

FACTORES DE RIESGO PARA HIPOGLICEMIA NEONATAL TRANSITORIA EN RECIEN NACIDOS

A TÉRMINO, HOSPITAL UNIVERSITARIO

CLINICA SAN RAFAEL



UNIVERSIDAD MILITAR
NUEVA GRANADA

AUTORES

EDUARDO BURBANO CAMACHO
CARLOS SEBASTIAN ORTIZ GUTIERREZ

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

Directores:

DR JAVIER CRISTO COLMENARES

DRA DIANA GÓMEZ HOYOS

DRA RUTH VÁSQUEZ VERANO

**UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE PEDIATRIA
BOGOTÁ, 27 ABRIL 2020**

FACTORES DE RIESGO PARA HIPOGLICEMIA NEONATAL TRANSITORIA EN
RECIEN NACIDOS A TÉRMINO, HOSPITAL UNIVERSITARIO
CLINICA SAN RAFAEL

INVESTIGADORES PRINCIPALES:

EDUARDO BURBANO CAMACHO

CARLOS SEBASTIÁN ORTÍZ

ASESOR TEMÁTICO:

DR JAVIER CRISTO COLMENARES

DRA DIANA GÓMEZ HOYOS

DRA RUTH VÁSQUEZ VERANO

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA RUTH VÁSQUEZ VERANO

HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICA SAN RAFAEL
PEDIATRÍA

BOGOTÁ DC, ABRIL 15 DE 2020

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO	3
LISTADO DE TABLAS	4
Formulación problema	6
- Planteamiento de problema:	6
- Justificación de la propuesta:	7
- Pregunta de Investigación:	8
Marco Teórico	9
Introducción	9
Epidemiología	11
Fisiopatología	11
Definiciones	13
Factores de Riesgo	15
Screening	17
Sintomatología	18
Complicaciones	19
Tratamiento	20
Objetivos	22
General:	22
Específicos:	22
Hipótesis	23
Metodología	23
- Tipo de estudio:	23
- Población	24
- Población Referencia	24
- Población Blanco	24
- Población estudio	24
- Criterios de elegibilidad	24
Criterios de Inclusión:	24
Criterios de exclusión:	25
- Diseño muestral:	25
- Cálculo del tamaño de la muestra:	25
- Definición de las Variables:	27
- Técnicas de Recolección de la Información:	29
- Control de Sesgos y errores:	30
- Análisis estadístico:	31

- Consideraciones Éticas:	31
- Resultados:.....	33
- Discusión:	39
- Conclusiones:	46
- Recomendaciones:	47
- Anexos:.....	47
- Referencias Bibliográficas.....	48

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Caracterización demográfica de los recién nacidos a término

Tabla 2. Caracterización clínica y paraclínica de los recién nacidos a término

Tabla 3. Caracterización de las Maternas

Tabla 4. Caracterización clínica de las maternas

Tabla 5. Aporte energético del Recién nacido a término

Tabla 6. Vía de Parto del recién Nacido

Resumen

La hipoglicemia neonatal es frecuente. Puede presentarse de forma transitoria o persistente. Existen diferentes puntos de corte de valor de glucosa en sangre para definir hipoglicemia (usualmente menores de 47 mg/dl), que varían según la referencia bibliográfica que se tome (6). Así mismo muchos estudios evidencian factores de riesgo tanto maternos como neonatales para desarrollar esta enfermedad y se ha demostrado que el retraso en el tratamiento de la hipoglicemia tiene alteraciones en el neurodesarrollo. (5)(9) El riesgo de padecer hipoglicemia teniendo factores de riesgo varía desde un 14.7% y 83.2%; respecto a los pacientes en los cuales no se presentan dichos factores que data de un 5% (19). Se presenta un estudio observacional tipo casos y controles, se realiza cálculo de muestra y se obtiene 35 casos y 35 controles mediante el software estadístico Real Statistics 6.9 Enero de 2020 . Se buscó determinar los factores de riesgo asociados a hipoglicemia neonatal transitoria de recién nacidos a término; que no cumplieran factores de riesgo para hipoglicemia determinados por la guía de la Academia Americana de Pediatría, en el Hospital Universitario Clínica San Rafael en el periodo comprendido entre Enero 2015 a Enero de 2019. Mostró asociación significativa: APGAR al minuto de 5; el primer aporte energético recibido del recién nacido; TTRN y policitemia como variables en el recién nacido y tiempo de apego

como variable materna que mostró asociación. El OR para cesárea fue de 2.5 en nuestra cohorte de pacientes.

Palabras clave: neonatal hypoglycemia; co-morbidities; neurological outcomes; term infants; risk factors; glucose metabolism; transient tachypnea of the newborn; respiratory morbidity; polycythemia; skin to skin contact of the newborn; Caesarean section.

Formulación problema

- Planteamiento de problema:

La hipoglicemia es un trastorno común durante el periodo de adaptación neonatal, considerándose fisiológico en la mayoría de los pacientes quienes por mecanismos compensatorios auto resuelven esta problemática en la primera o segunda hora de vida. De persistir, la hipoglicemia neonatal puede generar sintomatología inespecífica que rápidamente puede progresar a síntomas neurológicos como convulsiones y estado de coma, así como tener consecuencias posteriores en el neurodesarrollo, que se han evidenciado a los 18 meses de vida (disminución de perímetro cefálico, aparición de convulsiones, retraso en desarrollo psicomotor, entre otros) (8)

Dado lo anterior, es importante reconocer aquellos neonatos a término sanos que tienen riesgo de desarrollar hipoglicemia, con el fin de prevenir la aparición de la misma, y disminuir el riesgo de progresión a compromiso neurológico, sabiendo que la enfermedad tiene una incidencia baja, pero impacta en el pronóstico del menor si se perpetúan los síntomas (18). Así mismo, el reconocimiento de los

factores de riesgo de esta población facilitara su detección temprana e intervención, reduciendo hospitalizaciones innecesarias por cuadros de hipoglicemia transitoria fisiológica, reconocer y anticipar tempranamente una hipoglicemia persistente, y en ambos casos disminuir la probabilidad de progresar a secuelas neurológicas secundarias.

- *Justificación de la propuesta*

La hipoglicemia neonatal es uno de los trastornos metabólicos más frecuentes en el recién nacido, refleja un trastorno de adaptación a la vida extrauterina; la concentración de glucosa en recién nacidos a término cae durante las primeras dos horas de vida, alcanzando un nadir que usualmente no es menor de 40 mg/dl. (8). Es de vital importancia diferenciar los procesos fisiológicos de las alteraciones patológicas que pueden llevar a que los valores de glicemia permanezcan bajos más allá de lo comúnmente aceptado como proceso adaptativo normal con el fin de evitar las secuelas neurológicas que su persistencia acarrea y disminuir las comorbilidades asociadas.

Al ser una patología frecuente en la edad neonatal, se detección temprana permite disminuir la probabilidad de complicaciones secundarias por lo que es importante detectar aquellos pacientes con riesgo. La incidencia de convulsiones neonatales en la unidad de cuidado intensivo secundarias a hipoglicemia es alta (10-25%), y de este grupo al menos un 35-40% de los pacientes tendrán secuelas neurológicas. (19). Existe cerca de un 5% de probabilidad de presentarse en neonatos sanos (18). La intención de este estudio es identificar los factores de riesgo que pueden desencadenar hipoglicemia en recién nacidos a término,

caracterizando a la población nacida en el hospital universitario clínico san Rafael y a sus madres. La caracterización se hará mediante un estudio de casos y controles, junto con la revisión de historias clínicas en físico y en formato virtual de la unidad neonatal (base de datos), así como las historias maternas.

Al caracterizar esta población se espera identificar aquellos factores tanto prenatales, perinatales y posnatales asociados a este trastorno metabólico, así como factores maternos; permitiendo una intervención temprana que podría disminuir los días de estancia hospitalaria en la unidad neonatal durante el curso de la enfermedad, reducir las complicaciones que se presentan a largo plazo tales como disminución del perímetro cefálico y su consecutiva disminución de masa cerebral, y la aparición de secuelas neurológicas como convulsiones y retraso en algunas funciones motoras, detectando así de manera oportuna esta patología, mejorando la expectativa de vida neonatal y disminuyendo su morbilidad y mortalidad mediante el cribaje temprano. (5) Se han realizado estudios previos similares, en los cuales se ha evidencia como factor de riesgo para presentar hipoglicemia neonatal transitoria el retraso o inadecuada administración de lactancia materna en los neonatos sanos, así como una diferencia en la vía del parto, presentándose en mayor cantidad en los partos por cesárea sin una relación causal directa (18)

- *Pregunta de Investigación*

¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar hipoglicemia neonatal transitoria en los pacientes nacidos a término en el hospital universitario clínica San Rafael durante los periodos de enero de 2015 hasta enero de 2019?

Marco Teórico

INTRODUCCIÓN

La glucosa constituye el principal combustible de tipo metabólico para asegurar el adecuado desarrollo fetal. Durante la vida intrauterina, todo el aporte de glucosa recibido por el feto proviene de vía materna mediante un proceso de difusión facilitada a través de la placenta, y así mismo el feto ayuda a su homeostasis mediante la producción de insulina permitiendo la euglicemia. Todo este equilibrio se altera posterior al nacimiento, donde la fuente de aporte de glucosa disminuye y ejerce un mayor control la insulina fetal generando episodios de hipoglicemia. (3)

Bajos niveles de glucosa en sangre se han observado en neonatos sanos durante las primeras 24 a 48 horas de vida postnatal, así mismo se han observado en prácticamente todos los mamíferos, lo que ha permitido concluir que su presencia puede representar un proceso de adaptación evolucionario a la vida extra uterina., considerándose transitorio y no patológico. (3)(7)

Si se considera entonces que la glucosa es la principal fuente de metabolismo neonatal, se debe tener en cuenta que el cerebro depende casi exclusivamente de esta fuente para su adecuado funcionamiento. Los recién nacidos sanos requieren tasas de infusión de glucosa más altas que los adultos (2 a 3 veces más por kilogramo de peso) con el fin de mantener la disponibilidad de glucosa en el

cuerpo, esto debido a que, en la proporción corporal del neonato, el volumen ocupado por la masa cerebral es mayor con respecto al resto de su cuerpo, aumentando por ende su consumo de glucosa. (3)

Cualquier situación en el contexto neonatal que pueda comprometer el adecuado aporte de glucosa necesario para mantener la euglicemia llevará a hipoglicemia severa y persistente, que puede o no generar episodios convulsivos neonatales y desenlaces neurológicos desfavorables a largo plazo.(7) Dado lo anterior, se han realizado múltiples esfuerzos por detectar aquellos neonatos que se encuentran en riesgo de desarrollar hipoglicemia y compromiso neurológico para realizar screening a los mismos durante su vida neonatal temprana tengan o no sintomatología asociada.

El valor de referencia para considerar hipoglicemia varía ampliamente de guía a guía, teniendo mayor vigencia actual los puntos de corte considerados por la Asociación Americana de Pediatría (<47 mg/dl) y la Sociedad Pediátrica De endocrinología Pediátrica (<50 mg/dl). De cualquier forma, no ha sido posible obtener un umbral exacto en el que se presente sintomatología neurológica, identificándose en estudios rangos que oscilan entre 40 mg/dl hasta <30 mg/dl. (4)

La sintomatología, independientemente del valor de glucosa obtenido, suele ser inespecífica y puede asociarse otras patologías presentes durante el periodo neonatal, a saber, se presenta comúnmente con: letargia, hipotermia, taquicardia, taquipnea, alteración en el estado de conciencia e incluso convulsiones. (12) Así mismo se ha visto una disminución significativa en el perímetro cefálico a los 18 meses en los pacientes que presentaron episodios de convulsiones por hipoglucemia. (5) (18)

Reconocer a los neonatos con riesgo de hipoglicemia desde la edad prenatal es de vital importancia con el fin de disminuir las secuelas neurológicas y su estancia hospitalaria tras una intervención temprana, la cual consiste en suplir una fuente adecuada y constante de glucosa y corregir la causa de su bajo valor.

EPIDEMIOLOGÍA

La hipoglucemia neonatal es uno de los diagnósticos más comunes que requiere admisión a unidades de cuidado neonatal. La verdadera incidencia varía significativamente entre diferentes estudios poblacionales debido a los diferentes puntos de corte utilizados y métodos de toma de los valores de glucemia. Se presenta en aproximadamente el 10% de todos los recién nacidos sanos a término, especialmente durante las primeras 24 a 48 horas de vida. De acuerdo a estudios de Harris y colaboradores, se reportó una incidencia entre 19-51% en neonatos con factores de riesgo para hipoglucemia cuando se usaban valores menores de 47 mg/dl. (6)

FISIOPATOLOGÍA

Transición de la vida intrauterina hasta la extrauterina, homeostasis de la glucosa y desarrollo de hipoglicemia

La glucosa viene de la ingesta dietaria o de su producción al movilizar los depósitos de glucógeno del hígado (glucogenólisis) o de fuentes no carbohidrato (gluconeogénesis). La glucogenólisis ocurre en respuesta a la secreción de

glucagón o adrenalina, manteniendo normoglicemia durante el ayuno. La activación del glucógeno fosforilasa (mayoritariamente en hígado respecto a riñón o músculo), fosforila las moléculas de glucosa en la cadena de glucógeno y forma glucosa 1 fosfato, que se convierte a glucosa 6 fosfato para convertirse en glucosa por la glucosa 6 fosfatasa y cuando se tiene suficiente energía disponible (ATP), el exceso de glucosa se convierte en glucógeno por el glucógeno sintasa y se almacena (glucogénesis). La insulina favorece la gluconeogénesis (activa el glucógeno sintasa), mientras que el glucagón propende a la glucogenólisis. La gluconeogénesis, forma glucosa de fuentes no carbohidrato usando sustratos como piruvato, lactato, glicerol y amino ácidos glucogénicos como alanina y glutamina. (2)

In útero el feto se expone continuamente a la glucosa vía difusión por medio de un transportador en la placenta, por lo que la concentración de glicemia fetal, es un reflejo de la materna. En condiciones fisiológicas, el feto produce cantidades mínimas de glucosa y se caracteriza más por altas concentraciones de insulina plasmática que estimulan el anabolismo y depósito de glucógeno con bajas concentraciones de glucagón (no obstante, en periodos de restricción en suministro de glucosa, mantiene la capacidad el feto de hacer glucogenólisis y gluconeogénesis a expensas del crecimiento). Adicional el cerebro fetal se adapta a episodios de hipoglicemia, aumentando la expresión de transportadores **GLUT 1 (glucotransportador 1)**, cerebral y disminuyendo **GLUT3 (glucotransportador 3)**. Al momento de nacer, se corta el suministro de glucosa estimulando una respuesta contrarreguladora, con aumento de glucagón, catecolaminas, hormona de crecimiento y cortisol en minutos a horas (2)(4)(7). El aumento en el glucagón,

se acompaña con regulación hacia el alza de sus receptores, a la vez de una caída en niveles de insulina y regulación a la baja de sus receptores; así disminuye la actividad del glucógeno sintasa y estimula el glucógeno fosforilasa para la glucogenólisis (primera vía de producción de glucosa que se acaba en pocas horas). Se activa posteriormente el fosfoenolpiruvato carboxikinasa, proveyendo glucosa por 4-6 horas de vida y dada la elevada concentración de catecolaminas, hormona y cortisol, se produce lipólisis y oxidación de ácidos grasos, dando así la formación de cuerpos cetónicos como fuente energética alterna para el cerebro (pero es baja – hipocetósica). Además del cambio posterior de los canales GLUT1 a sus respectivas isoformas en los tejidos. (1)(2)(4)(7).

Durante el proceso de adaptación, los neonatos tienen niveles séricos de glucosa más bajos que posteriormente en la vida, es más se cree que su concentración es un 70% de los niveles maternos. En un término sano, el rango va de 25 a 110 mg/dL en las primeras horas de vida; ese nadir de 25 mg/dl ocurre en todos los mamíferos con el fin de estimular los procesos fisiológicos que se requieren para sobrevivir de forma postnatal como la gluconeogénesis y la glucogenólisis, es más potencia el metabolismo oxidativo de las grasas estimulando el apetito y los ciclos de alimentación rápida. Posteriormente ya en las 72 horas de vida el rango glicémico alcanza valores de 60 a 100 mg/dL (3) (18)

DEFINICIONES

Actualmente la **AAP (American Academy Of Pediatrics)** define a la hipoglicemia neonatal como aquel valor de glucosa sanguínea menor a 47 mg/dl ó 2.6 mmol/L

basados en un estudio observacional de neonatos pretérmino menores de 1850 gramos que presentaron hipoglicemia asintomática. (7) Por otro lado la **PES (Sociedad de Endocrinología Pediátrica)** define a la hipoglicemia neonatal como un valor menor de 50 mg/dl ó 2.77 mmol/l en las primeras 48 horas de vida y agrega a su definición, un valor mínimo de 60 mg/dl para aquellos pacientes que tienen alta sospecha de enfermedades congénitas relacionadas con desórdenes del metabolismo de la glucosa. (20)

Es imperante diferenciar la hipoglicemia transitoria de aquella que perdura por más de 72 horas, teniendo en cuenta el impacto que tiene a nivel cerebral, neurodesarrollo y umbral convulsivo. Se encuentra en la literatura que concentraciones persistentemente bajas de glucosa son el resultado de mecanismos usados en la etapa fetal que no se revirtieron en la vida extrauterina, asociados éstos a eventos tales como estrés periparto (asfixia, APGAR bajo, entre otros), peso bajo, **RCIU (restricción del crecimiento intrauterino)**. La **Sociedad endocrinológica Pediátrica (PES** por sus siglas en inglés) aumenta la lista de los factores de riesgo para desarrollar hipoglicemia que establece la **Academia Americana de Pediatría (AAP)** tales como pequeño para edad gestacional, grande para edad gestacional e hijos de madres diabéticas para incluir factores de estrés perinatal tales como (asfixia, isquemia, cesárea por distrés fetal), preeclampsia/eclampsia materna o Hipertensión arterial, **Síndrome de aspiración de líquido amniótico meconeado (SALAM)**, eritroblastosis , parto prematuro o pretérmino; sin olvidar las formas genéticas de hipoglicemia. (2) (20)

Hipoglicemia transitoria se define como aquella que ocurre en las primeras 48 horas de vida, que es un periodo caracterizado por un hiperinsulinismo relativo,

bajo nivel cetónico, preservación inapropiada del glicógeno y niveles de glucosa entre 55-65 mg/dL, rango en el que el perfil metabólico y neuroendocrinológico sugieren los mecanismos de protección cerebral (4). Se habla de hipoglicemia neonatal persistente al periodo que dura más de 72 horas, cuya causa más frecuente es el hiperinsulinismo, en donde la secreción no adecuada de insulina resulta en hipoglicemia severa , al llevar la glucosa a los tejidos sensibles de insulina, con el hecho de que la insulina inhibe la producción de glucosa por medio de la supresión de la respuesta contrarreguladora a la hipoglicemia y más significativamente supresión de la producción de cuerpos cetónicos (glucogenólisis y gluconeogénesis), privando así al cerebro de sus fuentes energéticas primarias como secundarias. (4)(6) Existen varias condiciones asociadas con **Hipoglicemia Hiperinsulinémica (HH)**, entre ellas **restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)**, asfixia perinatal, isoimmunización Rhesus, diabetes mellitus materna (las anteriores respondedoras a diazóxido y usualmente transitorias), así como síndromes genéticos como tumores asociados o no a **MEN1 (Neoplasia neuroendocrina múltiple tipo 1)**. (1)

FACTORES DE RIESGO

Los elementos que pueden influir en el desarrollo de la hipoglicemia neonatal tienen casuales de riesgo tanto maternos como propios del neonato. Se han realizado múltiples estudios para detectar aquellos pacientes que presentan un riesgo elevado de hipoglicemia neonatal, la literatura es clara sobre todo desde las guías de la **Academia americana de Pediatría (AAP)** del 2011 en que los pacientes neonatos con: talla pequeña para edad gestacional, grande para edad

gestacional, pretérminos tardíos (35-37 semanas) sepsis neonatal, asfixia perinatal, hipotermia, policitemia, hidrops fetal, **Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)**, y errores innatos del metabolismo son aquellos con mayor riesgo de desarrollar hipoglicemia neonatal en comparación a los neonatos nacidos sanos. (4)

Se ha planteado en diferentes estudios si la aspiración de meconio pudiese ser factor de riesgo para el desarrollo de hipoglicemia neonatal, al respecto Maayan y colaboradores encontraron que no es un factor de riesgo independiente para concentraciones de glucosa baja en neonatos a término asintomáticos. (8)

Por otro lado, desde el punto de vista materno, los hijos de madres con diabetes mellitus, uso de medicamentos (terbutalina, propanolol o hipoglicemiantes orales), uso de betabloqueadores, están descritos como factor de riesgo para el desarrollo de hipoglicemia neonatal. (7)

Recientemente se han realizado estudios donde se ha evidenciado que los hijos de madres diabéticas tienen mayor probabilidad de tener hipoglicemia neonatal cuando tenían pH bajos medidos en sangre de cordón venosa, eran grandes para la edad gestacional, habían requerido terapia con insulina durante su embarazo ó estaban hiperglicémicas al momento del parto (9). Así mismo en el estudio de García-Patterson en el 2012 se encontró asociación con madres cuyo Índice de Masa Corporal (IMC) superaba los 25 kg/m², sugiriendo el Índice de Masa Corporal materno como posible factor de riesgo. (10). Dato que también fue encontrado por Turner y colaboradores al describir que los recién nacidos hijos de madres obesas clase III tienen un riesgo de desarrollar hipoglicemia neonatal con un OR de 1.3 y de requerir dextrosa IV con un OR de 2.2; así como los nacidos

por vía cesárea tienen un riesgo de requerir dextrosa IV con un OR de 1.4, ahunado al desarrollo de hipoglicemia de forma más temprana respecto al grupo de referencia. (19)

SCREENING

Se recomienda realizar tamizaje de hipoglicemia a todos los neonatos con factores de riesgo. Desde el 2011 se acordó según la AAP realizar screening a dos grupos específicos: neonatos pretermino tardios que sean sintomaticos, y a neonatos a termino que sean asintomáticos pero que tengan factores de riesgo; tomando como objetivo principal una glucemia mayor de 47 mg/dl previo a la alimentación.

(4) Por otro lado, la PES recomienda hacer tamizaje a todos los neonatos con factores de riesgo se encuentren o no sintomáticos, con punto de corte de 50 mg/dl y amplía su definición indicando que después de las 48 horas de vida se debe mantener una glucosa mayor a 60 mg/dl en pacientes identificados con factores de riesgo y en aquellos con factores de riesgo para hipoglicemia persistente, un valor mayor a 70 mg/dl; aquellos neonatos que en una prueba de ayuno de 6-8 horas no logren dichas metas de glucosa después de las 48 horas de vida se consideran con un riesgo elevado de hipoglicemia persistente.(6)

Por otro lado, es importante tener en cuenta los métodos de medición de glucosa, las mediciones en plasma versus sangre capilar tienen variaciones, representando la glucosa en plasma 10-12% concentraciones más altas de glucosa que la segunda. Adicionalmente se ha encontrado que variaciones en el hematocrito alteran los valores de glicemia, siendo menores cuando el hematocrito se encuentra aumentado. (11)

De los métodos más usados para medición de glucosa se encuentran las tiras de medición de glucosa oxidasa y chromogen peroxidasa, sin embargo, se ha reportado que son menos exactas a medida que los valores de glucosa se hacen menores en comparación con la técnica de laboratorio basada en métodos de hexoquinasa. (11)

El momento para realizar el screening en menores con factores de riesgo o que muestran sintomatología se puede resumir en: 1) siempre que presenten síntomas 2) aquellos asintomáticos, pero en riesgo, se iniciara screening después de la primera alimentación y continuar a intervalos definidos durante las primeras 24 horas 3) aquellos con hipoglicemia, deberán monitorizarse hasta que logre niveles mayores a 60 mg/dl por lo menos durante 24 horas. (11)

SINTOMATOLOGÍA

Los signos y síntomas de la hipoglicemia neonatal no son específicos y de hecho se superponen a las manifestaciones clínicas de otras patologías, por lo que es esencial descartar otra enfermedades potencialmente severas y tratables como la sepsis y la asfisia que pueden tener manifestaciones similares a la hipoglicemia neonatal o desencadenar episodios de la misma. Ver tabla 1

Tabla 1. Signos clínicos y síntomas de Hipoglicemia Neonatal.

SÍNTOMAS	SIGNOS
Llanto anormal o excesivo	Letargia
Irritabilidad	Hipotermia

Nerviosismo	Taquicardia
Dificultades durante la alimentación	Taquipnea
Convulsiones	

Fuente: Alsaleem, M. D. (s.f.). SAGE Journals: Your gateway to world-class research journals. Recuperado 3 febrero, 2020, de <https://journals.sagepub.com/action/cookieAbsent>

El coma y las convulsiones puede ocurrir en los casos de hipoglicemia neonatal prolongada, episodios repetitivos de hipoglicemia y sobre todo cuando hay valores inferiores a 10 mg/dl. Por lo cual se ha sugerido una evaluación clínica estricta con el fin de de detectar de forma rápida el riesgo de progresar a coma y generación de convulsiones, conocida como la Triada de Whipple (1. glucosa baja, 2. signos de hipoglicemia neonatal, 3. resolución de signos y síntomas tras la administración de dextrosados. (7)

COMPLICACIONES

La hipoglicemia neonatal puede tener desenlaces devastadores, sobre todo cuando es severa y prolongada. Dentro de su espectro se incluyen discapacidades en el neurodesarrollo a largo plazo, parálisis cerebral e incluso la muerte. Los niños con hipoglicemia neonatal con causas congénitas tienen mayores tasas de morbilidad y mortalidad, y así mismo un 25 a un 50% de alteraciones en el neurodesarrollo. (13)

Así mismo, al evaluar el compromiso en el neurodesarrollo a los 4.5 años de pacientes que presentaron episodios de hipoglicemia no se observó una asociación en el aumento del riesgo de alteración neurosensorial, pero sí se

mostró una disminución en las funciones de ejecución y visuales motoras que pueden tener repercusiones más adelante en el proceso de aprendizaje. (14)

También se ha visto, especialmente en pacientes prematuros, pequeños para la edad gestacional y con episodios repetidos de hipoglicemia, una asociación de los episodios de hipoglicemia con una disminución del perímetro cefálico a los 18 meses de edad corregida y puntajes más bajos en test psicometricos a los 3.5 y 5 años de edad. (5)

TRATAMIENTO

El tratamiento dependerá de las condiciones clínicas del paciente, la velocidad de instauración de la sintomatología y de la severidad de la misma.

Si el paciente no tiene contraindicación para inicio de vía oral, se debe administrar leche materna o fórmula de acuerdo a disponibilidad. Aquellos pacientes asintomáticos, pero con factores de riesgo, se recomienda fuertemente el inicio de la lactancia materna tan pronto como sea posible basándose en dos aspectos (3)

- Pacientes con menos de 4 horas de vida y niveles de glucosa menores de 25 mg/dl, y cuyos niveles están por encima de 25 mg/dl después del inicio de la alimentación por vía oral, debe continuar la vía oral cada dos a tres horas con mediciones de glicemia preprandial.
- Paciente entre 4 y 24 horas de vida con niveles de glucosa <35 mg/dl que no mejoren con la vía oral, se debe iniciar infusión de dextrosa, de lo contrario debe continuar alimentación cada dos a tres horas con mediciones preprandiales.

Se ha estudiado la utilidad de los geles dextrosados al 40% por vía oral, sin embargo, su uso no ha reducido el riesgo de hipoglicemia transitoria ni el ingreso a la unidad de cuidado neonatal, por lo que su uso no se ha generalizado. (15)

Para pacientes sintomáticos un bolo de dextrosa al 10% en agua destilada de 2 cc/kg seguido de una infusión de dextrosa para mantener un flujo metabólico de 6-8 mg/kg/min. Se ajustará este flujo metabólico a necesidad hasta lograr glucometrias óptimas hasta un máximo de 12 mg/kg/min, si se requieren flujos mayores se deben ampliar estudios para alteraciones en el metabolismo de la glucosa. (17)

Una vez administrado un bolo se debe revalorar la concentración de glucosa serica 20 minutos después y ajustar la infusión de glucosa para lograr metas de >50 mg/dl en las primeras 48 horas de vida y > 60 mg/dl después de las 48 horas de vida. (4)

En pacientes en quienes persisten valores bajos, se administra glucagon a dosis de 20-30 mcg/kg o en infusión continua a dosis de 10-20 mcg/kg/hora. (16)

Se ha evaluado el tratamiento con glucocorticoides como hidrocortisona, pero dado a sus efectos adversos en pacientes sin insuficiencia adrenal, se limita su uso a uno o dos días a dosis de 2-6 mg/kg/día dividido en dos o tres dosis. En aquellos en quien se documente hipoglicemia hiperinsulinémica, el manejo con diazóxido es lo indicado. (17)

La monitorización adecuada, detección temprana de pacientes en riesgo, y tratamiento oportuno, son los pilares del manejo de la hipoglicemia neonatal, así como de la detección en corto tiempo de patologías asociadas con igual sintomatología.

Objetivos

General:

- Determinar los factores de riesgo asociados a hipoglicemia neonatal transitoria de recién nacidos a término en el Hospital Universitario Clínica San Rafael en el periodo comprendido entre enero 2015 a enero de 2019

Específicos:

1. Caracterizar clínicamente a los recién nacidos a término, con hipoglicemia transitoria en el Hospital Universitario Clínica San Rafael durante el periodo comprendido entre Enero de 2015 a Enero de 2019.
2. Caracterizar a las maternas de pacientes recién nacidos en el Hospital Universitario Clínica San Rafael con Hipoglicemia neonatal transitoria en el periodo comprendido entre Enero 2015 a Enero de 2019.
3. Establecer cuál es la primera fuente de alimentación recibida por los recién nacidos a término con hipoglicemia neonatal.
4. Establecer la frecuencia de asociación de las variables tanto maternas como del recién nacido que se asocian a hipoglicemia neonatal transitoria entre los pacientes a término nacidos en el hospital universitario Clínica San Rafael durante el periodo comprendido del estudio.
5. Establecer la frecuencia de asociación de las variables tanto maternas como del recién nacido que no se asocian a hipoglicemia neonatal transitoria entre los pacientes a término nacidos en el hospital universitario Clínica San Rafael durante el periodo comprendido del estudio.

Hipótesis

Hipo tesis nula: No existe diferencia entre la asociación de hipoglicemia neonatal transitoria entre los pacientes a término nacidos por cesárea

Hipo tesis alterna: Existe diferencia entre la asociación de hipoglicemia neonatal transitoria entre los pacientes nacidos a término por cesárea.

Metodología

- Tipo de estudio

Se tratará de un estudio observacional analítico de tipo casos y controles en pacientes a término del Hospital Universitario Clínica San Rafael nacidos entre enero de 2015 y Enero de 2019. Retrospectivamente se recolectarán los datos de la historia clínica para definición de caso y control.

- Definición de caso: Recién nacido vivo a término (entre 37 y 41 semanas) por Ballard, con adecuado peso y talla para la edad gestacional y con diagnóstico de hipoglicemia neonatal (glicemia por tira glucométrica menor a 47 mg/dl) atendidos en el hospital Universitario Clínica San Rafael durante el periodo de Enero 2015 a Enero de 2019 con diagnóstico de hipoglicemia neonatal transitoria.
- Definición de control: Recién nacido vivo a término (entre 37 y 41 semanas) por Ballard, con adecuado peso y talla para la edad gestacional sin diagnóstico de hipoglicemia neonatal transitoria, atendidos en el hospital

Universitario Clínica San Rafael durante el periodo de Enero 2015 a Enero de 2019.

- Población

- Población Referencia

Recién nacidos a término con diagnóstico de Hipoglicemia neonatal transitoria

- Población Blanco

Neonatos nacidos vivos a término de Bogotá Colombia que presentaron hipoglicemia neonatal dentro de los años de enero de 2015 a enero de 2019.

- Población estudio

Neonatos a término nacidos vivos en el hospital Universitario clínica San Rafael dentro del periodo de enero de 2015 a Enero de 2019 y que presentaron hipoglicemia neonatal transitoria.

- Criterios de elegibilidad

Se tendrán en cuenta todos los pacientes neonatos a término nacidos en el hospital universitario Clínica San Rafael que cursen con hipoglicemia neonatal transitoria, durante el periodo comprendido entre enero 2015 y Enero 2019.

Criterios de Inclusión:

- Todos los recién nacidos a término vivos que ingresan a la unidad de cuidado básico, intermedio e intensivo neonatal del Hospital Universitario Clínica san Rafael con diagnóstico de hipoglicemia neonatal durante el periodo comprendido del estudio.

Criterios de exclusión:

- Recién nacidos con diagnóstico prenatal de metabopatías o recién nacidos sindrómicos que afecten el metabolismo de la glucosa.
- Recién nacidos quienes presentan episodios de hipoglicemia de inicio más allá de las primeras 48 horas de vida independientemente de su duración.
- Todos los recién nacidos vivos quienes permanecieron con valores de glucometría inferiores al punto de corte por más de 7 días, que constituyen pacientes con hipoglicemia prolongada.
- Recién nacidos con historias clínicas incompletas donde no se documente su glicemia al ingreso ni durante las primeras 48 horas.
- Hijos de madres con diagnóstico de diabetes gestacional controladas y no controladas.
- Madres catalogadas con embarazo de alto riesgo obstétrico según criterio de obstetra tratante.

- *Diseño muestral*

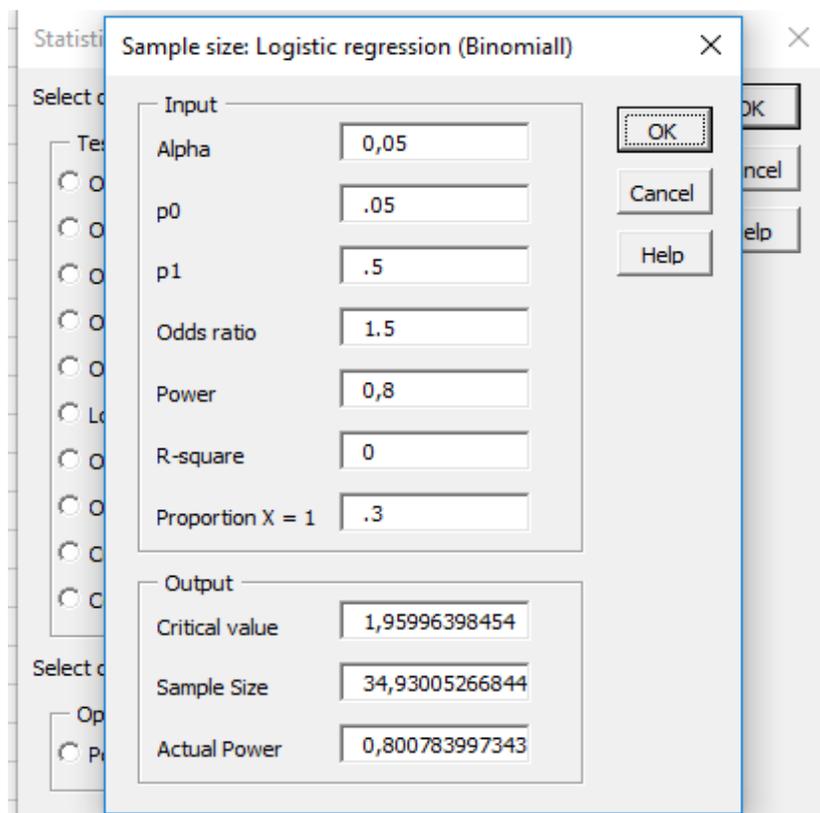
Muestreo probabilístico con los pacientes que cumplen los criterios de inclusión y que se calculará basado en la literatura obtenida mediante búsqueda en bases de datos virtuales, obteniendo mayor relevancia el artículo escrito por Turner y colaboradores en 2019 (19)

- *Cálculo del tamaño de la muestra*

Usando el programa Real Statistics versión 6.9 de enero de 2020 se realiza el cálculo de la muestra. Se tomo como referencia para el cálculo de la muestra el

artículo de Turner y colaboradores (19), tomando como proporción de pacientes neonatos a término con hipoglicemia neonatal transitoria 0,5, con un OR de 1,5 (similar a lo descrito por Berttolotto (16) y colaboradores en una población Colombiana en su estudio), un intervalo de confianza del 95%, potencia del 80% y como proporción de casos hallados por dicho estudio como 0.3. Lo que permitió un cálculo muestral de un total de 35 pacientes para los casos y 35 controles, para lo que se realizará con un muestreo aleatorio simple.

Se aplicará la prueba de chi 2 para saber si hay relación o no entre los factores analizados y la presencia o no de hipoglicemia, y otra prueba de análisis factorial y correspondencia para determinar en cuales variables existe asociación o no.



- Definición de las Variables

Tabla 2. Variables a evaluar en pacientes neonatos.

Variable	Definición operativa	Operacionalización de la variable	Naturaleza de la variable	Escala de medición
Edad Gestacional	Edad al momento del parto	Medida en número de semanas de gestación	Cuantitativa	Discreta
Talla	Estatura en centímetros al momento del nacimiento	Medida en centímetros	Cuantitativa	Continua de razón
Sexo	Características externas de los genitales	0. Masculino	Cualitativa	Nominal dicotómica
		1. Femenino		
Peso	Peso en gramos al momento del nacimiento	Medida en gramos	Cuantitativa	Continua de razón
Perímetro cefálico	Perímetro cefálico al nacer	Medida en centímetros	Cuantitativa	Discreta
APGAR	Cuantificación del APGAR a los 1` 5` y 10 min de vida siempre que sea mayor a 6/10	Valor al minuto, 5 minutos y 10 minutos	Cuantitativa	Continua de razón
Vía del Parto	Parto por cesárea o vaginal	0. Vaginal	Cualitativa	Nominal dicotómica
		1. Cesárea		
Glucosa al ingreso	Glucosa con la que ingresa a la unidad neonatal	Medida en mg/dL	Cuantitativa	Discreta
Primer aporte energético	Fuente de primer aporte	0. Lactancia materna	Cualitativa	Nominal
		1. Fórmula		

		2. Dextrosado IV		
Administración de bolo de dextrosa al 10%	Si requirió o no administración del mismo	0. No	Cualitativa	Nominal dicotómica
		1. sí		
Parto instrumentado	Aquél que en el momento del expulsivo requiere de la utilización de un instrumento, ya sea ventosa, espátula o fórceps	0. No	Categórica	Nominal dicotómica
		1. Sí		

Tabla 3. Variables Maternas a evaluar

Variable	Definición operativa	Operacionalización de la variable	Naturaleza de la variable	Escala de medición
Edad al momento del parto	Edad materna	Medida en años	Cuantitativa	Discreta
IMC	Índice de masa corporal materno	Tonada de HC materna Kg/m ²	Cuantitativa	Continua de razón
hipertensión inducida por el embarazo	Hipertensión de novo	0. No	Cualitativa	Nominal Dicotómica
		1. Si		
Número de gestación	Cantidad de gestaciones	Número de embarazos	Cuantitativa	Discreta
Tiempo de pinzamiento del cordón	Tiempo entre el pinzado y corte del cordón umbilical	0. Precoz (30-60 seg)	Cualitativo	Politómica
		1. Habitual (1 min)		
		2. Tardío (2-3 min)		
Tiempo de	Contacto piel a	0. Si	Cualitativo	Dicotómica

apego	piel entre madre y recién nacido, 3-5 minutos de acuerdo a protocolo institucional	1. No		
Código rojo	Hemorragia posparto con pérdida de 1000 cc o más, ó pérdida menor asociada a signos de choque	0. Sí	Cualitativa	Dicotómica
		1. No		

- Técnicas de Recolección de la Información

Fuentes de información

Se obtendrán de fuente primaria los datos de los neonatos y de sus madres a partir de revisión de historias clínicas previa autorización del comité de ética médica de investigación Hospital universitario clínica san Rafael mediante el programa de almacenamiento de historias clínicas HEON.

Instrumento de recolección de la información

Para la recolección de datos los investigadores principales reconocerán todos los aspectos relacionados con la orientación general del estudio, (criterios de selección, manejo de la hoja de recolección de datos), los mismos investigadores harán el control y aseguramiento de la calidad de la información.

Los datos recolectados solo serán analizados y obtenidos por los investigadores y usaran claves para acceder a la información, quienes se encuentran entrenados

para el registro de la información la cual se consignará en una base de datos de Microsoft Excel con las variables de interés para su posterior análisis previa autorización del comité de ética médica.

Proceso de obtención de la Información

El registro se realizará revisando historia clínica por paciente de sistema Heon, con el instrumento de recolección que contará con los campos para el registro de cada una de las variables del estudio y se registrarán todas las celdas sin dejar ninguna en blanco (base homogenizada). Durante la captura, se realizará control de calidad a la digitación con filtros y listas de chequeo del programa realizadas por los dos investigadores de forma independiente en diferentes momentos teniendo en cuenta que solo los investigadores tendrán acceso a esta información.

- Control de Sesgos y errores

Se analizarán los posibles sesgos propios de la naturaleza de los estudios de casos y controles retrospectivos tales como:

- Sesgo de selección; el cual se minimizará guiándonos de forma estricta en los criterios de inclusión y definición de caso y control mediante su búsqueda activa en historias clínicas del sistema HEON en el periodo establecido y la aleatorización descrita.
- Sesgos de información; el cual se minimizará realizando doble verificación de la información registrada por los investigadores, asegurándose el adecuado registro

de la información de forma nominal, con lo que se disminuye el sesgo de variación y de mala clasificación.

- Sesgos de confusión; los cuales se evidenciarán únicamente tras el análisis de los datos obtenidos y sus conclusiones, pero que se minimiza al realizar una restricción de los neonatos nacidos a término con peso y talla adecuada para la edad gestacional. (se usan grupos poblacionales similares)

- *Análisis estadístico*

Se realizará el cálculo de la muestra mediante el programa Real Statistics (R) versión 6.9 de enero de 2020. Posteriormente a la obtención del número de muestra, se procederá a recolectar información aleatoria de las bases de datos de los pacientes que cumplen los criterios de elegibilidad, se revisaran las historias clínicas en físico y virtuales del sistema HEON, se exportará al software R v 3.6.2 de Febrero 2020 y/o la versión para Excel Real Statistics; se realizará las pruebas Exacta de Fischer, su OR y/o Chi 2 y su poshoc análisis factorial y correspondencia para determinar la asociación; en las variables continuas, se realizó su descripción y se aplicó la prueba de Shapiro Wilk y Mann Withney para comprar casos y controles.

- *Consideraciones Éticas*

El estudio sigue los lineamientos jurídicos y éticos del país y también aquellos contemplados en la última modificación (Seúl, Corea del Sur, Octubre de 2008) de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (“Principios éticos para la investigación que involucra sujetos humanos”).

De acuerdo a la resolución número 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia según artículo 11 por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, ésta es una investigación sin riesgo ya que se empleará exclusivamente la información de datos obtenidos a través de la revisión de historias clínicas en físico y en sistema informático sin tener repercusión alguna sobre los pacientes poseedores de dichas historias clínicas.

Se notificará a las directivas de la institución, sobre los objetivos y los propósitos del estudio, para obtener la aprobación para su realización.

El protocolo será sometido al Comité de Ética en Investigación de la institución con el objeto de velar por la aplicación de normas de ética en investigación acorde con la dignidad de seres humanos, según se dispone en códigos nacionales e internacionales.

Toda la información recolectada de los pacientes es de carácter confidencial bajo el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y su bienestar, no se podrán divulgar resultados hasta no concluida la investigación y publicada en medio impreso ó electrónico formalmente constituido, atendiendo a los principios formulados desde el código de Núremberg en 1947 y la declaración de Helsinki en 2013.

Adicionalmente el desarrollo del estudio se ajustó a los principios señalados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Informe Belmont ,Pautas CIOMS y la normativa Colombiana establecida por la Resolución 8430 de 1993, como se mencionó anteriormente, por la que se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud y para este

caso en particular, la protección de datos clínicos derivados del manejo de la historia clínica reglamentada por la Resolución 1995 de 1999 y la Ley Estatutaria de habeas data 1581 de 2012 por la cual se dictan las disposiciones generales para la protección de datos personales sancionada y reglamentada por el Decreto Nacional 1377 del 2013 que regula el manejo adecuado de datos sensibles.

De acuerdo con su perfil de riesgo y el tipo de variables que se midieron, se consideró que el estudio no requiere consentimiento informado, tal como lo contempla el Artículo 16 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

Una vez finalizado el estudio y la recolección de datos junto con su análisis, los investigadores se comprometen a divulgar los resultados al Hospital Universitario Clínica San Rafael y a publicar los resultados de ser posible en revistas electrónicas de interés médico en lo posible indexadas.

Declaramos que durante la realización del estudio no se presentarán conflictos de intereses de ningún tipo.

- Resultados

Se recogieron datos del periodo Enero de 2015 a Enero de 2019, recolectándose un total de 70 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, 35 casos y 35 controles. La mayor proporción de pacientes en el estudio fue de sexo femenino (61.43%), 20 casos y 23 controles; aunque el sexo no es un factor de riesgo, es 1.4 veces más probable que un neonato de sexo masculino presente hipoglicemia en nuestro estudio. La edad gestacional promedio fue similar entre los casos y controles de 38.5 semanas para los casos y 38.6 para los controles. La talla

promedio fue similar entre los casos y controles. El peso promedio para los casos fue ligeramente superior, siendo éste de 3162 gr respecto a 3054 gr para los controles. El perímetro cefálico también fue similar para los dos grupos. En nuestro estudio no se encontró asociación de la edad gestacional, peso, talla o perímetro cefálico (medidas antropométricas) con el desarrollo de hipoglicemia neonatal transitoria. Ver tabla 1

Tabla 1. Caracterización demográfica de los recién nacidos a término

Variable		n	Mean	Shapiro Wilk p-value	Mann-Whitney Test /T
Edad gestacional	CASO	35	38,57	0,00245	0,7262
	CONTROL	35	38,63	0,00069	
Talla	CASO	35	50,69	0,18353	0,9952
	CONTROL	35	50,46	0,02224	
Peso	CASO	35	3162,94	0,11559	0,5031
	CONTROL	35	3054,57	0,16597	
Perímetro cefálico	CASO	35	35,11	0,00000	0,2045
	CONTROL	35	35,17	0,00000	

Fuente: Realizado por los investigadores base HeOn

Con respecto a el APGAR a los 10 minutos, fue de diez en la mayoría de los pacientes siendo para los casos 32 (91.43%) y para los controles 33 (94.29%). La asociación con hipoglicemia neonatal transitoria en los pacientes a término con un APGAR al minuto de 5, fue estadísticamente significativa en los casos sin configurar hipoxia neonatal en su desenlace. El promedio de la glucosa central fue de 40.8 mg/dl para los casos. La variable policitemia se presentó en 10 pacientes de los casos (28.57%), ninguno en los controles y taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN) en 6 (17.14%) de los casos y ninguno en los controles. La TTRN y la policitemia, mostraron asociación con el desarrollo de hipoglicemia neonatal

transitoria, variables a las cuales se realizó una prueba exacta de Fisher mostrando asociación significativa con una $p < 0,05$. Ver Tabla 2

Tabla 2. Caracterización clínica y paraclínica de los recién nacidos a término

VARIABLE		CASO n (%)	CONTROL n (%)	Total n (%)	Fisher Exact Test/Chi-Square Test
APGAR 1MIN	5	3(8,57)	0(0)	3(4,29)	0,0450
	6	1(2,86)	0(0)	1(1,43)	
	7	7(20)	4(11,43)	11(15,71)	
	8	21(60)	31(88,57)	52(74,29)	
	9	3(8,57)	0(0)	3(4,29)	
APGAR 5MIN	7	2(5,71)	0(0)	2(2,86)	0,1778
	8	5(14,29)	2(5,71)	7(10)	
	9	28(80)	33(94,29)	61(87,14)	
APGAR 10MN	9	3(8,57)	2(5,71)	5(7,14)	1,0000
	10	32(91,43)	33(94,29)	65(92,86)	
Policitemia	SI	10(28,6)	0(0)	10(14,3)	0,0009
	NO	25(71,43)	35(100)	60(85,7)	
Taquipnea	SI	6(17,14)	0(0)	6(8,57)	0,0248
	NO	29(82,86)	35(100)	64(91,43)	

Fuente: Realizado por los investigadores base HeOn

Las maternas analizadas en el estudio, tenían un promedio de edad 24.31 años para los casos y de 26.86 años para los controles y no mostró asociación alguna con el desarrollo de hipoglicemia neonatal transitoria. El número de gestación de las maternas del estudio fue un promedio de 1 para los casos y 2 para los controles, no mostró asociación alguna con el desenlace de hipoglicemia neonatal transitoria. El IMC en promedio fue similar en los casos y los controles, en el rango de sobrepeso, sin mostrar asociación significativa para desarrollar hipoglicemia neonatal transitoria. Ver Tabla 3.

No obstante, en nuestro estudio, es más probable que una madre con un índice de masa corporal (IMC) >25 Kg/m², tenga 1.2 veces más probabilidad de tener un hijo con hipoglicemia neonatal transitoria. Ver Tabla 4

Tabla 3. Caracterización de las Maternas

Variable		n	Mean	Shapiro Wilk p-value	Mann-Whitney Test /T
Edad al momento del parto	CASO	35	24,31	0,02477	0,0627
	CONTROL	35	26,86	0,08833	
IMC	CASO	35	27,94	0,15368	0,8177
	CONTROL	35	28,09	0,75974	

Fuente: Realizado por los investigadores base HeOn IMC (Índice de Masa Corporal)

Ninguna de las maternas presentó código rojo; por lo tanto, no hay asociación alguna con el objeto de estudio. 4 de ellas presentaron hipertensión inducida por el embarazo en los casos y 1 en los controles. De lo anterior, la hipertensión inducida en el embarazo en madres sin patología de base como en nuestro estudio, presentaron alzas en cifras tensionales durante el periparto, que, pese a que no hay asociación con el desarrollo de hipoglicemia neonatal transitoria en nuestro estudio, mostraron un OR de 4.38; es decir que una madre que presente ésta condición, tiene 4 veces más de riesgo de que su hijo desarrolle hipoglicemia en las fases de adaptación neonatal. El tiempo de pinzamiento del cordón umbilical fue precoz en 3 (8.57%) de los casos y 1 (2.86%) en los controles. Independientemente del tiempo de pinzamiento del cordón umbilical (precoz vs habitual) encontrado en nuestro estudio, no mostró asociación alguna con la patología estudiada, ni condicionó un factor de riesgo que imprima probabilidad

alguna para desarrollarla. No se le realizó apego a 7 (20%) de los casos, mientras que los 35 (100%) controles, si recibieron apego entre los 3 a 5 minutos establecidos en el protocolo de nuestro hospital universitario. Retomando lo anterior, se encontró asociación entre la hipoglicemia neonatal transitoria y aquellos que no recibieron apego. Ver tabla 4

Tabla 4 Caracterización clínica de las maternas

VARIABLE		CASO n (%)	CONTROL n (%)	Total n (%)	Fisher Exact Test/Chi-Square Test	OR
Código Rojo	NO	35(100)	35(100)	70(100)	N/A	N/A
IMC	NORMAL	6(17,14)	5(14,29)	11(15,71)	0,7425	1,24
	IMC>25	29(82,86)	30(85,71)	59(84,29)		
HTA embarazo	SI	4(11,43)	1(2,86)	5(7,14)	0,3565	4,3871
	NO	31(88,57)	34(97,14)	65(92,86)		
Tiempo de pinzamiento del cordón 0.Precoz (30-60 seg) 1.Habitual (1 min) 2.Tardío (2-3 min)	PRECOZ	3(8,57)	1(2,86)	4(5,71)	0,6139	0,3137
	HABITUAL	32(91,43)	34(97,14)	66(94,29)		
Tiempo de apego	NO	7(20)	0(0)	7(10)	0,0112	N/A
	SI	28(80)	35(100)	63(90)		

Fuente: Realizado por los investigadores base HeOn seg (Segundos) min (Minutos) IMC (Índice de Masa Corporal) HTA (Hipertensión Arterial)

Con respecto al primer aporte energético recibido por los recién nacidos a término con hipoglicemia neonatal transitoria fue por lactancia en 25 (71.43%), fórmula 5 (14.29%) y líquidos dextrosados 5 (14.29%). En total de los casos 15 (42.86%) requirieron bolo de dextrosa al 10%. Los pacientes que recibieron leche materna como primer aporte energético único son los controles, diferente a aquellos que no recibieron de entrada lactancia materna y recibieron sucedáneos de la leche o requirieron líquidos endovenosos dextrosados bien sea por su condición clínica.

Aquellos que manifestaron hipoglicemia y requirieron administración de bolo de dextrosa a 2 cc/kg de peso al 10%, según criterio médico de especialista, mostraron asociación. Ver Tabla 5

Tabla 5. Aporte energético del Recién nacido a término

VARIABLE		CASO n (%)	CONTROL n (%)	Total n (%)	Fisher Exact Test/Chi-Square Test
Primer aporte energético	Lactancia	25(71,43)	35(100)	60(85,71)	0,0009
	Fórmula	5(14,29)	0(0)	5(7,14)	
	Dextrosa	5(14,29)	0(0)	5(7,14)	
Administración bolo dextrosa 10%	SI	15(42,86)	0(0)	15(21,43)	0,0000
	NO	20(57,14)	35(100)	55(78,57)	

Fuente: Realizado por los investigadores base HeOn

En los pacientes a término que presentaron hipoglicemia neonatal transitoria, la vía del parto fue cesárea en 15 de los pacientes (42.8%) y 20 (57.14%) fueron vaginales. Aunque la vía del parto es un factor independiente de presentar hipoglicemia neonatal, en nuestro estudio se encontró que es 2.5 veces más probable que un niño con cesárea presente la patología en estudio. Ninguno de los casos tuvo parto instrumentado, por lo que no es posible establecer asociación alguna. Ver Tabla 6

Tabla 6. Vía de Parto del recién Nacido

VARIABLE		CASO n (%)	CONTROL n (%)	Total n (%)	Fisher Exact Test/Chi-Square Test	OR
VIA PARTO	Cesárea	15(42,86)	8(22,86)	23(32,86)	0,1267	2,53
	Vaginal	20(57,14)	27(77,14)	47(67,14)		

Fuente: Realizado por los investigadores base HeOn

- *Discusión*

La hipoglicemia neonatal es una patología frecuente en el recién nacido con factores de riesgo, que puede presentarse de forma transitoria o persistente. Existen diferentes puntos de corte de valor de glucosa en sangre para definir hipoglicemia (usualmente menores de 47 mg/dl), que varían según la referencia bibliográfica que se tome; no obstante, su abordaje y diagnóstico en gran parte sigue siendo clínico. Así mismo, muchos estudios han establecido factores de riesgo tanto maternos como neonatales para desarrollar esta enfermedad; destacando entre ellos, manejo con terapia antidiabética o antihipertensiva en maternas y patologías neonatales del paciente a término como en pretérmino (RCIU, asfixia perinatal, sepsis, etc). Por otro lado, se ha demostrado que el retraso en el tratamiento de la hipoglicemia tiene consecuencias a largo plazo (aparición de convulsiones, retraso en neurodesarrollo), impactando en el pronóstico de estos pacientes. (18)

El objetivo de nuestro estudio es determinar los factores de riesgo asociados a hipoglicemia neonatal transitoria de recién nacidos a término en un hospital universitario de la ciudad de Bogotá, en el periodo comprendido entre Enero 2015 a Enero de 2019, población que según la literatura mundial se considera sana pero aún así tiene una incidencia del 2-5% de desarrollar hipoglicemia. En nuestro estudio se encontró que en los recién nacidos a término tener un APGAR al minuto de 5, muestra una asociación significativa $p < 0,05$, no obstante como

viene mencionando en el estudio Gilstrap y colaboradores de 1989 en su publicación sobre asfixia neonatal, con una cohorte de 2738 pacientes a término, que por si solo el score de APGAR no define asfixia (patología asociada con el desarrollo de hipoglicemia), además de no ser satisfactorio para predecir desenlace neurológico y es más, hay que tener en cuenta otros factores que pueden influir en la puntuación del APGAR como son la edad gestacional, medicación materna, tipo de anestésico administrado y la persona que asignó el puntaje. De lo anterior, en nuestra población estudiada, ningún paciente sufrió asfixia perinatal, de éstos pacientes algunos de los casos tuvieron adaptación conducida y como desenlace presentaron TTRN o policitemia, es más ninguno de los que presentaron APGAR al minuto de 5 requirió ventilación mecánica invasiva. Por otro lado, Hosagasi y colaboradores en 2018, en su estudio Turco en el cual tenían como objetivo investigar la incidencia y factores de riesgo asociado a hipoglicemia en recién nacidos con factores de riesgo, con una cohorte de 207 pacientes, determinados éstos por la guía de la Academia Americana de Pediatría (Pequeño para edad gestacional, bajo peso al nacer, grande para edad gestacional, macrosómico, hijo de madre diabética y pretérmino tardío), no encontraron asociación alguna con el APGAR (en ellos evaluado a los 5 minutos) y su efecto en incidencia de hipoglicemia o hipoglicemia severa, con una p de 0.45 que no es significativa; contrario a lo que encontramos en nuestro estudio pero con APGAR de 5 al primer minuto con una p significativa en pacientes a término. No obstante, tenemos en cuenta que hay otros factores que pueden influir en la puntuación del APGAR, como se mencionó en el primer estudio, no medidos en nuestra cohorte.

Se evidenció asociación significativa con una $p < 0.05$, el primer aporte energético recibido por el recién nacido, de los cuales en su mayoría recibieron lactancia materna, teniendo en cuenta que en nuestra institución por protocolo se debe administrar sólo ésta (al ser una institución amiga de la mujer y de la infancia – política del gobierno) y en los casos que no la recibieron o pudieron recibirla, pero se reforzó con sucedáneos de la leche, desencadenaron hipoglicemia neonatal transitoria. Un hallazgo similar hace Berttoloto y colaboradores en su estudio de 40 casos y 40 controles en el 2017, con una población Colombiana en la ciudad de Bogotá, con una p de 0.002 para lactancia materna y muestran que el uso de fórmula láctea por ineficiente lactancia materna exclusiva sigue siendo el mayor factor de riesgo para hipoglicemia neonatal transitoria también con una p significativa y un OR de 9 en su estudio. Éste último valor no pudiendolo obtener en el nuestro, dado que ningún control recibió fórmula y tampoco se realizó regresión logística incorporando las variables que aportaron el desenlace en el anterior. Como contraparte, en el estudio de Hosagasi y colaboradores, no encontraron dicha asociación de hipoglicemia con administración de fórmula en su estudio (p 0.378), que tuvo mayor captación de pacientes, lo que evidencia dicotomía en lo que se se encuentra en la literatura.

Así mismo, pese a que no analizamos como variable categórica la demora en el baño del recién nacido por 24 horas (que generalmente lo hacen las madres en su hogar luego del alta en los pacientes a término sanos en nuestra institución), la Dra Warren y colaboradores en su cohorte de 1225 pacientes > 34 semanas de

gestación canadienses (febrero 2020), mostró que el hecho de retrasar el baño por 24 horas se asoció con un aumento en la probabilidad de lactancia materna exclusiva al alta y disminución de la incidencia de hipotermia e hipoglicemia en recién nacidos sanos con una p de 0.03 para ésta última. Todo lo anterior haciendo hincapie en la lactancia materna exclusiva, su técnica y sus beneficios para el recién nacido.

Bien se sabe que la disponibilidad de la glucosa como requerimiento energético celular se determina por la perfusión y la utilización individual de glucosa, existiendo así factores que impactan en su sensibilidad tales como: sepsis neonatal, estrés perinatal, choque, enfermedad cardíaca congénita y enfermedad respiratoria. (24) En nuestro estudio mostró asociación significativa con una $p < 0.05$ la taquipnea transitoria con hipoglicemia, posiblemente relacionada con aumento en la demanda metabólica, por exceso en la actividad de los músculos de la respiración y de ahí su consumo o utilización, como se menciona en la literatura. Se realizó revisión exhaustiva de bases de datos que mostraran dicha asociación en pacientes a término sin factores de riesgo, no obstante la mayoría de los encontrados relacionaban al síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (en el cual la principal patología es la TTRN seguido de la enfermedad de membrana hialina) en pacientes en su mayoría prematuros tardíos (una población excepcional y vulnerable de 34 a 36 semanas), hijos de madres diabéticas como mostró en su corte de 911 pacientes en el 2014, Fung y colaboradores en Hong Kong, en donde la p obtenida por ellos fue de 0.02 para TTRN, agregando que esta corte de pacientes requirió más asistencia ventilatoria, cuidado en unidad de

intensivos y mayor estancia hospitalaria. De lo anterior, hay que tener en cuenta que los hallazgos obtenidos eran de esperarse, ya que globalmente la incidencia de complicaciones respiratorias en hijos de madres diabéticas es tan alta como del 34%, con una incidencia del síndrome de dificultad respiratoria del 4-6 %, con un incremento de 2-3 veces más de riesgo respecto a hijos de madre no diabéticas (27)(28)(29). El hallazgo obtenido en nuestro estudio da luz en cuanto a la elaboración de más estudios en población a término, pacientes a los cuales, pese a que no tienen factores de riesgo, mostraron asociación con TTRN.

Por otro lado, la cesárea pese a que en nuestro estudio no mostró asociación significativa con el desarrollo de hipoglicemia como se planteaba en nuestra hipótesis de estudio (posiblemente por las limitaciones de los estudios de naturaleza retrospectiva), donde se encontró que no se relaciona directamente; si puede estar relacionado de forma indirecta con ella en forma de TTRN y de ahí el consumo de este sustrato energético. Teniendo en cuenta que en la literatura como describen en el estudio de Sweet y colaboradores, la cesárea es un factor de riesgo para TTRN, al omitir el momento en el cual vía parto vaginal, usualmente hay liberación de prostaglandinas que favorecen la distensión de los vasos linfáticos removiendo el líquido pulmonar del neonato (clearance en su connotación anglosajona), aumentando la circulación pulmonar luego del primer respiro del recién nacido; proceso fisiológico que debido a la cesárea, hace persistir el líquido alveolar desencadenando la taquipnea. Nuestro estudio mostró un OR para cesárea de 2.5 en los 15 casos (42.8%) que presentaron hipoglicemia y tuvieron esta vía del parto, dato no discriminable al compararlo con el estudio de

Asa Ahimbisibwe y colaboradores en Ontario (2019), con una corte de pacientes pretérmino tardíos y a término llevados a cesárea electiva cuyo objetivo era determinar la incidencia y severidad de la morbilidad respiratoria en esta corte de 1444 pacientes , de las cuales 54 presentaron morbilidad respiratoria, encontrando un RR de 2.14 para morbilidad respiratoria por cesárea electiva en $< 38 + 6$ semanas (similar a la media de nuestra corte), respecto a ≥ 39 semanas con una p significativa. Lo que confirma lo encontrado en la literatura sobre TTRN y cesárea, y de forma indirecta puede haber cabida para la hipoglicemia por consumo.

La policitemia, definida por un hematocrito (HCT) $\geq 65\%$ o hemoglobina (Hb) ≥ 22 g/dL, en nuestro estudio mostró asociación con el desarrollo de hipoglicemia en pacientes a término con una p significativa < 0.05 , dato opuesto a lo encontrado por Hopfeld-Fogel (2020) en su corte de 236 pacientes, más amplia, que incluía pacientes a término y cerca del término, de los cuales a 119 se les confirmó policitemia. En su conclusión establecen que la hipoglicemia no es más común en pacientes policitémicos que en los no policitémicos ($p 0.56$), no obstante, su cohorte está influenciada por dos factores importantes: la inclusión de hijos de madre diabéticas y toxemia materna (que afecta la disponibilidad de la glucosa como metabolito) con p significativa teniendo como variable dependiente a la hipoglicemia. Sí establecen ellos, que los casos de hipoglicemia neonatal en pacientes policitémicos se deban a factores fisiológicos (incluyeron pequeños para edad gestacional y grandes para edad gestacional), contrario a nuestra población que es a término, sin factores de riesgo; por lo que nuestro hallazgo no deja de ser menos relevante, al evaluar población “sana” y encontrar asociación con esta

patología. Es más, en la literatura se reporta una incidencia de policitemia de 2-20% en a término, siendo más frecuente en neonatos expuestos a hipoxia intrauterina, RCIU (Restricción del Crecimiento Intrauterino), pequeños para edad gestacional, hijos de madres con trastorno hipertensivo del embarazo (como algunas de nuestro estudio), hijos de madres diabéticas o con trastornos tiroideos. Por otro lado, se han mencionado complicaciones de la policitemia, entre ellas la hipoglicemia sin embargo su correlación no es clara. Un estudio de relevancia histórica publicado en el Pediatrics, en 1982, que encuentra la anterior asociación en su corte de 111 pacientes, es el de la dra Black y colaboradores, incluyendo un seguimiento de éstos hasta los 1-3 años de edad en donde evidenciaron una mayor incidencia de anomalías motoras y neurológicas en pacientes con ambas características (policitemia e hipoglicemia), dato que apoya y ahonda en el estudio de la asociación de éstas variables, como es el caso de nuestra muestra en población “sana”.

En cuanto a la variable materna que mostró asociación significativa, el tiempo de apego o contacto piel a piel, se correlacionó con el desarrollo de hipoglicemia en aquellos que no la recibieron, variable la cual también ha sido evaluada en el estudio de Dalsgaard del 2019, en Dinamarca, con una cohorte de intervención de 401 pacientes a los cuales se les administró lactancia materna ininterrumpidamente con contacto piel a piel por dos horas en recién nacidos a término hijos de madre diabéticas manejadas únicamente de forma dietaria. En ellos encontraron que la proporción de eventos de hipoglicemia a las 2 horas era 2.5 veces más alta en el grupo control que en el de intervención y en el de las 4

horas 3.8 veces mayor, cada una con p significativas. Del anterior estudio, cabe mencionar que, por protocolo de su institución, se administró fórmula láctea al grupo control y al de intervención, pero éstos últimos recibieron menos sucedáneos de la leche y de ellos de los que recibieron fue porque mantenían niveles bajos de glucosa a las 2 o 4 horas. Ahora comparando una población similar a la nuestra, Berttoloto y colaboradores encontraron que el contacto piel a piel es menor en pacientes producto de cesárea y de forma aislada es un factor protector para hipoglicemia neonatal transitoria con OR de 0.32 y p 0.01. Nuestros hallazgos, son acorde a lo que reporta la literatura mundial, en donde el contacto piel a piel ha demostrado estabilizar la temperatura del recién nacido, el ahorro de glucosa y disminuir la liberación de hormonas de estrés que aumenten la utilización de la misma traducido lo anterior en desencadenar eventos de hipoglicemia. (32)

- Conclusiones:

Nuestro estudio aporta a la literatura actual, el hecho de incluir población a término considerada “sana” que desarrolla hipoglicemia neonatal transitoria teniendo como variables asociadas el APGAR al minuto 5, el primer aporte energético recibido, la TTRN, la policitemia y el apego. Variables que en su mayoría influyen en el metabolismo de utilización de la glucosa y que posteriormente sus efectos se pueden ver a largo plazo en las habilidades motoras y neurodesarrollo de la población afectada por ésta patología. Es un llamado a prestar atención a este grupo de recién nacidos, que bien presentan con menor incidencia hipoglicemia, sí

necesitan de nuestro acompañamiento y seguimiento dado que se ve influenciada como hemos visto por distintos factores.

- Recomendaciones

Se recomienda realizar estudios con la misma pregunta de investigación de tipo prospectivo, con población a término, identificando factores que desencadenen hipoglicemia, con otras variables que no se midieron en nuestro estudio porque no se podían obtener dada la naturaleza retrospectiva y poder desarrollar un plan de acción, porque como se ha mencionado, tiene un impacto en el neurodesarrollo.

- Anexos

- Carta de aprobación comité de ética del HUCSR
- Compromiso de confidencialidad

- Referencias Bibliográficas

1. Shah P, Footit E, Kapoor R. Disorders Associated with Hypoglycaemia in Children. In: Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. John Wiley & Sons, Ltd; 2010. p. 505–29.
2. Lord K, De León D. Hyperinsulinism in the Neonate. Clin Perinatol. 2018;45(1):61–74.
3. Adamkin DH. Neonatal hypoglycemia. Semin Fetal Neonatal Med. 2017;22(1):36–41.
4. Duvanel C, Fawer C, Cotting J, Hohlfeld P, Matthieu J. Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. J Pediatr. 1999;134(4):492–8.
5. Thompson-Branch A, Havranek T. Neonatal Hypoglycemia. Pediatr Rev [Internet]. 2017 Apr 1;38(4):147 LP – 157.
6. Adamkin D. Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants. Pediatrics [Internet]. 2011 Mar 1;127(3):575 LP – 579.
7. Hirsch L, Krispin E, Aviram A, Wiznitzer A, Yogev Y, Ashwal E. Effect of Meconium-Stained Amniotic Fluid on Perinatal Complications in Low-Risk Pregnancies at Term. Am J Perinatol. 19.10.2015. 2016;33(04):378–84.
8. Flores-le Roux JA, Sagarra E, Benaiges D, Hernandez-Rivas E, Chillaron JJ, Puig de Dou J, et al. A prospective evaluation of neonatal hypoglycaemia in infants of women with gestational diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract [Internet]. 2012;97(2):217–22.
9. García-Patterson A, Aulinas A, María MÁ, Úbeda J, Orellana I, Ginovart G, et al. Maternal Body Mass Index Is a Predictor of Neonatal Hypoglycemia in Gestational Diabetes Mellitus. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2012 Mar 14;97(5):1623–8.
10. McKinlay CJD, Chase JG, Dickson J, Harris DL, Alsweiler JM, Harding JE. Continuous glucose monitoring in neonates: a review. Matern Heal Neonatol Perinatol [Internet]. 2017 Oct 17;3:18.
11. Cornblath M, Odell GB, Levin EY. Symptomatic neonatal hypoglycemia associated with toxemia of pregnancy. J Pediatr [Internet]. 1959 Nov 1;55(5):545–62.

12. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Anstice NS, Burakevych N, Chakraborty A, Chase JG, et al. Association of Neonatal Glycemia With Neurodevelopmental Outcomes at 4.5 Years. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2017 Oct 1;171(10):972–83.
13. Coors SM, Cousin JJ, Hagan JL, Kaiser JR. Prophylactic Dextrose Gel Does Not Prevent Neonatal Hypoglycemia: A Quasi-Experimental Pilot Study. *J Pediatr* [Internet]. 2018 Jul 1;198:156–61.
14. Miralles RE, Lodha A, Perlman M, Moore AM. Experience With Intravenous Glucagon Infusions as a Treatment for Resistant Neonatal Hypoglycemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2002 Oct 1;156(10):999–1004.
15. De Leon DD, Stanley CA. Congenital Hypoglycemia Disorders: New Aspects of Etiology, Diagnosis, Treatment and Outcomes. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2017 Feb 1;18(1):3–9.
16. Berttolotto Cepeda A, Vargas Vaca Y, Guzmán Cruz P, Murillo Casas A, Muñoz Peña L. Factores asociados a hipoglucemia neonatal transitoria en recién nacidos sanos, en el Hospital Universitario San Ignacio, estudio de casos y controles. *Universitas Médica*. 2017;58(3).
17. Hawdon JM. Neonatal Hypoglycemia: Are Evidence-based Clinical Guidelines Achievable? *Neoreviews* [Internet]. 2014 Mar 1;15(3):e91 LP-e98.
18. Stomnaroska O, Petkovska E, Jancevska S, Danilovski D. Neonatal Hypoglycemia: Risk Factors and Outcomes. *PRILOZI* [Internet]. 2017;38(1):97–101.
19. Turner D, Monthé-Drèze C, Cherkerzian S, Gregory K, Sen S. Maternal obesity and cesarean section delivery: additional risk factors for neonatal hypoglycemia? *J Perinatol* [Internet]. 2019;39(8):1057–64.
20. Bulbul A, Uslu S. Neonatal hypoglycemia. *Med Bull Şişli Etfal Hosp*. 1997;16(2):15–21. Tanley C, Rozance P, Thornton P, De Leon D, D H, M H. Re-evaluating “Transitional Neonatal Hypoglycemia”: Mechanism and implications for management. *J Pediatr*. 2015;166(6):1520–5.
21. Gilstrap L, Leveno K, Burris J, Lynne Williams M, Little B. Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score, and newborn cerebral dysfunction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1989;161(3):825-830.

22. Hosagasi N, Aydin M, Zenciroglu A, Ustun N, Beken S. Incidence of hypoglycemia in newborns at risk and an audit of the 2011 American academy of pediatrics guideline for hypoglycemia. *Pediatrics & Neonatology*. 2018;59(4):368-374.
23. Warren S, Midodzi W, Allwood Newhook L, Murphy P, Twells L. Effects of Delayed Newborn Bathing on Breastfeeding, Hypothermia, and Hypoglycemia. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*. 2020;49(2):181-189.
24. Puchalski M, Russell T, Karlsen K. Neonatal Hypoglycemia. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2018;30(4):467-480.
25. Sweet L, Keech C, Klein N, Marshall H, Tagbo B, Quine D et al. Respiratory distress in the neonate: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of maternal immunization safety data. *Vaccine*. 2017;35(48):6506-6517.
26. Fung G, Chan L, Ho Y, To W, Chan H, Lao T. Does gestational diabetes mellitus affect respiratory outcome in late-preterm infants?. *Early Human Development*. 2014;90(9):527-530.
27. Michael Weindling A. Offspring of diabetic pregnancy: Short-term outcomes. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2009;14(2):111-118.
28. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(19):1991-2002.
29. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, Gabbe SG. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:249–54.
30. Hopfeld-Fogel A, Kasirer Y, Mimouni F, Hammerman C, Bin-Nun A. Neonatal Polycythemia and Hypoglycemia in Newborns: Are They Related?. *American Journal of Perinatology*. 2020.
31. Black VD, Lubchenco LO, Luckey DW, et al. Developmental and neurologic sequelae of neonatal hyperviscosity syndrome. *Pediatrics*. 1982;69(04):426–431
32. Moore E, Bergman N, Anderson G, Medley N. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;.

33. Dalsgaard B, Rodrigo-Domingo M, Kronborg H, Haslund H. Breastfeeding and skin-to-skin contact as non-pharmacological prevention of neonatal hypoglycemia in infants born to women with gestational diabetes; a Danish quasi-experimental study. *Sexual & Reproductive Healthcare*. 2019;19:1-8.
34. Ahimbisibwe A, Coughlin K, Eastabrook G. Respiratory Morbidity in Late Preterm and Term Babies Born by Elective Caesarean Section. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2019;41(8):1144-1149.