

**RELACIÓN ENTRE LA HIPOGLUCEMIA NEONATAL Y EL CORTICOIDE
ANTENATAL PARA MADURACIÓN PULMONAR**

GINA MARCELA GONZÁLEZ VALENCIA



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA
BUCARAMANGA
2019**

**RELACIÓN ENTRE LA HIPOGLUCEMIA NEONATAL Y EL CORTICOIDE
ANTENATAL PARA MADURACIÓN PULMONAR**

GINA MARCELA GONZÁLEZ VALENCIA

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

Director

Dr. VÍCTOR MENDOZA ROJAS

Pediatra Especialista en Endocrinología

Asesor Epidemiológico

Dr. LUIS ALFONSO DÍAZ

Pediatra Especialista en Epidemiología Clínica



UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

BUCARAMANGA

2019

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	11
1. OBJETIVOS	13
1.1 GENERAL	13
1.2 ESPECÍFICOS	13
2. MARCO TEÓRICO	14
3. METODOLOGÍA	21
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	21
3.2 POBLACIÓN	21
3.2.1 Población Universo	21
3.2.2 Población Objeto	21
3.3 HIPÓTESIS	21
3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	22
3.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	23
3.6 VARIABLES	23
3.6.1 Variables de Desenlaces	23
3.6.1.1 Hipoglucemia	23
3.6.1.2 Tiempo de aparición de hipoglucemia con respecto a	23
3.6.2 Variables Independientes	24
3.6.2.1 Edad Gestacional Calculada por FUR	24
3.6.2.2 En relación al Corticoide Antenatal	24
3.6.2.3 Diagnóstico de Restricción de Crecimiento Intrauterino	24
3.6.2.4 Características Maternas	24
3.7 PROCEDIMIENTOS	28

3.7.1 Identificación del paciente	28
3.7.2 Obtención del consentimiento informado	28
3.7.3 Recolección de datos	28
3.7.4 Periodo de la obtención de los datos	29
3.7.5 Asegurar la disponibilidad de los datos	29
 4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	 30
 5. BENEFICIOS DEL PROYECTO	 31
 6. ASPECTOS ÉTICOS	 32
 7. RESULTADOS	 34
 8. DISCUSIÓN	 38
 9. CONCLUSIÓN	 41
 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	 42
 BIBLIOGRAFÍA	 46

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Tabla de poder para estimar un tamaño de muestra según diversas prevalencia de hipoglucemia entre expuestos y diversos incrementos del riesgo	22
Tabla 2. Variables	25
Tabla 3. Características demográficas de la población	34
Tabla 4. Prevalencias de hipoglucemia con respecto a variables neonatales y uso de esteroide	36

LISTA DE GRÁFICAS

	Pág.
Gráfica 1. Kaplan-Meier - Estimación de sobrevida general de hipoglucemia	37
Gráfica 2. Kaplan-Meier - Estimación de sobrevida de hipoglucemia por edad materna	37

RESUMEN

TITULO: RELACIÓN ENTRE LA HIPOGLUCEMIA NEONATAL Y EL CORTICOIDE ANTENATAL PARA MADURACIÓN PULMONAR.*

AUTORA: GINA MARCELA GONZÁLEZ VALENCIA**

PALABRAS CLAVE: Prematuro, hipoglucemia, corticosteroides.

DESCRIPCIÓN:

Introducción: La hipoglicemia es frecuente en el prematuro y puede generar alteraciones neurológicas. Existe controversia entre la exposición de corticoide antenatal para maduración pulmonar e hipoglucemia.

Objetivo: Determinar si hay diferencia en la incidencia de hipoglucemia en prematuros expuestos *in utero* a corticoides frente a no expuestos a estos.

Metodología: Estudio prospectivo de cohortes cerradas en recién nacidos entre 26 y 34/7 semanas de gestación, en el Hospital Universitario de Santander –HUS– (Bucaramanga, Colombia) entre los años 2017 y 2018.

Resultados: De 173 prematuros, 152 (87.9%) recibieron maduración pulmonar. La mediana de edad materna fue de 24 años para ambos grupos. Las comorbilidades maternas en madurados vs no madurados fueron: trabajo de parto pretérmino (61.9 % vs. 55.3%; $p=0.565$), ruptura prematura de membranas (30.3% vs. 28.6%; $p=0.874$), diabetes gestacional (8.5% vs 4.8%; $p=0.550$), infección de vías urinarias (21.1% vs 23.8%; $p=0.773$) y corioamnionitis (11.8% vs 9.5%; $p=0.755$). Los pacientes de sexo femenino 50.3% vs 52.4% ($p=0.860$), respectivamente. La mediana de edad gestacional fue de 33 en ambos grupos ($p=0.301$) y del peso al nacer de 1725 vs 1910 g ($p=0.730$); la proporción de Apgar <7 a los 5 minutos fue de 6,58 % vs 9,52 % ($p=0.619$). La mediana del flujo metabólico de glucosa fue similar entre los dos grupos (6.18 vs 6.17 mg/kg/min, $p=0.696$). La incidencia acumulada de hipoglucemia en las primeras 48 horas fue de 28.6% en los no madurados y 25.4% entre los madurados ((RR 0,875, IC95% 0.421-1.815), mientras que la densidad de incidencia de hipoglucemia fue de 8,80 y 6,36 (HR 0.743 IC95% 0,314-1,759), respectivamente.

Conclusión: No hubo diferencias significativas en la incidencia de hipoglucemia entre aquellos expuestos o no a esteroide antenatal para maduración pulmonar.

* Trabajo de Grado

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de Pediatría. Especialización en Pediatría. Director: Víctor Clemente Mendoza Rojas, Endocrinólogo Pediatra. Asesor Epidemiológico: Luis Alfonso Díaz, Pediatra y Epidemiólogo Clínico

ABSTRACT

TITLE: ASSOCIATION BETWEEN THE USE OF ANTENATAL STEROIDS FOR LUNG MATURATION AND NEONATAL HYPOGLYCEMIA.*

AUTHOR: GINA MARCELA GONZÁLEZ VALENCIA**

KEY WORDS: premature infants, hypoglycemia, steroids.

DESCRIPTION:

Introduction: Hypoglycemia is frequent in preterm neonates and is correlated with neurological impairment. There is controversy between the association of the use of antenatal steroids for lung maturation and neonatal hypoglycemia.

Objective: The aim of this study was to evaluate the difference between the incidence of hypoglycemia in those preterm newborns who were exposed to steroids and those who were not.

Methodology: This is a prospective cohort study of preterm infants born between 2017 and 2018 at a gestational age of 26 to 34 6/7 weeks in the Hospital Universitario de Santander- HUS- in Bucaramanga, Colombia.

Results: 173 preterm infants were evaluated. 152 (87.9%) had been exposed to antenatal steroids. The median maternal age was 24 years of age for both those who were exposed and those who were not. The exposed vs unexposed maternal comorbidities were: preterm labor (61.9 % vs. 55.3%; $p=0.565$), premature rupture of membranes (30.3% vs. 28.6%; $p=0.874$), gestational diabetes (8.5% vs 4.8%; $p=0.550$), urinary tract infection (21.1% vs 23.8%; $p=0.773$) and chorioamnionitis (11.8% vs 9.5%; $p=0.755$). Female sex patients were 50.3% vs 52.4% ($p=0.860$) respectively. The median gestational age was 33 weeks for both groups ($p=0.301$) and birth weight was 1725 vs 1910 g ($p=0.730$) respectively. The proportion of Apgar scores under seven at 5 minutes was 6,58 % vs 9,52 % ($p=0.619$). Median metabolic flux was similar among the two groups (6.18 vs 6.17 mg/kg/min, $p=0.696$). The incidence proportion of hypoglycemia during the first 48 hours of life was 28.6% in unexposed vs 25.0% in exposed (RR 0,852, IC95% 0.410-1.774; while incidence density of hypoglycemia was 8.80 and 6.36 (HR 0.721 IC95% 0,304-1,710), respectively.

Conclusion: there was no significant difference in the incidence of hypoglycemia among those who were exposed to antenatal corticosteroid for lung maturity and those who were not.

* Trabajo de Grado

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de Pediatría. Especialización en Pediatría. Director: Víctor Clemente Mendoza Rojas, Endocrinólogo Pediatra. Asesor Epidemiológico: Luis Alfonso Díaz, Pediatra y Epidemiólogo Clínico

INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia es una condición frecuente en las unidades de cuidado neonatal.¹ Es consecuencia de alteración en los procesos de gluconeogénesis, cetogénesis, exceso de producción de insulina, falta de sustratos o de alteración de hormonas contrareguladoras.^{2,3} La importancia de esta patología radica en la relación de causalidad descrita entre bajos valores de glucemia y alteraciones en el neurodesarrollo.^{4,5} Actualmente no se ha logrado consenso en el valor que la define, debido a la falta de correlación de un nivel específico de glucosa con las manifestaciones clínicas, las secuelas neurológicas y la dificultad para discernir cuales efectos se explican por hipoglucemia o por otras condiciones.^{3,6}

Hay múltiples factores de riesgo, tanto maternos como fetales, asociados esta condición.^{3,4,7} Sin embargo, hay una exposición específica en la cual no se ha demostrado ni descartado relación de causalidad: la aplicación de betametasona antenatal en gestantes con amenaza de parto pretérmino. El recién nacido pretérmino tiene más riesgo de presentar alteraciones en los valores de glucemia en las primeras 72 horas de vida.⁶ Gyamfi-Bannerman y colaboradores documentaron en febrero de 2016 que en neonatos pretérminos tardíos expuestos a betametasona antenatal se reduce la incidencia de complicaciones respiratorias en las primeras 72 horas de vida extrauterina pero con aumento, en mayor medida, de los episodios de hipoglucemia y poniendo en duda el beneficio de tal medida en este grupo poblacional.⁸ Al igual que ese último estudio, se han documentado otros efectos secundarios del corticoide antenatal en el recién nacido, tales como perímetro cefálico bajo, peso bajo y talla baja a los 6 meses posterior al nacimiento, sin conocer con exactitud el impacto a largo plazo en el neurodesarrollo de estos pacientes.^{9,10,11}

Dados los anteriores resultados, se pretende en el presente estudio evaluar la incidencia de hipoglucemia neonatal entre pacientes expuestos al corticoide

antenatal vs los no expuestos a esta medida y, en dado caso que se identifique un aumento en la misma, se pueden implementar medidas correctivas y preventivas con el fin de evitar el impacto negativo en el neurodesarrollo.

1. OBJETIVOS

1.1 GENERAL

Establecer si la incidencia de hipoglucemia es mayor en prematuros entre 26 y 34 6/7 semanas de edad gestacional expuestos *in utero* a corticoide antenatal frente a los prematuros no expuestos.

1.2 ESPECÍFICOS

- Cuantificar la incidencia de hipoglucemia neonatal de acuerdo con:
 - La edad gestacional de los prematuros
 - La valoración del peso al nacer (bajo, normal o grande para la edad gestacional).
 - El número de dosis y ciclos de corticoide administrados a las madres.
 - El tiempo entre la aplicación materna de la última dosis de corticoide y el nacimiento.
- Evaluar las diferencias en las características maternas de los neonatos con hipoglucemia y los que no la presentan.
- Determinar el tiempo de presentación de la hipoglucemia neonatal, así como establecer si hay diferencias en este aspecto entre los expuestos o no al corticoide antenatal.

2. MARCO TEÓRICO

La hipoglucemia es una condición frecuente en las unidades de cuidado neonatal.¹² Casi el 30% de los recién nacidos se consideran en riesgo de padecerla, 15% de ellos son diagnosticados y aproximadamente el 10% necesitan manejo en unidades de cuidado intensivo neonatal.¹³ Según datos de la Academia Americana de Pediatría, 25 % de todos los recién nacidos se encuentran en riesgo de desarrollar hipoglucemia y 51% de ellos pueden presentar glucometrías por debajo de 47 mg/dL. En Estados Unidos, de más de 550.000 neonatos tamizados para esta enfermedad, 12.5% serán diagnosticados con hipoglucemia.¹⁴ Esta condición se define como aquella concentración de glucosa que puede causar síntomas y/o signos de alteración neurológica, es secundaria a insuficiencia en la gluconeogénesis, glucogenólisis, alteración en la cetogénesis, exceso de insulina, producción anormal de hormonas contrareguladoras, disminución en la oxidación de ácidos grasos o déficit de sustratos.^{2,3} Esta patología se ha asociado a resultados adversos en el neurodesarrollo,^{4,5} por lo que es importante reconocerla y tratarla de manera adecuada. Actualmente, no se ha logrado consenso en el valor que la define, debido a la falta de correlación entre un nivel específico de glucosa y las manifestaciones clínicas, la nula claridad sobre cuál es el valor de glucemia que afecta de manera irreversible la función neurológica, y la dificultad para discernir cuáles efectos se explican por hipoglucemia o por otras condiciones como hipoxia, isquemia o infecciones.^{3,6}

Hasta 1960 se describió la relación de causalidad entre la hipoglucemia y los episodios convulsivos en neonatos.⁷ Durante éstos, se encontraron valores de glucosa entre 20 a 25 mg/dL, y notaron que los síntomas cedían rápidamente al aumentar la glucemia hasta 40 mg/dL, razón por la cual se tomó este último valor como estándar para definir la hipoglucemia.¹⁵ A través del tiempo, esta definición se ha venido modificando, sin poder lograr un consenso en el punto de corte específico. En la actualidad, la Sociedad Pediátrica de Endocrinología (Pediatric

Endocrine Society-PES) define hipoglucemia neonatal como aquel nivel de glucosa por debajo de 50 mg/dL en las primeras 48 horas y de 60 mg/dL posterior a este tiempo.² Por su parte, la academia americana de pediatría en el 2011 publica dos puntos de corte, 25 a 35 mg/dL para las primeras 4 horas y 35 a 45 mg/dL para las siguientes 20 horas.³ Aclarando en ambos casos, que no hay un sustento científico riguroso para estos valores.^{2,3}

Antes del nacimiento, el feto depende del aporte transplacentario de glucosa, aminoácidos, cetonas y glicerol, por lo que la producción endógena de estos sustratos en la vida intrauterina es casi nula.⁶ En el momento del parto, el recién nacido se ve sometido a un cese abrupto del aporte de glucosa, la cual alcanza valores hasta 25 a 30 mg/dl.⁷ En este punto, el recién nacido es obligado a utilizar y producir glucosa a través de diferentes procesos como glucogenólisis, gluconeogénesis, lipólisis y cetogénesis,⁵ que resulta en el ascenso de la glucemia hasta ubicarla en un rango entre 55 a 65 mg/dL, esto se logra entre la hora y las dos horas de vida (equivalente aproximadamente al 70% de la glucemia materna);^{6,15} estos niveles se acompañan generalmente de hipocetonemia, baja cantidad de ácidos grasos libres y supresión de los niveles de insulina.⁷ La glucemia se estabiliza posteriormente durante las primeras horas, con ascenso progresivo y alcance del rango normal para niños y adultos entre 70 y 100 mg/dL hacia los 2 o 3 días de vida.^{7,15} Este suceso es conocido como el periodo de hipoglucemia transicional, que ocurre en todos los recién nacidos y donde se han reconocido que los niveles de glucosa son “normalmente bajos”.⁷ Por ende, si el recién nacido presenta inadecuada fuente de precursores gluconeogénicos (ácidos grasos, glicerol, aminoácidos y lactato), alteración en las enzimas para realizar procesos de glucogenólisis y gluconeogénesis o de las hormonas contrarreguladoras (cortisol, hormona de crecimiento), puede resultar en alteración de la homeostasis de glucosa y aumento del riesgo de hipoglucemia.⁶

Se han identificado múltiples factores de riesgo para la hipoglucemia neonatal; entre los factores maternos encontramos: la diabetes mellitus y gestacional, obesidad, administración intraparto de soluciones dextrosadas, uso de beta bloqueadores, hipoglucemiantes orales, valproato y THAE (trastornos hipertensivos asociados al embarazo).¹⁶ Entre los factores neonatales se encuentran: peso bajo, RCIU (restricción del crecimiento intrauterino), feto pequeño para la edad gestacional, procesos infecciosos, macrosomía, síndrome de dificultad respiratoria, hipotermia, errores innatos del metabolismo, eritoblastosis fetal, enfermedad hemolítica por incompatibilidad de Rh, inadecuada alimentación, asfixia perinatal y prematuridad.^{17,18,19} En cuanto a la alimentación, se ha descrito que aquellos niños que reciben únicamente leche materna, tienen menor concentración de glucosa plasmática, pero no asociado a síntomas en la mayoría de los casos.³

Las manifestaciones clínicas varían ampliamente entre los neonatos, siendo en ocasiones difíciles de interpretar, debido a que son inespecíficas; adicionalmente se ha descrito que algunos de los recién nacidos no presentan las mismas manifestaciones con respecto a otros a pesar de tener los mismos niveles de glucosa.³ Entre los síntomas más frecuentes se describen llanto agudo, inquietud, cianosis, taquipnea, hipotonía, irritabilidad, apnea, inestabilidad térmica, convulsiones, letargia, somnolencia y dificultad para la succión.³

El diagnóstico dependerá de la forma de realizar la glucemia; ésta se indica según el riesgo estimado con los datos de la historia clínica prenatal, antecedentes maternos, hallazgos ecográficos, entre otros.³ Se sugiere que la medición de la glucosa no se realice durante el nadir fisiológico si el niño se encuentra asintomático, ya que no se ha demostrado que estos niveles de glucemia puedan llegar a tener efectos adversos.³ Cuando se identifica un valor glucométrico concordante con hipoglucemia neonatal, se debe confirmar con un valor de glucosa plasmática. Los valores de glucometría tienden a ser de 10-18% más

bajos que los valores séricos; sin embargo, no se debe esperar el resultado de la misma para corregirla.^{18, 20}

Los intervalos para realizar el control glucométrico a los pacientes con factores de riesgo dependerán del diagnóstico. En aquellos en quienes se realice manejo por vía oral de la hipoglucemia, se indica control glucométrico a los 30 minutos de la administración del alimento. En hijos de madre diabética o en aquellos grandes para la edad gestacional, en quienes no se ha documentado hipoglucemia, el control debe continuar hasta completar las 12 horas de vida. Los pretérminos tardíos y los pequeños para la edad gestacional requieren control durante 24 horas después del nacimiento.³

La hipoglucemia del recién nacido prematuro se ha relacionado con la falta de efectividad en los procesos de gluconeogénesis secundario a limitantes de algunas vías enzimáticas, lo cual indica que son menos hábiles para adaptarse a la vida extrauterina.⁶ Pero, hay un factor externo que puede influir en esta condición y donde los estudios han reportado controversia: la relación de causalidad entre el corticoide para maduración pulmonar y la hipoglucemia neonatal.

En 1972 Liggins y Howie reportaron que el tratamiento con esteroides aplicado en gestantes con trabajo de parto pretérmino, insuficiencia cervical, ruptura prematura de membranas o sangrado vaginal, tenía un efecto benéfico en el recién nacido al disminuir la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria y enfermedad de membrana hialina.^{21,22,23} Con el tiempo, se identificaron otros impactos positivos de esta medida, como disminución de la mortalidad entre 24 horas y los primeros 7 días de tratamiento,⁹ disminución de los periodos de hospitalización, del riesgo de hemorragia intraventricular, de enterocolitis necrosante, menor riesgo de persistencia de ductus arterioso, menor frecuencia de aparición de leucomalacia periventricular y menor uso de vasopresores en el periodo neonatal inmediato. Se

encontró, además, capacidad de acelerar el desarrollo cerebral fetal, estimular la división celular, la síntesis proteica y la actividad enzimática.^{9,11,22,23,24} En el 2006, se publica en Cochrane una revisión sistemática para evaluar los efectos en morbilidad y mortalidad tanto materna como fetal ante la exposición a corticoides para maduración pulmonar; incluyeron 21 estudios clínicos con una población de 3885 mujeres y 4269 neonatos; concluyeron que el tratamiento con corticoesteroides prenatales se asocia a una reducción global de muerte neonatal (riesgo relativo [RR]: 0.69, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.58 a 0.81, 18 estudios, 3956 neonatos), SDR (RR: 0.66, IC 95%: 0.59 a 0.73, 21 estudios, 4038 neonatos), hemorragia interventricular (RR: 0.54, IC 95%: 0.43 a 0.69, 13 estudios, 2872 neonatos), enterocolitis necrosante (RR: 0.46, IC 95%: 0.29 a 0.74, ocho estudios, 1675 neonatos), asistencia respiratoria, ingreso a la unidad de cuidados intensivos (RR: 0.80, IC 95%: 0.65 a 0.99, dos estudios, 277 neonatos) e infecciones sistémicas en las primeras 48 horas de vida (RR: 0.56, IC 95%: 0.38 a 0.85, cinco estudios, 1319 neonatos).²⁵ No se ha logrado dilucidar aún cuál es el mejor régimen de esteroides para maduración pulmonar y si existe superioridad entre los esquemas con betametasona o dexametasona.²⁶

En contraste con estos resultados, se han documentado efectos negativos en madres y los recién nacidos expuestos a esta medida, como el aumento del riesgo de coriamnionitis, endometritis postparto y neonatales como perímetro cefálico bajo, peso bajo y talla baja a los 6 meses posterior al nacimiento.^{9,10,11,23} Esto último reportado en pacientes que recibieron dosis de betametasona superiores a los 24 mg, múltiples ciclos de corticoide o en aquellos que fueron expuestos a dosis crónicas bajas de corticoide sistémico.¹¹ Bevilacqua y colaboradores en su meta análisis publicado en el 2010, compararon los datos de estudios controlados aleatorizados de 2214 mujeres y 2624 niños expuestos a múltiples ciclos de corticoide antenatal con 2176 mujeres y 2603 niños expuestos a una sola dosis del medicamento, este estudio concluyó que múltiples ciclos de corticoide se asocian con una reducción significativa de síndrome de dificultad respiratoria (RR, 0.80;

95% CI, 0.71–0.89), ductus arterioso persistente (RR, 0.74; 95% CI, 0.57–0.95), ventilación mecánica (RR, 0.84; 95% CI, 0.77–0.91) y uso de surfactante (RR, 0.75; 95% CI, 0.67–0.84). Sin embargo se asociaba a mayor reducción en el peso fetal (WMD, 783.01; 95% CI, 7124.47, 741.55) y circunferencia cefálica (WMD, 70.35; 95% CI, 70.52, 70.17), en las maternas se evidenció aumento de riesgo de corioamnionitis (RR, 1.20; 95% CI, 0.94–1.51).⁹

La explicación fisiopatológica de la producción de hipoglucemia en neonatos cuyas madres recibieron corticoide antenatal aún está por dilucidarse. Al parecer la madre presenta después de la administración de betametasona antenatal elevación de sus niveles de glucosa los primeros 2 días, volviendo a valores de normo glucemia hacia el día 3. Esta hiperglucemia era secundaria al aumento de la gluconeogénesis hepática, glucagón plasmático, disminución del uso de glucosa periférica y modificación de los receptores. Probablemente, la exposición del neonato a esta hiperglucemia, puede ocasionar hiperinsulinemia neonatal y consecuente hipoglucemia.²⁷ Por otra parte, se sugiere que puede haber una supresión transitoria de la producción de cortisol asociada a bajos niveles de glucocorticoide exógeno posterior a la exposición, alcanzando normalización de los mismos hasta 7 días después de exponerse a la medida.²⁸ Han reportado, con menor frecuencia, hiperplasia de las células pancreáticas y supresión adrenal como otras hipótesis causales.^{29, 30}

Hasta la actualidad, los estudios que han intentado aclarar esta relación causal no son concluyentes. Gyamfi-Bannerman y colaboradores evaluaron si la administración de betametasona a mujeres con amenaza de parto pretérmino en el periodo neonatal tardío, derivaba en menos complicaciones neonatales (respiratorias y otras), en 2827 mujeres que fueron aleatorizadas para recibir corticoide vs placebo. Los resultados indican que hubo disminución significativa de complicaciones respiratorias severas (11.6% vs. 14.4%; RR, 0.80; 95% intervalo de confianza [CI], 0.66 a 0.97; P = 0.02; NNT 35) y del tiempo de hospitalización

en las primeras 72 horas de vida. Pero se aumentaron los episodios de hipoglucemia entre los niños que estuvieron expuestos a betametasona antenatal (24.0% vs. 15.0%; RR, 1.60; 95% CI, 1.37 a 1.87; $P < 0.001$; NNT 11), con lo cual se pone en duda el beneficio del corticoide antenatal en este grupo.⁸ Otro estudio realizado por M Koivisto y colaboradores reportan que los niveles glucosa de neonatos pretérminos expuestos a glucocorticoides tienden a ser menores, especialmente en aquellos en cuyas madres se aplicó una única dosis de betametasona en menos de 24 horas del nacimiento.²⁸ En el 2013 Kate E. Pettit y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo en 6765 recién nacidos entre 32 y 36 semanas de edad gestacional, con el fin de evaluar la asociación entre la exposición a betametasona e hipoglucemia e hiperbilirrubinemia neonatal. Reportaron una tasa de hipoglucemia de 5.7% en los expuestos al corticoide vs 4.2% de los no expuestos ($p < 0.05$).²⁷

En contraste con lo anteriormente expuesto, dos estudios realizados en 1979 y en 1987 refieren ausencia de diferencia en las tasas de hipoglucemia o glucosa en las primeras 12 horas de vida.²⁷ Otro estudio, reporta hiperglucemia en pretérminos, indican que estos neonatos tienen una capacidad menor y variable para procesar proinsulina a insulina lo que los lleva a tener niveles elevados de glucosa.²⁸ Tras el seguimiento realizado durante 30 años a personas expuestas a corticoide antenatal, se ha llegado a reportar aumento de la resistencia a la insulina, identificado por niveles más altos de esta hormona durante la realización de pruebas de tolerancia oral a la glucosa.³¹

3. METODOLOGÍA

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Este es un estudio prospectivo de cohortes cerradas. La cohorte #1 corresponde a los expuestos (neonatos en quienes las madres recibieron corticoides para maduración pulmonar) y la cohorte #2 son los no expuestos (dado que sus madres no recibieron corticoides). Se considera que el estudio es prospectivo ya que los datos fueron tomados de las historias clínicas de pacientes inmediatamente después de que estos se causaron; y son cerradas porque los pacientes fueron seguidos hasta que cumplieron las 48 horas de edad cronológica o presentaron el desenlace (hipoglucemia), lo que ocurría primero; los pacientes en los que no se logró seguimiento fueron censurados.

3.2 POBLACIÓN

3.2.1 Población Universo: recién nacidos pretérmino.

3.2.2 Población Objeto: neonatos entre 26 y 34 semanas de edad gestacional, nacidos y hospitalizados en el Hospital Universitario de Santander (HUS).

3.3 HIPÓTESIS

Los neonatos expuestos a corticoides antenatales intramusculares (betametasona o dexametasona), presentan más episodios de hipoglucemia con respecto a los no expuestos. Esta hipótesis se basa en la publicación de Gyamfi-Bannerman y colaboradores de febrero de 2016 donde se expusieron a betametasona antenatal un grupo de pretérminos tardíos con el fin de evaluar ciertos desenlaces respiratorios; sin embargo, identificaron que los eventos de hipoglucemia

aumentaron en el grupo de expuestos versus los no expuestos a este corticoide (24.0% versus 15.0%).⁸

La tabla 1 presenta los posibles tamaños de muestra bajo $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$ y relación 1:1 de distintas posibles prevalencias de hipoglucemia entre los neonatos no expuestos y varios incrementos del riesgo (riesgo relativo); visto así, se espera que la exposición prenatal a corticoides incremente al doble el riesgo de hipoglucemia desde una hipotética incidencia del 15%, por lo que habría que captar 174 pacientes en cada grupo.

Dado que se desconoce la verdadera incidencia de hipoglucemia entre no expuestos en este grupo de pacientes atendidos en el HUS, es posible que este tamaño de muestra sea replanteado una vez termine la prueba piloto, incluyendo la relación expuestos: no expuestos, lo cual se hará con el 10% de la población captada.

Tabla 1. Tabla de poder para estimar un tamaño de muestra según diversas prevalencia de hipoglucemia entre expuestos y diversos incrementos del riesgo

Riesgo relativo de la exposición	Incidencia de hipoglucemia entre NO expuestos					
	<i>5%</i>	<i>10%</i>	<i>15%</i>	<i>20%</i>	<i>25%</i>	<i>30%</i>
<i>1.5</i>	2048	957	594	412	303	230
<i>2.0</i>	621	286	174	119	8	63
<i>2.5</i>	335	146	87	58	40	28
<i>3.0</i>	207	92	54	35	23	15

3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Nacido vivo en el HUS.
- Hospitalizado en el HUS.

- Edad gestacional entre el las 26 y las 34 6/7 semanas.

3.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con sospecha de déficit múltiple de hormonas hipofisiarias, hemorragia de glándulas suprarrenales o insuficiencia adrenal de otro origen y síndromes genéticos identificables.
- Que la razón de exposición a esteroide *in utero* fuera únicamente para maduración pulmonar.

3.6 VARIABLES

Se exponen a continuación las variables a analizar, en la tabla 2 se especifica la definición para el estudio y los valores que la definen.

3.6.1 Variables de Desenlaces

3.6.1.1 Hipoglucemia: Se tomó el punto de corte propuesto la Sociedad Pediátrica de Endocrinología (Pediatric Endocrine Society-PES): Glucemia central o glucometría menor a 50 mg/dL.

3.6.1.2 Tiempo de aparición de hipoglucemia con respecto a:

- Edad cronológica.
- La aplicación de última dosis de corticoide.
- Peso al nacer.

3.6.2 Variables Independientes

3.6.2.1 Edad Gestacional Calculada por FUR (fecha de última regla) confiable, ecografía de primer trimestre o por puntuación de Ballard. Usando ese orden según disponibilidad de los datos.

3.6.2.2 En relación al Corticoide Antenatal:

- Dosis aplicada (medida en mg).
- Número de dosis.
- Tiempo de aplicación entre la dosis y el nacimiento.
- Ciclos aplicados.
- Presencia de dosis de refuerzo de corticoide.
- Peso al nacer.

3.6.2.3 Diagnóstico de Restricción de Crecimiento Intrauterino (RCIU) o peso pequeño para la edad gestacional.

3.6.2.4 Características Maternas:

- Comorbilidades.
- Uso de medicamentos durante la gestación.
- Infección activa durante el parto.
- Paridad
- Edad.

Tabla 2. Variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	VALORES LÍMITES
Glucemia	Cuantitativa, continua, dependiente.	Valor de glucosa de una muestra de sangre.	Inferior normal: 50 mg/dL.
Hipoglucemia	Cualitativa, nominal, dependiente.	Valor de glucemia por debajo de 50 mg/dL.	Si. No.
Ciclo de corticoide	Cualitativa, nominal, independiente.	Aplicación de dos dosis de betametasona de 12 mg con 24 horas de diferencia o cuatro dosis de 6 mg de dexametasona administradas cada 12 horas por vía intramuscular.	Si. No.
Dosis de refuerzo de corticoide	Cualitativa, nominal, independiente.	Aplicación de una dosis de betametasona 7 días después de un ciclo de corticoide.	Si. No.
Horas de inicio de la vía oral	Cuantitativa, continua, independiente.	Tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta la administración de la primera toma de leche materna o leche de fórmula	Límite inferior: 0 horas Límite superior: 48 horas
Número de dosis de corticoide	Cuantitativa, discreta, independiente.	Número de dosis de 12 mg de betametasona o dosis de 6 mg de dexametasona administradas cada 12 horas por vía intramuscular aplicadas durante la gestación.	Límite inferior: 0 Límite superior: no aplica

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	VALORES LÍMITES
Peso al nacer	Cuantitativa, continua, independiente.	Peso en gramos que se documenta en sala de partos	Límite inferior:0 Límite superior: indefinido
Edad gestacional	Cuantitativa, continua, independiente	Duración del embarazo que se calcula mediante: FUR, ecografía de primer trimestre o puntaje de Ballard.	Límite inferior: 26 semanas Límite superior: 34 6/7 semanas
Edad cronológica	Cuantitativa, continua, independiente.	Horas de vida desde el nacimiento hasta el momento en el cual se documenta la hipoglucemia.	Límite inferior: 0. Límite superior: 48 horas.
Comorbilidad materna	Cualitativa nominal, independiente.	Conjunto de enfermedades diagnosticadas a la madre previo o durante la gestación y que sean registradas en la historia clínica de ingreso a urgencias obstétricas.	Diabetes materna. Trastornos hipertensivos asociados al embarazo. Sobrepeso. Obesidad. Trabajo de parto pretérmino. Ruptura prematura de membranas. Otros.
Edad materna	Cuantitativa, discreta, independiente.	Tiempo medido en años desde el nacimiento de la madre hasta el día del nacimiento del bebé.	Límite inferior:14 años Límite superior: indefinido.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	VALORES LÍMITES
Peso materno	Cuantitativa, continua, independiente.	Peso en kilogramos que se documenta en la consulta de ingreso de sala de partos	Límite Indefinido.
Infección activa durante el parto	Cualitativa, nominal, independiente.	Conjunto de enfermedades infecciosas no tratadas o parcialmente tratadas que se diagnostiquen o registren en la historia clínica de ingreso a urgencias obstétricas.	Corioamnionitis. Vaginosis. Vaginitis. Infección de vías urinarias. Enfermedades de transmisión sexual (ETS). Infecciones del complejo STORCH. Otros.
Peso pequeño para la edad gestacional	Cualitativa, nominal, independiente.	Recién nacido que presenta un peso por debajo del percentil 10 según las tablas de Fenton.	Si. No.
RCIU	Cualitativa, nominal, independiente.	Disminución de la velocidad de crecimiento, documentada por dos ecografías realizadas durante la gestación. O Peso menor a percentil 3 al nacer	Si. No.
Número de gestas	Cuantitativa, discreta, independiente.	Número de embarazos contando la gestación actual.	Límite inferior: 1 Límite superior: indefinido

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN PARA EL ESTUDIO	VALORES LÍMITES
Uso de medicamentos durante la gestación	Cualitativa, nominal, independiente	Nombre de medicamentos que se utilizaron durante la gestación	Nombre del medicamento.

3.7 PROCEDIMIENTOS

En las unidades neonatales del HUS por protocolo institucional, todos los recién nacidos prematuros menores de 35 semanas de edad gestacional son hospitalizados. En este estudio no se realizó ningún procedimiento adicional a lo que se realiza según los protocolos institucionales.

3.7.1 Identificación del paciente: cada dos días y con la ayuda de los auxiliares de investigación, se visitó la unidad de cuidado básico e intermedio neonatal del HUS donde se identificaron los recién nacidos que cumplían los criterios de inclusión.

3.7.2 Obtención del consentimiento informado: una vez identificados los pacientes, los auxiliares de investigación o el investigador principal buscaron a la madre o persona encargada de ella (en caso de que sea menor de edad) en el servicio de puerperio o en el de pediatría (durante los periodos de visita del neonato). Se obtuvo consentimiento informado verbal poder acceder al sistema electrónico y manual de historias clínicas tanto de la madre y el neonato.

3.7.3 Recolección de datos: cuando se otorgó el consentimiento informado verbal, se accedió al sistema electrónico de historias clínicas del HUS y a los registros manuales realizados por el personal de enfermería del recién nacido y de la madre para recolectar las variables. Al no encontrar alguna de las variables en las historias clínicas, se obtuvo, en la medida que sea pertinente, interrogando

directamente a la madre o al personal de enfermería. Si así ocurría, se le informó al médico tratante de la madre o el neonato para que esta información se registrara en la historia clínica y, si fuera la situación, este procedía según su criterio.

3.7.4 Periodo de la obtención de los datos: desde el momento que se obtuvo la aprobación de los comités de ética del HUS y de la UIS, hasta que se complete el número de participantes propuesto para las cohortes.

3.7.5 Asegurar la disponibilidad de los datos: para garantizar la disponibilidad de todas las variables requeridas en el estudio, se realizó resocialización del protocolo institucional para manejo de pacientes con hipoglucemia neonatal.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Al caracterizar la población, las variables fueron resumidas en proporciones o medidas de tendencia central y dispersión, según su naturaleza. Se estableció si existían diferencias entre las dos cohortes mediante la prueba de Chi cuadrado o U de Mann-Whitney, considerándose como significativo el valor de $p < 0,05$. Se calculó la incidencia global para cada cohorte con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Se realizaron dos modelos multivariantes; el primero se propuso una regresión tipo binomial con link tipo log para la estimación del riesgo relativo de hipoglicemia y el segundo, un análisis de supervivencia tipo Cox para la estimación de la densidad de incidencia. Se realizó una verificación de los supuestos del modelo. Finalmente, se calculó la incidencia de hipoglucemia según la edad materna y edad gestacional.

5. BENEFICIOS DEL PROYECTO

La información que el presente estudio plantea obtener será analizada con el fin de definir cuáles son los niveles de glucemia que se manejan en los pacientes pretérmino, qué porcentaje de neonatos presentaron hipoglucemia y si estos niveles son menores en los neonatos expuestos a corticoide antenatal versus los que no lo están. En dado caso de definir una asociación, se podrán plantear nuevos protocolos de manejo con el fin de poder intervenir en los pacientes que están en riesgo de presentar hipoglucemia antes que la desarrollen, y con esto, evitar un posible evento adverso neurológico. Adicionalmente, se podrán sugerir tiempos de tamizaje, se modificarán los costos institucionales y de la entidad prestadora de servicios de salud al evitar la aparición de los eventos, y por ende, de la necesidad de laboratorios (glucemias y glucometrías), estancias prolongadas, entre otras.

Los beneficiarios de este proyecto serán directamente los recién nacidos pretérmino; además, la unidad neonatal del HUS, la Universidad Industrial de Santander, el grupo de investigación PAIDOS, los auxiliares de investigación, el autor y el director. Adicionalmente, las personas que tengan acceso a la información publicada a través de congresos, simposios u otros eventos donde se presente el proyecto.

6. ASPECTOS ÉTICOS

La normatividad ética de este proyecto se basa en la declaración de Helsinki y teniendo en cuenta el artículo 11 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, la cual establece los requisitos para el desarrollo de la actividad investigativa en salud. Se considera este proyecto sin riesgo, dado que se realizarán únicamente revisión de historias clínicas de la madre y el paciente; no se someterá el paciente a tomas de muestras adicionales que no se contemplen en el manejo establecido por los lineamientos institucionales o por criterio del médico tratante que lo atiende.

Se tomará consentimiento informado verbal (Anexo 1) de la madre del neonato o de la persona encargada de ella (si es menor de edad) para acceder a la información de las historias clínicas. Considerando la resolución 1227 de 2013 de la UIS, se garantizará la protección de datos a través de uso de un número único de identificación asignado según el orden de inclusión en el estudio; cada número corresponderá a nombre y documento de la madre y el neonato, cuya lista se almacenará en un computador con clave al cual tendrá acceso únicamente el autor del proyecto. Para el análisis de datos, el cual se llevará a cabo con ayuda los directores y el epidemiólogo a cargo, se reconocerán los pacientes a través del número único de identificación. Únicamente se tendrá acceso a los datos de los pacientes a través de los computadores del HUS.

El principio de justicia se garantizará a través de la inclusión de todos los recién nacidos prematuros que ingresen al HUS. El de autonomía se garantizará al utilizar los datos solamente después de obtener el consentimiento verbal de las personas mencionadas previamente y la aprobación del proyecto por parte del comité de ética hospitalario. El de beneficencia se garantiza al utilizar los datos obtenidos para aportar mejoras de los protocolos de manejo de hipoglucemia neonatal del hospital y, el de no maleficencia se garantiza a través de no realizar

procedimientos que no estén incluidos dentro de lo que normalmente (protocolo institucional) se realiza en el manejo del neonato con hipoglucemia neonatal.

Finalmente se indica que el proyecto iniciará únicamente cuando se cuente con el aval del comité de ética de la UIS (Universidad Industrial de Santander) y del HUS (Hospital Universitario de Santander).

7. RESULTADOS

173 niños cumplieron los criterios de inclusión, de ellos 152 (87,9%) recibieron esquema de maduración pulmonar. La mediana de edad materna fue de 24 años para ambas cohortes, siendo primigestantes el 28,6% y el 34,1% entre no expuestos y expuestos respectivamente ($p=0,608$). No se encontraron diferencias significativas al realizar el análisis bivariado de las comorbilidades maternas. **(Ver tabla 3).**

La mediana de edad gestacional de los recién nacidos fue de 33 semanas para ambas cohortes ($p=0,301$). En los neonatos expuestos la distribución por sexo fue de 76 mujeres (50.3%) en expuestos versus 11 mujeres (52.4%) en los no expuestos; con mediana de pesos al nacer de 1910 gr y 1725 gr ($p=0,730$) respectivamente; clasificándose la mayoría como peso adecuado para su edad gestacional. No hubo diferencias significativas al comparar las cohortes con respecto al Apgar y flujo metabólico de glucosa inicial recibidos. **(Ver tabla 3).**

Tabla 3. Características demográficas de la población

	Maduración pulmonar fetal		Valor de p
	No (n=21)	Si (n=152)	
Variables maternas			
Edad materna (años)*	24 (20 a 28)	24 (20 a 30)	0.459
Primigestante	6 (28.6%)	52 (34.1%)	0.608
THAE materna	5 (23.8%)	47 (30.9%)	0.505
Diabetes gestacional	1 (4.8%)	13 (8.5%)	0.550
Trabajo de parto prematuro	13 (61.9%)	84 (55.3%)	0.565
RPM	6 (28.6%)	46 (30.3%)	0.874
Corioamnionitis	2 (9.5%)	18 (11.8%)	0.755
IVU	5 (23.8%)	32 (21.1%)	0.773
Vaginosis	5 (23.8%)	20 (13.2%)	0.193
ETS	3 (14.3%)	8 (5.3%)	0.112
STORCH	3 (14.3%)	9 (5.9%)	0.157
Sexo femenino	11 (52.4%)	76 (50.3%)	0.860
Embarazo gemelar	2 (9.5%)	38 (25%)	0.115

	Maduración pulmonar fetal		Valor de p
	No (n=21)	Si (n=152)	
Edad gestacional (sem)*	33.0 (31.0 a 34.0)	33.0 (31.3 a 34.0)	0.301
Variables neonatales			
Peso al nacer (gr)*	1725 (1540 a 2180)	1910 (1457 a 2222)	0.730
Peso al nacer			0.766
Bajo	4 (19.1%)	21 (13.8%)	
Adecuado	17 (80.9%)	130 (85.5%)	
Grande	-	1 (0.7%)	
Dificultad respiratoria (incluye SDR y otros)	18 (85.7%)	144 (94.7%)	0.112
Apgar 1 minuto <7	10 (47.6%)	55 (36.2%)	0.310
Apgar 5 minutos <7	2 (9.52%)	10 (6.58%)	0.619
Flujo metabólico (mg/Kg-min)	6.17 (6.10 a 6.20)	6.18 (5.75 a 6.24)	0.696
Hipoglucemia			
Incidencia acumulada	6 (28.6%)	38 (25.0%)	0.725
Densidad de incidencia	8.80	6.36	0.531
(eventos/1000 horas-persona)	(3.96 a 19.61)	(4.63 a 8.75)	

*Mediana y recorrido intercuartil

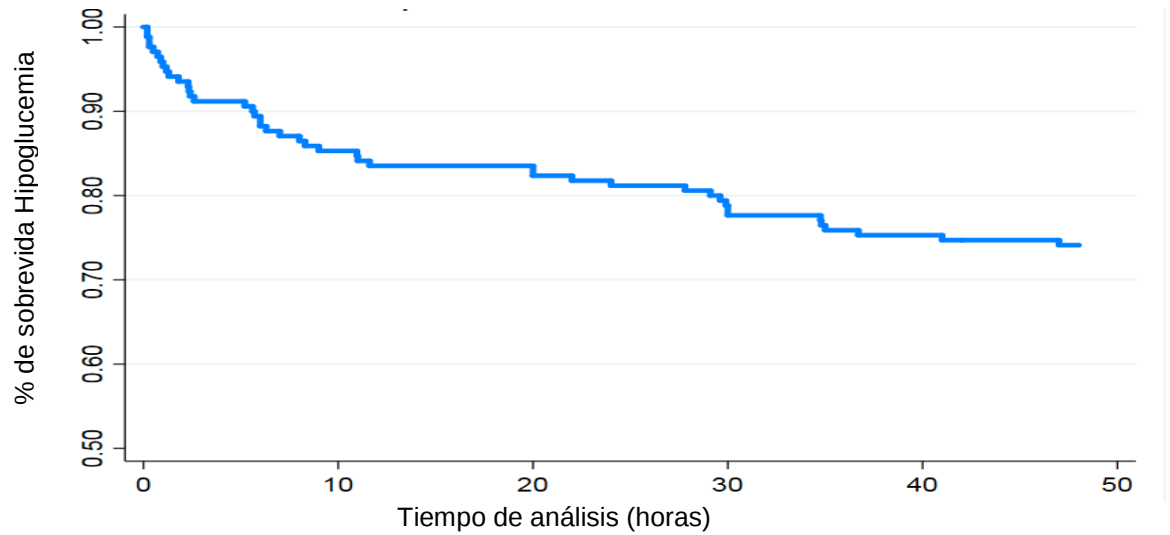
La incidencia de hipoglucemia en las primeras 48 horas fue de 29 episodios por cada 100 recién nacidos no expuestos a esteroide antenatal y 25 episodios por cada 100 recién nacidos expuestos ($p=0,725$), la velocidad de presentación fue de 8,80 y 6,36 eventos/1000 horas-persona, respectivamente ($p=0,468$) (**Ver tabla 3**). No se encontraron diferencias significativas según el tiempo en el que fueron expuestos (dos horas antes del nacimiento o más horas), edad gestacional, peso y número de dosis de betametasona (**Ver tabla 4**). El Hazard ratio de hipoglucemia en los recién nacidos madurados fue 0,721 [IC95%:0.31 -1.71] ajustado por edad materna mayor de 35 años, primigestante, diabetes y edad gestacional.

Tabla 4. Prevalencias de hipoglucemia con respecto a variables neonatales y uso de esteroide

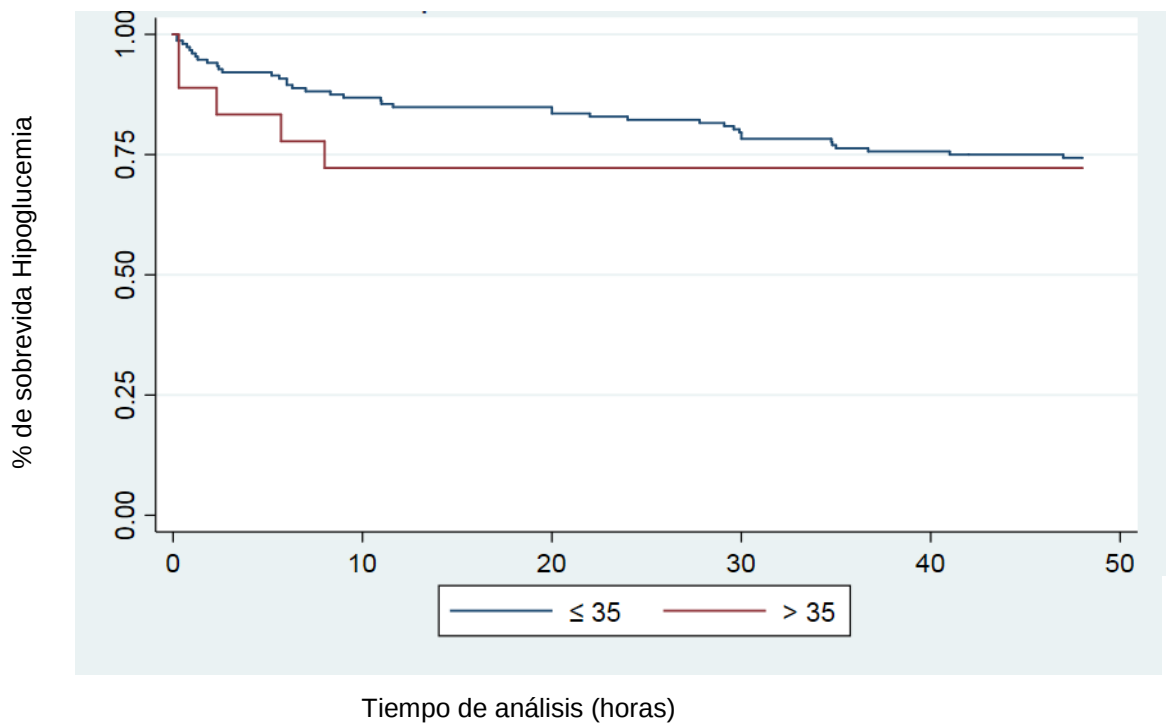
	Hipoglucemia		Valor de p
	Si	No	
Edad Gestacional			0.991
< 32 sem	25.5%	74.5%	
32 sem o más	25.4%	74.6%	
Densidad de incidencia	6.32	6.75	
Peso para la edad gestacional			0.227
Adecuado	25.2%	74.8%	
Bajo	24.0%	76.0%	
Grande	100%	0%	
Tiempo de aplicación de corticoide			0.99
2 horas previas al parto	24.4%	75.6%	
más de dos horas antes del parto	24.3%	75.7%	
Densidad de incidencia	6.13	6.10	
Ciclo de Betametasona			0.458
Incompleto	18.6%	81.4%	
Completo	27.4%	72.6%	
No expuestos	30.4%	69.6%	

El análisis de sobrevida reveló que la aparición de hipoglucemia es más rápida en las 10 primeras horas (**Ver Gráfica 1**). Al ajustar estos datos por edad materna, se encontró que la supervivencia global en las 10 primeras horas decrece principalmente a expensas de los hijos de las mujeres mayores de 35 años y a una velocidad mayor de los hijos de las mujeres de 35 años o menos (**Ver Gráfica 2**); Por último, dentro de un análisis de regresión logística en busca de un modelo multivariado predictor de riesgo de hipoglicemia, su desarrollo podría estar relacionado: Ruptura Prematura de Membranas RR 1,92 (IC95% 1.15-3,19; p= 0,012), primigestante RR 1,61 (IC95% 0,95-2,71; p=0,071); y Trabajo de Parto Pretérmino con un RR 0,38 (IC95% 0,22-0,63; p=0,000).

Gráfica 1. Kaplan-Meier - Estimación de sobrevida general de hipoglucemia



Gráfica 2. Kaplan-Meier - Estimación de sobrevida de hipoglucemia por edad materna



8. DISCUSIÓN

En el presente estudio la incidencia general de hipoglucemia neonatal entre neonatos pretérmino entre 26 y 34 semanas fue de 25%, sin encontrar diferencias significativas entre aquellos expuestos o no a corticoide antenatal para maduración pulmonar. Sabemos que la incidencia de hipoglucemia puede ser diferente según los puntos de corte que se utilicen. Algunas publicaciones reportan incidencias del 18% pero pueden llegar a ser tan altas como de 51%.^{32, 18} Este valor obtenido se encuentra dentro de los rangos ya reportados en la literatura.

Spencer G. Kuper y colaboradores, publican en el 2018 un estudio donde evaluaron la incidencia de hipoglucemia en neonatos cuyas madres recibieron o no esteroide antenatal y en un rango de edad similar al utilizado en este estudio (23 y 34 semanas de edad gestacional); incluyeron 635 pacientes, en quienes se reportó una incidencia de hipoglucemia en las primeras 48 horas de vida de 23.0%(expuestos) versus 16.1% (no expuestos), [OR] 1.3, 95% CI 0.5-3.6;³³ al igual que en esta publicación, no hubo diferencias significativas en la incidencia.

La relación entre hipoglucemia neonatal y exposición a esteroides antenatales puede llegar ser más frecuente cuando el grupo expuesto son los neonatos pretérminos tardíos, como fue revelado en el estudio de Gyamfi-Bannerman y colaboradores del 2016. Las recomendaciones recientes del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia de considerar la aplicación de esteroide para maduración pulmonar en este grupo de neonatos, o, como otra publicación lo propone, en aquellos pretérminos tardíos con alto riesgo de morbilidad, puede resultar controversial ya que dicha medida se ha asociado a posibles complicaciones a corto plazo (como hipoglucemias transitorias) y con posibles impactos a largo plazo (alteraciones neurológicas).^{34, 35} Otras publicaciones como la Mesk A. Alrais reportan riesgos más elevados de hipoglucemia en los

preterminos tardíos y señalan mayor ingreso a la unidad de cuidado intensivo neonatal secundario a los valores de glucosa bajos.³⁶

Con respecto al tiempo de aparición de hipoglucemia se ha encontrado que la mayoría de los eventos se presentan en las primeras 48 horas de vida.¹³ En nuestro caso la velocidad de aparición fue mayor en las primeras 10 horas de vida. Al realizar el ajuste de la variable por edad la materna (35 años o más) y primiparidad este efecto fue mucho más evidente. Este resultado ya había sido documentado por Pettit K y colaboradores quienes reportaron mayor riesgo de presentación de hipoglucemia (OR 1.60; IC 95% CI 1.24–2.07) cuando se ajustaban las variables por edad gestacional, edad materna de 35 años, primigestante, raza y diabetes gestacional y pregestacional.²⁷ Sin embargo, hacen falta más estudios para definir una posible relación de causalidad en estos factores.

Reconocemos que una de las debilidades del estudio es el tamaño de la muestra de las cohortes, lo cual pudiera explicar la ausencia de diferencias en las incidencias evaluadas. A pesar de ello, las características demográficas de la población eran similares, lo cual aporta validez al estudio.

Más estudios faltan aún para lograr aclarar la relación de causalidad entre exposición a esteroide prenatal para maduración pulmonar e hipoglucemia neonatal. A pesar de la contrariedad de los resultados, no hay que negar el impacto positivo en la mortalidad y morbilidad neonatal con el uso del esteroide. Al estudiar esta relación se pretende generalizar la importancia del control glucométrico en esta población con el fin de tomar medidas oportunas para el manejo de la hipoglucemia.

Como medida específica para la población estudiada (neonatos pretérmino de 34 semanas o menos del Hospital Universitario de Santander), se propone iniciar

flujos metabólicos de glucosa más elevados si se identifica alguno de los factores de riesgo reportados como estadísticamente significativos (edad materna mayor de 35 años y primigestante), además de aumentar frecuencia de la toma de glucometrías en las primeras 10 horas de vida postnatal.

9. CONCLUSIÓN

No existen diferencias significativas en la incidencia de hipoglucemia entre aquellos neonatos expuestos *in utero* a esteroide para maduración pulmonar y aquellos no expuestos. Aunque la incidencia de hipoglucemia no es mayor a los valores reportados previamente en la literatura se deben aunar esfuerzos para disminuirla, debido al impacto neurológico a largo plazo de esta condición.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van Haltren K, Malhotra A. Characteristics of infants admitted with hypoglycemia to a neonatal unit. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(5-6):525-529. doi:10.1515/jpem-2013-0009.
2. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr.* 2015;167(2):238-245. doi:10.1016/j.jpeds.2015.03.057.
3. Adamkin DH. Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants Clinical Report. *Pediatrics.* 2013;127(3):575-579. doi:10.1542/peds.2010-3851.
4. Ali B, Farzana S. Neonatal Hypoglycemia. *Prof Med J.* 2014:745-749. doi:10.1056/NEJM197310112891506.
5. Afzal M, Afzal AG, Wahab A. Glucose levels in late preterm and term newborns at one hour of life and frequency of hypoglycemia. 2015;65(4):506-510.
6. Adamkin DH. Metabolic Screening and Postnatal Glucose Homeostasis in the Newborn. *Pediatr Clin North Am.* 2015. doi:10.1016/j.pcl.2014.11.004.
7. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, et al. Re-Evaluating "Transitional Neonatal Hypoglycemia": Mechanism and Implications for Management. *J Pediatr.* 2015. doi:10.1016/j.jpeds.2015.02.045.
8. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1311-1320. doi:10.1056/NEJMoa1516783.
9. Bevilacqua E, Brunelli R, Anceschi MM. Review and meta-analysis: Benefits and risks of multiple courses of antenatal corticosteroids. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(April):244-260. doi:10.3109/14767050903165222.

10. Crowther CA, Mckinlay CJD, Middleton P, Harding JE. Europe PMC Funders Group Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2). doi:10.1002/14651858.CD003935.pub3.Repeat.
11. Mazumder P, Dutta S, Kaur J, Narang A. Single versus multiple courses of antenatal betamethasone and neonatal outcome: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2008;45(8):661-667.
12. Greenhill C. Paediatric endocrinology: Defining treatment thresholds for neonatal hypoglycaemia—how low is too low? *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(12):687-687. doi:10.1038/nrendo.2015.188.
13. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Ansell JM, et al. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1507-1518. doi:10.1056/NEJMoa1504909.
14. Arya VB, Senniappan S, Guemes M, Hussain K. Neonatal hypoglycemia. *Indian J Pediatr*. 2014;81(1):58-65. doi:10.1007/s12098-013-1135-3.
15. Adamkin DH, Polin R. Neonatal hypoglycemia: is 60 the new 40? The questions remain the same. *J Perinatol*. 2016;36(1):10–12. doi:10.1038/jp.2015.125.
16. Rozance PJ. Update on neonatal hypoglycemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(1):45-50. doi:10.1097/MED.0000000000000027.
17. Adamkin DH. Neonatal hypoglycemia. *Indian J Pediatr*. 2017;22(1):36-41. doi:10.1007/s12098-013-1135-3.
18. Harding JE, Harris DL, Hegarty JE, Alsweiler JM, McKinlay CJ. An emerging evidence base for the management of neonatal hypoglycaemia. *Early Hum Dev*. 2016;104:51-56. doi:10.1016/j.earlhumdev.2016.12.009.
19. Rozance PJ, Hay WW. New approaches to management of neonatal hypoglycemia. *Matern Heal Neonatol Perinatol*. 2016;2:3. doi:10.1186/s40748-016-0031-z.

20. Harding JE, Harris DL, Hegarty JE, Alsweiler JM, Mckinlay CJ. Early Human Development Corrigendum to “ An emerging evidence base for the management of neonatal hypoglycemia .” *Early Hum Dev.* 2017;108:61. doi:10.1016/j.earlhumdev.2017.03.005.
21. Braun T, Sloboda DM, Tutschek B, et al. Fetal and neonatal outcomes after term and preterm delivery following betamethasone administration. *Int J Gynecol Obstet.* 2015;130(1):64-69. doi:10.1016/j.ijgo.2015.01.013.
22. Romejko-Wolniewicz E, Oleszczuk L, Zaręba-Szczudlik J, Czajkowski K. Dosage regimen of antenatal steroids prior to preterm delivery and effects on maternal and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(3):237-241. doi:10.3109/14767058.2012.733758.
23. Abbasi S, Hirsch D, Davis J, et al. Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1243-1249. doi:10.1067/mob.2000.104789.
24. Elimian A, Figueroa R, Spitzer AR, Ogburn PL, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal corticosteroids: Are incomplete courses beneficial? *Obstet Gynecol.* 2003;102(2):352-355. doi:10.1016/S0029-7844(03)00485-X.
25. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(3). doi:10.1002/14651858.CD004454.pub2.Copyright.
26. Fc B, Di G, Bain E, Middleton P, Ca C. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):1-73.
27. Pettit KE, Tran SH, Lee E, Caughey AB. The association of antenatal corticosteroids with neonatal hypoglycemia and hyperbilirubinemia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(7):683-686. doi:10.3109/14767058.2013.832750.
28. Koivisto M, Peltoniemi OM, Saarela T, Tammela O, Jouppila P, Hallman M. Blood glucose level in preterm infants after antenatal exposure to glucocorticoid. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2007;96(5):664-668. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00242.x.

29. Aydin M, Deveci U, Hakan N. Neonatal hypoglycemia associated with the antenatal corticosteroids may be secondary to fetal adrenal suppression. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(8):892. doi:10.3109/14767058.2014.936002.
30. Aydin M, Deveci U, Hakan N. Neonatal hypoglycemia associated with the antenatal corticosteroids may be secondary to fetal adrenal suppression. *J Matern neonatal Med.* 2014;7058(424):1. doi:10.3109/14767058.2014.936002.
31. Dalziel SR, Walker NK, Parag V, et al. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-Year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9474):1856-1862. doi:10.1016/S0140-6736(05)66617-2.
32. Hilal N, Aydin M. Incidence of hypoglycemia in newborns at risk and an audit of the 2011 American academy of pediatrics guideline for hypoglycemia. *Pediatr Neonatol.* 2017;1-7. doi:10.1016/j.pedneo.2017.11.009.
33. Kuper SG, Baalbaki SH, Parrish MM, Jauk VC, Tita AT, Harper LM. Association between antenatal corticosteroids and neonatal hypoglycemia in indicated early preterm births*. *J Matern Neonatal Med.* 2018;31(23):3095-3101. doi:10.1080/14767058.2017.1364724.
34. Borders AEB, Gyamfi-bannerman C. Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol.* 2018;130(2):102-109.
35. Haviv HR, Said J, Mol BW. The place of antenatal corticosteroids in late preterm and early term births. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018. doi:10.1016/j.siny.2018.10.001.
36. Alrais MA. Frequency of Neonatal Hypoglycemia After Implementation of Antenatal Late Preterm Steroids Use. *Obstet Gynecol.* 2018;131:124S.

BIBLIOGRAFÍA

Abbasi S, Hirsch D, Davis J, et al. Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(5):1243-1249. doi:10.1067/mob.2000.104789.

Adamkin DH, Polin R. Neonatal hypoglycemia: is 60 the new 40? The questions remain the same. *J Perinatol*. 2016;36(1):10–12. doi:10.1038/jp.2015.125.

Adamkin DH. Metabolic Screening and Postnatal Glucose Homeostasis in the Newborn. *Pediatr Clin North Am*. 2015. doi:10.1016/j.pcl.2014.11.004.

Adamkin DH. Neonatal hypoglycemia. *Indian J Pediatr*. 2017;22(1):36-41. doi:10.1007/s12098-013-1135-3.

Adamkin DH. Postnatal Glucose Homeostasis in Late-Preterm and Term Infants Clinical Report. *Pediatrics*. 2013;127(3):575-579. doi:10.1542/peds.2010-3851.

Afzal M, Afzal AG, Wahab A. Glucose levels in late preterm and term newborns at one hour of life and frequency of hypoglycemia. 2015;65(4):506-510.

Ali B, Farzana S. Neonatal Hypoglycemia. *Prof Med J*. 2014:745-749. doi:10.1056/NEJM197310112891506.

Alrais MA. Frequency of Neonatal Hypoglycemia After Implementation of Antenatal Late Preterm Steroids Use. *Obstet Gynecol*. 2018;131:124S.

Arya VB, Senniappan S, Guemes M, Hussain K. Neonatal hypoglycemia. *Indian J Pediatr*. 2014;81(1):58-65. doi:10.1007/s12098-013-1135-3.

Aydin M, Deveci U, Hakan N. Neonatal hypoglycemia associated with the antenatal corticosteroids may be secondary to fetal adrenal suppression. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(8):892. doi:10.3109/14767058.2014.936002.

Aydin M, Deveci U, Hakan N. Neonatal hypoglycemia associated with the antenatal corticosteroids may be secondary to fetal adrenal suppression. *J Matern neonatal Med.* 2014;7058(424):1. doi:10.3109/14767058.2014.936002.

Bevilacqua E, Brunelli R, Anceschi MM. Review and meta-analysis: Benefits and risks of multiple courses of antenatal corticosteroids. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(April):244-260. doi:10.3109/14767050903165222.

Borders AEB, Gyamfi-bannerman C. Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol.* 2018;130(2):102-109.

Braun T, Sloboda DM, Tutschek B, et al. Fetal and neonatal outcomes after term and preterm delivery following betamethasone administration. *Int J Gynecol Obstet.* 2015;130(1):64-69. doi:10.1016/j.ijgo.2015.01.013.

Crowther CA, Mckinlay CJD, Middleton P, Harding JE. Europe PMC Funders Group Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2). doi:10.1002/14651858.CD003935.pub3.Repeat.

Dalziel SR, Walker NK, Parag V, et al. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-Year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9474):1856-1862. doi:10.1016/S0140-6736(05)66617-2.

Elimian A, Figueroa R, Spitzer AR, Ogburn PL, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal corticosteroids: Are incomplete courses beneficial? *Obstet Gynecol.* 2003;102(2):352-355. doi:10.1016/S0029-7844(03)00485-X.

Fc B, Di G, Bain E, Middleton P, Ca C. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):1-73.

Greenhill C. Paediatric endocrinology: Defining treatment thresholds for neonatal hypoglycaemia—how low is too low? *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(12):687-687. doi:10.1038/nrendo.2015.188.

Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1311-1320. doi:10.1056/NEJMoa1516783.

Harding JE, Harris DL, Hegarty JE, Alsweiler JM, McKinlay CJ. An emerging evidence base for the management of neonatal hypoglycaemia. *Early Hum Dev.* 2016;104:51-56. doi:10.1016/j.earlhumdev.2016.12.009.

Harding JE, Harris DL, Hegarty JE, Alsweiler JM, Mckinlay CJ. Early Human Development Corrigendum to “ An emerging evidence base for the management of neonatal hypoglycemia .” *Early Hum Dev.* 2017;108:61. doi:10.1016/j.earlhumdev.2017.03.005.

Haviv HR, Said J, Mol BW. The place of antenatal corticosteroids in late preterm and early term births. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018. doi:10.1016/j.siny.2018.10.001.

Hilal N, Aydin M. Incidence of hypoglycemia in newborns at risk and an audit of the 2011 American academy of pediatrics guideline for hypoglycemia. *Pediatr Neonatol*. 2017;1-7. doi:10.1016/j.pedneo.2017.11.009.

Koivisto M, Peltoniemi OM, Saarela T, Tammela O, Jouppila P, Hallman M. Blood glucose level in preterm infants after antenatal exposure to glucocorticoid. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2007;96(5):664-668. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00242.x.

Kuper SG, Baalbaki SH, Parrish MM, Jauk VC, Tita AT, Harper LM. Association between antenatal corticosteroids and neonatal hypoglycemia in indicated early preterm births*. *J Matern Neonatal Med*. 2018;31(23):3095-3101. doi:10.1080/14767058.2017.1364724.

Mazumder P, Dutta S, Kaur J, Narang A. Single versus multiple courses of antenatal betamethasone and neonatal outcome: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2008;45(8):661-667.

McKinlay CJD, Alsweiler JM, Ansell JM, et al. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1507-1518. doi:10.1056/NEJMoa1504909.

Pettit KE, Tran SH, Lee E, Caughey AB. The association of antenatal corticosteroids with neonatal hypoglycemia and hyperbilirubinemia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(7):683-686. doi:10.3109/14767058.2013.832750.

Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(3). doi:10.1002/14651858.CD004454.pub2.Copyright.

Romejko-Wolniewicz E, Oleszczuk L, Zaręba-Szczudlik J, Czajkowski K. Dosage regimen of antenatal steroids prior to preterm delivery and effects on maternal and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(3):237-241. doi:10.3109/14767058.2012.733758.

Rozance PJ, Hay WW. New approaches to management of neonatal hypoglycemia. *Matern Heal Neonatol Perinatol.* 2016;2:3. doi:10.1186/s40748-016-0031-z.

Rozance PJ. Update on neonatal hypoglycemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(1):45-50. doi:10.1097/MED.0000000000000027.

Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, et al. Re-Evaluating “Transitional Neonatal Hypoglycemia”: Mechanism and Implications for Management. *J Pediatr.* 2015. doi:10.1016/j.jpeds.2015.02.045.

Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr.* 2015;167(2):238-245. doi:10.1016/j.jpeds.2015.03.057.

Van Haltren K, Malhotra A. Characteristics of infants admitted with hypoglycemia to a neonatal unit. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(5-6):525-529. doi:10.1515/jpem-2013-0009.