

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA



Monografía para optar al título de:

Doctor en Medicina y Cirugía General.

Factores de riesgo y manifestaciones clínicas de hipoglucemia neonatal persistente en niños ingresados en neonatología del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello en el periodo enero 2017- enero 2020.

Autores:

María del Carmen Ferrey Hernández

Osbaldo Mauricio Flores Gadea

Erick Benito Delgado Zapata

Tutor:

Dra. Karen de los Ángeles Mendoza Sánchez.

Pediatra-Neonatólogo

Asesor:

MSC. Christian Eduardo Toval Ruíz.

Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas (CEI)

León, Diciembre de 2021

"A la Libertad por la Universidad"

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA



Monografía para optar al título de:

Doctor en Medicina y Cirugía General.

Factores de riesgo y manifestaciones clínicas de hipoglucemia neonatal persistente en niños ingresados en neonatología del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello en el periodo enero 2017- enero 2020.

Autores:

María del Carmen Ferrey Hernández

Osbaldo Mauricio Flores Gadea

Erick Benito Delgado Zapata

Tutor:

Dra. Karen de los Ángeles Mendoza Sánchez

Pediatra-Neonatólogo

Asesor:

MSC. Christian Eduardo Toval Ruíz.

Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas (CEI)

León, Diciembre de 2021

“A la Libertad por la Universidad”

Índice

Introducción	1
Antecedentes	2
Justificación	4
Planteamiento del problema	5
Objetivo general:	6
Objetivos específicos:	6
Hipótesis	7
Marco teórico	8
Material y métodos	22
Operacionalización de variables:	27
Consideraciones éticas	31
Resultados	32
Discusión	37
Conclusión	41
Referencias Bibliográficas	43
Anexos	47

Resumen

Objetivo: Determinar los factores de riesgo perinatales y manifestaciones clínicas de hipoglucemia neonatal persistente en niños ingresados en la sala de neonatología del HEODRA en el periodo enero 2017- enero 2020.

Diseño metodológico: Tipo analítico de casos y controles no emparejado, se estudiaron 156 neonatos (52 casos y 104 controles) ingresados en el Hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello. Se compararon las dos muestras mediante frecuencia, se estimó Odds Ratio para calcular la posibilidad que la enfermedad se presentara en los casos frente al riesgo que ocurra en controles. Se usó la prueba de Mantel–Haenszel considerándola significativa si el valor de p fuese menor de 0.05. Se calculó un modelo ajustado para controlar variables confusoras y ajustar el efecto de las variables entre sí.

Resultados: La mitad de las mujeres con resultado positivo fueron caracterizadas en edad de alto riesgo, encontrándose asociación estadística ($p=0.038$, $OR=2.68$). Otros factores de riesgo más asociados a Hipoglucemia neonatal persistente (HNP) fueron preeclampsia ($p=0.004$, $OR=3.9$), alimentación tardía ($p=0.012$, $OR=4.89$). Las manifestaciones clínicas nerviosismo/temblores, irritabilidad, náuseas/vómitos y cambios en el nivel de la conciencia permanecen asociadas a HNP y el intervalo de glicemia de 36-45 mg/dl.

Conclusión: Edad materna, preeclampsia, alimentación tardía, nacimiento vía cesarí incrementaron al menos 2.5 veces el riesgo de sufrir HNP. La identificación de estos factores ayudará a realizar mejor manejo de embarazadas que presenten riesgo y intervención temprana y oportuna en niños productos de estos embarazos.

Palabras claves: Hipoglucemia neonatal; Hipoglucemia neonatal persistente, Factores de riesgo; Manifestaciones clínicas; Embarazadas

Introducción

La hipoglucemia neonatal es una disminución de los niveles de glucosa menor 45mg/dl, puede estar causado por defecto en las vías de la producción y metabolismo de la glucosa. Es una complicación que se presenta en los recién nacidos horas o incluso días después del nacimiento. A nivel mundial y latinoamericano tiene un incidencia de 8-30% y 12.7% respectivamente.⁽¹⁻³⁾

Se han identificado muchos factores de riesgo perinatal y maternos que favorecen la aparición, desarrollo y sus complicaciones, algunos de ellos son: múltipara, preeclampsia/eclampsia, obesidad, prematuridad, RCIU, asfixia, estrés perinatal y sexo masculino del neonato así como diabetes materna, madres mayores de 35 años, bajo peso al nacer y macrosomía fetal.^(1, 4-16) Las manifestaciones que se presentan con mayor frecuencia son hipoactividad, succión débil, taquipnea, vómitos, somnolencia e hipotonía. Los niveles de glicemia en pacientes con hipoglucemia neonatal se han encontrado en intervalos 36-45 mg/dl.^(6, 7, 17, 18)

Si la hipoglucemia neonatal no se diagnostica y tratada a tiempo existe la posibilidad de lesiones a corto plazo relacionadas a mortalidad, a largo plazo como daño cerebral, discapacidad de aprendizaje y desarrollo, impedimentos intelectuales, epilepsia, convulsiones, problemas visuales y trastornos neuropsiquiátrico.^(7, 17)

En Nicaragua existen múltiples estudios con énfasis en hipoglucemia neonatal transitoria y factores asociados a su desarrollo, sin embargo no se encontraron estudios de hipoglucemia neonatal persistente y factores de riesgos, manifestaciones clínicas vinculadas a su desarrollo. Por lo que la investigación tiene el propósito de proporcionar una referencia epidemiológica que describa la relación existente entre la hipoglucemia neonatal persistente y factores de riesgo y manifestaciones asociados a la patología, e informar a mujeres embarazadas y personal de salud del HEODRA acerca de la existencia de este problema con el fin de implementar estrategias preventivas y metodológicas que mejoren la calidad de vida y salud de los neonatos.

Antecedentes

A pesar de los avances en la medicina en los últimos años y la realización de diferentes investigaciones sobre los factores de riesgos de hipoglucemia neonatal y que diferentes estudios dejan en claro cuáles han sido los factores de riesgo con mayor asociación a esta patología, a nivel nacional no existe información actualizada y se desconoce los factores de riesgo, signos y síntomas de hipoglucemia neonatal persistente.

Chávez G, realizó el 2015 un estudio sobre factores de riesgos asociados a hipoglucemia neonatal (HN) en Perú, donde se documentó que los factores de riesgo perinatales para hipoglucemia en neonatos fueron edad materna mayor de 35 años (OR=2.009), múltiparas (OR=1.659), multigesta (OR=2.077), bajo peso al nacer (OR=3.016) y prematuridad (OR=2.578). Estableciéndose mayor fuerza de asociación en neonatos bajo peso al nacer, prematuridad y madre multigesta⁽¹⁹⁾. Real C, realizaron en el 2016 un estudio donde RCIU (OR=2.1), sexo masculino (OR=1.3) y preeclampsia/eclampsia (OR=1.5) fueron los factores de riesgo asociados a HN, sin embargo prematuridad (OR=7.5) fue el que se asoció más a su desarrollo⁽⁴⁾.

En 2019, Gutiérrez N. realizó un estudio de factores de riesgo asociados a hipoglucemia neonatal en el hospital San José, donde se encontró que los factores de riesgos fueron antecedentes de madre diabética (OR=5.74), edad materna mayor de 35 años (OR=5.35), primigesta (OR=2.43), macrosomía fetal (OR=16) y bajo peso al nacer (OR=5.34)⁽¹⁶⁾.

Flores V. realizó en el año 2019, un estudio en neonatos a término del HJCH en Piura donde se demostró asociación con factores como antecedentes de diabetes materna (OR=2.504) y estrés perinatal (OR=2.018). Este mismo año Bazán y colaboradores realizaron un estudio en 2019 donde se encontró que los factores de riesgos de HN fueron la edad mayor de 35 años (OR=3.07), macrosomía fetal (OR=6.429), multigesta (OR=2.792) y sexo masculino (OR=2.628)^(5, 20).

González J., En 2012 realizó un estudio en recién nacidos ingresados al HEODRA donde se documentó que los principales factores de riesgo materno asociados a

hipoglucemia fueron madres con cesáreas (OR=1), preeclampsia (OR=2.1), antecedentes de diabetes mellitus (OR=2.1), bajo peso al nacer (OR=3.5), pretérmino (OR=5.09) y alimentación tardía (OR=1.3)⁽⁶⁾. Sin embargo, García A. realizó el 2017 un estudio en el hospital Alemán Nicaragüense donde demostró que el 20% de casos se presentó en hijos de madre diabética ⁽²¹⁾.

Añazco K, en el año 2017 publicó un estudio sobre manifestaciones clínicas y factores de riesgo asociados a hipoglucemia neonatal en el hospital regional Manuel Núñez Butrón Puno se encontró que los signos y síntomas más frecuentes fueron hipoactividad 67.3%, succión débil 54.5%, taquipnea 43.3%, irritabilidad 38.5%, vómitos 17.5%, somnolencia 5.2% e hipotonía 3.5%. Sin embargo en el año 2020, Ilasaca Y realizó un estudio de características clínicas y epidemiológicas asociados a hipoglucemia en recién nacidos atendidos en el servicio de neonatología del hospital MINSa II-2 Tarapoto en el periodo enero - diciembre del 2019 demostró que los signos y síntomas más frecuentes fueron hipoactividad 36%, succión débil 32%, vómitos 20%, taquipnea 16% y somnolencia e hipotonía 4%^(17, 18).

Añazco K, en su investigación también encontró que el nivel de glicemia más frecuente en pacientes con hipoglucemia neonatal en el hospital regional Manuel Núñez Butrón de Puno 2017 fue el intervalo de 40–45mg/dl con un 38.6%. Yorvi en su estudio reveló que el nivel de glicemia en los casos de hipoglucemia neonatal en el hospital II-2 Tarapoto durante el periodo de enero a diciembre 2019 los valores con más frecuencia se encontraron en intervalos de 36-40 mg/dl con un 64% ^(8,9).

A nivel nacional existen pocos estudios actualizados que documenten los factores de riesgo y manifestaciones clínicas de hipoglucemia neonatal persistente existiendo deficiencia en afrontar la problemática, repercutiendo de manera directa en la salud y desarrollo a corto, mediano y largo plazo de los neonatos. Por ende este estudio tiene como objetivo brindar herramientas de información necesarias al personal de salud para afrontar e identificar de manera oportuna dicha patología y disminuir con ello las repercusiones en neonatos afectados.

Justificación

La hipoglucemia neonatal ha sido calificada a nivel mundial y nacional como una complicación metabólica grave y frecuente en recién nacidos. Si no se diagnostica e identifican de manera oportuna los factores de riesgo, signos y síntomas relacionados con su desarrollo se pueden prolongar y asociar a la presencia de daño cerebral irreversible, así como alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo.

Este estudio pretende dejar evidencia de los factores de riesgo, manifestaciones clínicas y perfil de laboratorio de neonatos con hipoglucemia neonatal persistente. Se analizarán estos elementos con el objetivo de disminuir la mortalidad y el daño neurológico irreversible en los niños afectados. Con esto se pretende beneficiar a madres y niños con alto riesgo de modo que se implementen estrategias que permitan una detección y seguimiento oportuno en el binomio madre-hijo brindándoles un mejor cuidado y control desde el embarazo.

En Nicaragua existen múltiples estudios con énfasis en hipoglucemia neonatal transitoria y factores asociados a su desarrollo, sin embargo actualmente no se encontraron estudios de hipoglucemia neonatal persistente y los factores de riesgos, manifestaciones clínicas y perfil de laboratorio vinculados a su desarrollo. El MINSA en su normativa 108 "Guía clínica para la atención del neonato" aborda el manejo integral que se le debe brindar a estos pacientes y pese a ello y asociado a los pocos estudios que abordan de manera específica dicha problemática existe una debilidad en las estrategias para identificar y afrontar oportunamente estos problemas y prevenir desde los primeros controles prenatales situaciones adversas que influyan en la salud neonatal.

Planteamiento del problema

La incidencia global de hipoglucemia neonatal en recién nacidos es de 8-30% afectando de 1-5 casos por cada 1,000 neonatos vivos. Esta patología tiene una incidencia en nacidos a término de 7% y 14.7% en recién nacidos pretérminos causando deterioro neurológico a largo plazo. (1, 22, 23)

Se han identificado muchos factores asociados a la enfermedad como múltipara, preeclampsia, obesidad, prematuridad, RCIU, asfixia, sexo masculino del neonato, diabetes materna, madres mayores o igual a 35 años, bajo peso al nacer y macrosomía fetal (1, 4-16).

Las manifestaciones clínicas de hipoglucemia neonatal que se presentan con mayor frecuencia son hipoactividad, succión débil y vómito con perfil de laboratorio que con más frecuencia se ha encontrado entre intervalos de niveles de glicemia entre 36-45 mg/dl. (6, 7, 17, 18).

En Nicaragua se desconoce los factores de riesgos perinatales, manifestaciones clínicas más frecuentes de hipoglucemia neonatal persistente por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores de riesgos y manifestaciones clínicas de hipoglucemia neonatal persistente en niños ingresados en la sala de neonatología del HEODRA en el periodo de enero 2017- enero 2020?

Objetivo general:

Determinar los factores de riesgo perinatales y manifestaciones clínicas de hipoglucemia neonatal persistente en niños ingresados en la sala de neonatología del HEODRA en el periodo de enero 2017- enero 2020.

Objetivos específicos:

1. Describir las características sociodemográficas maternas y neonatales asociadas a hipoglucemia neonatal persistente.
2. Analizar los factores de riesgos perinatales asociados a hipoglucemia neonatal persistente en niños ingresados en la sala de neonatología en el HEODRA.
3. Determinar las manifestaciones clínicas más frecuentes asociados a hipoglucemia neonatal persistente en niños ingresados en la sala de neonatología en el HEODRA.
4. Establecer el perfil de laboratorio de los niños con hipoglucemia neonatal persistente ingresados en la sala de neonatología en el HEODRA.

Hipótesis

Los factores de riesgos asociados a hipoglucemia neonatal persistente son diabetes materna, bajo peso al nacer, madre multigesta, prematuridad; en las manifestaciones clínicas están hipoactividad, succión débil y taquipnea con nivel de glicemia en intervalo de 36-45mg/dl en niños ingresados en la sala de neonatología del HEODRA en el periodo enero 2017- enero 2020.

Marco teórico

- **Definición**

La hipoglucemia neonatal se puede definir como una disminución de los niveles de glucosa menor a 45mg/dl, puede estar causado por un defecto en las vías de la producción y el metabolismo de la glucosa.^(1, 2, 24, 25)

La hipoglucemia neonatal es una complicación que se presenta en los recién nacidos algunas horas o incluso días después del nacimiento, su importancia clínica radica que si no es detectada oportunamente podría producir convulsiones y otras secuelas neurológicas que afectan el desarrollo normal del neonato.⁽²⁴⁻²⁶⁾

- **Epidemiología:**

A nivel mundial tiene un incidencia de aproximadamente 8 a 30% afectando de 1-5 casos por cada 1,000 neonatos vivos. En recién nacidos a término la incidencia está en un rango de 5-7% y puede variar entre valores de 3.2% - 14.7% en pretérminos. Sin embargo a nivel latinoamericano se ha registrado una incidencia de 12.7%.^(1, 3, 27)

Clasificación y criterios diagnósticos:

- **Hipoglucemia neonatal transitoria:**

Es aquella que se autolimita a los primeros 7 días de vida extrauterina y que cumpla con los siguientes criterios^(1, 23):

- ✓ Niveles de glucosa menor a 45 mg/dl.
- ✓ Presencia de uno o más síntomas neurogénicos y/o neuroglucopénicos.

Por otra parte se considera hipoglucemia neonatal transitoria aquella que se produce entre las primeras 24-48 horas de vida y que se resuelve como proceso fisiológico de adaptación posnatal.^(1, 23)

La hipoglucemia neonatal transitoria a su vez se puede clasificar en:

Hipoglucemia transitoria de adaptación

Se produce a principios de respuestas adaptativas al proceso de nacimiento, se caracteriza por tener un inicio menor de 6-12 h y una duración 12-24 h, es frecuente en recién nacidos prematuros, bebés de madre diabética, infusión de glucosa durante el parto e hipotermia^(23, 28).

Hipoglucemia secundaria asociada

Tiene un inicio de 12-24 h y una duración de 24-48 h, secundario a una variedad de enfermedades asociadas que incluyen trastornos del sistema nervioso central como asfixia perinatal, hemorragia intracraneal, anomalías congénitas, sepsis, lesión por frío y enfermedad cardíaca congénita ^(24, 29).

Clásico hipoglucemia neonatal transitoria

Típicamente en pequeños para la edad gestacional que también están predispuestos a policitemia, aproximadamente inicia a las 24-48 h y una duración de 48-72 h^(22, 30).

➤ Hipoglucemia neonatal persistente o recurrente

Se define como valores de glucemia en sangre que se encuentran menor de 45 mg/dl por un período mayor a 48-72 horas e incluso por más de 7 días, también aquella que requiere la perfusión de glucosa a más de 10 mg/kg/min para mantener glucemias por encima de 50 mg/dl^(22, 23).

• Manifestaciones clínicas de hipoglucemia neonatal

La mayoría de los lactantes con concentraciones de glucosa en sangre bajos son asintomáticos y la hipoglucemia en estos recién nacidos se diagnostica generalmente durante la detección en lactantes en riesgos. Los signos y síntomas no son específicos y reflejan las respuestas del sistema nervioso a la privación de glucosa y estos pueden ser neurogénicos y/o neuroglucopénicos.^(24, 25, 31)

Lo neurogénicos son síntomas autonómicos y reflejan el resultado de cambios debido a la descarga simpática neural provocada por hipoglucemia, entre estos síntomas se encuentran^(24, 25, 31-33):

- Nerviosismo/temblores
- Irritabilidad
- Taquipnea
- Palidez
- Sudoración
- Hipotermia
- Taquicardia
- Ansiedad
- Náuseas/vómitos

Los neuroglucopénicos son causados por una disfunción del metabolismo de glucosa y como consecuencia una disminución de la disponibilidad de glucosa para el sistema nervioso central, dichas manifestaciones son^(24, 25, 31-33):

- Succión deficiente o la mala alimentación.
- Llanto débil o agudo.
- Hipotonía.
- Cambio en el nivel de conciencia (letargo, coma).
- Convulsión

- **Fisiología de la homeostasis de la glucemia neonatal:**

La glucosa en neonatos necesita un balance entre el uso y generación de la misma, es un incremento en la aglutinación de glucosa en sangre después de la comida se activa la secreción de insulina que estimula al hígado a acumular la glucosa en forma de glucógeno, una vez que los hepatocitos y células musculares se llenan con glucógeno la glucosa que está localizada en exceso se almacena como grasa. Por el contrario, una disminución de glucosa provoca la secreción de glucagón que activa la glucogenólisis en el hígado liberando esta en el torrente sanguíneo. Cuando el cuerpo no ha ingerido ningún alimento el hígado trata de mantener los niveles normales de glucosa por medio del proceso de gluconeogénesis que radica en enmarcar la glucosa de los aminoácidos y el glicerol.^(2, 34-37)

Metabolismo de la glucosa prenatal

El mantenimiento de la hemostasis de la glucemia por la vía de producción de glucosa es uno de los eventos fisiológicos de transición que debe tener lugar como adaptación del feto a la vida extrauterina, sin embargo una alteración en esta resulta niveles de glucosa bajos en plasma. El feto depende del suministro de glucosa, aminoácidos, ácidos grasos libres, cetonas y glicerol como suplementos energéticos que le transfiere su madre a través de la placenta. El valor normal más bajo de glucosa fetal es de 54 mg/dl durante toda la gestación y la producción de glucosa fetal no se produce en condiciones normales.⁽³⁸⁾

La proporción de insulina/glucagón en la circulación fetal juega un rol crítico en la regulación del balance entre el consumo de glucosa y el almacenamiento de energía, esta alta proporción fetal resulta en una activación de la síntesis de glucógeno y la supresión de la glucogenólisis a través de la regulación de las enzimas hepáticas usadas para estas dos vías. En el feto la síntesis de glucógeno es favorecida y la glucogenólisis minimizada hay incremento rápido de glucógeno hepático durante el último tiempo de la vida fetal hasta un 30%, también es asociado con un aumento en la circulación de insulina y cortisol la alta proporción de insulina/glucagón suprime la lipólisis que permite que la energía sea almacenada como tejido graso subcutáneo, esta reserva subcutánea y hepática será aprovechada como suministro de sustrato listo para el feto para la transición metabólica y establecer el equilibrio de glucosa posnatal. La dependencia e interrelación del feto con la glucosa materna necesita de cambios significativos en la regulación del metabolismo de la glucosa al nacer que sigue a un abrupto cese de aporte de glucosa por el cordón.⁽³⁸⁾

Metabolismo de la glucosa posnatal

Al nacer la síntesis de glucógeno es inactivada y la glucógeno fosforilasa activada, esto lleva a la estimulación de la glucogenólisis e inhibición de la síntesis de glucógeno que es exactamente opuesto al entorno fetal intrauterino. La producción

de glucosa a partir de glucógeno provee una cantidad de glucosa rápida para el neonato en las primeras 10 horas de vida.^(36, 38, 39)

El tiempo en que se alimenta por primera vez es importante en el establecimiento de la homeostasis posnatal, al nacer la glucosa en sangre es del 70% del nivel materno y rápidamente cae a un valor nadir bajo en la primera hora (de 25-30 mg/dl). Esos niveles son comunes en neonatos sanos, transitorios y se observan en la mayoría de los niños hasta que un suplemento de glucosa exógeno es aportado, ya sea por vía enteral o parenteral, la producción de glucosa hepática es la fuente de glucosa más importante para satisfacer las necesidades del niño.^(38, 39)

Existe un control hormonal de la glucosa implicado en los diferentes procesos de regulación y activación de las diferentes vías implicadas.^(38, 39)(Ver tabla 1)

Tabla 1: Control hormonal de la glucosa⁽³⁹⁾					
Hormona	Insulina	Glucagón	Adrenalina	Cortisol	Hormona de crecimiento
Glucogénesis	+	-	-	-	-
Gluconeogénesis	-	+	+	+	+
Glucólisis	+	-	-	-	-
Glucogenólisis	-	+	-	-	+
Lipólisis	-	+	+	+	+
Proteinólisis	-	+	-	+	-

Factores de riesgo maternos

1. Diabetes materna:

La diabetes materna poco controlada da lugar a hiperglucemia crónica intrauterino que provoca hiperplasia de las células beta, condicionando hiperinsulinismo con macrosomía y episodios de hipoglucemia en el recién nacido que se resuelven en los primeros días de vida. Los hijos de mujeres diabéticas pueden presentar en las

primeras horas de vida complicaciones metabólicas secundarias, siendo la hipoglucemia la más frecuente.^(5, 14, 32, 40)

2. Edad materna mayor o igual a 35 años:

Este factor se relaciona de 2-3 veces con más frecuencia al desarrollo de hipoglucemia neonatal en comparación a los neonatos cuyas madres pertenecen a otro grupo de edad.^(5, 19)

3. Multíparas:

El 17% de estas presentan una condición importante para el desarrollo de hipoglucemia neonatal dado por la alta incidencia de complicaciones durante su embarazo.^(5, 32, 41)

4. Multigesta:

Número de gestaciones de las madres mayor a 3, los recién nacidos con diagnóstico de hipoglucemia neonatal corresponden al 25% del factor que pertenece a esta patología.^(5, 6, 32, 42)

5. Preeclampsia/eclampsia:

Proporciona un aporte inadecuado de glucosa a través de la placenta por alteración vascular de la misma, el riesgo materno aumenta 8 veces porque muchos pacientes que presentan estas patologías reciben tratamiento con propranolol de manera no adecuada provocando inhibición de la estimulación simpática de la glucogenólisis.^(4, 6, 32, 40, 43)

6. Obesidad:

Las embarazadas obesas tienen elevados niveles de ácidos grasos libres, glucosa y aminoácidos, estas sustancias atraviesan la placenta y en la sangre fetal estimulan a las células pancreáticas fetales aumentando los niveles de insulina e influyendo en el tamaño del feto y niveles de glucosa del mismo.^(16, 32, 41)

7. Infusiones de glucosa a la madre:

La administración antenatal de glucosa a la madre a alta concentración y supresión brusca de la misma puede inducir hiperinsulinismo fetal transitorio y por tanto hipoglucemia neonatal. La inadecuada posición del catéter arterial umbilical y infusión de glucosa a alta concentración en arteria mesentérica superior/celíaca pueden estimular la liberación de insulina por el páncreas y producir hiperinsulinismo.^(7, 32, 41)

8. Medicamentos usados durante el embarazo:

La clorpropamida y las benzotiazidas administradas a la madre incrementan la secreción de insulina fetal, el propranolol produce hipoglucemia a través de la inhibición de la gluconeogénesis producida por las catecolaminas, los beta simpaticomiméticos, que se usan de forma común en la profilaxis del parto prematuro también se han asociado a hipoglucemia y administración inadecuada de glucosa a la madre en el curso del parto puede conducir a hiperinsulinismo fetal transitorio y a hipoglucemia neonatal.^(15, 32, 41)

Factores de riesgo neonatales

1. Bajo peso al nacer:

Todo neonato cuyo peso está por debajo de 2.500 gr, lo cual puede deberse a muchas causas; como problemas de salud de la madre, factores genéticos, problemas con la placenta o que la madre haya usado drogas durante el embarazo. Esta condición del neonato puede llevar a un mayor riesgo de presentar hipoglucemia que está relacionado a bajos depósitos de glucógeno e inmadurez en la respuesta hormonal.^(16, 32, 37)

2. Edad gestacional del recién nacido:

La prematurez se ha relacionado como factor de riesgo a hipoglucemia neonatal lo que se define como el nacimiento antes de las 37 semanas de gestación, ya que este grupo de pacientes tienen bajos depósitos glucógeno y a esto se suma la inmadurez de respuesta hormonal y enzimática, dificultades en la alimentación

debido a falta de coordinación en el reflejo de búsqueda y succión e inadecuada respuesta contrarreguladora lo que propicia su aparición.^(8, 32, 37)

3. Sepsis neonatal:

La presencia de fiebre incrementa el metabolismo basal y la utilización de glucosa, otra hipótesis es la disminución en la producción por efecto directo de la toxina de la infección sobre la gluconeogénesis hepática.^(9, 32, 42)

4. Asfixia y estrés perinatal:

El estrés metabólico al nacimiento donde se produce aumento de consumo de glucosa por el organismo del neonato e insuficiente aporte inmediato al mismo, al momento del nacimiento produciendo el cuadro de hipoglucemia. El estrés metabólico puede causar hipoxia incrementando la utilización de glucosa por medio del metabolismo anaeróbico y acidosis conduciendo aumento de la actividad de las catecolaminas y por aumento del proceso de glucogenólisis. La hipoglucemia en si misma disminuye la respuesta cerebrovascular a la hipoxia e incrementa la producción cerebral de radicales superóxido y niveles de aspartato en el espacio cerebral extracelular lo que resulta en necrosis neuronal.^(12, 16, 27, 32, 37)

5. Macrosomía neonatal:

El principal responsable del surgimiento como en la gran mayoría de complicaciones de los hijo de madre diabética es el control deficiente de la glucemia materna, por lo que es necesario lograr un buen control metabólico tempranamente durante el embarazo (antes de las 30-31semanas de gestación). También se ha observado en el embarazo complicado con diabetes que la obesidad materna tiene una influencia importante e independiente de la hiperglucemia sobre la macrosomía fetal, su efecto condicionante a un exceso de peso fetal se agrega al de la hiperglucemia en estos casos. Se informa que en mujeres obesas el riesgo de macrosomía fetal es el doble cuando se les compara con las normopeso.^(10, 16, 32)

6. Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU):

Feto cuyo peso se sitúa por debajo del percentil 10 del peso que le corresponde para su edad gestacional, referido a la curva de crecimiento intrauterino. Presentan un mayor riesgo de desarrollar hipoglucemia durante los primeros días con 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 escasos depósitos de glucógeno y otros sustratos energéticos como ácidos grasos libres por falta de tejido adiposo.^(10, 16, 32)

7. Post cesaría y alimentación tardía:

Riesgo que aumenta cuando el recién nacido es bajo peso al nacer por las escasas reservas metabólicas que este va a tener o bien si su edad gestacional es menor de 37 semanas y/o retraso en la primera alimentación debido a la falta de coordinación en el reflejo de búsqueda y succión ya que por lo general la lactancia materna no se inicia tan pronto al bebé nace.^(1, 6, 32)

8. Eritroblastosis fetal:

Se ha explicado por hipertrofia de las células beta del páncreas y por lo tanto hiperinsulinismo, en recién nacidos con incompatibilidad Rh y el síndrome Beckwith-Wiedemann se caracteriza por recién nacidos con macrosomía, onfalocele, macroglosia, visceromegalia e hipoglucemia.^(7, 32, 42)

- **Causas de hipoglucemia neonatal persistente**^(44, 45)

Clasificación de las causas de hipoglucemia		
Neonatales y lactantes menores		
<p>A. Disminución de la producción hepática de glucosa o disminución de sustratos.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Defectos en la gluconeogénesis 2. Defecto en la glicogenólisis 3. Defectos en la oxidación de las grasas 4. Defectos del metabolismo de los aminoácidos 5. Defectos en la cetogénesis 	<p>B. Déficit de hormonas de contrarregulación:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipopituitarismo 2. Deficiencia aislada de hormona de crecimiento (HC) 3. Insuficiencia suprarrenal primaria 4. Hipotiroidismo 5. Deficiencia de glucagón 	<p>C. Aumento de la utilización</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hiperinsulinismo (canalopatía o metabolopatía) 2. Adenoma o hiperplasia de células B pancreáticas 3. Síndrome de Beckwith-Wiedemann

- **Hipoglucemia neonatal y su relación con el daño neurológico**

A pesar de los avances en el campo, los niños con hiperinsulinismo continúan teniendo un alto riesgo de anomalías neurocognitivas, se ha demostrado que el 26% al 48% de los niños y adultos con hiperinsulinismo tienen retraso en el desarrollo y problemas neurológicos, del 13% al 25% tienen convulsiones.⁽⁴⁵⁾

En la actualidad, existe controversia en el valor de glucosa a partir del cual se considera que el recién nacido presenta hipoglucemia, así como cual debería ser el valor de glucemia de seguridad para evitar secuelas neurológicas. Sin embargo la vista de datos de seguimiento neurológico, metabólico y estadístico, es recomendable mantener los niveles de glucosa por encima de 45-47 mg/dl en todas las edades.^(1, 24, 30)

De forma general la meta debe ser mantener los niveles de glucosa por encima de 45 mg/dl (2,5 mmol/L) en el primer día de vida y por encima de 45-50 mg/dl (2,5-2,8 mmol/L) posteriormente.^(11, 13)

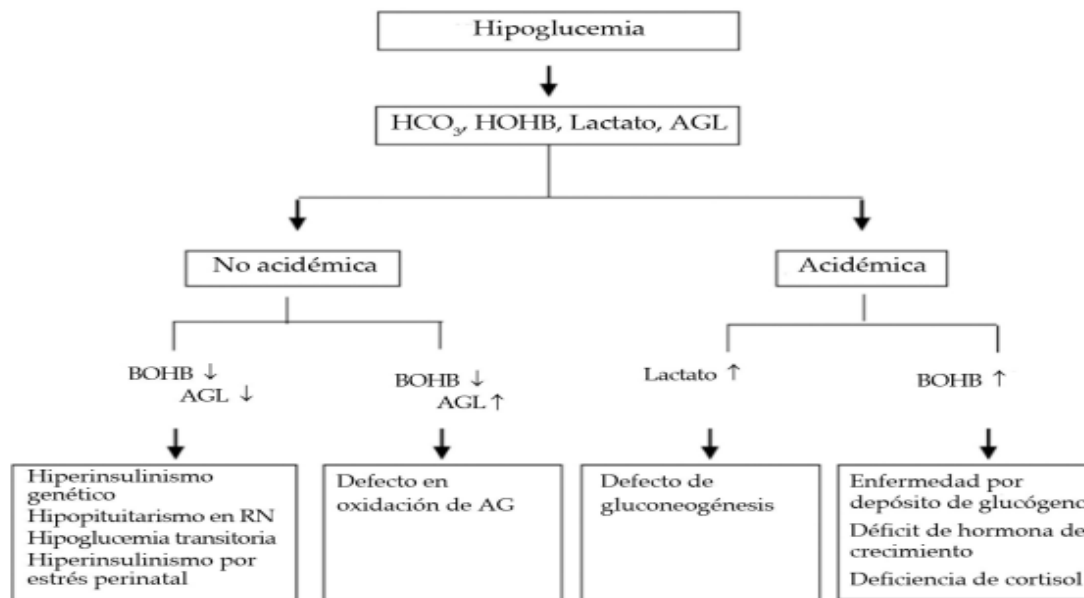
Los expertos coinciden en que las discapacidades neurológicas asociadas a la hipoglucemia neonatal dependen de la edad gestacional, cronológica y de los factores de riesgo asociados.^(11, 13)

Se ha demostrado que los episodios recurrentes de hipoglucemia inducida por insulina rompen o evitan completamente la secreción de hormonas contra reguladoras, denominadas "Insuficiencia Autonómica Asociada a la Hipoglucemia".^(11, 13)

La hipoglucemia retrasa la proliferación de astrocitos en los recién nacidos prematuros que por lo general ocurre durante las primeras 5 semanas de edad. La corteza sensorio-motora, el tálamo, el mesencéfalo, el tronco encefálico y el vermis cerebeloso son los más sensibles a las lesiones hipoglucemiantes además de la corteza occipital.^(11, 13, 46)

Si la hipoglucemia neonatal no se diagnostica y/o no es tratada a tiempo, existe la posibilidad de una lesión a largo plazo. Algunas de estas lesiones incluyen: daño cerebral, discapacidad de aprendizaje, discapacidad del desarrollo, impedimentos intelectuales, epilepsia, convulsiones, problemas visuales, trastornos neuro-psiquiátricos.^(11, 13, 36, 46)

La gran mayoría de recién nacidos sanos a término con niveles de glucosa aislados bajo el objetivo de 45 mg/dL tendrán un pronóstico neurológico normal. Sin embargo, incluso se ha informado que la hipoglucemia asintomática produce manifestaciones anormales, una mayor incidencia de disfunción cerebral mínima y déficit en la atención, el control motor y la percepción a una edad más avanzada. Por tanto, se debe considerar el tratamiento oportuno incluso en bebés con hipoglucemia asintomática.^(11, 13)



Fuente: Figura original modificada de la publicación de Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infantes, and Children. J. Pediatr. 2015.

- **Diagnóstico etiológico inicial de la hipoglucemia neonata**^(8, 22, 26, 36)

El diagnóstico precoz de hipoglucemia hiperinsulinémica (HH) es de fundamental importancia para la prevención de la lesión cerebral.^(23, 29)

En HH hay una concentración inadecuada de insulina en suero/c-péptido para el bajo nivel de glucosa en plasma (espontáneo o provocado). El efecto metabólico de la secreción de insulina inadecuada se refleja por bajos niveles de cuerpos cetónicos en suero y ácidos grasos durante el episodio hipoglucémico.^(23, 29)

Manejo de Hipoglucemia

Debe iniciarse una alimentación precoz en las dos primeras horas de vida y establecerse intervalos de alimentación cada 2-3 horas.^(1, 26)

Hipoglucemia asintomática

Si los niveles de glucosa están por debajo de 45 mg/dl pero no inferiores a 30 mg/dl se valora administrar glucosa al 5-10% (10ml/kg) por vía oral y repetir 20-30 minutos

los control de glucemia y si se normalizan establecer tomas de alimento cada 2-3 horas y controles de glucemia cada 1-2 hora después de la toma. En el grupo que no tolera por vía oral o que los valores de glucemia sean inferiores a 30 mg/dl deben emplearse la vía parenteral, administrando glucosa al 10% en perfusión por vía intravenosa a dosis de 6-8 mg/kg/min.^(1, 26, 47)

Hipoglucemia sintomática

Los niños que pese a una adecuada alimentación oral no mantienen niveles de glucosa normales, se administrará glucosa en bolus a dosis de 2 ml/kg/IV de glucosa al 10% y si tiene convulsiones se administrará en bolus intravenoso a 4 ml/kg de glucosa al 10%, tras la corrección rápida de la glucemia se establecerá una pauta de mantenimiento de glucosa en perfusión continua a 6-8 mg/kg/min.^(1, 26, 47)

Manejo de Hipoglucemia hiperinsulinémica

Infusión de glucosa parenteral

Paciente incapaz de tomar una alimentación oral un mini bolo de 2-4 ml/kg 10% de glucosa se debe administrar por vía intravenosa durante 1 min. Para lograr la normoglucemia y mantener la glucosa en plasma dentro del rango seguro, una infusión de glucosa intravenosa continua de 6-8 mg/kg/min deberá iniciarse inmediatamente.^(23, 26, 29, 47, 48)

Administración de glucagón

La dosis individual recomendada es de 0,5-1mg y en dosis altas puede causar hipoglucemia de rebote debido a un aumento paradójico de la secreción de insulina. El glucagón también puede administrar como infusión intravenosa/subcutánea continua a una velocidad de 5-10mcg/kg/h para la estabilización a corto plazo de la glucosa en plasma.^(23, 29, 45, 47-49)

Diazóxido

La dosis inicial es generalmente 5mg/kg/día en 3 dosis divididas y luego gradualmente se puede aumentar hasta la dosis máxima de 15-20 mg/kg/día, la dosis debe ajustarse para lograr la tolerancia -ayuno apropiado para la edad y la normoglucemia en virtud de un plan de alimentación normal. La retención de líquidos forma parte de los efectos secundarios de diazóxidos, por tanto para reducir el riesgo de ésta debe asociarse a clorotiazida (7-10 mg/kg/día en 2 dosis divididas).^(23, 25, 29, 47, 48)

Octreotida

Se utiliza de segunda línea dosis inicial es 5 µg/kg/día administrados mediante inyecciones subcutáneas en 6-8 intervalos horas, la dosis máxima recomendada es de 30-35 µg/kg/día.^(23, 25, 29, 47, 48)

Material y métodos

Tipo de estudio

De tipo analítico de casos y controles no emparejado, se estudiaron los factores de riesgo, manifestaciones clínicas y su relación con el desarrollo de hipoglucemia neonatal persistente.

Área y periodo de estudio

Se llevó a cabo en el hospital escuela Oscar Danilo Rosales Argüello (HEODRA), en el servicio de pediatría y neonatología; ubicado en la ciudad de León. Se realizó en el periodo comprendido entre enero 2017- enero 2020.

Población en estudio

Todos los neonatos del HEODRA que fueron ingresados en la sala de neonatología en el periodo comprendido entre enero 2017-enero 2020 y que sean diagnosticados con hipoglucemia neonatal persistente, también se incluyeron como población aquellos neonatos euglucémicos que cumplieron con los criterios de inclusión de los controles.

Casos:

52 neonatos con hipoglucemia neonatal persistente seleccionados por conveniencia que cumplieron con los parámetros diagnósticos siguientes, que presentaron glucosa plasmática menor a 45mg/dl, infusión de glucosa mayor a 10mg/kg/min, evolución mayor o igual a 48-72 horas y que fueron ingresados en la sala de neonatología del HEODRA en el periodo enero 2017-enero 2020

Controles:

104 neonatos euglucémicos seleccionados de manera aleatoria que nacieron en el HEODRA en el periodo enero 2017-enero 2020.

Relacion 2:1

Criterios de inclusión y exclusión:

- Inclusión:

Casos:

- ✓ Neonatos que presentaron glucosa plasmática menor a 45mg/dl, infusión de glucosa mayor a 10mg/kg/min, evolución mayor o igual a 48-72 horas y que fueron ingresados en la sala de neonatología del HEODRA.
- ✓ Neonato con diagnósticos de hipoglucemia persistente y que comprendan el periodo de estudio.
- ✓ Expedientes cuyos datos estaban completos.

Control:

- ✓ Neonatos euglucémico que nacieron en el HEODRA en el periodo de estudio.
- ✓ Expedientes cuyos datos estuvieron completos.

Fuentes de información

Secundaria ya que se realizó la revisión de expedientes clínicos y exámenes de laboratorio.

Instrumento de recolección de datos:

Se utilizó como técnica para la recolección de datos una ficha prediseñada por los investigadores la cual constaba en su primera parte por dos opciones donde se marcó si el expediente revisado correspondía a los casos o a los controles, posteriormente se encontraba un ítems donde se marcó a cuál de los años que incluía el período de estudio correspondía el expediente revisado.

A continuación el instrumento constaba de 4 acápite principales que incluían preguntas que fueron marcadas con un check u equis según correspondiera. El primero tiene 6 incisos donde se describieron los datos generales neonatales y maternos e incluyeron 2 de 6 preguntas que fueron contestadas de manera abierta como edad materna y neonatal, a través de este primer acápite se extrajeron las

características sociodemográficas. El segundo se describió los factores de riesgo perinatales de hipoglucemia neonatal y constó de 20 incisos que valora cada uno de los factores y donde se marcó si o no según correspondiera para cada expediente, de aquí se obtuvo cuales fueron los factores de riesgo de hipoglucemia neonatal persistente y cual de estos fue el que se asoció más a su desarrollo; en el tercer acápite se abordaron las manifestaciones clínicas de hipoglucemia neonatal, constó de 14 incisos que de igual manera fueron marcados la opción sí o no según correspondiera para los casos y controles, de aquí se obtuvo cuáles son las manifestaciones clínicas y cuál es el que se asoció más a su aparición, como cuarto y último acápite el perfil de laboratorio constó de 3 items siendo el primero la primera medición de glicemia, segundo último valor de glicemia con el que se hizo diagnóstico de hipoglicemia neonatal persistente y por último tenemos el número de pruebas de laboratorio hasta el momento del diagnóstico, de aquí se extrajeron el intervalo del valor de glicemia que con más frecuencia se encontró en nuestros casos al momento del diagnóstico de hipoglucemia neonatal persistente. (Ver anexo 1).

Procedimiento de recolección de datos:

Se solicitó el permiso a autoridades del HEODRA, Dra. Lejarza, Dr. López y Dra. Roque a través de una carta firmada y sellada por los integrantes del grupo y la tutora Dra. Karen Mendoza (Ver anexo 2) para su consentimiento y tener acceso a los expedientes clínicos neonatales, una vez autorizado el permiso se procedió a entregar una copia a las responsables del área de admisión y estadística Lic. Patricia Trujillo y Lic. Nicol Valle respectivamente. En admisión se realizó un filtro en la base de datos del HEODRA de la cual se extrajeron los números de expedientes con el diagnóstico de hipoglucemia neonatal persistente y de niños euglucémicos que pertenecían al período de estudio, posteriormente se proporcionó una lista con dichos datos que se entregó en estadística para el rastreo y búsqueda de dichos expedientes. Una vez localizados los expedientes se realizó la prueba piloto en 20 expedientes clínicos seleccionados de manera aleatoria con el objetivo

de valorar la comprensión del cuestionario y poder realizar las modificaciones pertinentes si fuese necesario.

Aprobado el instrumento cada expediente se identificó bajo códigos con el objetivo de mantener la ética y el anonimato, luego se les aplicó el cuestionario a los grupos definidos como casos y controles del estudio. La visita al área de admisión se realizó lunes, miércoles y viernes por la mañana y tarde en los meses de enero y febrero del año 2021, uno de los integrantes del estudio y con ayuda de los trabajadores del área de admisión se encargaron de la búsqueda de los expedientes mientras los otros dos estuvieron a cargo de aplicar el instrumento a los expedientes; con el objetivo de disminuir los sesgos en el estudio a cada expediente se realizó la verificación de los datos encontrados por cada investigador, sin embargo si al momento de aplicar el cuestionario se encontraron expedientes con datos incompletos estos fueron subrayados en una lista y descartados de participar en el estudio.

Plan de análisis:

Una vez recolectada la información se procedió de modo electrónico utilizando el programa de SPSS versión 24.

Se compararon las dos muestras mediante frecuencia, se estimó el Odds Ratio para calcular la posibilidad que dicha enfermedad se presentara en los casos frente al riesgo que ocurra en los controles, se estimaron sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y también se utilizó la prueba de Cochran–Mantel–Haenszel considerándola significativa si $p < 0.05$.

Para controlar los factores de confusión como edad materna, diabetes materna, alimentación tardía y RCIU se calculó el OR crudo y ajustados con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%) mediante regresión logística multinomial para determinar el factor de riesgo, manifestaciones clínicas que más se asoció al desarrollo de hipoglucemia neonatal persistente. De igual manera se estimó la frecuencia del perfil de laboratorio de los niños con HNP, para determinar los valores de glucemia más frecuentes al momento del diagnóstico.

Se recodificaron las variables edad materna considerándose menor a 20 y mayor o igual a 35 años en alto riesgo y 20-34 años bajo riesgo; escolaridad se consideró nivel académico bajo analfabeta, primera incompleta y completa, nivel académico medio aquellas que cursaron secundaria incompleta, completa y técnico y nivel académico alto universidad incompleta y completa. A su vez se recodificaron en escolaridad insatisfactoria el nivel académico bajo y medio y satisfactoria el nivel académico alto; para paridad fueron madres con multiparidad aquellas bigesta, trigesta y gran multigesta y nuliparidad pacientes que era su primer embarazo; la variable peso neonatal se consideró bajo peso niños menor a 2,499 g y adecuado entre 2,500-4000 g.

Operacionalización de variables:

Variables	Definición operacionalizacional	Valor
Año de estudio	Año en el que nació el niño y/o al que pertenece el expediente.	2017 2018 2019 2020
Características sociodemográficas		
Sexo	Características biológicas propias de los individuos que los define en masculino y femenino	Niño Niña
Edad neonatal	Número de horas y/o días de nacido del niño	Abierta
Edad materna	El número de años cumplidos al momento de ingresado al hospital.	Menor a 20 20-34 Mayor o igual a 35
Procedencia	Lugar donde habita la madre.	Urbano Rural
Escolaridad	Es el nivel de cursos académicos máximo completo que alcanza una persona.	Nivel académico bajo Nivel académico medio Nivel académico alto
Estado civil	Situación conyugal en la que se encuentra o no la madre.	Soltera o Divorciada Unión estable o casada.
Factores de riesgo perinatales de hipoglucemia		
Diabetes materna	Condición en que los niveles de glucosa se encuentran elevados.	Sí No

Medicamentos usados durante el embarazo	Preparados farmacológicos administrados y que no corresponden a los indicados durante el período del embarazo.	Sí No
Infusiones de glucosa a la madre	Administración de dextrosa al 5% intravenoso a la madre durante el trabajo de parto.	Sí No
Ayuno materno	Privación de alimentos por un período mayor o igual a 12 horas a la madre.	Sí No
Obesidad	Es la acumulación excesiva y general de grasa en el cuerpo mayor o igual a 30 Kg.	Sí No
Preeclampsia/eclampsia	Síndrome multisistémico exclusivo del embarazo, a partir de las 20 semanas de gestación hasta 12 semanas post-parto con hipertensión arterial y proteinuria.	Sí No
Paridad	Número total de embarazos que ha tenido una mujer, incluyendo abortos.	Primigesta Bigesta Trigesta Gran multigesta
Bajo peso al nacer	Peso expresado en gramos del recién nacido al momento del nacimiento y que es menor a 2,500.	Sí No
Edad gestacional al nacer	Semanas cumplidas del neonato al momento del nacimiento	Pre-término A término Pos-término
Pequeño para edad gestacional	Peso del neonato para la edad debajo del percentil 10	Sí No
Asfixia perinatal	Disminución del aporte de oxígeno durante el nacimiento	Sí No

Sepsis neonatal	Infección invasiva por lo general bacteriana, que se produce durante el período neonatal	Sí No
Alimentación tardía	Recién nacidos que no han sido alimentados en las primeras 2 horas del nacimiento.	Sí No
RECIU	Feto cuyo peso se sitúa por debajo del percentil 10 del peso que le corresponde para su edad gestacional, referida a la curva de crecimiento intrauterino	Sí No
Macrosomía fetal	Recién nacido que al momento del nacimiento presenta un peso mayor a 4,000 gramos	Sí No
Nacido vía cesárea	Alumbramiento de un bebé a través de una incisión quirúrgica en el abdomen	Sí No
Prematurez	Recién nacido cuya edad gestacional al nacimiento es menor a 37	Sí No
Manifestaciones clínicas de hipoglucemia		
Nerviosismo/ temblores	Movimiento rítmico de sacudidas en una o más partes del cuerpo.	Sí No
Irritabilidad	Manifestación de personalidad que se expresa en relación exagerada ante la influencia de un estímulo o situación	Sí No
Taquipnea	Aumento de la frecuencia respiratoria mayor a 60 respiraciones por minuto.	Sí No
Palidez	Pérdida de la coloración de la piel o de las membranas mucosas.	Sí No

Sudoración	Pérdida transepidermica de agua que se incrementa proporcionalmente con la inmadurez de la permeabilidad de la barrera epidérmica.	Sí No
Hipotermia	Descenso de la temperatura corporal menor a 35 grados Celsius	Sí No
Taquicardia	Aumento de la frecuencia cardíaca mayor a 160 latidos por minutos	Sí No
Ansiedad	Respuesta de anticipación involuntaria del organismo frente a estímulos que son percibidos por el neonato como amenazantes o peligrosos.	Sí No
Naúseas/ vómitos	Sensación desagradable e inminente de vomitar que se localiza vagamente en el epigastrio o garganta que puede o no culminar en vómito/ eyección enérgica del contenido gastrointestinal a través de la boca, mediante contracciones involutarias de la musculatura de la pared torácica y abdominal.	Sí No
Succión deficiente o mala alimentación	Alteracion de los reflejos de deglución y succión que dificulta la capacidad de alimentarse por si mismo a neonatos.	Sí No
Llanto débil o agudo	Disminución de la espiración en la región subglótida donde se produce una disminución del sonido de las cuerdas vocales.	Sí No
Hipotonía	Disminución del tono muscular.	Sí No

Cambio en el nivel de conciencia (letargo,/ coma)	Estado de somnolencia profunda y prolongada/estado profundo de pérdida de la conciencia.	Sí No
Convulsiones	Contracción intensa e involuntaria de los músculos del cuerpo por la aparición súbita de una actividad eléctrica anormal en el cerebro	Sí No

Consideraciones éticas

Durante la recolección de datos se siguieron los principios éticos que rigen la ejecución de la investigación, se realizó la revisión de expedientes médicos de los neonatos con previa autorización (autoridades del HEODRA) y las responsables de las áreas de estadística y admisión para el acceso a la información, la cual se mantuvo bajo privacidad para no perjudicar o afectar a ningún paciente o familiar recordando que todo este proceso se realizó de manera ética y con fines académicos como lo aprueban las normas de investigación.

Resultados

En el estudio participaron 156 neonatos en el periodo enero 2017-enero 2020 de los cuales 52 eran casos y 104 controles, encontrándose que el mayor predominio de edad de la madre de los niños estaba en alto riesgo para los casos (53.8%) y bajo riesgo para los controles (75.0%). De igual manera la mayoría de las madres en los casos se encontraban en unión estable (84.6%) y para los controles soltera (77.9%). La mayoría de los casos y controles fueron de procedencia urbana (76.9%) y (77.9%), con escolaridad insatisfactoria (67.3%) y (54.8%), neonatos con pocas horas de vida (71.2%) y (72.1%) y género masculino (65.4%) respectivamente. **(Ver tabla 1)**

Tabla 1. Comparación sociodemográfica de las madres y neonatos de los casos y controles (N=156).

Variables	Casos (n= 52)	Controles (n= 104)	Total (%) (n= 156)
	n (%)	n (%)	
Edad materna			
Alto riesgo [∞]	28 (53.8)	26 (25.0)	54 (34.6)
Bajo riesgo ^α	24 (46.2)	78 (75.0)	102 (65.4)
Edad neonatal			
0 días	37 (71.2)	75 (72.1)	112 (71.8)
1 día	12 (23.1)	27 (26.0)	39 (25.0)
2 días	3 (5.8)	2 (1.9)	5 (3.2)
Género del neonato			
Niño	34 (65.4)	68 (65.4)	102 (65.4)
Niña	18 (34.6)	36 (34.6)	54 (34.6)
Procedencia			
Urbano	40 (76.9)	81 (77.9)	121 (77.6)
Rural	12 (23.1)	23 (22.1)	35 (22.4)
Estado civil			
Unión estable	44 (84.6)	23 (22.1)	125 (80.1)
Soltera	8 (15.4)	81 (77.9)	31 (19.9)
Escolaridad			
Insatisfactorio [¥]	35 (67.3)	57 (54.8)	92 (59.0)
Satisfactorio ^π	17 (32.7)	47 (45.2)	64 (41.0)

[∞]menor a 20 y mayor o igual a 35 años: Alto riesgo, ^α 20-34 años: bajo riesgo, [¥] Insatisfactorio: analfabeta, primera incompleta, primaria completa, ^πSatisfactorio: secundaria incompleta, secundaria completa, técnico, universidad incompleta, universidad completa.

Los factores asociados a desarrollar HNP fueron prematurez asociándose a un riesgo 9.5 veces mayor que los neonatos no prematuros; Los neonatos pre-términos tuvieron 8.9 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad que los niños nacidos a término, de igual manera madres con preeclampsia y niños con alimentación tardía tuvieron 5.5 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad que quienes no los presentaron; y las madres de neonatos con edad materna en alto riesgo y nacidos vía cesárea tuvieron 3.8 veces mayor riesgo de padecer la enfermedad en comparación a las madres que tienen edad de bajo riesgo y quienes no nacieron por esta vía. Pariedad y peso neonatal fueron factores protectores para el desarrollo de HNP (**ver tabla en anexo 3**)

Al ajustar los factores de riesgos estadísticamente significativos mediante regresión logística multinomial, para el desarrollo de Hipoglucemia neonatal persistente continúan siendo riesgo la edad materna menor 20 y mayor o igual a 35 años con 2.6 veces más que aquellas en edad entre 20-34 años. De igual manera madres con preeclampsia y niños con alimentación tardía tuvieron 3.9 y 4.8 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad que quienes no los presentaron; y neonatos nacidos vía cesárea tuvieron 3 veces mayor riesgo de padecer la enfermedad en comparación a quienes no nacieron por esta vía. También pariedad y peso neonatal continúan siendo estadísticamente significativos y factores protectores para el desarrollo de HNP (OR= 0.205) y (OR= 0.292) respectivamente. (**Tabla 2**)

Tabla 2. Factores de riesgos perinatales asociados a hipoglucemia neonatal persistente en niños ingresados en la sala de neonatología en el HEODRA. (Tabla con análisis multinomial)

Factores de riesgo	Casos	Controles	Totales	P	OR (crudo)	OR (ajustado)	IC 95
Edad materna							
Alto riesgo [∞]	28 (51.9)	26 (48.1)	54 (100)	0.038	3.500	2.684	1.05-6.81
Bajo riesgo ^α	24 (23.5)	78 (76.5)	102 (100)				
Preeclampsia							
Si	28 (60.9)	18 (39.1)	46 (100)	0.004	5.574	3.970	1.56-10.07
No	24 (21.8)	86 (78.2)	110 (100)				
Pariedad							
Nulipariedad	43 (53.1)	38 (46.9)	81 (100)	0.001	0.121	0.205	0.08-0.52
Multipariedad ^β	9 (12.0)	66 (88.0)	75(100)				
Peso neonatal							
Bajo peso [¥]	30 (50.8)	29 (49.2)	59 (100)	0.008	0.284	0.292	0.11-0.72
Adecuado peso ^π	22 (22.7)	75 (77.3)	97 (100)				
Alimentación tardía							
Si	117(65.4)	9 (34.6)	26 (100)	0.012	5.127	4.895	1.42-16.80
No	35 (26.9)	95 (73.1)	130 (100)				
Nacidos vía cesárea							
Si	34 (50)	34 (50)	68 (100)	0.016	3.889	3.056	1.22-7.60
No	18 (20.5)	70 (79.5)	88 (100)				

[∞]Alto riesgo (menor a 20 y mayor o igual a 35 años), ^α bajo riesgo (20-34 años); ^β Multipariedad (bigesta, trigesta, gran multigesta); ^π Adecuado peso (2,500-4000 kg) , [¥] bajo peso (menor a 2,499 kg).

Tabla ajustada por edad materna, preeclampsia, Pariedad, peso perinatal, alimentación tardía y alimentación vía cesárea.

NOTA: 11 variables no tuvieron significancia estadística

Las manifestaciones clínicas asociadas a HNP fueron cambio en el nivel de conciencia (letargo, coma) asociándose 111.2 veces más que quienes no la presentaron; náuseas/vómitos, hipotonía y nerviosismo/temblores tienen una asociación al diagnóstico de HNP de 19.7, 16 y 12.1 veces más al desarrollo de la enfermedad que quienes no la presentaron respectivamente y de igual manera irritabilidad, llanto débil o agudo y succión deficiente o mala alimentación estuvieron asociadas 3 veces más a desarrollar la enfermedad que quienes no presentaron dichas manifestaciones. Palidez fue un factor protector para el desarrollo de HNP. (ver tabla en anexo 4)

Al ajustar las manifestaciones clínicas mediante regresión logística multinomial, continúan asociadas al diagnóstico de HNP nerviosismo/temblores con 12.3 veces; de igual manera irritabilidad, náuseas/vómitos y cambios en el nivel de la conciencia con 4.4, 6.5 y 89.5 veces en comparación a pacientes con ausencia de dichas manifestaciones mencionadas. Modelo multinomial controlado por palidez, succión deficiente o mala alimentación, llanto débil o agudo e hipotonía. **(Tabla 3)**

Tabla 3. Manifestaciones clínicas más frecuentes asociados a hipoglucemia neonatal persistente en niños ingresados en la sala de neonatología en el HEODRA. (Tabla con análisis multinomial)

Manifestaciones Clínicas	Casos	Controles	Totales	P	OR (crudo)	OR (ajustado)	IC 95
Nerviosismo / temblores							
Si	34 (70.8)	14 (29.2)	48 (100)	0.001 menor	12.143	12.384	3.35-45.76
No	18 (16.7)	90 (83.3)	108 (100)				
Irritabilidad							
Si	17 (56.7)	13 (43.3)	30 (100)	0.034	3.40	4.474	1.11-17.92
No	35 (27.8)	91 (72.2)	126 (100)				
Náuseas/Vómito							
Si	40 (72.7)	15 (27.3)	55 (100)	0.003	19.77	6.508	1.88-22.47
No	12 (11.9)	89 (88.1)	101 (100)				
Cambio en el nivel de conciencia (Letargo, Coma)							
Si	27 (96.4)	1 (3.6)	28 (100)	0.001 menor	111.240	89.520	7.56-1059.63
No	25 (19.5)	103 (80.5)	128 (100)				

Tabla ajustada por nerviosismo/temblores, irritabilidad, náusea/vómito y cambio en el nivel de conciencia (letargo, coma).

NOTA: 1 variables no tuvieron significancia estadística

En el estudio participaron 52 casos de hipoglucemia neonatal persistente en el periodo enero 2017- enero 2020, en el perfil de laboratorio el intervalo del valor de glicemia que con mayor frecuencia esta presente al momento del desarrollo de las manifestaciones clínicas asociadas a HNP fue el de 36-45 mg/dl. **(Ver tabla 4)**

Tabla 4: Comportamiento de las manifestaciones clínicas asociadas a HNP apartir del perfil de laboratorio de los casos al momento del diagnóstico (N=52)

Manifestaciones clínicas	Glicemia de los casos al momento del diagnóstico		Total (%) (n= 52)
	Severo 25-35mg/dL (%)	Leve 36-45mg/dL (%)	
Nerviosismos/temblores			
Si	12 (35.6)	22 (64.7)	34 (100)
No	2 (11.1)	16 (88.9)	18 (100)
Irritabilidad			
Si	4 (23.5)	13 (76.5)	17 (100)
No	10 (28.6)	25 (71.4)	35 (100)
Náuseas/vómitos			
Si	11 (27.5)	29 (72.5)	40 (100)
No	3 (25.0)	9 (75.0)	12 (100)
Cambios en el nivel de conciencia			
Si	8 (29.6)	19 (70.4)	27 (100)
No	6 (24.0)	19 (76.0)	25 (100)

Discusión

La hipoglucemia neonatal es una enfermedad metabólica, si no se diagnóstica o es tratada a tiempo existe la posibilidad de lesiones a corto y largo plazo relacionadas con mortalidad neonatal, daño cerebral y discapacidad en el aprendizaje. La edad materna en alto riesgo, preeclampsia, alimentación tardía y nacimiento de tipo cesaría fueron factores que incrementaron al menos 2.5 veces el riesgo de sufrir hipoglucemia neonatal persistente, sin embargo factores como pariedad y peso neonatal fueron protectores en los años abarcados en el estudio. Según las manifestaciones clínicas encontradas en el HEODRA coinciden con otros estudios, estando al menos 4.5 veces asociada al diagnóstico cambio en el nivel de conciencia (letargo, coma), nerviosismo/temblores, náuseas/vómitos e irritabilidad. Investigaciones realizadas revelan que los valores en el nivel de glicemia en casos de hipoglucemia neonatal se encuentran en iguales intervalos a los encontrados en este estudio.

Según estudios realizados a nivel mundial en Perú para el año 2015 revelan que factores como edad materna mayor de 35 años, multigesta y prematuridad tienen doble riesgo de presentar HNP y recién nacidos con bajo peso al nacer triplica su riesgo.⁽¹⁹⁾ Sin embargo para el año 2016 en Paraguay se encontró que género masculino y preeclampsia/eclampsia tenían 1.5 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad, siendo prematurez el más asociado 7.5 veces.⁽⁴⁾ Para el año 2019 en Perú los factores que documentaron tener más asociación fueron antecedentes de madre diabética y edad materna mayor de 35 años quintuplicando estos el riesgo del desarrollo de la patología, multigesta y género masculino duplica la probabilidad de desarrollarla.⁽⁵⁾ A nivel nacional en el año 2012 en el HEODRA se documentó que madres con cesáreas, preeclampsia y antecedentes de diabetes mellitus tiene al menos una vez más riesgo de desarrollo de HNP, bajo peso al nacer lo aumentaba tres veces, y neonatos pre-término cinco veces.⁽⁶⁾

De acuerdo a este estudio los factores de riesgo que triplicaron el riesgo de HNP fueron edad materna menor de 20 años y mayor o igual 35 años y nacidos vía cesárea, factores como preeclampsia y alimentación tardía cuatuplican y

quintuplican respectivamente la probabilidad de desarrollar la patología; dichos factores están en rango epidemiológico similares a estudios realizados a nivel internacional. Sin embargo factores de riesgo como preeclampsia y nacidos vía cesárea aunque coinciden dichos resultados están por encima de los porcentajes de estudio en recién nacidos ingresados al HEODRA en 2012 y esto podría explicarse debido a que nuestro estudio la mayoría de las madres de neonatos comprende edades para embarazo de alto riesgo.

Por otra parte factores paridad y peso neonatal en investigaciones realizadas en años anteriores consideran que multiparidad y bajo peso al nacer es un factor de riesgos para el desarrollo de la enfermedad, no obstante este estudio reporta que la nuliparidad es el factor desencadenante de la patología, lo cual podría deberse a que la población donde se realizó este estudio manifiestan una práctica sexual a edad temprana, con poca educación sexual y poco uso de métodos anticonceptivos, por lo que tiende a aumentar el número de embarazos en adolescentes con poca experiencia en salud reproductiva, gestacional y cuidado neonatal; aunque existen más probabilidad de desarrollar el desorden metabólico en neonatos de bajo peso, no coincidiendo con este estudio puesto que en esta investigación la participación de neonatos de bajo peso fue en mayor porcentaje en comparación a los recién nacidos con alto peso que fue nula.

Existen otros factores que pueden desarrollar hipoglucemia neonatal persistente como: Pequeño para edad gestacional, sepsis, asfixia perinatal, RCIU y macrosomía fetal. No asociándose a hipoglucemia neonatal persistente en esta investigación debido a la poca incidencia de estos factores en muestra poblacional, captación precoz de la embarazada y su control y seguimiento continuo de pacientes que presentan estos factores.

Para el año 2017 en Perú se encontró que las manifestaciones más vinculadas a hipoglucemia neonatal persistente fueron hipo-actividad 67.3%, succión débil 54.5%, taquipnea 43.3%, irritabilidad 38.5%, vómitos 17.5%, somnolencia 5.2% e hipotonía 3.5% ⁽¹⁸⁾. Sin embargo tres años más tarde en ese país se encontró que las más frecuentes seguían siendo hipo-actividad 36%, succión débil 32%, vómitos

20%, taquipnea 16% y somnolencia e hipotonía 4% existiendo una leve variación en comparación a las encontradas en años anteriores⁽¹⁷⁾.

Las manifestaciones clínicas más asociadas a diagnóstico de hipoglucemia neonatal persistente según esta investigación realizada en la sala de neonatología del HEODRA fueron cambio en el nivel de conciencia (letargo, coma) (OR=89.5), náuseas/vómitos (OR=6.5), nerviosismo/temblores (OR=12.3), irritabilidad (OR=4.4). Coincidiendo que las manifestaciones más frecuentes asociadas al diagnóstico son vómitos, irritabilidad y cambio en el nivel de conciencia, defiriendo con otras como nerviosismo/temblores, succión débil, somnolencia, taquipnea e hipotonía, esto podría explicarse al apego precoz madre-neonato, su control y seguimiento continuo de pacientes que presentaban algunos factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

Investigación realizada en el hospital regional Manuel Núñez Butrón de Puno Perú encontró que el nivel de glicemia más frecuente en pacientes con hipoglucemia neonatal fueron de 40-45mg/dl con un 38.6%^(18, 19) Años más tarde en el periodo de enero a diciembre 2019 se publicó un estudio donde los valores del nivel de glicemia con más frecuencia se encontraron en intervalos de 36-40mg/dl con un 64%. Valores de glicemia obtenidos en este estudio se relacionan con los mencionados anteriormente, siendo el intervalo de 36-45 mg/dl (24.4%) que con mayor frecuencia estuvo presente.⁽¹⁷⁾

En el transcurso de la investigación se presentaron limitantes como; la falta de información materna en algunos de los expedientes neonatales por lo que tuvimos que solicitar los expedientes de dichas madres y corroborar la información, el hospital no contaba con registros de expedientes clínicos mayor a 4 años anteriores por lo cual no pudimos ampliar el período de estudio y nuestra muestra, la falta de estudios a nivel regional para realizar los antecedentes y la pandemia del COVID-19 retrasó el avance del estudio en el menor tiempo posible.

Sin embargo el estudio, está basado en un tema poco frecuente en nuestra región, pero que es de vital importancia por las secuelas que puede dejar en los recién

nacidos tanto a corto como a largo plazo, teniendo buena aceptación por parte del personal del HEODRA y neonatólogos que mostraron gran accesibilidad de su tiempo al brindarnos todos los datos solicitados y revisión del tema.

En un futuro este estudio puede ser un punto de partida para posteriores investigaciones, ya que documenta aparte de los factores de riesgo que más se asociaron al desarrollo de hipoglucemia neonatal persistente, las manifestaciones clínicas que se asocian al desarrollo de la enfermedad, de las cuales no se pudieron encontrar datos nacionales anteriores que las documentaran, a la vez que servirá para el desarrollo de estrategias para un manejo más correcto de los neonatos que presenten los principales factores y manifestaciones mencionados en este estudio y con ello se realizará prevención de manera directa e indirecta de las complicaciones a las que pueden encontrarse expuestos estos pacientes.

Conclusión

1. Los factores que más se han asociado a HNP fueron preeclampsia, nacidos vía cesaria, edad materna menor a 20 años y mayor o igual a 35 años y alimentación tardía. Factores como paridad y peso neonatal fueron protectores para su desarrollo.
2. Las manifestaciones asociadas al diagnóstico de HNP fueron nerviosismo/temblores, irritabilidad, náuseas/vómitos y cambio en el nivel de conciencia.
3. En el perfil de laboratorio el intervalo del valor de glicemia que con mayor frecuencia esta presente al momento del desarrollo de las manifestaciones clínicas asociadas a HNP fue el de 36-45 mg/dL.

Recomendaciones

1. Capacitar al personal de atención primaria a través de charlas para que ofrezcan atención integral y cumplimiento máximo de CPN según protocolo 011 en las embarazadas con factores de riesgos desde su captación hasta el periodo pos-parto brindando información sobre técnicas adecuadas de lactancia, alimentación temprana en niños, objetivos de glicemia etc.
2. Los controles perinatales de las gestantes que sean mayor o igual a 35 y menores de 20 años y/o pre eclampsia debe ser muy minucioso porque tiene alto riesgo a generar hipoglicemia neonatal.
3. Informar al hospital escuela Óscar Danilo Rosales Argüello acerca de los hallazgos encontrados en el estudio, para que se brinde en el futuro seguimiento estrecho de la enfermedad y garantice atención de calidad, cuidados y atención inicial al recién nacido con HNP al fin de prevenir complicaciones una vez establecida la enfermedad.
4. Brindar a neonatos con factores de riesgo perinatales seguimientos continuos con controles periódicos de glucosa por al menos 72 horas después del nacimiento, para identificar de manera temprana y oportuna a niños que desarrollarían la enfermedad y lograr una intervención precoz.
5. Actualización de la Normativa del MINSA “Guía clínica para la atención del neonato” para reforzar el conocimiento de los clínicos, a fin de que se pueda establecer un protocolo a seguir estrictamente que facilite la implementación exitosa de nuevas estrategias para la identificación y abordaje de neonatos en riesgo y con esta enfermedad; así evitar situaciones adversas que puedan afectar la salud neonatal a corto y largo plazo.
6. Continuar con la realización de nuevos estudios en el departamento de León y país, esto nos ayudaría a obtener mayor información del tema y fortalecer las estrategias para el control y seguimiento de los neonatos con factores de riesgo y/o que ya desarrollaron la enfermedad.

Referencias Bibliográficas

1. J. R. Fernández Lorenzo MCP, J. M. Fraga Bermúdez. Hipoglucemia neonatal. Protocolo Asociación Española de Pediatría. 2008:1-10.
2. Manzanares MDRR. La Hipoglicemia Neonatal, Complicaciones Neurológicas en el recién nacido. UTMACH. 2019:1-35.
3. Silveira Juliana Bordignon BDdR. Hipoglicemia Neonatal: Revisão Integrativa Disciplinarum Scientia. 2018;193(3):639-49.
4. Real C. Factores de riesgo asociados a la hipoglicemia en neonatos de riesgo. Departamento de Pediatría del Hospital Nacional de Itauguá Paraguay. 2016;43:213-21.
5. Bazán A. Factores de riesgo de hipoglicemia neonatal en el Hospital Eleazar Guzmán Barrón de Nuevo Chimbote en el 2018. Universidad San Pedro Nuevo Chimbote - Perú. 2019:1-38.
6. González J. Factores de Riesgos Asociados a Hipoglicemia en los recién nacidos ingresados en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales enero 2011-enero 2012. Universidad Autonoma De Nicaragua-Leon. 2012:1-48.
7. Rios LP. Características Clínicas Epidemiológicas De Los Recién Nacidos Con Diagnóstico De Hipoglicemia Neonatal En El Hospital Regional De Loreto Durante El Periodo De Enero A Diciembre 2014. UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONIA PERUANA. 2015:1-85.
8. Sabatelli D. Hipoglucemia neonatal: revisión de las prácticas habituales. Neonatal Hypoglycemia: Review of usual practices. Sociedad Argentina de Pediatría. 2019.
9. Montenegro SO. Sepsis Neonatal Y Prematurez. Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina. 2012;6:22-8.
10. Hernández JC. Macrosomía neonatal en el embarazo complicado con diabetes. Revista Cubana de Medicina General Integral, Ciudad de La Habana. 2008;24.
11. Kallem VR. Hipoglucemia: cuándo tratar? Medicina Clínica Insights. 2017;11:1-9.

12. Reinoso S. Factores de riesgo asociados a la hipoglucemia en neonatos. Revista Científica Mundo De La Investigación Y El Conocimiento RECIAMUC. 2020:191-9.
13. Thompson A. La hipoglucemia neonatal. Academia Americana de Pediatría IDM 2017;38(4):1-13.
14. Alvarez E. Hijo de madre diabética. Asociación Española de Pediatría. 2015(15):134-8.
15. IXCOPAL WO. Hipoglucemia Neonatal Y Factores De Riesgo En Recién Nacidos. Universidad De San Carlos De Guatemala. 2013:1-62.
16. Natalie CG. Factores de riesgo asociados a Hipoglucemia Neonatal en el Hospital San José, Julio 2017- Julio 2018. Universidad Ricardo Palma, Lima - Perú. 2019:1-90.
17. Yorvi I. Características clínicas y epidemiológicas, asociados a hipoglucemia en recién nacidos atendidos en el servicio de neonatología del Hospital MINSA II-2 Tarapoto-Perú. Periodo enero-diciembre 2019. Tesis para optar el título Profesional de Médico Cirujano. 2020:1-69.
18. Añazco K. Manifestaciones Clínicas Y Factores De Riesgo Asociados A Hipoglicemia Neonatal En El Año 2017 En El Hospital Regional Manuel Núñez Butrón Puno. Tesis Puno – Perú. 2017:1-67.
19. Chávez G. Factores asociados a la hipoglucemia neonatal en el Hospital Regional Docente Materno Infantil el Carmen, 2013. Investigación Original Perú. 2015;02:196-203.
20. Flores V. Factores De Riesgo Asociados A Hipoglicemia En Neonatos A Término Del HJCH en Piura, 2018. Universidad Privada Antenor Orrego, Piura-Perú. 2019:1-26.
21. García A. Caracterización de la mortalidad neonatal en sala de neonatología del Hospital Alemán Nicaragüense en el periodo Enero-Diciembre 2017. Universidad Nacional Autónoma De Nicaragua Unan-Managua. 2017:1-59.
22. Stanley. TPSCA. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. The journal of pediatrics. 2015;167.

23. Huseyin Demirbilek SAR, Gonul Gulal Buyukyilmaz and Khalid Hussain Diagnosis and treatment of hyperinsulinaemic hypoglycaemia and its implications for paediatric endocrinology. International journal of pediatric endocrinology. 2017.
24. Suyco RJH. Factores de riesgo y presentacion clinica de hipoglicemia neonatal en el servicio de neonatología del hospital regional honorio delgado espinosa año 2015. Tesis para optar el Título Profesional de Médico Cirujano. 2016:1-53.
25. Stomnaroska Orhideja EP. Neonatal Hypoglycemia: A Continuing Debate In Definition And Management. De Gruyter Open. 2015:91-7.
26. Sperling M. Nelson Tratado de Pediatría, Trastornos genéticos del metabolismo, Hipoglucemia. ELSEVIER SAUNDERS edition. 2014;1(86):542-57.
27. Arpasi JCC. Factores de riesgo que influyen en la hipoglucemia neonatal en el hospital carlos monge medrano de juliaca, enero a marzo 2019. Universidad Andina, JULIACA – PERÚ. 2019:1-105.
28. Chandran Suresh VSR, Abdul Alim Abdul Haium. Current perspectives on neonatal hypoglycemia, its management, and cerebral injury risk. Review. 2015:1-14.
29. Roženková Klára MG, Pratik Shah, Khalid Hussain. The Diagnosis and Management of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2015:1-12.
30. Gandhi K. Approach to hypoglycemia in infants and children. Section of Endocrinology, Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH, USA. 2017;6:1-13.
31. Weintraub A. Hipoglicemia Neonatal – Conduitas Médicas: Hipoglicemia Neonatal – Conduitas Médicas. EBSECH. 2019:5-20.
32. Ministerio De Salud M-N. Normativa 108 - Guía Clínica Para La Atención Del Neonato, Trastornos Metabólicos. Protocolo. 2013:227-9.
33. Bertoloto AM. Factores asociados a hipoglucemia neonatal transitoria en recién nacidos sanos, en el Hospital Universitario San Ignacio, estudio de casos y controles. Universitas Médica, Colombia. 2017;58(3):1-5.
34. Gardner David G SD. Greenspan Endocrinología básica y clínica. Libro. 2012;9na.

35. Moll IQ. Regulación de la secreción de glucagón por ATP extracelular y leptina en célula a pancreática. 2009:1-164.
36. Adamkin DH. Hipoglucemia neonatal. ELSEVIER Actul Piñon, Universidad de Louisville, Louisville, Kentucky, EEUU. 2016;58:1-6.
37. F WA. Hipoglucemia del recién nacido. OPS, OMS; Facultad de Medicina del St George Hospital Londres, Reino Unido.1-67.
38. Pérez G. Hipoglucemia neonatal: revisión de las prácticas habituales. Arch Argent Pediatr 2019;117 Supl 5:S195-S204. 2019:1-10.
39. Sacanelles IOPyRS. Control hormonal de la homeostásis energética: De la célula al cerebro. División de Neurociencias Departamento de Neurodesarrollo y Fisiología, Instituto de Fisiología Celular, UNAM, México D F. 2012:41-8.
40. Grzegorz Domanski AEL. Evaluation of neonatal and maternal morbidity in mothers with gestational diabetes: a population-based study. BMC. 2018:1-11.
41. Ortega TM. Diagnóstico y Tratamiento de la Hipoglucemia Neonatal Transitoria. Guía De Práctica Clínica GPC. 2018:1-40.
42. Osakidetza. Hipoglucemia. GIDEP. 2020;Version 2:1-4.
43. Stomnaroska Orhideja EP. Neonatal Hypoglycemia: Risk Factors And Outcomes. De Gruter Open. 2017:97-101.
44. Proedumed. Urgencias Endocrinas Pediátricas; Subtema: Hipoglucemia. Curso en línea del PROsimulador ENARM. 2017:1-12.
45. Lord K. Hyperinsulinism in the Neonate. The Division of Endocrinology and Diabetes, The Children's Hospital of Philadelphia. 2017:1-14.
46. Shah Rajesh JH, Brown Julie. Neonatal Glycaemia and Neurodevelopmental Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neonatology. 2019:116–26.
47. Sweet CB. Management Strategies for Neonatal Hypoglycemia. JPPT. 2013;18(3):199–208.
48. Hernández M. Pediatría clínica y investigación. Revista Española dePediatría. 2009;65:1-177.
49. Huseyin Demirbilek PS. Persistent Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia in infancy. Institute of Child Health University College London. 2014.

Anexos

Instrumento de recolección de datos



Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua_UNAN-León

Facultad de Ciencias Médicas

Tema en estudio: Factores de riesgo y manifestaciones clínicas de hipoglucemia neonatal persistente en niños ingresados en la sala de neonatología del HEODRA en el período de enero 2017- enero 2020.

Casos Controles 2018

Año de estudio: 2019

2017 2020

I. Datos generales:

1. Sexo: Niño Niña

2. Edad neonatal: _____

3. Edad materna: _____

4. Procedencia:

- Rural
- Urbano

5. Escolaridad:

- Analfabeta
- Primaria incompleta
- Primaria completa
- Secundaria Incompleta
- Secundaria completa
- Técnico
- Universidad incompleta
- Universidad completa

6. Estado civil:

- Casada
- Unión estable
- Soltera

II. Factores de riesgo perinatales de hipoglicemia

1. Diabetes materna :

Sí No

2. Medicamentos usados durante el embarazo:

Propranolol

Simpaticomiméticos

Ambos

Ninguno

3. Infusiones de glucosa a la madre:

Sí No

4. Infecciones de vías urinarias:

Sí No

5. Obesidad:

Sí No

6. Preeclampsia/eclampsia:

Sí No

7. Paridad:

- Primigesta
- Bigesta
- Trigesta
- Gran multigesta

8. Bajo peso al nacer:

_____ gramos

9. Edad gestacional al nacer:

_____ SG

10. Pequeño para edad gestacional:

Sí No

11. Grande para la edad gestacional:

Sí No

12. Asfixia perinatal:

Sí No

13. Sepsis neonatal:

Sí No

14. Alimentación tardía:

Sí No

15. RECIU:

Sí No

16. Macrosomía fetal:

Sí No

17. Nacido vía cesárea:

Sí No

18. Prematurez:

Sí No

19. Apgar al minuto 5 _____

20. Apgar al minuto 1 _____

III. Manifestaciones clínicas de hipoglucemia:

1. Nerviosismo / temblores:
Sí No
2. Irritabilidad:
Sí No
3. Taquipnea:
Sí No
4. Palidez:
Sí No
5. Sudoración:
Sí No
6. Hipotermia:
Sí No
7. Taquicardia:
Sí No
8. Ansiedad:
Sí No
9. Náuseas / vómitos:
Sí No
10. Succión deficiente o la mala alimentación:
Sí No
11. Llanto débil o agudo:
Sí No
12. Hipotonía:
Sí No
13. Cambio en el nivel de conciencia (letargo, coma):
Sí No
14. Convulsiones:
Sí No

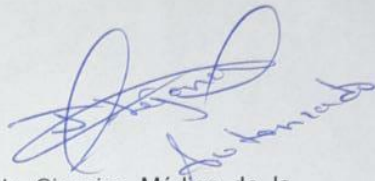
IV. Valor de laboratorio de glicemia

1. Primera medición de glicemia_____
2. Último valor de glicemia_____
3. Número de pruebas de laboratorio hasta el momento del diagnóstico_____

Anexo 2
Carta

León, 30 Julio de 2020

Dra. Judith Lejarza
Directora
Hospital escuela Óscar Danilo Rosales Arguello
(HEODRA)
León



Estimada doctora Lejarza

A través de esta carta en nombre de la Facultad de Ciencias Médica de la Universidad Autónoma de Nicaragua (UNAN-León) y como estudiante de dicha Alma Máter nos dirigimos a usted solicitando su colaboración.

Somos estudiantes de V año de la carrera de medicina y estamos trabajando en nuestra tesis cuyo tema: **Factores de riesgo de hipoglicemia neonatal persistente en niños ingresados en la sala de SCIN del HEODRA**; lo cual está siendo tutorada por la Dra. Karen Mendoza, Pediatra-Neonatóloga que trabaja en esta institución, amerita su aprobación para que nos permita tener acceso a admisión y estadística y poder revisar los números de casos que se han venido presentando a través de los años en esta institución.

Esta investigación forma parte de nuestra formación como futuros médicos en el área de investigación, así como contribuye nuestro conocimiento en esta problemática en nuestro país.

Esperando su apoyo y pronta respuesta nos despedimos deseándose éxito en sus labores profesionales.

Atentamente:

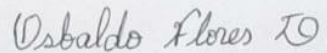
María del Carmen Ferrey Hernández




Erick Benito Delgado Zapata



Osbaldo Mauricio Flores Gadea



Dra. Karen Mendoza Sánchez
Pediatra Neonatóloga
C.O.M. MINSA: 44118

Despacho Sub-Dirección Docente	
HEODRA UNAN	
Recibido:	
Fecha:	30-07-20
Hora:	9:27 AM

DESPACHO DIRECCIÓN	
HEODRA	
Recibido:	
Fecha:	30-7-20
Hora:	11:25 am

Dra. Karen de los Ángeles Mendoza Sánchez
Pediatra, Neonatóloga y Tutora principal

Anexo 3

Factores de riesgos perinatales asociados a hipoglucemia neonatal persistente en niños ingresados en la sala de neonatología en el HEODRA. (Tabla con análisis bivariada)

Factores de riesgo	Casos	Controles	Totales	P	OR	IC 95
Sexo neonatal						
Niño	34(33.3)	68 (66.7)	102 (100)	0.999 mayor	1.00	0.49-2.01
Niña	18(33.3)	36(66.7)	54 (100)			
Edad materna						
Alto riesgo ∞	28 (51.9)	26 (48.1)	54 (100)	0.001 menor	3.500	1.73-7.07
Bajo riesgo α	24 (23.5)	78 (76.5)	102 (100)			
Escolaridad						
Satisfactorio	17 (26.6)	47 (73.4)	64 (100)	0.136	1.698	0.84-3.40
Insatisfactorio	35 (38.0)	57 (62.0)	92 (100)			
Procedencia						
Urbano	40 (33.1)	81 (66.9)	121 (100)	0.892	0.947	0.42-2.09
Rural	12 (34.3)	23 (65.7)	35 (100)			
Estado civil						
Soltera	8 (25.8)	23 (74.2)	31 (100)	0.323	0.640	0.26-1.55
Unión	44 (35.2)	81 (64.8)	125 (100)			
Diabetes materna						
Si	20(39.2)	31(60.8)	51 (100)	0.279	1.472	0.73-2.96
No	32(30.5)	73(69.5)	105 (100)			
IVU						
Si	19(37.3)	32(62.7)	51 (100)	0.469	1.295	0.64-2.61
No	33(31.4)	72(68.6)	105 (100)			
Obesidad						
Si	23 (37.7)	38 (62.3)	61 (100)	0.354	1.377	0.70-2.71
No	29 (30.5)	66 (69.5)	95 (100)			
Preeclampsia						
Si	28 (60.9)	18 (39.1)	46 (100)	0.001 menor	5.574	2.64-11.74
No	24 (21.8)	86 (78.2)	110 (100)			
Paridad						
Multiparidad \yen	9 (12.0)	66 (88.0)	75(100)	0.001 menor	0.121	0.05-0.27
Nuliparidad	43 (53.1)	38 (46.9)	81 (100)			
Peso neonatal						
Bajo peso π	30 (50.8)	29 (49.2)	59 (100)	0.001 menor	0.284	0.14-0.57
Adecuado peso β	22 (22.7)	75 (77.3)	97 (100)			
Edad gestacional						
Pre- Término ϵ	25 (71.4)	10 (28.6)	35 (100)	0.001 menor	8.900	3.77-20.97

A término £	25 (21.9)	89 (78.1)	114 (100)	Variable referencia		
Post- Térmico γ	2 (28.6)	5 (71.4)	7 (100)	0.683	1.424	0.26-7.78
Pequeño para edad gestacional						
Si	4 (50.0)	4 (50.0)	8 (100)	0.314	2.083	0.50-8.68
No	48 (32.4)	100 (67.6)	148 (100)			
Sepsis neonatal						
Si	4 (40.0)	6 (60.0)	10 (100)	0.645	1.361	0.36-5.05
No	48 (32.9)	98(67.1)	146 (100)			
Alimentación tardía						
Si	117(65.4)	9 (34.6)	26 (100)	<0.001	5.127	2.09-12.56
No	35 (26.9)	95 (73.1)	130 (100)			
Nacidos vía cesárea						
Si	34 (50)	34 (50)	68 (100)	<0.001	3.889	1.92-7.85
No	18 (20.5)	70 (79.5)	88 (100)			
Prematurez						
Si	23 (74.2)	8 (25.8)	31 (100)	<0.001	9.517	3.84-23.53
No	29 (23.2)	96 (76.8)	125 (100)			
Apgar 1 minuto						
7-8	38 (36.6)	75 (66.4)	113 (100)	0.899	1.050	0.49-2.21
9	14 (32.6)	29 (67.4)	43 (100)			
Apgar 5 minuto						
9	39 (31.2)	86 (68.8)	125 (100)	0.259	0.628	0.28-1.40
10	13 (41.9)	18 (58.1)	31 (100)			

∞ **Alto riesgo** (<20 y ≥ 35 años), α **bajo riesgo** (20-34 años); ¥ **Multiparidad** (bigesta, trigesta, gran multigesta); β **Adecuado peso** (2,500-4000 kg) , π **bajo peso** (<2,499 kg); € **pre-término** (<37.0 SG), γ **post-término** (>42.0 SG), £ **a-término** (37.1-41.6 SG).

Nota: Uno de los casos se reportó como grande para la edad gestacional, de igual manera ninguno de los casos reportó asfixia y RECIU.

Anexo 4

Manifestaciones clínicas más frecuentes asociados a hipoglucemia neonatal persistente en niños ingresados en la sala de neonatología en el HEODRA. (Tabla con análisis bi-variada)

Manifestaciones Clínicas	Casos	Controles	Totales	P	OR	IC 95
Nerviosismo / temblores						
Si	34 (70.8)	14 (29.2)	48 (100)	0.001 menor	12.143	5.44-27.08
No	18 (16.7)	90 (83.3)	108 (100)			
Irritabilidad						
Si	17 (56.7)	13 (43.3)	30 (100)	0.003	3.40	1.49-7.72
No	35 (27.8)	91 (72.2)	126 (100)			
Palidez						
Si	3 (11.5)	23 (8.5)	26 (100)	0.017	0.216	0.06-0.75
No	49 (37.7)	81 (62.3)	130 (100)			
Sudoración						
Si	3 (18.8)	13 (81.3)	16 (100)	0.202	0.429	0.11-1.57
No	49 (35.0)	91 (65.0)	140 (100)			
Náuseas/Vómito						
Si	40 (72.7)	15 (27.3)	55 (100)	0.001 menor	19.77	8.48-46.08
No	12 (11.9)	89 (88.1)	101 (100)			
Succión deficiente o mala alimentación						
Si	29 (50)	29 (50)	58 (100)	0.001 menor	3.261	1.62-6.53
No	23 (23.5)	75 (76.5)	98 (100)			
Llanto débil o agudo						
Si	22 (55)	18 (45)	40 (100)	0.001 menor	3.504	1.65-7.40
No	30 (25.9)	86 (74.1)	116 (100)			
Hipotonía						
Si	7 (87.5)	1 (12.5)	8 (100)	0.010	16.022	1.91-134.06
No	45 (30.4)	103 (69.6)	148 (100)			
Cambio en el nivel de conciencia (Letargo, Coma)						
Si	27 (96.4)	1 (3.6)	28 (100)	0.001 menor	111.24 0	14.41-858.25
No	25 (19.5)	103 (80.5)	128 (100)			

Nota: Uno de los casos reportó como convulsión y ninguno de los casos reportó taquipnea, hipotermia y ansiedad.

ANEXO 5



Hereby Certifies that
**MARÍA DEL CARMEN FERREY
HERNÁNDEZ**

has completed the e-learning course
**ESSENTIAL ELEMENTS OF
ETHICS**

with a score of

99%

on

19/07/2020

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by
the following organisations and institutions



Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

Certificate Number dd21eb7d-bfdc-4c55-b4af-41f0c701d1ac Version number 0



Hereby Certifies that
**OSBALDO MAURICIO FLORES
GADEA**

has completed the e-learning course
**ESSENTIAL ELEMENTS OF
ETHICS**

with a score of

99%

on

19/07/2020

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by
the following organisations and institutions



**MULTI-REGIONAL
CLINICAL TRIALS**
THE MRCT CENTER OF
BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL
and HARVARD

Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

Certificate Number b96e4c8f-c668-4f15-93b3-f6dfad02b86c Version number 0



Hereby Certifies that

**ERICK BENITO DELGADO
ZAPATA**

has completed the e-learning course

**ESSENTIAL ELEMENTS OF
ETHICS**

with a score of

99%

on

19/07/2020

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions



Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

Certificate Number b34a2d6b-9d78-4f0c-a7f8-04a38c724952 Version number 1