gemelos ( $p = 0,025$ ), hijos de madre con DG A2 con mal control y en neonatos con menor EG ( $p = 0,039$ ). Los prematuros tardíos tuvieron 3,7 veces más probabilidad de sufrir HMG (OR: 3,688 IC 95%: 1,295 a 10,505;  $p = 0,015$ ) ([tabla 3](#)).

El tipo de nacimiento con mayor porcentaje de HMG fue la cesárea programada, seguida de la cesárea urgente y del parto eutócico ( $p = 0,032$ ). Se encontró relación entre

**Tabla 1** Relación entre las variables antenatales con diferencias estadísticamente significativas 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
Aumento ponderal madre		10/5	10/8	0,593	9,3/6	12/5	<b>0,005</b>	10/5	14/4	<b>0,001</b>
E. gestacional o embarazo de riesgo	Sobrepeso/obesidad	35 (23,1)	18 (30)	<b>&lt;0,01</b>	40 (26,4)	6 (21,4)	0,555	45 (26,8)	0 (0)	<b>&lt;0,01</b>
	Hipotiroidismo	20 (13,2)	6 (10)		19 (12,6)	4 (14,2)		24 (14,3)	0 (0)	
	Otros	12 (7,9)	4 (6,7)		13 (8,6)	3 (10,7)		13 (7,7)	1 (10)	
Diabetes gestacional (DG)	Gemelaridad	0 (0)	7 (11,6)		5 (3,3)	2 (7,1)		5 (3)	2 (20)	
	DG A1	1 (0,7)	2 (3,6)	<b>0,029</b>	3 (1,8)	0 (0)	0,318	2 (1,1)	1 (9,1)	0,310
	DG A2 DG A2 de mal control	10 (6,6) 1 (0,7)	2 (3,6) 3 (5,4)		11 (6,5) 4 (2,4)	1 (0,6) 0 (0)		12 (6,4) 4 (2,1)	0 (0) 0 (0)	
Semanas de gestación		40/2	39/3	<b>0,006</b>	39/2	39/3	0,6	39/2	38/5	0,307
Sexo masculino		79 (52,3)	35 (62,5)	0,191	96 (53,9)	21 (72,4)	<b>0,034</b>	99 (53,2)	7 (6,6)	0,501
Test de Apgar a los 5 minutos de vida	5-8	8 (5,3)	2 (3,6)	0,607	5 (3)	3 (7,8)	<b>0,008</b>	7 (3,8)	0 (0)	
	9-10	143 (94,7)	54 (96,4)		163 (97)	26 (92,3)		179 (96,2)	11 (100)	
Test de Apgar a los 10 minutos de vida	5-8	1 (0,7)	0 (0)	0,542	0 (0)	1 (3,4)	<b>0,010</b>	1 (0,5)	0 (0)	
	9-10	150 (99,3)	56 (100)		168 (100)	28 (96,6)		185 (99,5)	11 (100)	
EB al nacimiento		-4,7/4,1	-4,3/4,2	0,116	-4,4/3,4	-6,2/3,8	<b>0,016</b>	-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	<b>0,037</b>
Piel con piel al nacimiento		118 (7,1)	31 (55,4)	<b>0,022</b>	105 (63)	15 (52)	0,272	114 (61,3)	6 (54,5)	0,754
Temperatura del RN (°C)		36,5/0,4	36,4/0,5	<b>0,028</b>	36,5/0,5	36,5/0,5	0,647	36,5/0,4	36,4/0,6	0,984

**Tabla 1** (continuación)

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
Patología aguda del RN		16 (10,6)	15 (26,8)	<b>0,04</b>	23 (13,7)	7 (24,1)	0,162	26 (14)	3 (27,3)	0,209
Glucemia 2 h (mg/dL)		60/16	37,5/10	<b>&lt;0,001</b>	54,5/22	49/32	<b>0,019</b>	53,5/23	43/23	<b>0,019</b>
Glucemia 4 h (mg/dL)		60/17	54/16	<b>0,002</b>	60,5/16	40/9	<b>&lt;0,01</b>	58/16	41/20	<b>&lt;0,001</b>
Glucemia 8 h (mg/dL)		62/13	56/15	<b>0,004</b>	62/15	55/22	<b>0,002</b>	62/15	40/8	<b>0,002</b>
L.A. desde el nacimiento		5 (3,3)	9 (16,1)	<b>0,003</b>	9 (5,4)	5 (17,2)	<b>0,037</b>	12 (6,4)	2 (18,2)	0,178
Succión al pecho*		103 (68,2)	24 (42,9)	<b>0,001</b>	105 (62,5)	11 (37,9)	<b>0,013</b>	129 (69,7)	3 (27,3)	<b>0,006</b>
Tipo de iluminación en la habitación**	Oscuridad	2 (1,3)	0 (0)	<b>0,022</b>	9 (5,4)	1 (3,4)	0,813	17 (9,2)	2 (18,2)	0,490
	Iluminación tenue	140 (92,7)	47 (83,9)		130 (77,8)	22 (75,9)		145 (78,4)	7 (63,6)	
	Iluminación intensa	9 (6)	9 (16,1)		28 (16,8)	6 (20,7)		23 (12,4)	2 (18,2)	
Posición del RN respecto su madre	En colecho/brazos	106 (70,2)	30 (53,6)	<b>0,025</b>	87 (52,1)	13 (44,9)	<b>0,029</b>	101 (54,3)	6 (54,5)	0,760
	En cuna	0 (0)	0 (0)		77 (46,1)	15 (51,7)		82 (44,1)	5 (45,5)	
	Otras	45 (29,8)	26 (46,4)		3 (1,8)	1 (3,4)		3 (1,6)	0 (0)	
Presencia de acompañante					147 (88)	26 (90)	0,801	173 (93)	9 (82)	0,174
Habitación compartida	Sí				13 (7,8)	4 (13,8)	0,289	18 (9,7)	1 (9,1)	0,949
Sonido ambiental intenso†	Sí				20 (12)	5 (17,2)	0,433	28 (15)	0 (0)	0,165

E: enfermedad; EB: exceso de bases; h: hora; L.A.: lactancia artificial; p: medida de la significación estadística; RN: recién nacido.

Los valores de las variables cuantitativas se expresan mediante el valor mediana/rango intercuartílico (ambos valores se separan con una barra invertida). Las variables cualitativas se expresan mediante el valor absoluto, seguido del porcentaje, respecto al total de cada grupo, entre paréntesis. Se consideró hipoglucemia a los valores < 45 mg/dL. 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 en este ítem los pacientes que habían realizado succión al pecho en los 30 min previos a la determinación de glucemia.

\*\* Se consideró el tipo de iluminación según el número de focos lumínicos: tenue: 1 foco, intensa: dos focos lumínicos o un foco cuyo haz de luz visible estaba dirigido directamente hacia el RN.

† se consideró sonido ambiental intenso la medición de >80 dB con sonómetro.

**Tabla 2** Estudio de regresión logística de las variables con significación estadística para hipoglucemia (detección a las 2,4 u 8 horas de vida de glucemia capilar <45 mg/dL)

Resultado de la regresión logística (RL) univariante sobre hipoglucemia	Variables	β	Wald	p	OR	IC para OR (95%)	
						Lím inf	Lím sup
	Gemelaridad	2,838	7,103	<b>0,008</b>	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	<b>0,005</b>	0,348	0,167	0,726
	Lactancia artificial	1,180	4,173	<b>0,041</b>	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	<b>0,016</b>	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	<b>0,010</b>	3,815	1,369	10,633
	Posición del RN a las 2 h.**	0,597	3,944	<b>0,047</b>	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

Modelo de RL para hipoglucemia realizado con la selección automática de variables	Variables	β	Wald	p	OR	IC para OR (95%)		Características del modelo
						Lím inf	Lím sup	
	Gemelaridad	2,688	6,234	<b>0,013</b>	14,698	1,782	121,22	R <sup>2</sup> = 0,185. S: 31,1%. E: 96,6%.
	Parto eutócico	-0,987	6,237	<b>0,013</b>	0,373	0,172	0,809	
	Succión al pecho a las 4 horas	-0,926	8,295	<b>0,004</b>	0,396	0,211	0,744	
	Constante	0,731	3,469	<b>0,063</b>				

E: especificidad; IC: intervalo de confianza.; Lím: límite; Inf: inferior; OR: Odds Ratio; R<sup>2</sup>: R<sup>2</sup> de Nagelkerke, versión corregida de la R<sup>2</sup> de Cox y Snell; S: sensibilidad; Sup: superior.

\* 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.

el líquido meconial y la HMG (p = 0,023). Los neonatos pequeños para la edad gestacional (PEG) presentaron un mayor porcentaje de HMG (11,1% de los RN PEG vs. el 0,5% de los RN con peso adecuado), aunque con diferencias no significativas.

Postnatalmente, la realización de «piel con piel» se asoció con menor porcentaje de HMG (p < 0,001). Los neonatos que no realizaron contacto precoz presentaron cinco veces más probabilidad de HMG (OR: 5,006 IC 95%: 2,038 a 12,296; p < 0,001). Los neonatos que no estaban a las dos horas en brazos o en colecho tuvieron 4,7 veces más probabilidades de presentar HMG (OR: 4,711 IC 95%: 1,882 a 11,792; p < 0,001). 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 a 13,401; p < 0,001).

En el estudio multivariante, se observó mayor probabilidad de HMG en (tabla 4): hijos de madre con DG A2 de mal control (8,2 veces más probabilidad de HMG), menor EG (por cada semana que disminuyó la EG, aumentó 1,3 veces la probabilidad), los nacidos por cesárea programada (2,8

veces más probabilidad) o con presencia de meconio, los sometidos a iluminación intensa y los que no se mantuvieron en contacto estrecho con su madre (4,6 veces más). Los RN que lactaron a las dos hvd presentaron una reducción hasta el 21% de probabilidad de HMG respecto a los que no lactaron.

Las variables que se relacionaron de forma independiente a HMG a las dos horas fueron: líquido amniótico meconial, glucosa al nacimiento en sangre de cordón y posición del RN a las dos horas. El modelo predictivo calculado para HMG explicó un 22,4% de la variabilidad de la variable, clasificando correctamente al 88,7% de los casos. A las cuatro hvd, las variables que se relacionaron de forma independiente al resto fueron: lactancia artificial desde el nacimiento, no administrada como tratamiento (ocho veces más riesgo de hipoglucemia) y la succión al pecho (reduce al 7% la probabilidad de HMG respecto a los que no lactaron). En este modelo, se obtuvo un valor de R<sup>2</sup> de Nagelkerke de 0,188, clasificando correctamente al 95,4% de los casos (tabla 5).

**Tabla 3** 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	Posibles 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
Embarazo de riesgo	Patología gestacional	96 (52,4)	13 (54,2)	<b>0,025</b>						
	Gemelaridad	4 (2,2)	3 (12,5)							
Diabetes gestacional	No/DGA1/DGA2 buen control	181 (97,3)	22 (91,7)	<b>0,029</b>						
	DG A2 mal control	5 (2,7)	2 (8,3)							
Tipo de nacimiento	Eutócico	91 (49,7)	10 (43,5)	<b>0,028</b>	93 (49,5)	4 (44,4)	<b>0,032</b>			
	Instrumental	42 (22,9)	1 (4,3)		40 (21,3)	1 (11,2)				
	Cesárea programada	28 (15,3)	8 (34,8)		31 (16,5)	4 (44,4)				
	Cesárea urgente	22 (12,1)	4 (17,4)		24 (12,7)	0 (0)				
Semanas de gestación		39/2	38/3	<b>0,039</b>						
Líquido amniótico meconial		22 (12)	7 (29,1)	<b>0,023</b>						
Glucemia al nacimiento (mg/dL)		79/29	70/30	<b>0,014</b>						
EB al nacimiento (mmol/L)			-4,5/3,6	-7,5/2,9	<b>0,021</b>					
Grande para la edad gestacional		10 (5,5)	4 (16,7)	<b>0,040</b>						
Piel con piel con madre al nacimiento		116 (63,4)	8 (33,3)	<b>0,005</b>						
Glucemia capilar (mg/dL)		56/18	30,5/14	<b>&lt;0,001</b>	58,5/16	31/6	<b>0,001</b>	62/15	31,5/14	<b>0,029</b>
Síntomas de hipoglucemia		2 (28,6)	5 (20,8)		1 (0,5)	0 (0)				
Tratamiento recibido 2/4/8 horas	Lactancia artificial	23 (12,6)	13 (54,1)		18 (9,6)	6 (66,6)				
	Glucosa IV	2 (1,1)	7 (29,1)		8 (4,2)	1 (11,1)				
Glucemia a las 4 horas (mg/dL)		59/16	52/19	<b>0,003</b>	58,5/16	31/6	<b>&lt;0,001</b>	57/17	40,5/1	<b>0,029</b>
Glucemia a las 8 horas (mg/dL)		62/15	56/18	<b>0,043</b>	62/16	52/16	<b>0,014</b>	62/15	31,5/14	<b>&lt;0,001</b>
L. A. desde el nacimiento		8 (4,4)	6 (25)		11 (5,8)	3 (33,3)	<b>0,002</b>			
Succión al pecho a las 2/4/8 horas*		120 (94,5)	7 (5,5)		115 (99,1)	1 (0,9)	<b>0,003</b>			
Piel con piel a las 2 horas de vida		139 (76)	10 (41,7)	<b>&lt;0,001</b>						

DG: diabetes gestacional; EB: exceso de bases; IV: intravenosa; LA: lactancia artificial; p: medida de la significación estadística.

El valor de las variables cuantitativas se expresa mediante mediana/rango intercuartílico. Las variables cualitativas mediante valor absoluto y porcentaje entre paréntesis. Se consideró hipoglucemia a los valores < 45 mg/dL, hipoglucemia moderada-grave: < 36 mg/dL, hipoglucemia grave: <18 mg/dL. Los valores analíticos recogidos al nacimiento se obtuvieron de sangre arterial (cordón umbilical). Las cifras posteriores son muestras capilares.

\* se consideró en este ítem los pacientes que habían realizado succión al pecho en los 30 min previos a la determinación de glucemia.



**Tabla 4** Regresión logística univariante sobre la hipoglucemia moderada-grave

	Horas de vida	Variables	$\beta$	Wald	p	OR	IC para OR (95%)	
							L. Inf	L. Sup
Hipoglucemia moderada-grave	2 h	Gemelaridad	1,279	3,088	0,079	3,592	0,863	14,952
		Diabetes gestacional*	2,107	4,226	<b>0,040</b>	8,227	1,103	61,360
		Semanas de gestación	-0,268	5,461	<b>0,019</b>	0,765	0,611	0,958
		Tipo de parto**	-1,018	4,513	<b>0,034</b>	0,361	0,141	0,924
		Piel con piel al nacimiento	-1,242	7,310	<b>0,007</b>	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	<b>0,028</b>	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	<b>0,010</b>	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	<b>0,001</b>	0,216	0,085	0,549	
	Tipo de iluminación†	1,236	4,553	<b>0,033</b>	3,441	1,106	10,708	
	Posición a las 2 horas de vida‡	1,538	11,077	<b>0,001</b>	4,655	1,882	11,513	
	4 h	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	<b>0,007</b>	8,045	1,771	36,559
		Succión al pecho a las 4 h.	-2,534	5,596	<b>0,018</b>	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	

IC: intervalo de confianza; h: horas; L: límite; Inf: inferior; OR: Odds Ratio; RN: recién nacido; Sup: superior.

\* 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 o en brazos. No se realizó estudio a las 8 horas en el caso de la hipoglucemia moderada-grave al no existir casos suficientes para el estudio multivariante.

## Análisis de los factores asociados con hipoglucemia grave

La puntuación de Apgar a los 10 minutos y la temperatura se relacionaron de forma inversa con los niveles de glucemia ( $p = 0,003$  y  $p = 0,039$ ). Destaca la ausencia de contacto piel con piel ( $p = 0,010$ ) y de succión al pecho en las primeras horas ( $p = 0,008$  y  $p = 0,011$ ) respecto al grupo que no presentó HG. El grupo con HG objetivó niveles de EB mayores ( $p = 0,003$ ) y sintomatología asociada a la hipoglucemia en mayor proporción ( $p < 0,001$ ) (tabla 4).

Se comprobó que presentaron mayor probabilidad de HG: hijos de madres con DG A2 de mal control (OR: 16,58, IC 95%: 1,402 a 196,08;  $p = 0,026$ ), los nacidos por cesárea programada (OR del resto de tipo de nacimiento OR: 0,047, IC 95%: 0,004 a 0,435;  $p = 0,007$ ), neonatos que fueron sometidos a luz intensa (OR: 53,7 IC 95%: 5,619 a 513,50;  $p = 0,001$ ) y RN con menor temperatura (cada grado que disminuía, aumentaba 5,74 veces la probabilidad de presentar HG (OR: 0,174 IC 95%: 0,033 a 0,927;  $p = 0,040$ ) tabla 6.

En el análisis multivariante, se comprobó el papel protector de la iluminación tenue y la normotermia. La iluminación

intensa se relacionó con 3.000 veces más probabilidad de HG (OR iluminación tenue: 0,0003, IC 95%: 0,00 a 0,307). En el neonato, por cada grado centígrado que disminuía su temperatura, aumentaba 1.000 veces la probabilidad de HG (OR: 0,001, IC95%: 0,00 a 0,287). Cada unidad que incrementó la cifra de EB en sangre de cordón, se encontró 1,5 veces más probabilidad de HG (OR: 1,508, IC 95%: 1,005 a 2,261). El modelo resultante explicó un 64,5% de la variabilidad de la HG, clasificando correctamente al 98% de los casos (tabla 7).

## Discusión

En la literatura, se describe el patrón fisiológico de las concentraciones de glucosa en RN sanos<sup>10-12</sup>, mostrando un descenso rápido, con valores mínimos a las una o dos horas, y progresivo aumento posterior, hasta estabilizarse a las 12 a 24 h<sup>5</sup>. Recientemente, se apoya la idea de que la hipoglucemia moderada precoz en RN sanos es una situación que no requiere intervención<sup>13,14</sup>.

La DG es un factor clásico de riesgo de hipoglucemia neonatal. En aquellos neonatos en los que además existe



**Tabla 5** Modelo de regresión logística sobre hipoglucemia moderada-grave a las dos y cuatro horas de vida

Horas de vida	Variables	$\beta$	Wald	p	OR	IC para OR (95%)		Características del modelo
						L. Inf	L. Sup	
2 h	Diabetes gestacional*	2,168	3,668	0,055	8,740	0,950	80,366	$R^2 = 0,224$ . S: 8,3%. E: 99,4%.
	Líquido amniótico meconial	1,380	6,103	<b>0,013</b>	3,975	1,330	11,884	
	Glucosa al nacimiento (mg/dL)	-0,030	5,712	<b>0,017</b>	0,970	0,946	0,995	
	Posición a las 2 h <sup>†</sup>	1,307	7,267	<b>0,007</b>	3,695	1,429	9,554	
4 h	Constante	-0,735	0,570	0,450				$R^2 = 0,188$ . S: 0%. E: 100%.
	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	<b>0,042</b>	0,106	0,012	0,919	
	Constante	-2,527	29,931	0,000				

E: especificidad; IC: intervalo de confianza; h: hora; Inf: inferior; L: límite; OR: Odds Ratio;  $R^2$ :  $R^2$  de Nagelkerke, versión corregida de la  $R^2$  de Cox y Snell; S: sensibilidad; Sup: superior.

\* 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. A las 8 horas de vida no se diseñó modelo predictivo al no existir casos suficientes en la muestra.

**Tabla 6** Variables con diferencias significativas en hipoglucemia grave a las dos horas de vida

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

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

\* Se consideró sonido ambiental intenso la medición de >80 dB con sonómetro.

macrosomía o son prematuros, el riesgo es mayor<sup>15</sup>. En nuestro estudio, se ha encontrado mayor probabilidad de hipoglucemia en los hijos de diabéticas gestacionales tipo A2 de mal control, respecto al resto de gestantes.

Los prematuros son un grupo de riesgo de hipoglucemia. En el presente estudio, se encuentra que, por cada semana que disminuye la EG, aumenta 1,3 veces la probabilidad de hipoglucemia ( $p = 0,003$ ). En el caso de la HG, no se demuestran diferencias entre prematuros tardíos y RN 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.

Los pacientes con retraso de crecimiento intrauterino (CIR) presentan un riesgo aumentado de morbilidad neonatal, que se ve incrementado si, además, el paciente es prematuro<sup>16,17</sup>. En nuestra investigación, se encuentra relación entre menor peso al nacimiento e hipoglucemia a las ocho horas ( $p = 0,037$ ). El motivo de no identificarse como

factor de riesgo independiente puede deberse al hecho de no incluir a prematuros con menos de 34 semanas, por lo que la muestra contiene, dentro del grupo de riesgo, al grupo menos vulnerable.

La gemelaridad se relaciona con 13,7 veces más probabilidad de hipoglucemia respecto a los nacimientos únicos. Está descrita la relación entre gemelaridad y mayor morbimortalidad neonatal, incluida la hipoglucemia precoz, pero otros factores asociados, fundamentalmente la prematuridad, seguido del bajo peso y las gestaciones monocoriales pueden ser factores influyentes<sup>18</sup>. En nuestro estudio, se encuentra como factor asociado de forma directa e independiente al resto de variables.

El nacimiento por cesárea se ha barajado como factor favorecedor de hipoglucemia, con resultados contradictorios<sup>17,19-21</sup>. En nuestro estudio, el tipo de nacimiento con mayor riesgo es la cesárea programada (2,9 veces más probabilidad,  $p = 0,004$ ) y 21 veces más probabili-

**Tabla 7** Modelo de regresión logística sobre hipoglucemia grave a las dos horas de vida

	Variables	$\beta$	Wald	p	OR	IC para OR (95%)		Características del modelo
						L. Inf	L. Sup	
Resultado de la regresión logística (RL) univariante sobre hipoglucemia grave a las 2 horas de vida	Diabetes gestacional*	2,808	4,966	<b>0,026</b>	16,583	1,402	196,08	
	Tipo de parto**	-3,056	7,257	<b>0,007</b>	0,047	0,005	0,435	
	Tipo de iluminación***	3,984	11,961	<b>0,001</b>	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	<b>0,040</b>	0,174	0,033	0,927	
	Exceso de bases nacimiento (mmol/L)	0,196	2,274	0,132	1,217	0,943	1,571	
	Variables	$\beta$	Wald	p	OR	IC para OR (95%)		
						L. Inf	L. Sup	
Modelo de RL para hipoglucemia grave a las dos horas realizado con variables postnatales y analíticas	Iluminación tenue	-8,106	5,262	<b>0,022</b>	0,0003	0,000	0,307	$R^2 = 0,645$ . S: 40%. E: 99,5%.
	Temperatura RN (°C)	-6,810	5,757	<b>0,016</b>	0,001	0,000	0,287	
	Exceso de bases al nacimiento (mmol/L)	0,411	3,942	<b>0,047</b>	1,508	1,005	2,261	
	Constante	247,614	5,728	0,017				

E: especificidad; IC: intervalo de confianza; Inf: inferior; L: límite; OR: Odds Ratio; RN: recién nacido;  $R^2$ :  $R^2$  de Nagelkerke, versión corregida de la  $R^2$  de Cox y Snell; S: sensibilidad; Sup: superior. No se realizó modelo de regresión a las 4 y 8 horas al no existir casos suficientes para su realización.

\* 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.

dad de HG ( $p = 0,007$ ), con relación directa e independiente a otros factores estudiados. Quizá el principal mecanismo fisiopatológico implicado es la ausencia de elevación de las hormonas de estrés en contexto del trabajo de parto (adrenalina y cortisol), que son las iniciadoras de la respuesta contrarreguladora y ausencia de contacto precoz postnatal.

En nuestro estudio, el estrés fetal intraparto se valora mediante el test de Apgar, cifras de pH, EB y lactato al nacimiento. Se encuentran diferencias en los valores del test de Apgar a los cinco y 10 minutos en el caso de hipoglucemia leve-moderada y a los 10 minutos en el caso de las graves ( $p = 0,003$ ). Las cifras de EB, como marcador de hipoglucemia, han sido valoradas en varias publicaciones<sup>22,23</sup>, aunque con resultados no significativos. En la presente investigación, se encuentra relación entre el descenso de las cifras de EB e hipoglucemia leve-moderada a las ocho horas ( $p = 0,037$ ). Se observan mayores cifras de EB en los pacientes con HG ( $p = 0,009$ ), lo que puede indicar que las cifras de EB más fuertemente negativas (también llamado déficit de bases) traduce una mayor fuente de cuerpos cetónicos para su uso como sustrato energético alternativo, por lo que justifica el valor menos negativo encontrado en los pacientes con HG. Quizá en el caso de hipoglucemias leves-moderadas, la existencia de lactato como fuente energética principal inicial, hace que los niveles de EB sean más un marcador de estrés fetal que un indicador de fuente energética.

El contacto precoz se describe como una medida no farmacológica muy eficaz, no solo en la homeostasis glucémica, sino también en la termorregulación y adaptación respiratoria, entre otros beneficios<sup>24,25</sup>. En nuestro grupo, se vincula con menor riesgo de hipoglucemia, tanto leve, como HMG

( $p = 0,010$ ) e HG ( $p = 0,001$ ), con relación independiente al resto de factores asociados.

Está demostrado que la hipotermia descontrolada aumenta la mortalidad neonatal; cada grado que disminuye la temperatura, aumenta un 80% la mortalidad neonatal. La medida preventiva con mayor impacto y más recomendable es la realización de piel con piel de forma inmediata<sup>24,26</sup>. El presente trabajo apoya los datos encontrados en la literatura, observando que la menor temperatura corporal se asocia de forma directa e independiente al resto de variables con mayor probabilidad de HG.

La iluminación tenue se muestra como un factor protector independiente. La influencia de la iluminación en el bienestar neonatal y pediátrico ha sido ampliamente analizada<sup>27-29</sup>, pero dichos estudios están más dirigidos al paciente prematuro o grave, de mayor fragilidad y susceptibilidad a factores ambientales adversos. Los resultados obtenidos apoyan el control estricto de los factores ambientales, no solo en prematuros, sino también en el RN sano, ya que, aunque el riesgo de patología grave es menor, disminuir la contaminación lumínica reduce 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<sup>30</sup>, pero se comprobó posteriormente que la lactancia materna facilita la homeostasis glucémica a través del estímulo de la liberación de sustratos alternativos<sup>5</sup>. En este estudio, la alimentación con LA se ha relacionado con un riesgo de hipoglucemia 4,4 veces mayor ( $p = 0,009$ ). La lactancia materna tiene beneficios en una multitud de aspectos materno-filiales<sup>31-33</sup>. Estos efectos positivos se atribuyen, no

solo a la LM, sino también al contacto entre madre e hijo. La succión al pecho es el factor que se relaciona con menor porcentaje de hipoglucemia en las primeras ocho hvd ( $p < 0,02$ ). 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.

Los RN que muestran situaciones que afectan al metabolismo oxidativo, como distrés respiratorio o sepsis, tienen mermada su capacidad adaptativa postnatal<sup>1,34</sup>. El presente trabajo encuentra tres veces más probabilidad de hipoglucemia en estos pacientes ( $p = 0,004$ ). Aquellos con HG, se muestran sintomáticos en mayor proporción ( $p < 0,001$ ), hecho que concuerda con la literatura<sup>35</sup>.

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 el diseño de varios modelos predictivos, válidos en nuestro medio. Dichos modelos, que combinan factores pre y postnatales, llegan a presentar un  $R^2$  de Nagelkerke alto. Todas las variables 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 HG, lo que evita controles innecesarios de glucemia, con un ahorro económico acompañante.

Las limitaciones encontradas se fundamentan en los posibles sesgos, que se intentaron minimizar en la mayor medida posible, a través de talleres prácticos de entrenamiento para la adecuada evaluación de los factores ambientales. Se valoró la realización de un control analítico en sangre venosa tras cada determinación capilar, pero esta medida hubiera aumentado el estrés al paciente, por lo que se decidió evitar este procedimiento (el glucómetro utilizado presenta una alta precisión, aun con glucemias bajas). Se restringió el control venoso a los pacientes con glucemia  $<25$  mg/dL o sintomáticos.

## Conclusiones

Fruto de este estudio, 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 en el RN de más de 33 semanas de EG.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.04.002>.

## Bibliografía

- Cornblath M, Hawdon JM, Williams F, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics*. 2000;105:1141–5.
- Cowett RM, Farrag HM. Selected principles of perinatal-neonatal glucose metabolism. *Semin Neonatol*. 2004;9:37–47.
- Hay WW, 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;155:612–7.
- Rozance PJ, Hay WW. Neonatal hypoglycemia-answers, but more questions. *J Pediatr*. 2012;161:775–6.
- Platt MW, Deshpande S. Metabolic adaptation at birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10:341–50.
- 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:F161–4.
- Mitanche D. Ontogenesis of glucose regulation in neonate and consequences in neonatal management. *Arch Pediatr*. 2008;15:64–74.
- World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *Clin Rev*. 2013;310:2191–4.
- ICH harmonised tripartite guideline: guideline for good clinical practice 8. Essential documents for the conduct of a clinical trial. *J Postgrad Med*. 2001;47:264–7.
- 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:F117–9.
- 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;67:357–65.
- Adamkin DH, Committee on Fetus and Newborn. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*. 2011;127:575–9.
- Van Kempen AAMW, Eskes PF, Nuytemans DHGM, Van der Lee JH, Dijkman LM, Van Veenendaal NR, et al. Lower versus traditional treatment threshold for neonatal hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2020;382:534–44.
- 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;166:1520–5.
- Pertierra Cortada A, Iglesias Platas I. Hipoglucemia neonatal. *An Pediatr Contin*. 2013;11:142–51.
- Hedderson MM, Weiss NS, Sacks DA, Pettitt DJ, Selby JV, Quisenberry CP, et al. Pregnancy weight gain and risk of neonatal complications: Macrosomia, hypoglycemia, and hyperbilirubinemia. *Obstet Gynecol*. 2006;108:1153–61.
- Rosenberg A. The IUGR newborn. *Semin Perinatol*. 2008;32:219–24.
- 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;9:112.
- 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;33:63–70.
- Diwakar KK, Sasidhar MV. Plasma glucose levels in term infants who are appropriate size for gestation and exclusively breast fed. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;87:F46–8.

21. Comité de Estudios Feto-Neonatales. Hipoglucemia neonatal: revisión de las prácticas habituales. *Arch Argent Pediatr.* 2019;117:195–204.
22. 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;5:519.
23. Mitchell NA, Grimbley 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.
24. 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;29:1116–7.
25. 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:e030.
26. Hewitt V, Watts R, Robertson J, Haddow G. Nursing and midwifery management of hypoglycaemia in healthy term neonates. *JBI Libr Syst Rev.* 2005;3:1–63.
27. 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;71:349–61.
28. Medina Villanueva A, Alvarez Fernández P, Rey Galán C, Álvarez Mendiola P, Álvarez Blanco S, Vivanco Allende A. Confort y nivel de ruido en ventilación no invasiva con interfase helmet en lactantes. *An Pediatr.* 2015;83:272–6.
29. Miquel Capó RNI. Intervenciones enfermeras sobre el ambiente físico de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. *Enferm Intensiva.* 2016;27:96–111.
30. Rodríguez RG, Pattini AE. Iluminación en unidades de cuidados intensivos neonatales: Actualización y recomendaciones. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114:361–7.
31. 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;68:125–35.
32. Brahm P, Valdés V. Beneficios de la lactancia materna y riesgos de no amamantar. *Rev Chil Pediatr.* 2017;88:7–14.
33. Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, Pachi P. Nutritional requirements and feeding recommendations for small for gestational age infants. *J Pediatr.* 2013;162:581–9.
34. Hernández-Aguilar MT, Bartick M, Schreck P, Harrel C. ABM clinical protocol #7: Model maternity policy supportive of breastfeeding. *Breastfeed Med.* 2018;13:559–75.
35. Cowett RM, Loughhead JL. Neonatal glucose metabolism: differential diagnoses, evaluation, and treatment of hypoglycemia. *Neonatal Netw.* 2002;21:9–19.