

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Administración preventiva de lactancia materna donada en
recién nacidos con riesgo de hipoglucemia**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Carolina Elena Solé Delgado

DIRIGIDA POR

María Itziar Marsinyach Ros
Manuel Ramón Sánchez Luna

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**ADMINISTRACIÓN PREVENTIVA DE LACTANCIA MATERNA DONADA
EN RECIÉN NACIDOS CON RIESGO DE HIPOGLUCEMIA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADO POR

Carolina Elena Solé Delgado

DIRECTORES

**Dra. María Itziar Marsinyach Ros y Dr. Profesor Manuel Ramón
Sánchez Luna**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Administración preventiva de lactancia materna donada en recién nacidos con riesgo de hipogluemia

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Carolina Elena Solé Delgado

DIRECTORES

Dra. Maria Itziar Marsinyach Ros y Dr. Manuel Ramón Sánchez Luna

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS

FACULTAD DE MEDICINA

**ADMINISTRACIÓN PREVENTIVA DE LACTANCIA MATERNA DONADA EN
RECIÉN NACIDOS CON RIESGO DE HIPOGLUCEMIA**

Doctorando: Carolina Elena Solé Delgado

Directores: Dra. María Itziar Marsinyach Ros y Dr. Profesor Manuel Ramón Sánchez
Luna

AGRADECIMIENTOS

A Itziar, por su tiempo y conocimiento, por dominar el arte de la crítica constructiva y por animarme a lograr un trabajo de calidad. Esta tesis habría sido muy diferente sin su apoyo constante.

A Manuel Sánchez Luna, por sus valiosos consejos, por compartir la idea inicial de este estudio y por liderar una de las mejores unidades neonatales, apostando firmemente por la investigación, la docencia y la formación continuada de calidad.

A las doctoras Caballero y Sánchez Orgaz, y al resto del equipo del Banco de Leche, por la meticulosa preparación de las alícuotas especiales utilizadas exclusivamente en este trabajo.

A Laura Sobrino, jefa de matronas, por facilitar la colaboración interdepartamental que resultó esencial para llevar a cabo esta investigación.

A Ana Victoria González, Isabel Sevilla, Ana Laura Santos, Cristina Iglesias, Sonia Franco, Mercedes Fernández, Elena Contreras y al resto de matronas y profesionales del Servicio de Neonatología del Hospital Gregorio Marañón, por su implicación y esfuerzo, incluso en condiciones de turnos difíciles y falta de tiempo, para colaborar en un proyecto ajeno a sus funciones habituales.

A Lucía Díez, que dedicó parte de su último año de residencia a este trabajo, aunque no pudo ver su finalización.

Muy especialmente, a Raquel López, por su alegría inagotable y por demostrar, una y otra vez, que siempre se puede contar con ella.

A Elvira, quien me inspiró a emprender este camino y continúa inspirándome día a día para ser mejor profesional y persona.

A mis compañeros del Servicio de Neonatología de Alcorcón—Astrid, Mikel, Javier y, actualmente, Amanda—por acogerme con afecto y por formar un verdadero equipo.

A mi tía Elena, la persona más inteligente que he conocido. Siempre supimos que podría haber sido la hija que nunca tuviste.

A mi padre, que, aunque ya no esté, continúa siendo un ejemplo diario de integridad y fortaleza.

A Tisbe, por querernos como una madre.

A mis hermanos, Nicolás, Victoria y Luis Miguel, por ser lo mejor que me ha pasado en la vida.

A mi madre, ejemplo de resiliencia, persistencia y buen hacer, por su cariño incondicional y su generosidad sin límites. Por enseñarme la importancia de la empatía y el valor de no guardar silencio ante las injusticias.

A Guille, por acompañarme en la vida, en los momentos buenos y en los difíciles. La carrera sanitaria es exigente, y más aún cuando se vive desde la barrera: residencia, pandemia, guardias, turnos interminables, trabajos a deshoras... Gracias por estar ahí y acompañarme siempre. Gracias por emprender conmigo el viaje más importante de todos: el de formar una familia.

Y, por último, gracias a Lucía. No existías ni como pensamiento cuando inicié este camino, y ahora dices "mamá". Me has enseñado el valor del tiempo y la importancia de en qué lo empleamos. Eres, sin duda, la alegría de mi vida.

ÍNDICE

RESUMEN.....	16
ABSTRACT	18
INTRODUCCIÓN	20
1. Importancia de la hipoglucemia neonatal.	20
2. Epidemiología	22
3. Fisiología de la regulación glucémica en el recién nacido.	22
4. Definición de hipoglucemia neonatal	23
4.1 Definición de hipoglucemia neonatal: enfoque según las consecuencias a corto plazo, presencia de signos/síntomas, alteraciones endocrinas, metabólicas.	23
4.2 Definición de hipoglucemia neonatal: enfoque según las secuelas a largo plazo.	24
4.3 Definición de hipoglucemia neonatal: enfoque epidemiológico/estadístico.	24
4.4 Consenso.....	25
5. Factores de riesgo de hipoglucemia	25
5.1 Factores de riesgo de hipoglucemia: condiciones asociadas a una disminución de la producción hepática de glucosa.....	25
5.1.1 Prematuridad:	25
5.1.2 Bajo peso:.....	26
5.1.3 Malformación cardíaca congénita:	26
5.1.4 Errores congénitos del metabolismo:.....	26
5.2 Condiciones asociadas a un aumento de las necesidades de glucosa:	26
5.2.1 Peso elevado:.....	26
5.2.2 Asfixia perinatal:.....	26
5.2.3 Hipotermia:.....	26
5.2.4 Sepsis:	26
5.3 Factores de riesgo de hipoglucemia: condiciones asociadas a hiperinsulinismo	27

5.3.1 Estados de hiperglucemia durante el embarazo:	27
5.3.2 Otras patologías neonatales:	27
5.4 Factores de riesgo en la práctica clínica	27
6. Efectos de la hipoglucemia	28
6.1 Efectos de la hipoglucemia: consecuencias a corto plazo	28
6.1.1 Pruebas repetidas de medición glucémica y otras medias invasivas:	28
6.1.2 Efectos en la alimentación:	28
6.1.3 Estrés familiar:.....	29
6.1.4 Aumento del gasto:	29
6.2 Efectos de la hipoglucemia: consecuencias a largo plazo	29
7. Detección de la glucemia	29
7.1 Detección de la glucemia: medición de glucosa-método de referencia	30
7.2 Detección de la glucemia: glucómetro capilar.....	31
7.3 Detección de la glucemia: equipo de análisis de micromuestras.....	31
7.4 Detección de la glucemia: monitorización continua de glucosa.....	32
8. Medidas de prevención	32
8.1 Medidas de prevención: recién nacido sano sin factores de riesgo	32
8.2 Medidas de prevención: alimentación enteral precoz	32
8.3 Medidas de prevención: inicio del control glucémico	33
8.4 Medidas de prevención: duración de los controles glucémicos.....	33
9. Medidas de tratamiento.....	34
9.1 Medidas de tratamiento: nutrición enteral	34
9.2 Medidas de tratamiento: suplemento intravenoso.....	35
9.3 Medidas de tratamiento: bolo de glucosa intravenoso	35
9.4 Medidas de tratamiento: geles de dextrosa.....	36
10. Lactancia materna donada.....	38
10.1 Lactancia materna donada: definición.....	38

10.2 Lactancia materna donada: ¿Cuáles son los beneficios que justifican su uso?	38
10.3 Lactancia materna donada: tratamiento de la hipoglucemia	39
11. Protocolo interno actual de la unidad para la detección, prevención y tratamiento de la hipoglucemia.....	40
PROPUESTA, HIPÓTESIS, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	41
1. Propuesta.....	41
2. Hipótesis	41
3. Justificación	41
4. Objetivos.....	41
4.1 Objetivo Principal	41
4.2 Objetivos Secundarios.....	41
MATERIAL Y MÉTODOS	42
1. Tipo de estudio.....	42
2. Población.....	42
3. Criterios de inclusión.....	42
4. Criterios de exclusión	42
5. Aparataje. Equipo de micromuestras en la unidad	43
6. Definiciones. Por orden alfabético	43
7. Banco de leche. Unidad de nutrición personalizada (UNP)	45
7.1 Banco de leche. Unidad de nutrición personalizada (UNP): certificado de calidad	45
7.2 Banco de leche. Unidad de nutrición personalizada (UNP): objetivos de la UNP	45
7.3 Banco de leche. Unidad de nutrición personalizada (UNP): donantes (selección, exclusión), extracción, conservación, procesamiento, conservación: anexo I.	45
8. Usos actuales de la lactancia materna donada en nuestro centro.	46
8.1 Usos actuales de la lactancia materna donada en nuestro centro: indicaciones.	46
8.2 Usos actuales de la lactancia materna donada en nuestro centro: finalización	46

8.3 LMD en este estudio	46
9. Fases del estudio.....	47
9.1 Fase uno. “COHORTE INGRESOS”.....	47
9.2 Fases del estudio: fase dos. Análisis transversal: “COHORTE TRANSVERSAL”.....	47
9.3 Fases del estudio: fase 3. Análisis de la intervención. “COHORTE RETROSPECTIVA Y COHORTE INTERVENCIÓN”.....	47
9.3.1 Cohorte retrospectiva	47
9.3.2 Cohorte intervención:	48
9.4 Fases del estudio: análisis de los costes	48
10. Intervención.....	49
10.1 Intervención: reclutamiento de los pacientes del grupo de intervención	49
10.2 Intervención: asignación y entrega de la alícuota de LMD	49
10.3 Intervención: administración de la alícuota.....	49
10.4 Intervención: controles posteriores. Actuación en caso de hipoglucemia.....	50
10.5 Intervención: Detención del estudio.....	50
10.6 Algoritmo resumen intervención y reclutamiento. Anexo II.....	50
10.7 Ejemplo de hoja de información. Anexo III.....	50
10.8 Ejemplo de consentimiento informado. Anexo IV	50
11. Datos	50
11.1 Datos: método de recogida	50
11.2 Datos: custodia de los datos.....	50
11.3 Datos: variables. Resumen de las variables. Ver su totalidad en anexo IV.....	51
11.3.1 Datos epidemiológicos:	51
11.3.2 Datos clínicos:	51
12. Estudio estadístico	52
12.1 Estudio estadístico: cálculo del tamaño muestral	52
12.2 Estudio estadístico: análisis de normalidad. Análisis de las variables.	52

12.3 Estudio estadístico: uso de programa estadístico. Significación estadística ...	52
13. Consideraciones ético-legales	53
13.1 Consideraciones ético-legales: seguridad.....	53
13.2 Consideraciones ético-legales: comparación.....	53
13.3 Consideraciones ético-legales: comité de ética	53
13.4 Consideraciones ético-legales: marco legal.....	53
RESULTADOS	54
1. Fase 1, COHORTE INGRESOS:.....	54
1.1 Fase 1, COHORTE INGRESOS: características generales de la muestra:	54
1.2 Fase 1, análisis COHORTE INGRESOS: controles de glucemia previas al ingreso.....	56
1.3 Fase 1, análisis COHORTE INGRESOS: características del ingreso	56
1.4 Fase 1, análisis COHORTE INGRESOS: alimentación y administración de alimentación precoz	57
1.5 Fase 1, análisis COHORTE INGRESOS: factores de riesgo de hipoglucemia.	59
2. Fase 2, análisis COHORTE TRANSVERSAL	60
3. Fase 3, análisis INTERVENCIÓN	61
3.1 Fase 3, análisis INTERVENCIÓN: reclutamiento	61
3.1.1 Cohorte retrospectiva (control):	61
3.1.2 Cohorte intervención:	61
3.2 Fase 3, análisis INTERVENCIÓN: características epidemiológicas de la madre y datos prenatales.....	63
3.3. Fase 3, análisis INTERVENCIÓN: características del parto	65
3.4 Fase 3, análisis INTERVENCIÓN: características básicas de los pacientes: sexo, edad gestacional y antropometría	66
3.5. Fase 3, análisis INTERVENCIÓN: distribución de los factores de riesgo de hipoglucemia entre grupos	67

3.6 Fase 3, análisis INTERVENCIÓN: efecto de la lactancia materna donada en la glucemia	68
3.7 Fase 3, análisis INTERVENCIÓN: otras variables que puedan afectar a la frecuencia de hipoglucemia.....	70
3.8 Fase 3, análisis INTERVENCIÓN: impacto clínico de la intervención	72
3.9. Fase 3, análisis INTERVENCIÓN: análisis por grupos de riesgo	73
3.9.1 Prematuridad:	73
3.9.2 Bajo peso:.....	74
3.9.3 Peso elevado:.....	75
3.9.4 Hijo de madre con diabetes:	76
3.9.5 Dos o más factores de riesgo de hipoglucemia:	77
4.Fase 4, análisis de los COSTES	78
4.1 Fase 4, análisis de los COSTES: costes del ingreso	78
4.2 Fase 4: Análisis de los COSTES: costes de administración de LMD.....	79
4.3 Fase 4, análisis de los COSTES: integral.....	80
DISCUSIÓN.....	81
LIMITACIONES	88
CONCLUSIONES	91
BIBLIOGRAFÍA	92
ABREVIATURAS.....	106
ANEXOS.....	107
ANEXO I:.....	107
ANEXO II: esquema de la secuencia de reclutamiento en la cohorte de intervención.	114
ANEXO III: ejemplo de hoja de información para los padres	115
ANEXO IV: ejemplo de consentimiento informado	118
ANEXO V: variables	120
ANEXO VI: dictamen consentimiento informado	122
ANEXO VII: Índice de tablas	123

ANEXO VIII: Índice de figuras	125
ANEXO IX: PUBLICACIONES RELACIONADAS CON EL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	126

RESUMEN

TÍTULO: administración preventiva de lactancia materna donada en recién nacidos con riesgo de hipoglucemia.

INTRODUCCIÓN: la hipoglucemia neonatal es una condición frecuente con potenciales consecuencias neurológicas adversas. Su manejo convencional incluye la suplementación con fórmula artificial y, en casos más graves, la administración de solución intravenosa de dextrosa, lo que implica la separación madre-hijo, dificultades en el establecimiento de la lactancia materna y un aumento en los costos sanitarios. Entre los principales factores de riesgo asociados a la hipoglucemia neonatal se encuentran la prematuridad, el peso bajo o elevado para la edad gestacional y la condición de hijo de madre diabética. Se estima que hasta un 30% de los neonatos presentan factores de riesgo, de los cuales hasta un 50% desarrollará hipoglucemia.

La lactancia materna donada (LMD) es el suplemento alimenticio recomendado por organismos internacionales para neonatos vulnerables y su empleo se ha implementado ampliamente en unidades neonatales a nivel mundial. Inicialmente reservada para grandes prematuros y pacientes en cuidados intensivos, su uso se ha expandido, siendo considerada por algunos autores como primera opción para neonatos que requieren suplemento e incluso como una estrategia terapéutica para la hipoglucemia neonatal.

La prevención primaria es una estrategia clave para optimizar los recursos sanitarios y mejorar la calidad asistencial. En este contexto, se plantea un estudio prospectivo de intervención que evalúe la administración precoz de una monodosis de 10-15 ml de LMD en neonatos con factores de riesgo de hipoglucemia, con el objetivo de prevenir su aparición y determinar el impacto de esta intervención en la incidencia de ingresos hospitalarios por hipoglucemia neonatal y en la estimación del coste sanitario.

MATERIAL Y MÉTODOS: se diseñó un estudio prospectivo de intervención en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, comparando los resultados con una cohorte retrospectiva. Se incluyeron neonatos con factores de riesgo de hipoglucemia que no precisaron ingreso inmediato y cuyas madres prefirieron la lactancia materna como forma de alimentación. Se excluyeron los alimentados con leche artificial desde el nacimiento o que requirieron hospitalización por otras causas. El estudio se estructuró en tres fases: cohorte de ingreso con análisis retrospectivo de los ingresos por hipoglucemia

en el periodo 2019-2020. Cohorte transversal para la evaluación durante un mes (diciembre 2021) del número de recién nacidos de riesgo y su incidencia de hipoglucemia. Cohorte de intervención: comparación entre un grupo retrospectivo de recién nacidos de riesgo con estrategia convencional de prevención de hipoglucemia y un grupo de intervención en el que se administró LMD de forma preventiva. Las determinaciones de glucosa se realizaron con el equipo Gem4000®. Se realizó un análisis de estimación de costes. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS. El estudio cumplió la normativa ética y de protección de datos vigente, con la aprobación del comité ético en enero de 2023.

RESULTADOS: la administración de LMD de forma precoz redujo la incidencia de hipoglucemia del 39,4% al 22% ($p= 0,013$) y disminuyó la tasa de ingresos hospitalarios. La reducción del riesgo relativo de ingreso por hipoglucemia fue significativa, pasando del 14,7% en el grupo control al 5% en el grupo de intervención. No se observaron diferencias significativas en los valores medios de glucemia ni en la incidencia de hipoglucemia severa entre ambos grupos. Tampoco se detectaron diferencias en cuanto a la tasa de lactancia materna exclusiva durante el ingreso en maternidad. El efecto de la LMD fue más pronunciado en neonatos prematuros y en aquellos con dos o más factores de riesgo. En cuanto al análisis económico, el coste medio estimado de un ingreso por hipoglucemia fue de 1377,2 euros por paciente, mientras que el procesamiento de LMD tuvo un costo estimado de 3,18 euros por alícuota. Se estimó, por tanto, que la administración de LMD con fines preventivos podría haber generado un ahorro de 1307,24 euros por cada paciente que no tuviese que ingresar por hipoglucemia.

CONCLUSIONES: la administración precoz de leche materna donada en neonatos con riesgo de hipoglucemia redujo significativamente la incidencia de hipoglucemia, sin afectar negativamente la tasa de lactancia materna exclusiva durante su estancia en maternidad, en una población de recién nacidos de riesgo de desarrollar hipoglucemia neonatal. Además, esta estrategia se estimó costo-efectiva, contribuyendo a la optimización de recursos sanitarios.

ABSTRACT

TITLE: preventive administration of donor breastfeeding in newborns at risk of hypoglycemia

INTRODUCTION: neonatal hypoglycemia is a frequent condition with potential adverse neurological consequences. Its conventional management includes supplementation with artificial formula and, in more severe cases, administration of intravenous dextrose solution, which implies mother-infant separation, difficulties in establishing breastfeeding, and increased health care costs. Among the main risk factors associated with neonatal hypoglycemia are prematurity, low or high weight for gestational age, and being the child of a diabetic mother. It is estimated that up to 30% of neonates have risk factors, of which up to 50% will develop hypoglycemia.

Human Donor Milk (HDM) is the nutritional supplement recommended by international organizations for vulnerable neonates and its use has been widely implemented in neonatal units worldwide. Initially reserved for large preterm and intensive care patients, its use has expanded, being considered by some authors as the first option for neonates requiring supplementation and even as a therapeutic strategy for neonatal hypoglycemia. Primary prevention is a key strategy to optimize health resources and improve the quality of care. In this context, a prospective intervention study is proposed to evaluate the early administration of a single dose of 10-15 ml of HDM in neonates with risk factors for hypoglycemia, with the aim of preventing its occurrence and determining the impact of this intervention on the incidence of hospital admissions for neonatal hypoglycemia and on the estimated health care cost.

MATERIAL AND METHODS: a prospective intervention study was designed at the Hospital General Universitario Gregorio Marañón, comparing the results with a retrospective cohort. Neonates with risk factors who did not require immediate admission and whose mothers chose to breastfeed were included. Those fed with formula from birth or requiring hospitalization for other causes were excluded.

The study was structured in three phases: admission cohort: retrospective analysis of admissions for hypoglycemia in the period 2019-2020. Cross-sectional cohort: one-month evaluation (December 2021). Intervention cohort: comparison between a retrospective group and an intervention group in which HDM was administered.

Glucose determinations were performed using Gem4000® equipment. A cost analysis was performed, and the safety of the intervention was ensured. Statistical analysis was performed with SPSS software. The study complied with current ethical and data protection regulations, with ethics committee approval in January 2023.

RESULTS: early administration of HDM reduced the incidence of hypoglycemia from 39.4% to 22% ($p=0,013$) and decreased the rate of hospital admissions. The reduction in the relative risk of admission for hypoglycemia was significant, from 14.7% in the control group to 5% in the intervention group. No significant differences were observed in mean blood glucose values or in the incidence of severe hypoglycemia between the two groups, nor were differences detected in the rate of exclusive breastfeeding during maternity admission. The effect of HDM was more pronounced in preterm infants and in those with two or more risk factors. Regarding the economic analysis, the estimated mean cost of an admission for hypoglycemia was €1377.2 per patient, while HDM processing had an estimated cost of €3.18 per aliquot. It was estimated that the administration of HDM for preventive purposes generated savings of 1307.24 euros per patient not admitted.

CONCLUSIONS: Early administration of donated breast milk in neonates at risk of hypoglycemia significantly reduced the incidence of hypoglycemia, without negatively affecting the rate of exclusive breastfeeding during their stay in the maternity ward, in a population of newborns at risk of developing neonatal hypoglycemia. In addition, this strategy was estimated to be cost-effective, contributing to the optimization of health resources.

INTRODUCCIÓN

1. Importancia de la hipoglucemia neonatal.

La primera vez que se describen signos clínicos relacionados con una hipoglucemia neonatal fue en 1937 en un artículo de Hartman and Jaudon¹, aunque la importancia clínica no se puso de relevancia hasta que Cornblath, Odell and Levin reportasen ocho recién nacidos con espasticidad y retraso psicomotor secundarios a una hipoglucemia mantenida².

El recién nacido presenta un volumen cerebral mayor con respecto a su cuerpo y, para su adecuado funcionamiento, depende del nivel arterial de glucosa en plasma; la falta de un aporte adecuado de sustrato metabólico conlleva daño neurológico directo tanto a nivel neuronal como glial, como vieron Anderson et al³. En este estudio se analizaron las muestras histológicas procedentes de las necropsias de seis recién nacidos que habían presentado hipoglucemia prolongada durante la primera semana de vida. En tres de estos casos, la hipoglucemia no se corrigió y en ellos se observó una extensa degeneración de las células nerviosas del sistema nervioso central. Dos de estos tres casos presentaron también afectación de las células gliales. En los otros tres casos, la glucemia se corrigió y solo se encontraron cambios sutiles en el tejido cerebral.

Los estudios de neuroimagen han identificado lesiones cerebrales estructurales asociadas a la hipoglucemia neonatal grave, recurrente o sintomática, incluidas lesiones de la sustancia blanca preferentemente en los lóbulos parietooccipitales, atrofia cortical, cambios en las estructuras de la sustancia gris profunda de los ganglios basales y el tálamo, lesiones periventriculares, hemorragia parenquimatosa y accidentes cerebrovasculares isquémicos⁴⁻¹⁰.

Estudios recientes han asociado también la hipoglucemia neonatal leve (<47 mg/dl) en niños por lo demás sanos con un tamaño reducido de las regiones cerebrales de sustancia gris profunda y un córtex del lóbulo occipital más delgado a la edad de 9-10 años, pero no se encontraron diferencias en cuanto a la microestructura de la sustancia blanca. Los autores concluyeron que las regiones de la sustancia gris profunda pueden ser especialmente vulnerables a los efectos a largo plazo de la hipoglucemia neonatal leve¹¹.

Las manifestaciones clínicas de la lesión cerebral por hipoglucemia incluyen parálisis cerebral, epilepsia, retraso del neurodesarrollo y discapacidad intelectual, microcefalia, discapacidad visual y déficit auditivo. En trastornos hipoglucemiantes como el hiperinsulinismo congénito, la incidencia notificada de lesión cerebral debida a hipoglucemia grave y recurrente alcanza el 50%^{12,13}. Lucas et al.¹⁴ observaron que la hipoglucemia moderada mantenida durante cinco o más días (sin necesidad de que estos fueran consecutivos) se asociaba con peor puntuación en escalas de desarrollo neurológico a los 18 meses, hallazgos similares a los de Duvanel et al.¹⁵

Un solo episodio de hipoglucemia (<45 mg/dl) se asoció con una disminución del rendimiento escolar en lectoescritura y episodios con glucemia (<40 mg/dl) se asociaron con una disminución del rendimiento en el cálculo matemático a la edad de 10 años¹⁶.

En un estudio publicado en 2018, se examinaron los datos de registro de todos los 101.060 recién nacidos sanos y no gemelares en dos condados suecos durante un período de 4,5 años combinando el diagnóstico de hipoglucemia transitoria (definida por glucemia <40 mg/dl) con trastorno neurológico o del neurodesarrollo. La odds ratio (OR) de cualquier resultado adverso neurológico o del neurodesarrollo fue de 1,48 [IC 95%: 1,17 - 1,88] en los recién nacidos hipoglucémicos en comparación con los euglucémicos. Además, aquellos con antecedentes de hipoglucemia neonatal tenían un riesgo casi doble de retraso motor y un riesgo triple de retraso del desarrollo cognitivo¹⁷.

En 2019, Shah et al. realizaron una revisión sistemática que incluía 4.041 lactantes con una edad gestacional >32 semanas. Concluyeron que, aunque con una evidencia escasa, puede que la hipoglucemia neonatal (<47 mg/dl) se asociase con un riesgo de dos a tres veces mayor de deterioro visomotor y disfunción ejecutiva en la primera infancia (2-5 años), y un riesgo dos veces mayor de problemas de alfabetización y aritmética en la infancia posterior (6-11 años)¹⁸.

2. Epidemiología

La hipoglucemia neonatal es una condición frecuente que pueden presentar entre un 5-15% de los recién nacidos sanos, aumentando este porcentaje en aquellos que se consideran de riesgo hasta un 50%¹⁹⁻²². En la gran mayoría de los casos, estos niveles bajos de glucosa solo reflejan un proceso fisiológico de adaptación a la vida extrauterina sin ningún tipo de significación clínica^{22,23}. Sin embargo, pasado cierto umbral, o cuando estos se mantienen en el tiempo, pueden suponer un problema.

La dificultad en establecer las cifras de incidencia estriba en la gran variabilidad que han mostrado los distintos estudios para definir qué es un nivel glucémico patológico para un recién nacido²⁴⁻²⁷, determinar en qué momento deben de hacerse los controles de glucemia, definir qué recién nacidos se consideran de riesgo y cuándo y cómo debe tratarse^{28,29}.

3. Fisiología de la regulación glucémica en el recién nacido.

Durante el embarazo, el feto recibe un aporte continuo de glucosa a través del cordón umbilical³⁰, la cual es regulada mediante la secreción materna de insulina. El feto tiene muy restringida su capacidad de generar su propia glucosa mediante gluconeogénesis y la insulina fetal cumple principalmente un papel como factor de crecimiento³¹. En el momento del parto, se interrumpe el aporte continuo de glucosa a través del cordón umbilical y la glucemia sanguínea puede descender hasta 30 mg/dl durante la primera hora de vida^{23,32}. Este descenso es fisiológico y resulta fundamental para poner en marcha los mecanismos contrarreguladores destinados a aumentar la glucemia del recién nacido en condiciones normales. Estos mecanismos incluyen: el aumento del glucagón y cortisol neonatal, que estimularán la producción hepática de glucosa y el incremento de catecolaminas que, junto con el glucagón, estimulan la glucogenólisis hepática^{21,33}. El inicio de la alimentación enteral supone un aporte externo no sólo de glucosa, sino de compuestos esenciales, como ácidos grasos y aminoácidos, que también colaboran en la gluconeogénesis hepática²¹ al aportar sustratos como glicerol o acetil-coenzima A. La alimentación enteral además induce la producción de péptidos intestinales e incretinas que regulan la producción de insulina³⁴⁻³⁶. Todo esto permite la regulación glucémica hasta estabilizarse en las primeras 18-48 horas de vida^{22,37,38}.

4. Definición de hipoglucemia neonatal

La definición de hipoglucemia en recién nacidos es más compleja que en adultos. En estos últimos, se considera hipoglucemia cuando la glucosa en sangre es lo suficientemente baja como para generar síntomas adrenérgicos o neuroglucopénicos. En adultos, la evaluación y el tratamiento de la hipoglucemia solo se indican si se cumplen los criterios de la tríada de Whipple: (1) presencia de síntomas autonómicos o neuroglucopénicos, (2) niveles bajos de glucosa en sangre y (3) resolución de los síntomas tras la corrección de la glucemia. Para estudios clínicos, una glucosa plasmática <54 mg/dl se considera clínicamente significativa, dado que se encuentra en el rango en el que pueden presentarse síntomas, aunque con variabilidad individual³⁹.

En recién nacidos, esta definición no es aplicable, ya que los signos clínicos de hipoglucemia no son ni específicos ni sensibles, incluso ante niveles extremadamente bajos de glucosa. Además, como se menciona en el *apartado 3 (Fisiología de la regulación glucémica en el recién nacido)*, en las primeras horas y días de vida, ocurre un descenso fisiológico y transitorio de la glucemia, lo que dificulta establecer un umbral numérico universal. El manejo neonatal de la glucosa debe considerar no solo los valores normales, sino también los niveles seguros en relación con los posibles efectos adversos en el neurodesarrollo, un aspecto aún debatido en la literatura científica. Para su definición se han intentado diversos enfoques.

4.1 Definición de hipoglucemia neonatal: enfoque según las consecuencias a corto plazo, presencia de signos/síntomas, alteraciones endocrinas, metabólicas.

Los niveles bajos de glucosa en sangre se consideran no fisiológicos si provocan efectos endocrinos, metabólicos o neurológicos adversos. Sin embargo, los datos sobre la respuesta contrarreguladora en neonatos son limitados⁴⁰. Se ha demostrado una capacidad inmadura de gluconeogénesis y una síntesis de cetonas reducida en neonatos sanos, lo que sugiere una dependencia elevada de la glucosa³⁶. Sin embargo, se ha propuesto que el cerebro neonatal puede utilizar eficientemente tanto glucosa como cetonas, lo que podría subestimar su capacidad de adaptación metabólica⁴¹. Durante la hipoglucemia, el glucógeno de los astrocitos se convierte en lactato para mantener la función neuronal^{42,43}. No obstante, estos parámetros metabólicos no permiten definir con precisión umbrales de hipoglucemia ni predecir daño cerebral. Además, la detección clínica de hipoglucemia es poco fiable, ya que los signos clínicos son inespecíficos y varían entre observadores,

incluso en casos de hipoglucemia severa. La hipoglucemia grave puede manifestarse con síntomas sutiles, como apatía o coma, que pueden confundirse con el sueño profundo^{1,2,44}. Este enfoque además resta importancia a los episodios de hipoglucemia asintomática en los que se ha demostrado que también puede haber daño neurológico^{34,45-48}.

4.2 Definición de hipoglucemia neonatal: enfoque según las secuelas a largo plazo.

La definición basada en el umbral de hipoglucemia asociado a daño neurológico con reflejo a largo plazo es un enfoque cuya principal limitación es la escasa aplicabilidad en la asistencia diaria; faltan estudios que evalúen la evolución neurológica de los pacientes asintomáticos o los controles sanos. Como se refiere en la *sección 1. (Importancia de la hipoglucemia)*, los estudios a largo plazo son escasos y con resultados variables. Además, se utilizan diferentes puntos de corte para definir lo que se considera una glucemia patológica.

4.3 Definición de hipoglucemia neonatal: enfoque epidemiológico/estadístico.

La definición de hipoglucemia neonatal basada en criterios estadísticos presenta limitaciones, ya que los niveles de glucosa en sangre dependen de factores como la alimentación postnatal y la adaptación metabólica del recién nacido. Estudios epidemiológicos sugieren que los valores umbral para definir hipoglucemia deben considerar no solo el nivel de glucosa, sino también la duración del episodio y su impacto en el desarrollo neurológico^{14,17,36}.

Diferentes investigaciones han reportado distintos rangos de glucosa en neonatos sanos a término, con valores de referencia que varían según la población estudiada. Se ha observado un descenso fisiológico transitorio en las primeras horas de vida, seguido de una estabilización y posterior incremento^{32,49}. Algunos estudios establecen umbrales operativos de intervención, mientras que otros indican que episodios breves de glucosa <36 mg/dl pueden ser normales. Sin embargo, valores <23-27 mg/dl se consideran inusuales y potencialmente peligrosos²¹. La interpretación de la hipoglucemia neonatal debe basarse en un enfoque integral que contemple la duración, la alimentación y el estado clínico del neonato, más allá de una definición puramente numérica.

4.4 Consenso

En el año 2000, Cornblath et al., propusieron un rango “operacional” de hipoglucemia²⁰ que varía según el tipo de paciente, la presencia de síntomas y la tendencia de la glucemia, estableciendo que los valores por debajo de 25 mg/dl siempre deben considerarse patológicos y precisan medidas urgentes para su corrección. Aquellos valores entre 25-36 mg/dl en pacientes sin síntomas precisan medidas no invasivas y nuevo control (alimentación enteral) y solo en caso de que esos niveles no alcancen un nivel de seguridad suficiente (que establecen en 47 mg/dl), es cuando precisan intervención invasiva (ej. sueroterapia intravenosa e ingreso). En estudios más recientes se ha objetivado que valores repetidos por debajo 47 mg/dl se han asociado a mayor prevalencia de retraso psicomotor a los 18 meses de edad corregida en pretérminos tardíos¹⁴. En la actualidad, la definición más empleada utiliza como punto de corte de glucemia patológico es un valor <47 mg/dl⁵⁰.

5. Factores de riesgo de hipoglucemia

El mantenimiento de la homeostasis glucémica depende de la producción hepática de glucosa y de su requerimiento y consumo periféricos. Clásicamente se han definido las necesidades basales habituales de glucosa de un recién nacido a término sano entre 4-6 mg/kg/min⁵¹, siendo capaz de mantener estos requerimientos gracias a la gluconeogénesis hepática y al inicio de la alimentación enteral. Históricamente se han empleado diferentes sistemas para clasificar las diversas causas de hipoglucemia. En general se pueden clasificar en tres grandes grupos⁵²: condiciones asociadas a una disminución de la producción hepática de glucosa, condiciones asociadas a un aumento de las necesidades y condiciones asociadas a hiperinsulinismo.

5.1 Factores de riesgo de hipoglucemia: condiciones asociadas a una disminución de la producción hepática de glucosa.

Es la causa más frecuente de hipoglucemia neonatal⁵². En este grupo se incluyen situaciones en las que existe una falta de suministro glucémico y en las que hay un fallo de producción.

5.1.1 Prematuridad: se ha observado que no sólo tienen más incidencia de hipoglucemia seguramente debido a una deficiente función gluconeogénica, sino que además producen menos cuerpos cetónicos y que estos no aumentan de igual forma ante la hipoglucemia que en los recién nacidos a término⁴⁰.

5.1.2 Bajo peso: debido a que los depósitos de glucógeno estarían disminuidos. Duvanel et al.¹⁵ analizaron una cohorte de 85 recién nacidos prematuros (menores 34 semanas) y pequeños para la edad gestacional (definido como un percentil por debajo del p10). Registraron que el 72,9% presentó al menos un valor de glucemia patológico (<47 mg/dl).

5.1.3 Malformación cardíaca congénita: se ha visto una asociación frecuente entre hipoglucemia y fallo cardíaco. Se cree que debido a una disminución del flujo sanguíneo hepático⁵³⁻⁵⁵.

5.1.4 Errores congénitos del metabolismo: existen numerosos fallos metabólicos que conllevan una incapacidad para producir y mantener de forma adecuada el nivel de glucemia. Entre los más frecuentes podríamos mencionar el déficit de glucosa 6- fosfato o la galactosemia⁵².

5.2 Condiciones asociadas a un aumento de las necesidades de glucosa:

5.2.1 Peso elevado: los recién nacidos con peso elevado, aunque su relación con la hipoglucemia no es tan clara, se han publicado algunos estudios en los que describen una incidencia más alta de hipoglucemia en este tipo de pacientes^{24,56}.

5.2.2 Asfixia perinatal: los requerimientos energéticos aumentan en casos de hipoxia-isquemia fetal. La hipoglucemia, además, aumenta el daño por hipoxia y viceversa⁵⁷. Otra razón por lo que se puede producir hipoglucemia en casos de asfixia, es que se relaciona con un hiperinsulinismo transitorio por un mecanismo no del todo establecido^{58,59}.

5.2.3 Hipotermia: para mantener la temperatura corporal se necesita aumentar el gasto metabólico, a expensas de sustratos energéticos como glucosa y ácidos grasos. Por eso, situaciones de hipoglucemia pueden manifestarse como hipotermia, y hay casos de hipotermia que se asocian con hipoglucemia severa y mantenida⁶⁰.

5.2.4 Sepsis: se relaciona frecuentemente con la hipoglucemia. Aunque pueden influir varios factores, se cree que el factor principal es el aumento de las necesidades glucémicas debido al aumento metabólico basal junto con una disfunción gluconeogénica en casos de sepsis severa⁶¹⁻⁶³.

5.3 Factores de riesgo de hipoglucemia: condiciones asociadas a hiperinsulinismo

5.3.1 Estados de hiperglucemia durante el embarazo; tratados o no con insulina, desencadenados por el embarazo o que existieran previamente. Ya desde 1970 se publicaron varios artículos^{64,65} que hacen referencia a los hallazgos citológicos de los páncreas de recién nacidos hijos de madres diabéticas. En estos recién nacidos se observó una hiperplasia en las células beta del páncreas encargadas de la producción de insulina. Esto hizo sospechar que la causa de la hipoglucemia en estos pacientes se debía a un hiperinsulinismo inducido por una exposición prolongada a niveles altos de glucosa en la madre. Estos hallazgos patológicos se confirmaron de forma clínica en estudios posteriores en los que se miden los niveles de insulina directamente en los recién nacidos⁶⁶ y los niveles de péptido C (marcador indirecto de la producción endógena de insulina) en el cordón umbilical⁶⁷.

5.3.2 Otras patologías neonatales: como hiperinsulinismos genéticos, enfermedad Beckwith-Wiedemann, insuficiencia adrenal, etc.⁵²

5.4 Factores de riesgo en la práctica clínica

Existen diversas condiciones clínicas que pueden incrementar el riesgo de hipoglucemia neonatal y que, debido a su gravedad, requieren hospitalización por otras causas, como malformaciones congénitas, asfixia perinatal, cardiopatías y sepsis. En estos casos, el control de la glucemia forma parte del conjunto de evaluaciones clínicas realizadas durante la hospitalización. Sin embargo, dado el amplio espectro de factores de riesgo, es fundamental identificar a los recién nacidos que requieren medidas específicas de control y prevención exclusivamente por riesgo de hipoglucemia, sin otras indicaciones de ingreso hospitalario. El grupo de población en este estudio está formado por recién nacidos aparentemente sanos, que no presentan patologías que justifiquen la hospitalización inmediata, pero que tienen un riesgo elevado de desarrollar hipoglucemia. Este grupo incluye a los prematuros tardíos, los recién nacidos con bajo peso o peso elevado para la edad gestacional, así como a los hijos de madres con diabetes. En adelante, el término "pacientes con riesgo de hipoglucemia" se utilizará exclusivamente para referirse a esta población específica.

6. Efectos de la hipoglucemia

Se han descrito numerosos síntomas asociados a la hipoglucemia, ninguno de ellos específico. Estos síntomas pueden presentarse con diferentes niveles de glucemia e incluso no llegar a presentarse nunca a pesar de presentar una hipoglucemia severa y mantenida⁵².

Entre los signos y síntomas que se atribuyen a la hipoglucemia se incluyen: irritabilidad, temblor, hipotonía, hipotermia, apnea, letargia, convulsiones y coma. Todos ellos se pueden presentar en otras entidades clínicas como sepsis, distrés respiratorio, hipotermia, hemorragia cerebral⁶⁸, etc.

6.1 Efectos de la hipoglucemia: consecuencias a corto plazo

6.1.1 Pruebas repetidas de medición glucémica y otras medias invasivas: los recién nacidos en los que se ha detectado hipoglucemia, deberán someterse a un mayor número de mediciones glucémicas para comprobar su normalización o controlar su evolución, en comparación con aquellos que no presentan hipoglucemia. Esta medición implica la realización de una técnica invasiva, dolorosa y que puede asociar ansiedad familiar. En casos más severos o mantenidos, el paciente deberá ingresar con administración intravenosa de dextrosa. Para ello, habitualmente solo será necesario canalizar una vía venosa periférica. Sin embargo, algunos pacientes que requieren mayores concentraciones de dextrosa precisarán una vía central, siendo de elección en este grupo de pacientes una vía central de inserción periférica (PIC). El riesgo de complicaciones asociadas a un PIC, entre las que se incluyen flebitis, bacteriemia asociada a catéter, trombosis y problemas mecánicos (oclusión, extravasación, migración o rotura en catéteres centrales), puede ser de entre 1,1 y 19,3 por 1000 días de catéter^{69,70}, un riesgo mucho menor, aunque no inexistente, con un acceso vascular venoso periférico⁷¹.

6.1.2 Efectos en la alimentación: una de las medidas más frecuentes para corregir o prevenir la hipoglucemia es el refuerzo de la alimentación enteral y, en los casos en los que el pecho materno no es suficiente o no es efectivo, se realiza mediante el uso de fórmula artificial. Es una de las medidas utilizadas más frecuentes para corregir la hipoglucemia⁵⁰, especialmente si el recién nacido es pretérmino o hijo de madre diabética. Esta suplementación añadida a la posibilidad de separación madre-

hijo por ingreso hospitalario dificultan el adecuado establecimiento de la lactancia materna ⁷²⁻⁷⁵.

6.1.3 Estrés familiar: los ingresos por hipoglucemia suelen realizarse de forma precoz, durante las primeras 24 horas. En este periodo, la madre suele seguir hospitalizada tras el parto. Por diferentes circunstancias, puede no estar presente en todo momento con su recién nacido, quien se encontrará hospitalizado en una unidad de Cuidados Neonatales. En una revisión sistemática se observó que, entre los padres con hijos ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, un 46% sufrieron ansiedad y un 28% depresión⁷⁶.

6.1.4 Aumento del gasto: el ingreso hospitalario implica una serie de gastos directos que incluyen: gastos materiales como soluciones de dextrosa, sistemas de canalización venosa, sistemas de monitorización, tiempo de personal entrenado. Además, en función de la gravedad y evolución pueden existir gastos asociados a las complicaciones por hipoglucemia.

6.2 Efectos de la hipoglucemia: consecuencias a largo plazo

La hipoglucemia, sobre todo si es severa y mantenida, puede resultar en daño neuronal directo^{3,10} y en alteraciones neurológicas a largo plazo^{14,46,77} (ver apartado 1. *Importancia de la hipoglucemia*).

7. Detección de la glucemia

Obtener una medida precisa y rápida de glucemia es fundamental para una adecuada toma de decisiones en la práctica clínica. El nivel de glucosa variará dependiendo de si es un valor arterial, venoso o capilar. El valor arterial de glucosa es entre un 10-15% más elevado que el venoso⁷⁸, y la cifra en sangre capilar suele ser intermedio. En general, dada la falta de acceso de muestras arteriales, la mayoría de los estudios científicos publicados y los objetivos definidos de detección y tratamiento, se centran en la medición de sangre capilar o, en su defecto, venosa.

Se debe tener en cuenta, además, que el hematocrito, normalmente elevado en la etapa neonatal, influye en la medición de glucosa en las muestras de sangre completa: la anemia se asocia con un valor aumentado de la glucosa en sangre y la policitemia se asocia a

valores falsamente bajos⁷⁹.

Existe una amplia variedad de métodos para medir la glucosa en sangre. El método ideal sería aquel que, sin perder precisión, sea además rápido, facilitando una adecuada y pronta intervención, si esta fuera necesaria. Otros factores que condicionan la idoneidad del método de diagnóstico son: que el volumen de sangre necesario sea el mínimo imprescindible (dado el escaso peso de los pacientes neonatales) y que el método de obtención sea lo menos cruento posible.

7.1 Detección de la glucemia: medición de glucosa-método de referencia

El método de referencia para medir la glucosa en suero es mediante la reacción enzimática de la hexoquinasa. Este método consiste en dos reacciones seguidas: la primera es catalizada por la enzima hexoquinasa que fosforila la glucosa formándose glucosa 6-fosfato que, en una reacción posterior, se transforma en 6-fosfogluconato y NADPH (Nicotinamida-Adenina dinucleótido fosfato) (figura 1).

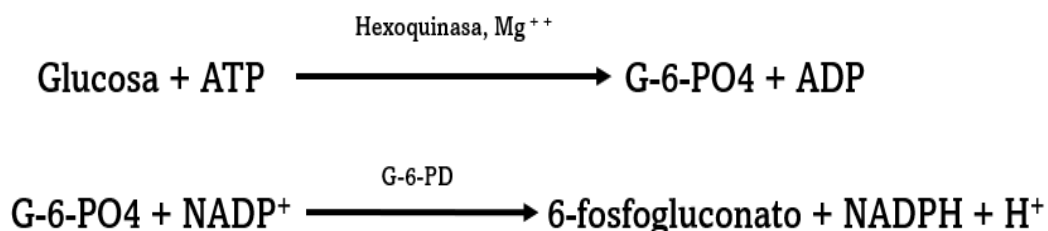


Figura 1. Esquema de la reacción enzimática de la hexoquinasa.

El NADPH tiene una absorbancia óptima por espectrofotometría a 340 nm. El incremento de la absorbancia en esta longitud de onda es directamente proporcional a la concentración de NADPH y, por tanto, de la glucosa medida por métodos de detección de espectrofotometría. Aunque se considera que es el método de referencia por su precisión, se debe de realizar en un laboratorio, lo que dificulta que se obtengan resultados de forma rápida. Además, el tiempo que se tarda en procesar la muestra influye en el resultado final debido a la glicolisis de las células hemáticas que reduce el nivel de glucosa plasmática^{80,81}. Aun así, en caso de duda siempre será el método elegido para confirmar los niveles de glucosa en plasma.

7.2 Detección de la glucemia: glucómetro capilar

Los glucómetros capilares emplean dos tipos de técnicas de medición: mediante reflectancia fotométrica o mediante un proceso electroquímico. Las dos utilizan una enzima (glucosa oxidasa o hexoquinasa) que cataliza la reacción glucémica en la tira reactiva. En el método fotométrico, el glucómetro analiza la cantidad de color que es reflejada desde la tira reactiva y lo transforma en un valor glucémico. Cuanto más oscura, mayor el contenido de glucosa. En el método electroquímico, el glucómetro genera una corriente eléctrica que atraviesa la tira reactiva. El sensor detecta y cuantifica la carga eléctrica generada por la reacción enzimática y lo traduce en un valor glucémico⁸².

El uso de los glucómetros está muy extendido debido a su facilidad y su rapidez, sin embargo, fueron diseñados para manejo de los pacientes diabéticos en edad adulta. La Asociación Americana de Diabetes establece que los glucómetros deben de tener como máximo un error de un 10% con respecto al método de referencia para considerarse válidos para su uso⁸³. Valores extremos de hipoglucemia o hiperglucemia pueden dar rango de error⁸⁴. Esto es especialmente importante en pacientes neonatales, en los que los rangos glucémicos de normalidad, y por tanto de hipoglucemia, son muchos más bajos que los utilizados en adultos. Ho et al.⁸⁵ analizaron cinco glucómetros disponibles en ese momento en el mercado, concluyendo que ninguno cumplió con los criterios de calidad establecidos para pacientes neonatales.

7.3 Detección de la glucemia: equipo de análisis de micromuestras.

Otra opción son los equipos de análisis de gases sanguíneos con módulo para glucemia. Estos módulos usan una membrana multicapa con poros que limitan que los eritrocitos pasen a una capa interna en la que se encuentra la glucosa oxidasa, la cual catalizará una reacción enzimática similar a la explicada previamente. Esta reacción enzimática genera una corriente eléctrica que el analizador convierte en un valor de glucosa. Esto permite que los valores obtenidos sean muy similares a los obtenidos al analizar plasma en el laboratorio, eliminando la interferencia del hematocrito.

Se describen varios estudios en los que se ha observado que estos sistemas son precisos, fiables, rápidos y costo eficientes en pacientes neonatales⁸⁶⁻⁸⁸. Por ello, son el método de elección en muchas unidades neonatales.

7.4 Detección de la glucemia: monitorización continua de glucosa

Este método consiste en la inserción de un sensor en el espacio subcutáneo que se conecta con un receptor remoto al que se transfiere la información del estado glucémico cada cinco minutos; aporta muchas más mediciones que los métodos de detección de glucemia puntual.

Aunque, a priori, pueda parecer una opción interesante, en la práctica clínica se ha visto que presentan varios aspectos negativos. En primer lugar, tienden a sobrestimar el valor glucémico y presentan más lecturas erróneas en los rangos más bajo de glucemia. A esto se añade que la detección de los cambios séricos de glucosa no es inmediata, habiéndose observado que puede llegar a tardar hasta treinta minutos⁸⁹. Por último, precisan calibración cada doce horas mediante muestras séricas extraídas del paciente⁹⁰. De momento no hay evidencia suficiente que apoye el uso rutinario de estos dispositivos en los recién nacidos con riesgo de hipoglucemia⁹¹.

8. Medidas de prevención

El objetivo principal será evitar que se llegue a producir una situación adversa. Para ello se debe identificar a los pacientes de riesgo, determinar qué tipo de medidas preventivas se deben indicar, cuándo aplicarlas y hasta qué momento mantenerlas.

8.1 Medidas de prevención: recién nacido sano sin factores de riesgo

Existe evidencia científica que apoya la capacidad de un recién nacido sano sin factores de riesgo de regular la glucemia independientemente del tipo de alimentación, del intervalo de las tomas y del inicio de la misma⁹²⁻⁹⁴. De forma general, se establece que en este tipo de pacientes no se deben realizar controles sistemáticos de glucemia ni iniciar medidas preventivas para su control siempre que estén asintomáticos.

8.2 Medidas de prevención: alimentación enteral precoz

Una de las medidas con mayor efectividad es el inicio de la nutrición enteral de forma precoz, en las primeras dos horas de vida⁹⁵. Se ha observado un mejor control glucémico en hijos de madres diabéticas⁹⁵⁻⁹⁷ si se comienza con lactancia materna inmediatamente tras el parto (en la primera media hora u hora de vida). En otro tipo de pacientes de riesgo, no hay suficiente evidencia que relacione el tiempo de inicio de la alimentación con el nivel glucémico posterior; la sencillez de esta estrategia, su seguridad y beneficios conlleva que se utilice en todos los perfiles de pacientes con riesgo de hipoglucemia.

8.3 Medidas de prevención: inicio del control glucémico

La glucemia disminuye, de forma fisiológica, a partir de la primera hora de vida⁹⁸ que es además cuando debería iniciarse la nutrición enteral. En general, casi todos los autores están de acuerdo en que realizar un control antes de una toma enteral adecuada puede llevarnos a optar por medidas de tratamiento no necesarias⁹⁹ y, por tanto, el primer control debería realizarse justo antes de la segunda toma^{74,95,100,101}. Aunque, de nuevo, no existe consenso único e internacional.

8.4 Medidas de prevención: duración de los controles glucémicos

La transición fisiológica del metabolismo de los hidratos de carbono suele regularse entre las primeras 18-48 horas. Se han descrito diversas pautas de vigilancia y control según el tipo de paciente o de factor de riesgo. Holtrop et al.²⁴ sugieren que el control finalice en las primeras 12 horas en caso de recién nacidos de peso elevado o hijos de madres diabéticas y que se alargue hasta 48 horas en recién nacidos con bajo peso. Otros estudios proponen mantener el control durante las primeras 24 horas en caso de hijos de madres diabéticas^{97,102}.

Otros autores¹⁰³, en sus estudios, no observaron diferencias en cuanto al momento de presentar hipoglucemia ni a la duración de la misma según los distintos grupos de riesgo; por tanto, no parece justificado, a priori, utilizar distintas pautas de actuación en función del perfil de riesgo del paciente.

9. Medidas de tratamiento

La elección del tratamiento depende de las características del recién nacido y del valor de glucosa en sangre. El manejo inicial principal es reforzar la alimentación enteral.

Existen dos excepciones para esta medida: los casos en los que el paciente mostrara síntomas de hipoglucemia y aquellos en los que el nivel de glucemia estuviera por debajo de un límite de elevado riesgo ($< 25\text{mg/dl}$). La hipoglucemia asintomática no tiene una correlación clara con consecuencias a corto y largo plazo, sin embargo, la hipoglucemia sintomática sí se ha relacionado con daño neurológico y muerte^{2,10,68}. En cuanto al nivel de glucemia, se considera que una glucemia inferior a 25 mg/dl (por debajo del percentil 10, según la Academia Americana de Pediatría^{68,98,104}), es patológica y requiere una actuación inmediata.

9.1 Medidas de tratamiento: nutrición enteral

Si el paciente está asintomático y con un nivel de glucemia $>25\text{mg/dl}$ el abordaje recomendado es intentar corregir la hipoglucemia de la forma menos invasiva: mediante toma enteral. Esta medida, se extrapola de pacientes diabéticos en los que se ha visto que es seguro emplear este abordaje como primera línea de tratamiento¹⁰⁵.

Existen dos opciones para realizar esta toma enteral, lactancia materna o fórmula artificial. Aunque algún estudio ha relacionado la fórmula artificial con un mayor nivel de glucemia posterior¹⁰⁶ comparado con tomas de lactancia materna, esta recomendación no es determinante¹⁰⁷. La fórmula artificial, aunque segura y barata, y ampliamente utilizada^{50,108}, puede presentar otras desventajas con respecto a la lactancia materna, tales como aumento de la incidencia de alergias o intolerancias y alteraciones del microbioma intestinal¹⁰⁹. La primera opción, siempre que no vaya en contra del deseo expreso de los padres, será intentar una toma eficaz de lactancia materna.

A veces, sin embargo, sobre todo en las primeras horas de vida del recién nacido, existe dificultad en disponer lactancia materna, ya sea por poca producción, poca transferencia, dificultad en la técnica o indisposición de la madre. Por ello, en muchas ocasiones se administra refuerzo con fórmula artificial, que siempre está disponible y que nos permite cuantificar la toma de forma más precisa⁵⁰.

No existe un consenso sobre la cantidad óptima de alimentación que hay que administrar. En la lactancia materna, debemos de confiar en que sea el propio recién nacido, junto con la producción de la madre, los que determinen la cantidad que se va a ingerir en esa toma. Cuando se realizan tomas suplementadas (ya sea de fórmula adaptada o de lactancia

materna extraída), se ofrecen cantidades que, de forma empírica, se consideran adecuadas sin que haya una gran evidencia que soporte dichas medidas, generalmente entre 10-20 ml por toma en las primeras 24-48 horas de vida¹¹⁰.

9.2 Medidas de tratamiento: suplemento intravenoso

En caso de no corregir la glucemia mediante tomas enterales, o en las dos excepciones mencionadas previamente (paciente sintomático o glucemia < 25 mg/dl), la práctica habitual es indicar ingreso en unidad neonatal para iniciar tratamiento con sueroterapia intravenosa.

Los aportes de glucosa iniciales dependerán de las características del paciente, empezando con los aportes basales establecidos entre 4-6 mg/kg/min^{51,111} y ajustando según los controles de glucemia.

9.3 Medidas de tratamiento: bolo de glucosa intravenoso

Se puede administrar un bolo intravenoso rápido de glucosa a 200 mg/kg cuyo objetivo es elevar la glucemia a valores seguros (que no óptimos) de la forma más rápida posible. En dos estudios se observaron que de esta forma se podía corregir la hipoglucemia en escasos minutos en todos los recién nacidos incluidos, mientras que el tratamiento sólo con sueroterapia puede tardar hasta 30 minutos^{112,113}. Sin embargo, esta medida tiene dos problemas fundamentales:

- El primero es que esta cantidad de glucosa excede la capacidad de producción endógena de glucosa de un recién nacido, lo que puede llevar a disminuir la gluconeogénesis y glucogenólisis hepáticas, así como a una respuesta insulínica de rebote¹¹⁴.
- El segundo es que existe el riesgo de producir hiperglucemia, que a su vez conlleva diuresis osmótica, deshidratación y, en estudios recientes, un aumento de la mortalidad^{115,116}.

Por ello, esta medida se reserva en casos de hipoglucemia severa (<25 mg/dl) o sintomática.

9.4 Medidas de tratamiento: geles de dextrosa

El uso de geles de dextrosa oral, para la prevención y tratamiento de la hipoglucemia, se propuso hace 30 años¹¹⁷, pero la falta de evidencia científica de calidad que demostrara su beneficio y seguridad hizo que la medida cayera en desuso hasta hace unos años. Se trata de aplicar preparados con textura gel de dextrosa concentrada al 40% directamente en la mucosa yugal. La administración yugal permite que la glucosa sea absorbida de forma rápida a través de las venas linguales, sin necesidad de ser procesada a través del aparato digestivo y la circulación portal¹¹⁸. Esta propuesta se extrapola de los consensos de tratamiento de la hipoglucemia en el paciente diabético pediátrico¹⁰⁵.

Es un tratamiento de bajo coste⁸⁶, que no requiere la separación del recién nacido de su madre para poder administrarlo y que no parece interferir con el establecimiento de la lactancia materna, aunque no existe una evidencia consistente a este respecto^{119,120}.

En 2016 se publicó una revisión de la Cochrane¹²⁰ analizando el uso del gel de dextrosa oral comparado con placebo para el tratamiento de la hipoglucemia en los recién nacidos. Incluyeron dos estudios que englobaban un total de 312 pacientes^{121,122}. No se encontraron diferencias en cuanto a la discapacidad neurosensorial a los 2 años (riesgo relativo (RR) 6,27 con intervalo de confianza al 95% (IC95) de 0,77 a 51,03. Nivel de evidencia: muy bajo). Tampoco hubo diferencias en cuanto a la necesidad de tratamiento intravenoso (RR 0,75. IC95 0,46 a 1,32. Nivel de evidencia: muy bajo). Los recién nacidos tratados con dextrosa tenían menos probabilidad de ser separados de sus madres para el tratamiento de la hipoglucemia (RR 0,54. IC95% 0,31-0,93. Nivel de evidencia: moderado) y más probabilidades de ser alimentados con lactancia materna exclusiva al alta (RR 1,10. IC95 1,01-1,18). Nivel de evidencia: moderado). En uno de los ensayos no se reportaron efectos adversos; el otro no lo especifica.

También se ha estudiado su uso como medida de prevención. En el año 2021 se publicó una revisión sistemática de la Cochrane¹²³ que incluyó dos estudios en los que se compara gel de dextrosa oral versus placebo en un total de 2548 recién nacidos con riesgo de hipoglucemia. Se consideran que estos dos estudios tienen un riesgo bajo de sesgo y que el grado de evidencia de los resultados fue moderada^{118,124}. El metaanálisis mostró que el gel podría reducir la incidencia de recibir tratamiento precoz para la hipoglucemia (riesgo relativo (RR) 0,87 con un intervalo de confianza (IC) 0,79 a 0,95) aunque no tuvo efecto en cuanto a la necesidad de recibir tratamiento intravenoso (RR 1,01. IC95% 0,68 a 1,49. Nivel de evidencia: moderado). Tampoco tuvo efecto en cuanto al riesgo de separación madre-hijo (RR 1,12. IC95% 0,81 a 1,55. Nivel de evidencia: bajo). En otro

estudio realizado en Nueva Zelanda se analiza el perfil de microbiota intestinal de recién nacidos que reciben gel de dextrosa comparando con recién nacidos que reciben placebo y con otros que no reciben nada (sólo la alimentación de elección). No se observaron diferencias en cuanto a la diversidad de la microbiota intestinal a corto y medio plazo¹²⁵. En general parece una opción segura en el periodo neonatal como tratamiento de la hipoglucemia e incluso como medida de prevención, aunque con un efecto más moderado. Aun así, se trata de un producto hiperosmolar y que carece de otros componentes como proteínas y grasas que cumplen un papel importante a la hora de estabilizar el nivel glucémico a largo plazo^{23,34,36}.

10. Lactancia materna donada

10.1 Lactancia materna donada: definición

Es un tipo de suplemento alimentario que procede de mujeres lactantes sanas que donan el exceso de producción de lactancia materna a un banco que se encarga de recoger, analizar, pasteurizar y almacenar esta leche.

La lactancia materna donada (LMD) es el suplemento nutricional de elección según las principales autoridades sanitarias, como la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹²⁶, United Nations of Children's Fund (UNICEF) y Academy of Breastfeeding Medicine^{127,128}, para cualquier recién nacido si no hay disponibilidad de leche de su propia madre.

10.2 Lactancia materna donada: ¿Cuáles son los beneficios que justifican su uso?

En niños nacidos pretérmino, se ha aceptado su superioridad de uso con respecto a fórmula, especialmente para prevenir la aparición de enterocolitis necrotizante^{110,129}.

Se ha visto que la LMD mantiene componentes antimicrobianos y que puede mejorar el microbioma intestinal en comparación con la fórmula artificial^{130,131}.

En un estudio de 2020, se observó que tanto la lactancia materna cruda como la que pasa por un proceso de pasteurización, como sería el caso de la lactancia materna donada, presentan exosomas capaces de disminuir el daño inflamatorio intestinal asociado a daño hipóxico¹³². Esto justificaría su uso preferencial en caso de asfixia perinatal y de cualquier otra situación que lleve compromiso hemodinámico importante. También se ha establecido como mejor opción de suplementación en pacientes con enfermedad cardíaca congénita, asociando menor tasa de enterocolitis necrotizante (NEC) en estos pacientes con una mejora de la ganancia ponderal con respecto a la fórmula artificial^{133,134}.

Se ha descrito que el uso preferencial de LMD aumenta la tasa de lactancia materna al alta hospitalaria¹³⁵ y que muchas mujeres se encuentran más cómodas con este tipo de suplementación hasta que la producción propia se haya establecido^{136,137}.

La evidencia que justifica su administración en pacientes a término o prematuros tardíos no es tan contundente, en parte debido a que es un recurso limitado y se ha priorizado su administración en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Con la expansión de los bancos de leches y el mayor número de donantes existen unidades en las que se oferta LMD como el suplemento de elección en cualquier recién nacido^{136,138,139}.

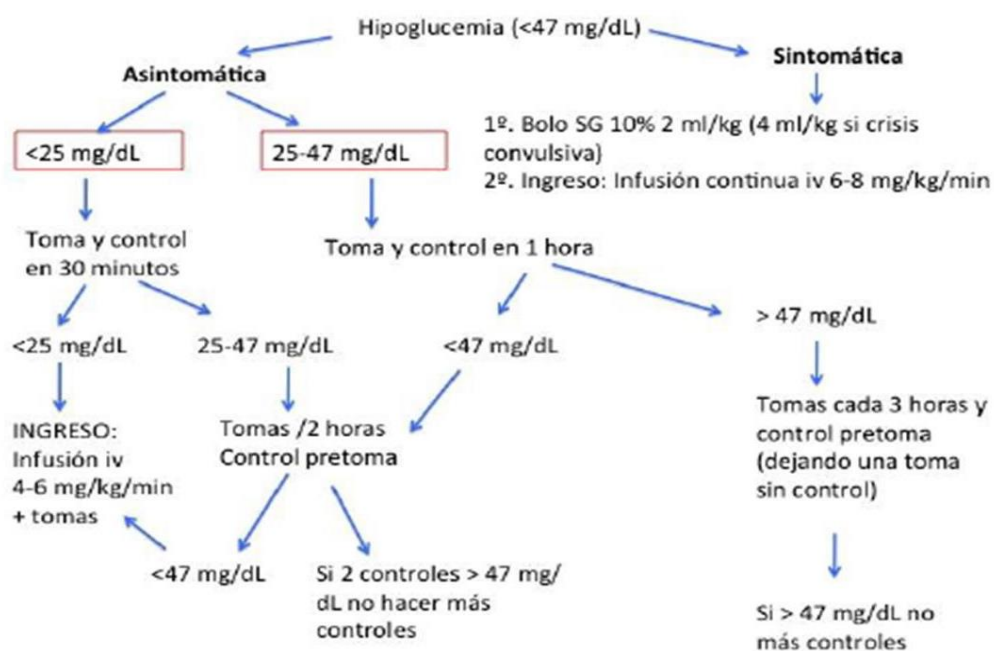
Por otro lado, y a pesar de todo esto, su utilización varía mucho geográficamente, entre otras cosas por falta de conocimiento de los profesionales sanitarios¹⁴⁰⁻¹⁴⁴, y rechazo por parte de las propias familias por falta de información, de acceso, de financiación por parte de las aseguradoras o incluso de la etnia (con mayor rechazo por parte de padres de etnia distinta a la caucásica)¹⁴⁵⁻¹⁴⁷.

10.3 Lactancia materna donada: tratamiento de la hipoglucemia

A pesar de los beneficios establecidos, no hay muchos estudios que exploren esta alternativa para el tratamiento de la hipoglucemia neonatal. Sin embargo, los autores que sí han evaluado este enfoque han encontrado resultados prometedores. Un estudio observó que la glucemia aumentaba en mayor medida en recién nacidos en los que se administraba LMD junto con un gel de dextrosa frente a una toma al pecho más gel de dextrosa¹⁰⁶. Otro estudio relaciona la administración de LMD en pacientes con hipoglucemia con mayor tasa de lactancia materna al alta¹⁴⁸.

11. Protocolo interno actual de la unidad para la detección, prevención y tratamiento de la hipoglucemia.

En nuestro centro, en pacientes de riesgo, se indica la administración de una toma precoz (que puede ser de lactancia materna o fórmula adaptada según preferencia parental y/o disponibilidad) y control de glucemia previo a la siguiente toma. Si presenta dos controles previos a la toma por encima de 47 mg/dl, se considera que el paciente no precisa vigilancia específica posterior (siempre que no haya síntomas de hipoglucemia ni dudas sobre la efectividad de la alimentación). En caso de que algún valor resulte patológico, se indica realizar una toma de alimentación (pecho o con fórmula artificial) y realizar un nuevo control posterior. Si vuelve a ser patológico o el paciente presenta síntomas, se indica ingreso en la unidad e inicio de aporte intravenoso de glucosa. En caso de glucemia menor a 25 mg/dl o sintomática, se iniciará la sueroterapia mediante un bolo de glucosa a 200 mg/kg (en forma de suero glucosado 10% a 2 ml/kg) y aporte intravenoso posterior inicial de 4-6 mg/kg/min. A continuación, se adjunta el protocolo de actuación del centro (figura 2):



****SI > 3 CONTROLES < 47 mg/dL → INGRESO**

****SI HIPOGLUCEMIA OFRECER TOMA DE LACTANCIA MATERNA ASEGURANDO BUEN TÉCNICA. SI MAL ENGANCHE Y/O SUCCIÓN DÉBIL SUPLEMENTAR CON FÓRMULA**

Figura 2. Esquema de prevención, detección y tratamiento de la unidad de neonatología del Hospital Gregorio Marañón en el momento del estudio.

PROPUESTA, HIPÓTESIS, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1. Propuesta

En este estudio se plantea añadir un suplemento de LMD de forma precoz, junto con la toma al pecho correspondiente, con el objetivo de analizar su utilidad para prevenir el desarrollo de hipoglucemia y disminuir la tasa de ingreso hospitalario por esta causa en recién nacidos con factores de riesgo de hipoglucemia.

2. Hipótesis

En recién nacidos con factores de riesgo de hipoglucemia, la LMD administrada de forma precoz disminuye la frecuencia de hipoglucemia y la frecuencia de ingreso por hipoglucemia.

3. Justificación

La hipoglucemia neonatal se asocia con daño cerebral y peor pronóstico neurológico. Es una causa frecuente de ingreso neonatal con el consecuente gasto económico asociado, separación madre-hijo y aumento de la administración de fórmula artificial.

Administrar lactancia materna donada es una intervención fisiológica, poco invasiva y que no interfiere con el establecimiento de la lactancia materna propia.

La administración de forma preventiva podría disminuir el número de hipoglucemias neonatales.

4. Objetivos

4.1 Objetivo Principal

Evaluar si una dosis precoz de lactancia materna donada disminuye la frecuencia de hipoglucemia (glucemia capilar o sérica < 47 mg/dl) en recién nacidos de riesgo.

4.2 Objetivos Secundarios

Evaluar si una dosis precoz de lactancia materna donada disminuye la incidencia de ingreso por hipoglucemia.

Evaluar si disminuye la frecuencia de hipoglucemia severa (glucemia capilar o sérica < 25 mg/dl o con síntomas).

Evaluar si disminuye la frecuencia de suplementación con fórmula artificial durante su ingreso en maternidad.

Evaluar si es una medida costo-efectiva.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Tipo de estudio

Se plantea un estudio prospectivo de intervención, unicéntrico realizado en los recién nacidos a término o prematuros tardíos con factores de riesgo de hipoglucemia precoz en el H. General Universitario Gregorio Marañón. Se realiza la comparación de los resultados con una cohorte retrospectiva.

2. Población

Recién nacidos con factores de riesgo de hipoglucemia que no precisen ingreso al nacimiento por otros motivos según protocolo hospitalario.

3. Criterios de inclusión

Recién nacidos de madres con intención de alimentación con lactancia materna y que cumpla al menos uno de los siguientes requisitos/criterios:

- Recién nacidos prematuros con edad gestacional mayor o igual a las 34 semanas.
- Recién nacidos a término con bajo peso para edad gestacional ($p < 10$ para edad gestacional y sexo)¹⁴⁹.
- Recién nacidos a término con peso elevado para edad gestacional ($p > 90$ para edad gestacional y sexo)¹⁴⁹.
- Hijos de madres con diabetes mellitus gestacional o pregestacional que precisen o no insulina.

4. Criterios de exclusión

- Recién nacidos alimentados con fórmula adaptada desde el nacimiento por decisión familiar o contraindicación de lactancia materna.
- Recién nacidos que precisen ingreso en las primeras 24 horas de vida por causa que no sea hipoglucemia.
- Aquellos pacientes cuyos familiares rechacen participar en el estudio.
- Recién nacidos que cumplen criterios y firman el consentimiento informado pero que por motivos organizativos no reciben la alícuota de LMD.

5. Aparataje. Equipo de micromuestras en la unidad

Las medidas de glucosa se realizan de sangre de talón y/o extracción venosa mediante un equipo de micromuestras de análisis en el punto de atención al paciente (*point-of-care-testing*) Gem4000®.

6. Definiciones. Por orden alfabético

- Alimentación precoz adecuada: se considera alimentación precoz adecuada si el recién nacido realiza una toma al pecho con buen enganche y duración y/o se ha ofrecido una toma de suplementación antes del primer control glucémico.
- Alícuota de lactancia materna donada: leche materna donada dividida en una cantidad fija, lista para el consumo.
- Banco de leche: lugar físico en el que se almacena, registra y procesa la leche materna procedente de donantes.
- Biberón: recipiente cilíndrico transparente, de cristal o plástico, que tiene una tetina en su extremo y se utiliza para la alimentación del recién nacido/lactante.
- Crecimiento intrauterino retardado (CIR): feto con un peso estimado menor del percentil p10 para su edad gestacional y sexo asociado a alteración Doppler de la circulación uterina, umbilical o cerebral¹⁵⁰.
- Conformidad del producto: procedimiento que permite liberar leche donada de un estado de cuarentena mediante el uso de sistemas y procedimientos que garanticen que el producto acabado cumple los requisitos para su distribución.
- Diabetes gestacional: situación clínica caracterizada por un aumento transitorio de resistencia a la insulina que resulta en una situación de hiperglucemia materna e hiperinsulinismo secundario mantenido. Definición de esta condición según protocolo del Servicio de Obstetricia.
- Donante de leche: cualquier mujer lactante que, de forma voluntaria y gratuita, y tras un cribado de estilo de vida, enfermedades, medicación habitual u hábitos tóxicos, se considera apta para donar leche materna.
- Fórmula artificial o adaptada: producto sintético generado normalmente a partir de proteína de leche de vaca apta para el consumo del recién nacido y/o lactante en sustitución o combinación con lactancia materna.
- Hipoglucemia neonatal: valor de glucemia inferior a 47 mg/dl de una muestra capilar o venosa obtenida y procesada de forma adecuada.
- Hipoglucemia severa: glucosa sérica < 25 mg/dl.
- Lactancia materna donada: lactancia materna extraída de una madre donante que ha sido

- cribada (según cuestionario de estilo de vida y analítica sanguínea), pasteurizada, almacenada y dispensada por un banco de leche homologado.
- Lactancia materna exclusiva: alimentación del recién nacido con lactancia materna exclusiva sea esta dada al pecho o mediante otros dispositivos.
 - Leche de donante: leche materna de una madre distinta a la madre biológica del receptor.
 - Leche de madre propia: leche materna extraída para el consumo por el propio hijo.
 - Leche materna de prematuro: leche materna de madre cuyo hijo nace con < de 37 semanas de edad gestacional.
 - Leche materna cruda: leche materna sin procesar.
 - Leche materna cruda/pasteurizada refrigerada: leche materna almacenada durante no más de 24h a una temperatura inferior a 4°C.
 - Leche materna cruda/pasteurizada congelada: leche materna almacenada durante un período no superior a 3 meses a una temperatura inferior a -20°C.
 - Pasteurización: procesado de la leche humana que consiste en su calentamiento a 62,5°C durante 30 minutos.
 - Peso bajo para edad gestacional o pequeño para edad gestacional (PBEG o PEG): percentil < 10 para edad gestacional y sexo según gráficas de la OMS¹⁴⁹.
 - Peso elevado para edad gestacional: percentil > 90 para edad y sexo según gráficas de la OMS¹⁴⁹.
 - Prematuro tardío: recién nacido entre las 34 y las 36 semanas + 6 días de gestación.
 - Recién nacido con riesgo de hipoglucemia: recién nacido sano que presenta una o varias de estas características: edad gestacional entre las 34 y las 36 semanas + 6 días, bajo peso para edad gestacional, peso elevado para edad gestacional, hijo de madre diabética.
 - Síntomas de hipoglucemia: temblor, irritabilidad, llanto excesivo, decaimiento, letargia, vómitos.
 - Suplemento: cualquier tipo de toma alimentaria distinta a la lactancia materna propia administrada a un lactante menor de 6 meses de edad.
 - Técnica “finger-feeding”: técnica de alimentación del recién nacido/lactante en el que se introduce un dedo en la boca del lactante y una cánula fina conectada a un recipiente, generalmente una jeringa, que contiene lactancia materna o fórmula adaptada. Según el recién nacido/lactante succiona se presiona el émbolo de la jeringa permitiendo la salida del contenido hacia la boca del lactante.
 - Tetina: pieza de goma en forma de pezón, con un agujero en su extremo, que se adapta a

la boca de un biberón para poder beber su contenido.

- Toma precoz: aquella ingesta que hace el recién nacido en las primeras dos horas de vida, antes del primer control glucémico. Esta toma puede ser al pecho o de fórmula artificial.
- UNP de leche humana: servicio o departamento establecido con la finalidad de recoger, analizar, procesar, almacenar y distribuir leche humana donada.

7. Banco de leche. Unidad de nutrición personalizada (UNP)

7.1 Banco de leche. Unidad de nutrición personalizada (UNP): certificado de calidad

Desde 2018, el Hospital General Universitario Gregorio Marañón dispone de una Unidad de Nutrición Personalizada (UNP) en la que se recibe, almacena y procesa la leche materna con la singularidad de no mezclar leche de diferentes donantes. Asimismo, se clasifica por tipo de leche (calostro, transición y madura) y por edad gestacional de la madre donante. La leche donada se procesa y selecciona, sin mezclar, por grupos de edad gestacional de la donante y momento de la gestación^{151,152}. Dispone de certificación de calidad conforme con la norma ISO 9001:2015 amparado por el Certificado ER-1192/2001.

7.2 Banco de leche. Unidad de nutrición personalizada (UNP): objetivos de la UNP

- Proporcionar leche materna donada a todos los pacientes susceptibles de beneficiarse de su uso, priorizando aquellas situaciones médicas entendidas como indicación de administración, quedando su prescripción a criterio de los facultativos responsables de la actividad asistencial.
- Garantizar una correcta recepción, almacenamiento, procesamiento y difusión de la leche humana donada, así como su idoneidad nutricional y su seguridad.
- Promocionar la lactancia materna, fomentando al máximo la lactación propia.
- Divulgar la actividad de la UNP y sus resultados.
- Investigar.

7.3 Banco de leche. Unidad de nutrición personalizada (UNP): donantes (selección, exclusión), extracción, conservación, procesamiento, conservación: anexo I.

8. Usos actuales de la lactancia materna donada en nuestro centro.

8.1 Usos actuales de la lactancia materna donada en nuestro centro:

indicaciones.

Las indicaciones para utilización de lactancia materna donada en nuestro centro son:

- Prematuros menos de 32 semanas de edad gestacional y/o peso menor o igual a 1500 gr.
- Cardiopatía congénita cianosante o con repercusión hemodinámica.
- Asfixia con riesgo de encefalopatía hipóxico-isquémica en hipotermia activa.
- Post-operatorio de cirugía intestinal.
- Antecedente de enterocolitis necrotizante (NEC).

8.2 Usos actuales de la lactancia materna donada en nuestro centro: finalización

Este aporte se mantiene hasta:

Si madre aporta > 50% de su propia leche:

- Hasta 34 semanas de edad post-menstrual y peso 1600-1800 gr.
- En cirugía cardíaca: hasta estabilización hemodinámica sin precisar soporte inotrópico con adrenalina, dopamina < 7 mg/kg/min y milrinona < 1 mcg/kg/min
- Cirugía intestinal y antecedente de NEC: hasta tolerancia digestiva adecuada

Si la madre aporta < 50% de su propia leche:

- Pretérminos: hasta la semana 32.
- Hasta los 21 días de vida en bajo peso extremo.
- En cirugía cardíaca e intestinal se mantiene mismo criterio.

8.3 LMD en este estudio

Tras el procesamiento y análisis de la leche donada, se preparan alícuotas de 15 ml específicamente destinadas para este estudio, que se almacenan congeladas. En la unidad se diferencia entre calostro, leche de transición y madura, se escogen alícuotas de leche madura por su mayor disponibilidad y contenido de lactosa.

9. Fases del estudio

9.1 Fase uno. “COHORTE INGRESOS”.

Se realiza un análisis de los pacientes ingresados por hipoglucemia en nuestra unidad en los años 2019-2020. El objetivo de este análisis es evaluar la carga asistencial que supone al servicio de neonatología, las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes y datos sobre el ingreso (tiempo de estancia, tratamientos aplicados, complicaciones, etc.). Se excluyen del análisis a aquellos pacientes que, aparte de la hipoglucemia, precisan ingreso por otro motivo (distrés respiratorio, dificultad en la alimentación, asfixia, etc.) y a aquellos que, habiendo ingresado, no presentasen factores de riesgo de hipoglucemia. Se realiza una revisión retrospectiva de las historias clínicas.

9.2 Fases del estudio: fase dos. Análisis transversal: “COHORTE TRANSVERSAL”.

Previo a iniciar la intervención se realiza un análisis durante un mes (diciembre de 2021) que incluya a todos los recién nacidos en el centro de estudio, seleccionando los que tienen factores de riesgo y los que ingresan por hipoglucemia. El objetivo de este análisis es hacer el cálculo del tamaño muestral (prevalencia de hipoglucemia en recién nacidos de riesgo) y tiempo aproximado que se tardaría en realizar el reclutamiento de la cohorte de intervención. Los pacientes se registran de forma secuencial, según fecha de nacimiento. Se revisa la historia clínica una vez dado de alta de maternidad.

9.3 Fases del estudio: fase 3. Análisis de la intervención. “COHORTE RETROSPECTIVA Y COHORTE INTERVENCIÓN”.

9.3.1 Cohorte retrospectiva: para analizar la eficacia de la intervención se emplea un grupo de control y un grupo de intervención. El grupo control es una cohorte retrospectiva previa para iniciar la intervención. Se registran de forma secuencial según orden de nacimiento. Se incluyen todos aquellos pacientes que cumplan criterios de inclusión y no cumplan criterios de exclusión hasta llegar al tamaño muestral necesario. Se realiza a partir de enero de 2022 hasta completar tamaño muestral. Estos pacientes son distintos a los de la cohorte transversal.

9.3.2 Cohorte intervención: El grupo de intervención serán aquellos pacientes que, cumpliendo criterios de inclusión y no teniendo de exclusión, acepten participar en el estudio y se administre la alícuota de LMD. A partir de julio 2022 hasta completar tamaño muestral. Una vez iniciado el reclutamiento activo se ofrece lactancia materna donada a todos los recién nacidos de riesgo. Este proceso se explica de forma más detallada en el *subapartado 10: intervención*.

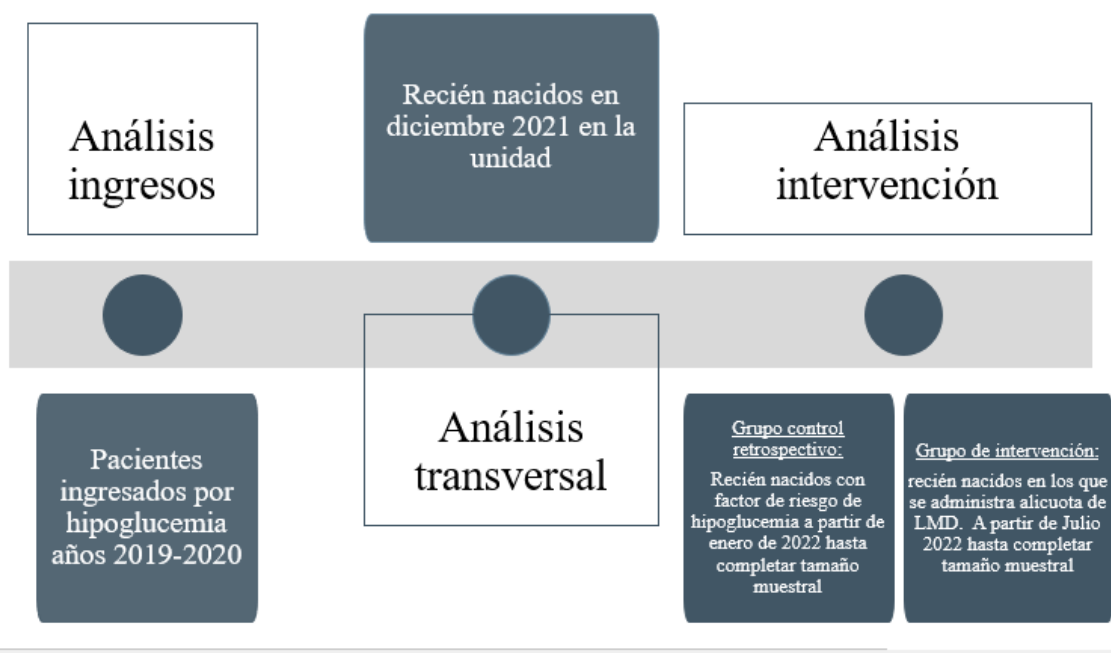


Figura 3. Resumen de los tres análisis realizados para el estudio.

9.4 Fases del estudio: análisis de los costes

Se realiza un análisis del impacto económico que tendría esta medida si se implementara de forma generalizada.

Para el análisis del coste del ingreso por hipoglucemia se realiza según los grupos relacionados por diagnóstico (GRD) que publica el ministerio de sanidad. Para el análisis del coste del banco de leche se extrapolan datos de bibliografía publicada ya que no disponemos en nuestra unidad de un análisis detallado del coste que supone el banco de leche. Finalmente se realiza un análisis global englobando estos datos junto con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

10. Intervención

10.1 Intervención: reclutamiento de los pacientes del grupo de intervención

Se realiza un reclutamiento secuencial según nacimiento de pacientes que cumplan criterios de inclusión. Para ello se realiza:

- Identificación de los pacientes de riesgo: cada día se realiza una revisión de las gestantes en paritorio para identificar factores de riesgo de hipoglucemia: prematuridad entre las 34 semanas y las 36 semanas y 6 días de gestación, peso fetal estimado menor del percentil 10, peso estimado mayor del percentil 90¹⁴⁹ o diabetes materna.
- Una vez identificados los pacientes susceptibles, el neonatólogo de guardia presencial informa del estudio a los padres.
- Si aceptan participar, se entrega y explica el documento de consentimiento informado del estudio para su firma y archivo.
- Cuando nace el paciente se vuelven a comprobar los criterios de inclusión (por ejemplo, en el caso de los pesos estimados) y que no haya criterios de exclusión (como que tenga que ingresar de forma inmediata).
- En caso de no aceptar participar en el estudio se mantiene el protocolo habitual de manejo de los recién nacidos con riesgo de hipoglucemia precoz.

10.2 Intervención: asignación y entrega de la alícuota de LMD

Se preparan varias alícuotas de LMD de 15 ml congeladas (ver *apartado 7. Banco de leche. Unidad de Nutrición Personalizada*). Estas alícuotas están disponibles para este estudio en la UNP al alcance del personal de guardia presencial. La asignación de las alícuotas se realiza de forma consecutiva según el orden en el que se hayan preparado. Se entrega una de estas alícuotas congelada al padre o familiar.

Esta alícuota, identificada con el nombre del paciente, se descongela a temperatura ambiente en la propia habitación donde se encuentren los padres y el recién nacido (tiempo estimado de unos 30-40 minutos).

10.3 Intervención: administración de la alícuota

Se administra la dosis de lactancia materna donada a temperatura ambiente (no hace falta calentarla), tras toma al pecho o de forma exclusiva si no hay disponibilidad de toma al pecho de forma precoz (Ej. indisposición materna) mediante biberón/dedo-jeringa antes

del primer control glucémico (durante el proceso de piel con piel en caso de parto vaginal y en las primeras 2 horas de vida en caso de parto por cesárea).

10.4 Intervención: controles posteriores. Actuación en caso de hipoglucemia.

Se realizan los controles glucémicos según protocolo estándar de nuestro centro (ver *apartado: introducción, subapartado 11: protocolo interno de la unidad*). Si por hipoglucemia fuese preciso pauta suplemento adicional, este será de lactancia materna propia y/o fórmula artificial según protocolo del centro (ver *apartado introducción, subapartado 11: protocolo de la unidad*).

10.5 Intervención: Detención del estudio

Se detiene el estudio en caso de que los padres revoquen el consentimiento antes de administrar la dosis.

10.6 Algoritmo resumen intervención y reclutamiento. Anexo II

10.7 Ejemplo de hoja de información. Anexo III

10.8 Ejemplo de consentimiento informado. Anexo IV

11. Datos

11.1 Datos: método de recogida

Los datos se recogen de forma anónima mediante la consulta de la historia clínica electrónica y los informes en papel si se disponen de ellos.

11.2 Datos: custodia de los datos

Los datos personales recogidos en este estudio serán tratados con absoluta confidencialidad, conforme a la normativa vigente en materia de protección de datos. Cada participante será identificado mediante un código numérico pseudoanónimo, que constituirá el único vínculo entre su identidad y la información recogida, y que solo será conocido por la investigadora principal o por el personal autorizado específicamente.

El tratamiento de los datos se realizará en cumplimiento del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 (Reglamento General de Protección de Datos - RGPD); la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales; la Ley Orgánica 7/2021, de 26 de mayo, sobre protección de datos tratados para fines de prevención, detección,

investigación y enjuiciamiento de infracciones penales y ejecución de sanciones penales; y el Real Decreto 389/2021, de 1 de junio, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española de Protección de Datos.

Los datos serán utilizados exclusivamente para los fines del presente estudio y no se cederán a terceros, salvo obligación legal. Los participantes podrán ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión, limitación del tratamiento, oposición y portabilidad dirigiéndose a la investigadora principal o, en su caso, a la autoridad competente en materia de protección de datos. Se conservarán durante un mínimo de 5 años tras la defensa de este trabajo según las recomendaciones generales de la Universidad Complutense de Madrid. Pasado este periodo, serán eliminados de forma segura o anonimizados completamente para posibles futuros estudios.

11.3 Datos: variables. Resumen de las variables. Ver su totalidad en anexo V

11.3.1 Datos epidemiológicos: edad materna (años), fecha de nacimiento, edad gestacional (semanas completas y días), embarazo único/múltiple, tipo de parto (eutócico, instrumental o cesárea), peso (gramos), talla (centímetros) y perímetro cefálico (centímetros) y percentiles (Intergrowth OMS)¹⁴⁹ y motivo de riesgo de hipoglucemia.

11.3.2 Datos clínicos: valores de glucemia en los sucesivos controles (mg/dl). Valor mínimo de glucosa y horas de vida. Valor máximo de glucosa y horas de vida. Tiempo hasta normalización de la glucemia. Presencia de síntomas de hipoglucemia. Registro de si ha precisado suplementación con lactancia artificial. Registro de si precisa ingreso por hipoglucemia, bolo intravenoso de glucosa o fórmula adaptada durante el ingreso. Días de sueroterapia. Días de ingreso. Registro de otros problemas asociados, diagnóstico final al alta o si precisa ingreso por otro motivo distinto a hipoglucemia.

12. Estudio estadístico

12.1 Estudio estadístico: cálculo del tamaño muestral

Según datos previos, se estima que un 50% de los recién nacidos elegibles presentarán hipoglucemia. En otros estudios que comparan distintas medidas para la reducción de la incidencia de hipoglucemia, se considera significativo una reducción del 30-40% de la prevalencia de hipoglucemia^{121,124}.

Se calcula el tamaño muestral para detectar una reducción absoluta en la incidencia de hipoglucemia del 40% (incidencia del grupo control) al 24% (reducción del 40%). Se asume un error alfa 0,05, una potencia del 80% y una tasa de abandono del 10%. Con estos parámetros, se estima necesario reclutar 86 pacientes por rama (cohorte retrospectiva y cohorte de intervención).

12.2 Estudio estadístico: análisis de normalidad. Análisis de las variables.

Se realiza un análisis de normalidad de la distribución de los datos continuos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los resultados de las variables cuantitativas se expresan por su media y desviación típica en el caso de distribución normal, y por su mediana y rango intercuartílico (RIQ) en el resto de los casos. Para las variables cualitativas, los resultados se expresan por sus frecuencias absolutas y relativas (porcentaje).

Para la comparación de las variables cuantitativas se utilizarán la prueba de T de Student (variables con distribución paramétrica, previo análisis de las varianzas) o de U de Mann Whitney (variables con distribución no paramétrica). La comprobación de variables cualitativas se realiza mediante la prueba de Chi cuadrado o de exacta de Fisher (en caso de categorías con $n < 5$). También se realiza un análisis de los riesgos (relativos y absolutos). Se hará posteriormente un análisis por subgrupos de riesgo.

12.3 Estudio estadístico: uso de programa estadístico. Significación estadística

El análisis estadístico se realiza usando SPSS (versión 28.0). Se considera estadísticamente significativo $p < 0,05$.

13. Consideraciones ético-legales

13.1 Consideraciones ético-legales: seguridad

La intervención se considera segura y con mínimo riesgo para el paciente ya que se trata de ofrecer la segunda mejor alternativa nutricional para un recién nacido ¹²⁹.

13.2 Consideraciones ético-legales: comparación

Al considerar la lactancia materna donada como la alternativa de elección a la lactancia materna propia, se decide comparar con una cohorte retrospectiva en vez de ofrecer como alternativa administrar fórmula artificial.

13.3 Consideraciones ético-legales: comité de ética

El estudio Neo.Hipoglu.2 ha sido sometido a valoración por el comité de ética del HGUGM con dictamen favorable para su realización a fecha de 10 enero del 2023. Anexo VI.

13.4 Consideraciones ético-legales: marco legal

En el caso de la cohorte retrospectiva no se considera preciso solicitar un consentimiento informado a los pacientes, ya que se trata de una cohorte retrospectiva en la que no se realiza ninguna intervención. El Comité de Ética se mostró conforme y así se recoge en su dictamen (anexo VI). En el grupo de intervención se obtiene el consentimiento informado previamente a la obtención de datos clínicos y administración de LMD. Cada paciente recibe un código numérico pseudoanónimo que será el único dato que lo identifica que sólo conoce la investigadora principal y otro personal bajo autorización expresa. El tratamiento de los datos se realiza según la Ley 41/2002 de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y la Ley 14/2007 de 3 de julio, y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de protección de datos (RGPD).

RESULTADOS

El análisis de los resultados se organiza en los cuatro bloques descritos en el *apartado material y métodos, subapartado 9*:

Fase 1: Análisis COHORTE INGRESOS

Fase 2: Análisis COHORTE TRANSVERSAL

Fase 3: Análisis intervención. COHORTE RETROSPECTIVA-COHORTE INTERVENCIÓN. Se incluye el grupo de intervención que recibe la alícuota de LMD y se compara con el grupo control (cohorte retrospectiva).

Fase 4: Análisis de los COSTES.

1. Fase 1, COHORTE INGRESOS:

1.1 Fase 1, COHORTE INGRESOS: características generales de la muestra:

Durante los años 2019 y 2020 hubo un total de 2050 ingresos de los cuales 232 fueron por hipoglucemia: esto supuso un 11,3% de los ingresos y una media de ingresos de 9,7 niños al mes por este motivo.

De ellos, 186 (80,1%) presentaron factores de riesgo conocidos para hipoglucemia. En el resto de los casos fueron pacientes sin factores de riesgo que presentaban síntomas de hipoglucemia o hallazgos accidentales tras la realización de una gasometría por cualquier otro motivo.

La mediana de edad gestacional de los ingresos por hipoglucemia fue de 37 semanas (RIQ 36-38,25), y la mediana de peso fue de 2455 gr (RIQ 2257-2922). La mediana de edad materna fue de 34 años (RIQ 31-38), y no tenían antecedentes de interés el 73,6% (137/186).

Un total de 35 madres fueron diagnosticadas de diabetes gestacional (18,5%): 15 (8%) precisaron insulina para su control y el resto se controlaron solo con indicaciones dietéticas. 9 mujeres (4,8%) tenían diabetes pregestacional (de las cuales 6 precisaron insulina).

La tabla 1 muestra las características clínicas como sexo, edad gestacional (EG), antropometría y antecedentes perinatales.

Variable N=186

Edad gestacional (semanas) <i>mediana (RIQ)</i>	37 (36-38,25)
Sexo femenino <i>total (porcentaje)</i>	77 (41,6%)
Peso (gr) <i>mediana (RIQ)</i>	2455 (2257-2922)
Talla (cm) <i>mediana (RIQ)</i>	47 (45-49)
Perímetro cefálico (cm) <i>mediana (RIQ)</i>	33 (32-34)
Edad materna (años) <i>mediana (RIQ)</i>	34 (31-38)
Parto vaginal <i>total (porcentaje)</i>	117 (63%)
Reanimación paritorio <i>total (porcentaje)</i>	No reanimación 140 (75,6 %)

Tabla 1. Características generales de la muestra retrospectiva. RIQ: rango intercuartílico.

1.2 Fase 1, análisis COHORTE INGRESOS: controles de glucemia previas al ingreso

El primer control de glucemia realizado estuvo alterado en el 90% de los pacientes, la mediana del valor mínimo de glucemia fue de 31 mg/dl (RIQ 25-36) y se registró a las 3 horas de vida de mediana de tiempo (RIQ 2-5).

1.3 Fase 1, análisis COHORTE INGRESOS: características del ingreso

La mediana de horas de vida al ingreso fue de 6 horas (RIQ 4-10). Todos ellos recibieron suplementación con fórmula adaptada durante el ingreso. La gran mayoría precisó terapia intravenosa con glucosa (96%) durante una mediana de 30 horas (RIQ 24-43,25) con un requerimiento máximo de glucosa de 4 mg/kg/min (RIQ 4-4,8). La duración del ingreso fue de dos días (mediana. RIQ 2-4). El 14,5% (27/185) presentó síntomas compatibles con hipoglucemia. El tiempo de ingreso se relacionó de forma inversamente proporcional con la edad gestacional, el peso al nacer, la longitud y el perímetro cefálico. También se relacionó significativamente de forma inversamente proporcional con los valores glucémicos primero, segundo y tercero y con el valor glucémico mínimo. Los valores de la correlación y la significación estadística de cada una de las variables se resumen en la tabla 2.

Variable	Correlación Pearson	Sig. Estadística (valor p)
Edad gestacional	-0,162	0,028
Peso al nacimiento	-0,204	0,005
Talla	-0,248	0,001
Perímetro cefálico	-0,282	0,000
Primer valor glucémico	-0,172	0,02
Segundo valor glucémico	-0,194	0,016
Tercer valor glucémico	-0,239	0,011
Glucemia mínima	-0,248	0,01

Tabla 2: Relación del tiempo de ingreso con distintas variables de estudio. Análisis univariante.

1.4 Fase 1, análisis COHORTE INGRESOS: alimentación y administración de alimentación precoz

En cuanto a la alimentación recibida, el 86,2% (144/167) de las madres manifestaron su preferencia por la lactancia materna en el momento del parto, y solo el 11,2% (20/167) por la alimentación con fórmula adaptada.

Al nacer, el 42,4% de los recién nacidos (79/186) recibieron lactancia materna exclusiva precoz, el 31,2% (58/186) fórmula adaptada, y el 16,65% (31/186) no recibieron alimentación adecuada antes del primer control glucémico. En 17 pacientes (9,1%) no fue posible determinar de forma retrospectiva, si recibieron o no una alimentación precoz y de qué tipo fue. Algunas razones reportadas para no recibir alimentación precoz fueron un agarre ineficaz al pecho, recién nacidos con síntomas precoces de hipoglucemia y parto por cesárea con indisposición materna para la alimentación precoz asociada al deseo materno de amamantar.

Los pacientes que no recibieron alimentación precoz nacieron con mayor frecuencia por cesárea (33,5% frente a 16,7%, $p=0,029$) y presentaron con mayor frecuencia el primer valor glucémico patológico (100% frente a 87,6%, $p=0.035$). No hubo diferencias en las características de los pacientes entre ambos grupos (lactancia precoz o no), como se muestra en la tabla 3.

Variable	Realizó toma precoz (138)	No realizó toma precoz (31)	Sig. (valor p)
Edad gestacional. <i>Mediana (RIQ)</i>	37 (35,5-38)	37 (36-39)	NS
Sexo femenino. <i>Total (%)</i>	64 (46,3%)	9 (29%)	NS
Peso (gr). <i>Mediana (RIQ)</i>	2440 (2200-2785)	2470 (2560-3175)	p=0,031
Edad materna (años). <i>Mediana (RIQ)</i>	34 (31-37)	35 (30,5-38,75)	NS
Parto por cesárea. <i>Total (%)</i>	23 (16,6%)	10 (32,2%)	p<0,001
Glucemia de cordón *. <i>Media (DE)</i>	63,02 (15,51)	62,1 (14,51)	NS
Primera glucemia sérica. <i>Media (DE)</i>	35,2 (10,33)	28,4 (9,27)	NS
Primer valor de glucemia menor de 47mg/dl. <i>Total (%)</i>	121 (87,6%)	31 (100%)	p=0,035
Glucemia mínima. <i>Media (DE)</i>	30,63 (7,16)	27,36 (8,2)	NS
Síntomas. <i>Total (%)</i>	13%	22,5%	NS
Glucosa intravenosa. <i>Total (%)</i>	131 (94,9%)	31 (100%)	NS
Horas de vida al ingreso. <i>Mediana (RIQ)</i>	6 (4,5-11)	6 (3,2-8)	NS
Horas de sueroterapia. <i>Mediana (RIQ)</i>	31,5 (24-48)	28,5 (14,75-39,25)	NS
Máximo aporte de glucosa IV**. <i>Mediana (RIQ)</i>	4 (4-4,7)	4 (4-5)	NS
Días de ingreso. <i>Mediana (RIQ)</i>	2 (2-5)	3 (2-4)	NS

Tabla 3: Comparación de las distintas variables entre pacientes que realizaron una toma precoz y los que no la realizaron. DE: desviación estándar. NS: no significativo. RIQ: rango intercuartílico. * La glucemia se expresa en mg/dl. **mg/kg/min.

1.5 Fase 1, análisis COHORTE INGRESOS: factores de riesgo de hipoglucemia

Los factores de riesgo de hipoglucemia que presentaron los recién nacidos fueron: prematuridad 29,5% (55/186), bajo peso al nacer 29,5% (55/186), dos o más factores 23,1% (43/186), peso elevado al nacer 8,6% (16/186) y madre con diabetes 17/186 (9,1%).

No se encontraron diferencias significativas en los distintos grupos de riesgo respecto a los valores de glucemia, glucemia mínima, tener o no síntomas, tiempo de sueroterapia o días de ingreso, como se muestra en la tabla 4.

Variable	Prematuridad (55)	Bajo peso (55)	Peso elevado (16)	DM materna (17)	Dos o más factores (43)	Sig. (valor p)
1ª glucemia *. Mediana (RIQ)	36 (28-43)	34 (24-42)	35 (28-42,75)	30 (26-35,5)	34 (26,25-38)	NS
Glucemia mínima*. Mediana (RIQ)	34 (26-37)	31 (24-36)	29 (27,25-37)	33 (12-39)	30 (24-36)	NS
Horas de vida en la que se registra la mínima glucemia. Mediana (RIQ)	3 (2-6)	3 (2-5)	4 (2-4)	4 (2-6,5)	4 (2-5)	NS
Horas de vida al ingreso. Mediana (RIQ)	6 (4-12)	6 (5-9)	7 (5-11,5)	7 (6-11)	6 (4-9)	NS
Síntomas. Total (%)	8 (14,5%)	9 (18%)	0	2 (11,76%)	7 (16,2%)	NS
Horas de sueroterapia. Mediana (RIQ)	30 (24-39)	27 (24-48)	30 (24-41,5)	24 (21-36)	36 (24-48)	NS
Aporte máximo glucosa (mg/kg/min). Mediana (RIQ)	4 (4-4,2)	4 (4-5)	4 (4-4)	4 (4-4,75)	4,3 (4-5)	NS
Días de ingreso. Mediana (RIQ)	3 (2-5)	2 (2-5)	2 (2-4)	2 (1,5-4)	2 (1-4)	NS

Tabla 4. Muestra las variables de resultado clínico. Se realiza una prueba de Kruskal-Wallis siendo la variable de agrupación los factores de riesgo de hipoglucemia. RIQ: rango intercuartílico. NS: no significativo. DM: diabetes mellitus. *Todos los valores glucémicos se expresan en mg/dl.

2. Fase 2, análisis COHORTE TRANSVERSAL

Durante el mes de diciembre del año 2021 nacieron 376 niños. El 22% (83/376) tenía factores de riesgo de hipoglucemia y 22 pacientes tuvieron al menos un valor por debajo de 47 mg/dl de glucemia (el 5,8% de los pacientes totales y el 26,5% de los pacientes con riesgo de hipoglucemia). Ingresan 5 pacientes (supone el 6% de los pacientes con riesgo de hipoglucemia). Dentro de los pacientes con factores de riesgo de hipoglucemia, el factor más frecuente por orden decreciente fue: bajo peso en 25 pacientes (30,1%), peso elevado en 21 pacientes (25,3%), madre con diabetes en 17 pacientes (20,4%), prematuridad en 16 pacientes (19,2%), y dos factores en 4 pacientes (4,8%). De los pacientes que presentan hipoglucemia: 8 fueron prematuros (36,3%), 7 presentaron bajo peso (31,8%), 4 hijos de madres diabéticas (18,1%), 2 con peso elevado (0,09%) y 1 paciente que presentó dos factores (0,045%). Al relacionar el número de pacientes de cada factor de riesgo con la incidencia de hipoglucemia en ese grupo, se observa que es más frecuente en pacientes prematuros con una incidencia de 0,5 (8/16), seguido de los pacientes con bajo peso 0,38 (7/18), dos factores 0,33 (1/3), diabetes materna 0,30 (4/16) y peso elevado 0,1 (2/19). Estos datos se reflejan en la figura 4.

RATIO HIPOGLUCEMIA/TOTAL Y NO HIPOGLUCEMIA/TOTAL SEGÚN FACTOR DE RIESGO

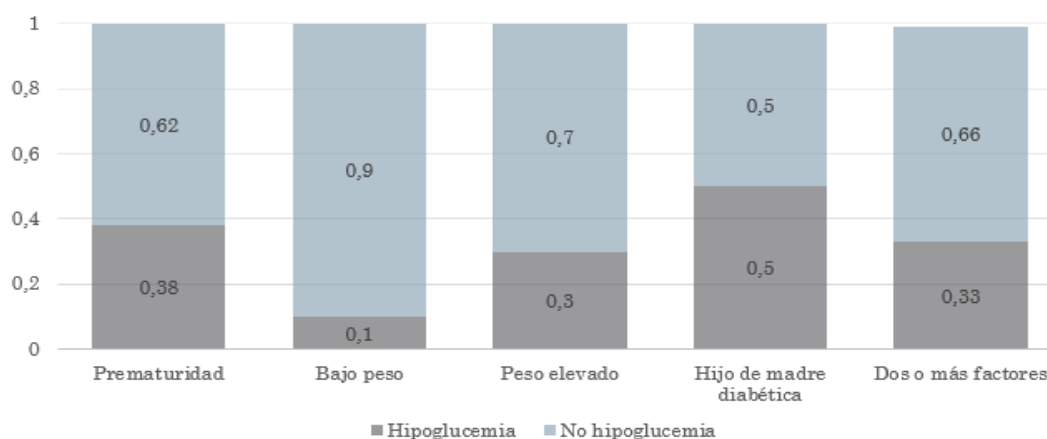


Figura 4. Distribución de la frecuencia de hipoglucemia según factores de riesgo de hipoglucemia. Ratio N°RN con hipoglucemia/total de RN y ratio N°RN sin hipoglucemia/total de RN.

3. Fase 3, análisis INTERVENCIÓN

3.1 Fase 3, análisis INTERVENCIÓN: reclutamiento

3.1.1 Cohorte retrospectiva (control): Se recogen de forma secuencial los datos de todos los recién nacidos con riesgo de hipoglucemia nacidos a partir del 1/01/2022 hasta completar 86 pacientes por grupo. Se excluyen de la recogida a aquellos pacientes cuyos padres prefieren alimentación con fórmula adaptada desde el nacimiento y a aquellos que ingresan por otros motivos en las primeras horas de vida (dificultad respiratoria, asfixia perinatal, etc.). Se excluyen de la muestra otros dos pacientes que, aunque ingresan por hipoglucemia inicialmente, se observa patología asociada (infarto de la arteria cerebral media e infarto de ganglios de la base). En la figura 5 se muestra de forma esquemática el diagrama del reclutamiento de esta sección.

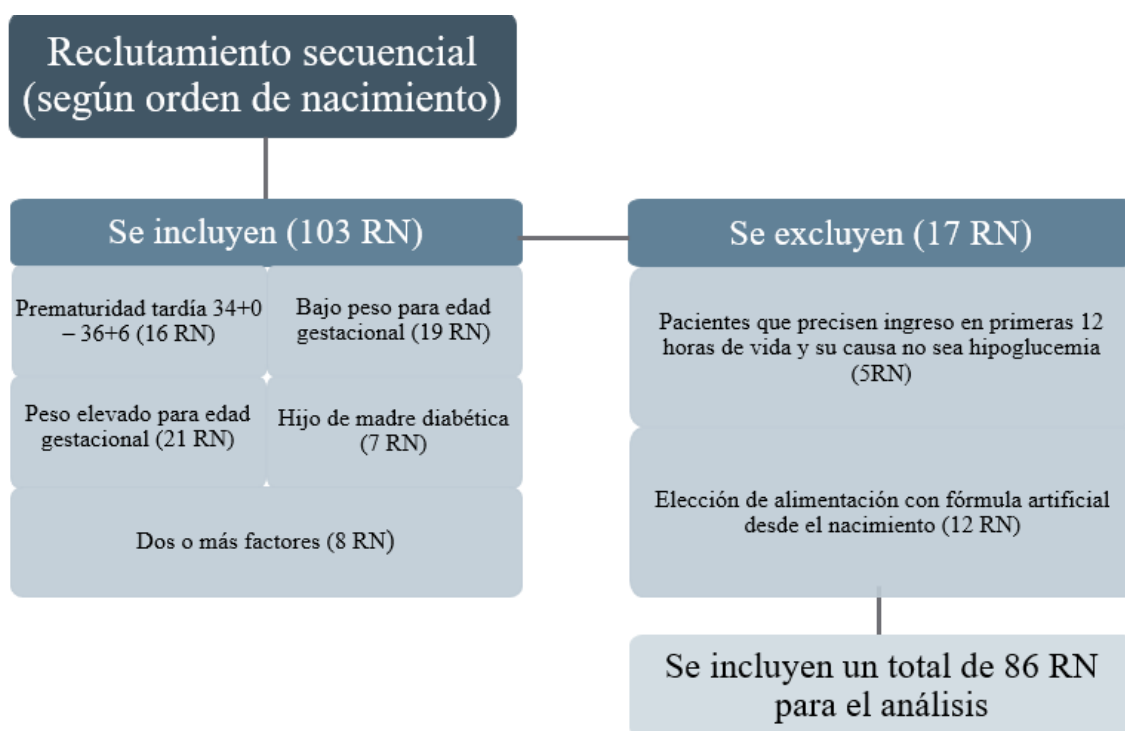


Figura 5. Resumen del reclutamiento del grupo control.

3.1.2 Cohorte intervención: Se recogen los datos de los pacientes hasta completar el tamaño muestral estimado: 86 pacientes. Se reclutan 112 pacientes, de ellos, 10 no llegaron a cumplir criterio de riesgo (sospecha de peso elevado o peso bajo de forma prenatal que al nacer no cumplieron esta norma), 5 pacientes que se

excluyeron por ingresar por otros motivos (distrés respiratorio inmediato, peso bajo que requiere ingreso (<1,800 gr), sospecha de sepsis), y 11 pacientes que aunque cumplían criterios no se llegó a entregar la alícuota de LMD por varios motivos (la causa principal fue la sobrecarga asistencial que impidió una adecuada organización y la falta de coordinación entre paritorio/planta de maternidad y unidad de neonatos). En la figura 6 se puede observar un resumen de este proceso.

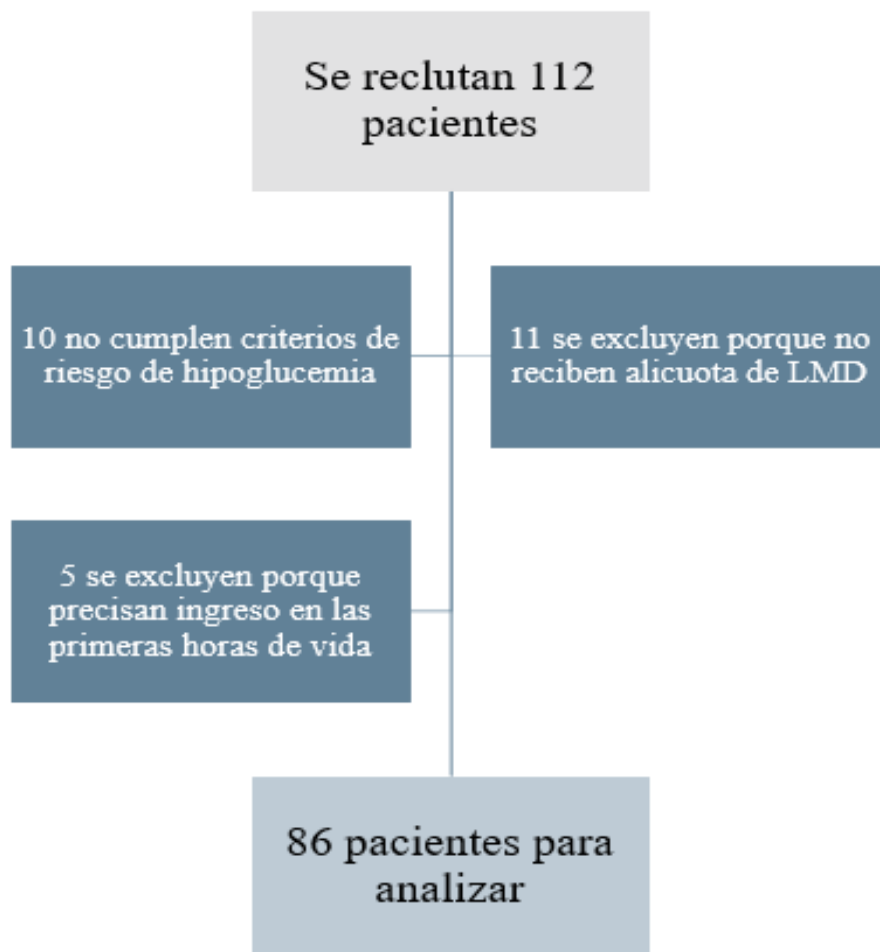


Figura 6. Resumen del reclutamiento en el grupo de intervención.

3.2 Fase 3, análisis INTERVENCIÓN: características epidemiológicas de la madre y datos prenatales

No se observan diferencias significativas entre los grupos de control y de intervención en cuanto a los datos epidemiológicos de las madres, ni en los factores prenatales salvo en la incidencia de embarazo múltiple, que es más frecuente en el grupo de intervención. Los datos se recogen en la tabla 5. En la tabla 6 se detallan los antecedentes maternos.

Variable	Grupo control (86)	Grupo intervención (86)	Sig. (valor p)
Edad (años). <i>Mediana (RIQ)</i>	35 (32-39)	35 (32-38)	NS
Antecedentes médicos relevantes. <i>Total (porcentaje)</i>	15 (17,4%)	13 (15,1%)	NS
Gestaciones previas. <i>Mediana (RIQ)</i>	2 (1-3)	2 (1- 3)	NS
Embarazo múltiple. <i>Total (%)</i>	2 (2,3 %)	19 (22,1%)	p<0,001
Ecografías normales. <i>Total (%)</i>	80 (93%)	80 (93%)	NS
Alteraciones ecográficas	4 CIR con Doppler alterado, PEG sin CIR, oligoamnios	4 CIR con Doppler alterado, dos PEG sin CIR	NS
SGB. <i>Total (%)</i>	Negativo= 76 (88,37%) Positivo= 7 (8,1%) Desconocido= 3 (3,49%)	Negativo: 70 (81,4%) Positivo: 4 (4,7%) Desconocido: 12 (14%)	NS
DM pregestacional tratamiento dieta	1	0	NS
DM gestacional. <i>Total (%)</i>	28 (32,5%)	26 (30,2%)	NS
Tratamiento recibido	Dieta: 20 Insulina: 8	Dieta: 13 Insulina: 13	NS

Tabla 5. Resumen de las principales características maternas y del control del embarazo. RIQ: rango intercuartílico. CIR: crecimiento intrauterino retardado. PEG: Pequeño para la edad gestacional. SGB: estreptococo del grupo B. DM: Diabetes mellitus. NS: no significativo.

Variable	Grupo control (15)	Grupo intervención (13)	Sig. (valor p)
Hipotiroidismo	6	7	NS
Preeclampsia leve	3	3	NS
Otro	Síndrome Raynaud 1 Trombopenia gestacional 1 Colitis ulcerosa 1 Epilepsia 1 Artritis psoriásica 1R Resistencia insulina tratamiento metformina 1	Síndrome de Sjögren 1 Síndrome de Lynch Hipertensión crónica 1	

Tabla 6. Antecedentes maternos. NS: no significativo.

3.3. Fase 3, análisis INTERVENCIÓN: características del parto

En el grupo de intervención se observan menos partos vaginales de forma significativa. En el resto de las variables relacionadas con el momento del parto no se observan diferencias. Los datos se recogen en la tabla 7.

Variable	Grupo control (86)	Grupo intervención (86)	Sig.
Parto vaginal. <i>Total (%)</i>	71 (82,5%)	58 (67,4%)	p=0,03
Apgar 1'. <i>Mediana (RIQ)</i>	9 (9-9)	9 (9-9)	NS
Apgar 5'. <i>Mediana (RIQ)</i>	10 (10-10)	10 (10-10)	NS
Reanimación. <i>Total (%)</i>	Ninguna 77 (89,5%)	Ninguna 77 (89,5%)	NS
	I 3 (3,5%)	I 2 (2,3%)	
	II 6 (7%)	II 3 (3,5%)	
		III 4 (4,6%)	
pH cordón. <i>Media (DE)</i>	7,24 (0,008)	7,27 (0,071)	NS
Glucemia de cordón. <i>Media (DE)</i>	72,86 (1,79) *	69,25 (1,96) **	NS

Tabla 7. Resumen de las principales características del parto. *n= 56. **n= 65. NS: no significativo. RIQ: rango intercuartílico

3.4 Fase 3, análisis INTERVENCIÓN: características básicas de los pacientes:

sexo, edad gestacional y antropometría

Se observan diferencias significativas en cuanto a la edad gestacional y, en consecuencia, en las medidas antropométricas entre ambos grupos, con un mayor número de pacientes prematuros en el grupo de intervención. Los datos correspondientes se recogen en la tabla 8.

Variable	Grupo control (86)	Grupo intervención (86)	Sig. (valor p)
Sexo femenino. <i>Total (%)</i>	47 (54,7%)	44 (51,2%)	NS
Edad gestacional (semanas). <i>Media (DE)</i>	38,1 (0,2)	37 (1,95)	p<0,001
Peso (gramos). <i>Media (DE)</i>	3078,66 (72,95)	2780,12 (663,035)	p=0,004
Talla (cm). <i>Media (DE)</i>	48,8 (0,3)	47,96 (2,81)	p=0,036
Perímetro cefálico (cm). <i>Media (DE)</i>	33,65 (0,19)	33,17 (2,66)	NS

Tabla 8. Características clínicas de los pacientes de ambos grupos. DE: desviación estándar. Sig. =significación estadística. NS: no significativo.

3.5. Fase 3, análisis INTERVENCIÓN: distribución de los factores de riesgo de hipoglucemia entre grupos

El reclutamiento de los pacientes fue secuencial y, por ello, la representatividad de cada grupo de riesgo no está balanceada: se reclutaron más pacientes prematuros y con dos o más factores de riesgo de hipoglucemia que en el grupo intervención (figura 7). La distribución de los factores de riesgo es diferente entre las dos cohortes de forma significativa ($p=0,035$). Al analizar cada factor por separado, solo el peso elevado muestra una diferencia significativa ($p=0,016$), siendo más común en la cohorte retrospectiva.

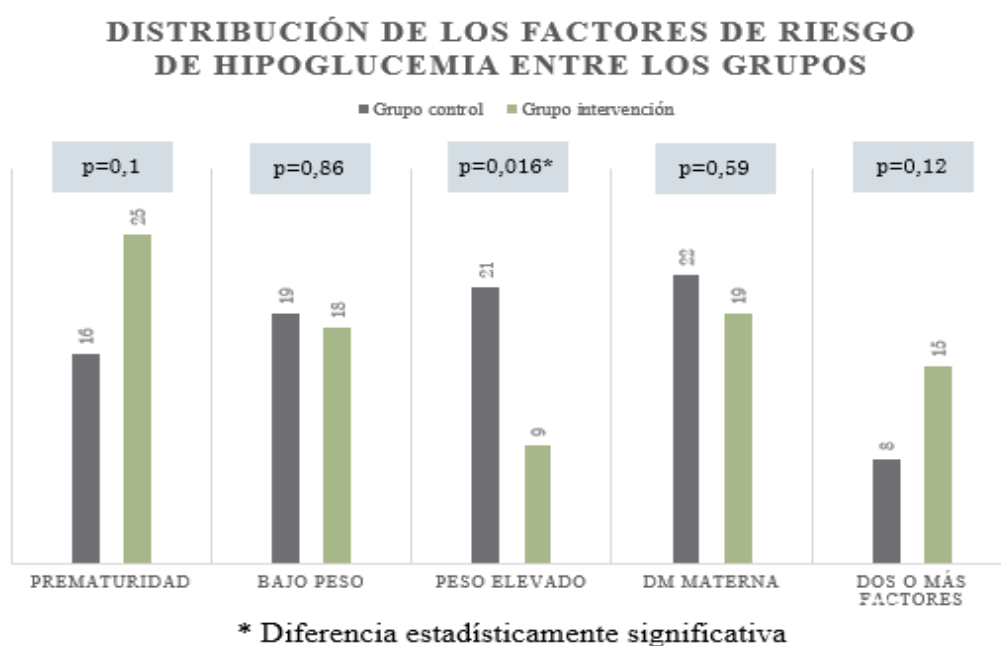


Figura 7. Distribución de los factores de riesgo de hipoglucemia entre los dos grupos. Número absoluto de pacientes por cada grupo. La distribución entre grupos es distinta de forma estadísticamente significativa. DM: Diabetes mellitus.

3.6 Fase 3, análisis INTERVENCIÓN: efecto de la lactancia materna donada en la glucemia

De forma global, se observa una disminución estadísticamente significativa en la frecuencia de hipoglucemia en el grupo de intervención, del 39,4% (en el grupo sin lactancia materna donada) al 22% en el grupo de intervención.

Se observa, además, una disminución en el número de ingresos: de 5 ingresos totales en el grupo control a sólo 1 ingreso en el grupo de intervención, aunque esta diferencia no llegó a alcanzar una significación estadística.

En el grupo de intervención se observa una reducción del riesgo relativo de hipoglucemia que precisa ingreso: del total de pacientes que presentan hipoglucemia (19) solo ingresa 1 (5%). Y en el grupo control, de los 34 pacientes que presentan hipoglucemia, ingresan 5 (14,7%). Esta reducción del riesgo de ingreso fue estadísticamente significativa.

Se encontraron diferencias en cuanto a la frecuencia de haber realizado toma precoz:, 89,5% en el grupo control frente al 100% en el grupo de intervención, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$). En el grupo intervención hubo 24 recién nacidos que no pudieron engancharse al pecho (20 de ellos por cesárea, 4 por enganche dificultoso en paritorio) pero recibieron alícuota de LMD por lo que se considera que realizaron una toma efectiva.

No se observan diferencias significativas en cuanto al valor medio de las glucemias entre ambos grupos. Tampoco en cuanto al valor mínimo de glucemia. En cuanto a la hipoglucemia severa hubo 3 pacientes en el grupo control (cuyos factores de riesgo eran bajo peso en dos pacientes y dos factores en un paciente) y 1 en el grupo de intervención (prematuridad), sin que se observase una diferencia estadísticamente significativa (tabla 9).

Variable	Grupo control (86)	Grupo intervención (86)	Sig.
Realizó toma precoz. Total (%)	77 (89,5%)	86 (100%)	p=0,002
Tipo de toma precoz. Total (%)	No:9 (10,4%) LM: 64 (74,4%) FA:13 (74,7%)	Sólo LMD:24 (27,9%) LM+ LMD: 62 (72,1%) FA: 0	p=<0,001
Motivo de no realización de toma precoz	Cesárea en 5. Desconocido en 4		
1ª glucemia. Media (DE)	52,85 (1,378)	54,78 (1,35)	NS
2ª glucemia *. Media (DE)	54,21 (1,15)	57,08 (1,2)	NS
3ª Glucemia **. Media (DE)	52 (2,06)	49,95 (3,3)	NS
4ª Glucemia ***. Media (DE)	52,17 (2,7)	52,2 (7,4)	NS
Se realizan más de dos glucemias. Total (%)	19 (22%)	19 (22%)	NS
Hipoglucemia severa. Total (%)	3 (3,5%)	1 (1,1%)	NS
Glucemia mínima. Media (DE)	48,66 (1,05)	51,18 (1,17)	NS
Hora de vida en la primera glucemia. Mediana (RIQ)	3 (3-7)	4 (3-6)	NS
Hora de vida en la glucemia mínima. Mediana (RIQ)	4 (2-12)	12 (12-12)	NS
Hipoglucemia. Total (%)	34 (39,4%)	19 (22,1%)	p=0,013
Hipoglucemia severa. Total (%)	2 (2,3%)	1 (1,15%)	NS
Tomó FA durante su estancia en maternidad. Total (%)	55 (64%)	62 (72%)	NS
Síntomas de hipoglucemia. Total (%)	2 (2,3%)	0	NS
Ingresa por hipoglucemia. total (%)	5 (5,8%)	1 (1,2%)	p=0,09
Porcentaje ingreso por hipoglucemia/hipoglucemia	14,7%	5%	

Tabla 9. Resumen de las glucemias y variables directamente relacionadas con ella. Todas las glucemias se expresan en mg/dl. *Realizada en 77 y 80 pacientes respectivamente. **Realizada en 19 y 21 pacientes. *** Realizada en 12 y 5 pacientes. LM: lactancia materna. FA: fórmula adaptada. DE: desviación estándar. NS: no significativo. RIQ: rango intercuartílico.

3.7 Fase 3, análisis INTERVENCIÓN: otras variables que puedan afectar a la frecuencia de hipoglucemia

Se realiza un análisis con los pacientes de ambas cohortes entre la frecuencia de hipoglucemia y el resto de las variables para valorar si puede haber otros factores de confusión. Se encuentran diferencias en la edad gestacional, el ser o no prematuro, ser hijo de madre diabética, la realización de una toma precoz y en el valor de la primera glucemia. No se observan diferencias en cuanto al embarazo múltiple, el tipo de parto, el peso al nacimiento, presentar bajo peso o peso elevado al nacimiento ni dos o más factores de hipoglucemia. Sí se observa una relación entre tomar FA en la maternidad y la hipoglucemia. Tabla 10.

<i>Variable</i>	Hipoglucemia		Sig.
	Si (53)	No (119)	
<i>Edad gestacional en semanas. Mediana (RIQ)</i>	37 (35-38,5)	38 (36-40)	p=0,06
<i>Peso al nacimiento en gr. Mediana (RIQ)</i>	2600 (2265-3090)	2900 (2460-3500)	p=0,09
<i>Prematuridad (total 41 RN)</i>	20 (39,6%)	21 (17,9%)	p=0,004
<i>Bajo peso (37 RN)</i>	13 (24,5%)	24 (20,1%)	NS
<i>Peso elevado (30 RN)</i>	9 (16,9%)	21 (17,6%)	NS
<i>Hijo de madre diabética (41 RN)</i>	6 (7,5%)	35 (29,4%)	p=0,01
<i>Dos o más factores (23 RN)</i>	5 (9,4%)	18 (15,1%)	NS
<i>Embarazo múltiple (21 RN)</i>	5 (9,4%)	16 (13,4%)	NS
<i>Parto vaginal (130 RN)</i>	37 (69,8%)	93 (78,1%)	NS
<i>Tomó fórmula en planta (101RN)</i>	43 (81,1%)	48 (40,3%)	p<0,0001
<i>1ª glucemia en mg/dl. Media (DE)</i>	41, 4 (14,4)	58,3 (8,7)	p=0,03
<i>Otros problemas (25)</i>	10 (18,8%)	15 (12,6%)	NS
<i>Ingresa por otro motivo (22)</i>	10 (18,8%)	12 (10%)	NS

Tabla 10. Relación de hipoglucemia con distintas variables. RN: Número de RN que cumplen esa característica. DE: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico.

Si analizamos de forma detallada los factores que sí presentan relación con la hipoglucemia, encontramos que el ser prematuro se relacionó con presentar hipoglucemia casi en un 50%. En cambio, en el grupo de hijos de madre diabética es mucho más

frecuente presentar hipoglucemia en los que no eran hijos de madre diabética. Se observa que hay una relación significativa entre la toma precoz y la hipoglucemia, en los 9 pacientes que no realizan toma precoz, 6 (66,6%) presentaron hipoglucemia. Mientras que solo en el 28,8% de los que sí realizaron toma precoz se detectó hipoglucemia (Tabla 11).

RECuento		Hipoglucemia		Total
		No	Si	
<i>Realiza toma precoz</i>	<i>No</i>	3 (33,3%)	6 (66,6%)	9
	<i>Si</i>	116 (71,1%)	47 (28,8%)	163
<i>Total</i>		119	53	172

Tabla 11. Relación entre realizar toma precoz y presentar hipoglucemia.

Impresiona que tanto la prematuridad como la no realización de toma precoz son factores asociados para presentar hipoglucemia.

3.8 Fase 3, análisis INTERVENCIÓN: impacto clínico de la intervención

Se calcula el riesgo relativo de hipoglucemia, la reducción absoluta del riesgo y el número necesario a tratar. La administración de lactancia materna donada de forma preventiva reduce en un 44% la probabilidad de desarrollar hipoglucemia. Es necesario tratar a 6 pacientes para evitar que un recién nacido presente hipoglucemia (tabla 12).

Hipoglucemia	Intervención	Retrospectiva
Hipoglucemia total	19	34
Porcentaje	22%	39,5%
Incidencia de hipoglucemia	Ie=0,22	Io: 0,395
Riesgo relativo	0,56	
Reducción relativa del riesgo (RRR)	-0,44	
Reducción absoluta del riesgo (RAR)	-0,175	
Número necesario a tratar (NNT)	5,7	

Tabla 12. Cálculo del riesgo relativo, reducción relativa del riesgo, reducción absoluta del riesgo y número necesario a tratar para evitar que un recién nacido de riesgo presente hipoglucemia. Ie: incidencia expuestos. Io: Incidencia en no expuestos.

Se calcula el riesgo relativo de ingreso por hipoglucemia, la reducción absoluta del riesgo y el número necesario a tratar. Para evitar un ingreso por hipoglucemia se necesitaría administrar lactancia materna donada a 22 recién nacidos de riesgo (tabla 13).

	Intervención	Control
Ingreso por hipoglucemia	1	5
Porcentaje	1,2%	5,8%
Incidencia de hipoglucemia	Ie=0,012	Io: 0,058
Riesgo relativo	0,20	
Reducción relativa del riesgo (RRR)	-0,79	
Reducción absoluta del riesgo (RAR)	-0,046	
Número necesario para tratar (NNT)	21,7	

Tabla 13 Cálculo del riesgo relativo, reducción relativa del riesgo, reducción absoluta del riesgo y número necesario a tratar para evitar que un recién nacido de riesgo ingrese por hipoglucemia. Ie: incidencia expuestos. Io: Incidencia en no expuestos.

3.9. Fase 3, análisis INTERVENCIÓN: análisis por grupos de riesgo

3.9.1 Prematuridad: se registran 16 pacientes en el grupo control y 25 en el grupo de intervención. No se ven diferencias significativas en ninguna otra variable clínica ni epidemiológica entre grupos.

En el grupo de intervención hay menos pacientes que presentan hipoglucemia de forma significativa (36% frente al 68,7% del grupo control). Se compara la relación entre realizar toma precoz o no con hipoglucemia en este grupo y resulta no significativa. En el grupo control ingresan 2 pacientes por hipoglucemia (12,5%) y ninguno en el de intervención (tabla 14). Esta diferencia no es estadísticamente significativa.

<i>Variable</i>	Control (16)	Intervención (25)	Sig.
<i>Sexo femenino. Total (%)</i>	10 (62,5%)	13 (52%)	NS
<i>Edad gestacional (semanas). Mediana (RIQ)</i>	35 (35-36)	35 (34-36)	NS
<i>Peso (gr). Mediana (RIQ)</i>	2540 (2390-2660)	2460 (2195-2700)	NS
<i>Parto por cesárea. Total (%)</i>	2 (12,5%)	9 (36%)	NS
<i>Realiza toma precoz. Total (%)</i>	15 (93%) *	25 (100%)	NS
<i>Tomó FA durante su estancia en maternidad. Total (%)</i>	11 (68,7%)	22 (88%)	NS
<i>1ª glucemia (mg/dl). Media (DE)</i>	46,69 (7,59)	51,48 (14,373)	NS
<i>Glucemia severa. Total (%)</i>	0	1 (4%)	NS
<i>Se realizan más de dos glucemias. Total (%)</i>	7 (43,7%)	8 (32%)	NS
<i>Glucemia mínima (mg/dl) Media (DE)</i>	43,88 (6,7)	46,36 (8,8)	NS
<i>Hipoglucemia. Total (%)</i>	11 (68,7%)	9 (36%)	p=0,041
<i>Ingreso. Total (%)</i>	2 (12,5%)	0 (0%)	p=0,07

Tabla 14. Factor de riesgo: prematuridad. Características destacadas de los pacientes en ambos grupos. RIQ: rango intercuartílico. DE: desviación estándar. NS: no significativo. *Cinco pacientes recibieron toma de FA.

3.9.2 Bajo peso: en este subgrupo se registraron 19 pacientes en el grupo control y 18 en el de intervención. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en sus características clínicas ni en la aparición de hipoglucemia (tabla 15). Se analiza la relación entre hipoglucemia y la realización de toma precoz y resulta no significativa.

<i>Variable</i>	Control (19)	Intervención (18)	Sig.
<i>Sexo femenino. Total (%)</i>	14 (73,6%)	9 (50%)	NS
<i>Edad gestacional (semanas). Mediana (RIQ)</i>	38 (37-39)	37 (37-38)	NS
<i>eso (gr). Mediana (RIQ)</i>	2450 (2250-2660)	2455 (2137-2587)	NS
<i>Parto por cesárea. Total (%)</i>	6 (31,5%)	8 (44,4%)	NS
<i>Realiza toma precoz. Total (%)</i>	17* (89,4%)	18 (100%)	NS
<i>Tomó FA durante su estancia en maternidad. Total (%)</i>	11 (57,9%)	12 (66,6%)	NS
<i>1ª glucemia (mg/dl). Media (DE)</i>	51,58 (17)	52,56 (11,4)	NS
<i>Glucemia severa. Total (%)</i>	2 (58,2%)	0	NS
<i>Se realizan más de dos glucemias. Total (%)</i>	6 (31,5%)	5 (27,7%)	NS
<i>Glucemia mínima (mg/dl) Media (DE)</i>	46,42 (11,53)	49,78 (11,13)	NS
<i>Hipoglucemia. Total (%)</i>	9 (47,3%)	4 (22,2%)	p=0,1
<i>Ingreso. Total (%)</i>	1 (5,2%)	1 (5,5%)	NS

*Tabla 15. Factor de riesgo: bajo peso. Características destacadas de los pacientes en ambos grupos. RIQ: rango intercuartílico. DE: desviación estándar. NS: no significativo. DE: Desviación estándar. *Tres pacientes recibieron toma de FA.*

3.9.3 Peso elevado: en este subgrupo se registraron 21 pacientes en el grupo control y 9 en el de intervención. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables estudiadas, tampoco entre la relación entre toma precoz y aparición de hipoglucemia. Sus principales características se resumen en la tabla 16.

<i>Variable</i>	Control (21)	Intervención (9)	Sig.
<i>Sexo femenino. Total (%)</i>	10 (47,6%)	4 (44,4%)	NS
<i>Edad gestacional (semanas) Mediana (RIQ)</i>	40 (39-40,5)	40 (39-40)	NS
<i>Peso (gr). Mediana (RIQ)</i>	4010 (3945-4145)	4100 (3820-4115)	NS
<i>Parto por cesárea. Total (%)</i>	2 (9,5%)	2 (22,2%)	NS
<i>Realiza toma precoz. Total (%)</i>	19 (90,4%) *	9 (100%)	NS
<i>Tomó FA durante su estancia en maternidad. Total (%)</i>	6 (28,5%)	6 (66,6%)	NS
<i>1ª glucemia (mg/dl). Media (DE)</i>	54,95 (9,55)	57,88 (7,8)	NS
<i>Glucemia severa. Total (%)</i>	0	0	NS
<i>Se realizan más de dos glucemias. Total (%)</i>	4 (19%)	1 (11,1%)	NS
<i>Glucemia mínima (mg/dl) Media (DE)</i>	49,71 (8,8)	53,13 (7,03)	NS
<i>Hipoglucemia. Total (%)</i>	8 (38%)	1 (11,1%)	p=0,13
<i>Ingreso. Total (%)</i>	0	0	NS

Tabla 16. Factor de riesgo: peso elevado. Características destacadas de los pacientes en ambos grupos. RIQ: rango intercuartílico. NS: no significativo. DE: desviación estándar.

*Un paciente recibió toma de FA.

3.9.4 Hijo de madre con diabetes: en este subgrupo se registraron 22 pacientes en el grupo control y 19 en el de intervención. Sólo se analizan los recién nacidos que el ser hijos de madre diabética es su único factor de riesgo de hipoglucemia. Hay más hijos de madres diabéticas que además presentan otro factor asociado por lo que se analizan en el apartado siguiente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas. La relación entre hipoglucemia y toma precoz no fue significativa. Sus principales características se resumen en la tabla 17.

<i>Variable</i>	Control (22)	Intervención (19)	Sig.
<i>Sexo femenino. Total (%)</i>	7 (31,8%)	10 (52,5%)	NS
<i>Edad gestacional (semanas). Mediana (RIQ)</i>	39 (38-40)	39 (38-40)	NS
<i>Peso (gr). Mediana (RIQ)</i>	3200 (2967-3387)	3290 (3050-3500)	NS
<i>Parto por cesárea. Total (%)</i>	4 (18%)	4 (21%)	NS
<i>Precisa tratamiento con insulina. Total (%)</i>	7 (31,8%)	11 (57,9%)	NS
<i>Realiza toma precoz. Total (%)</i>	19* (86,3)	19 (100%)	NS
<i>Toma FA durante su estancia en maternidad. Total (%)</i>	8 (36,3%)	10 (52,6%)	NS
<i>1ª glucemia (mg/dl). Media (DE)</i>	57,18 (9,8)	58,37 (12,62)	NS
<i>Se realizan más de dos glucemias. Total (%)</i>	2 (0,09%)	4 (21%)	NS
<i>Glucemia mínima (mg/dl) Media (DE)</i>	53,77 (7,1)	55 (10,96)	NS
<i>Glucemia severa. Total (%)</i>	0	0	NS
<i>Hipoglucemia. Total (%)</i>	3 (13,6%)	3 (15,7%)	NS
<i>Ingreso. Total (%)</i>	0	0	NS

Tabla 17. Factor de riesgo: hijo de madre con diabetes. Características destacadas de los pacientes en ambos grupos. RIQ: rango intercuartílico. NS: no significativo. DE: desviación estándar. *Tres pacientes recibieron toma de FA.

3.9.5 Dos o más factores de riesgo de hipoglucemia: en este grupo de riesgo, se incluyen 8 pacientes en el grupo control y 15 en el de intervención. No se encuentran diferencias significativas excepto en la frecuencia de ingreso ya que en el grupo que no recibió LMD ingresaron 2 pacientes (25%) y en los que sí recibieron LMD no ingresó ningún paciente. No hay diferencias significativas entre la toma precoz y la hipoglucemia. Sus características más relevantes se resumen en la tabla 18.

<i>Variable</i>	Control (8)	Intervención (15)	Sig.
<i>Sexo femenino. Total (%)</i>	6	8	NS
<i>Edad gestacional (Semanas). Mediana (RIQ)</i>	36 (35-38)	36 (35-38)	NS
<i>Peso (gr). Mediana (RIQ)</i>	2630 (2312,5-2957,5)	2180 (1960-2750)	NS
<i>Parto por cesárea. Total (%)</i>	1 (12,5%)	4 (26,6%)	NS
<i>Realiza toma precoz. Total (%)</i>	7 * (87,5%)	15 (100%)	NS
<i>Toma FA durante su estancia en maternidad. Total (%)</i>	3 (37,5%)	12 (80%)	p=0,043
<i>1ª glucemia (mg/dl). Media (DE)</i>	50,75 (13,3)	56,73 (11,43)	NS
<i>Glucemia severa. Total (%)</i>	1 (12,5%)	0	p=0,16
<i>Se realizan más de dos glucemias. Total (%)</i>	1	2	NS
<i>Glucemia mínima (mg/dl). Media (DE)</i>	46,76 (13,5)	54,93 (9,57)	NS
<i>Hipoglucemia. Total (%)</i>	3	2	p=0,18
<i>Ingreso. Total (%)</i>	2	0	p=0,043

*Tabla 18. Factor de riesgo: dos o más factores de riesgo. Características destacadas de los pacientes en ambos grupos. RIQ: rango intercuartílico. NS: no significativo. DE: desviación estándar *Siete pacientes recibieron toma con FA.*

4.Fase 4, análisis de los COSTES

4.1 Fase 4, análisis de los COSTES: costes del ingreso

Se realiza una estimación del gasto sanitario medio en un ingreso hospitalario empleando datos publicados por el Ministerio de Sanidad actualizados en abril del año 2024. Se analizan los GRD (grupos relacionados por diagnóstico) y, dado que no existe una categoría específica de hipoglucemia neonatal, se seleccionan los grupos diagnósticos más compatibles con un ingreso por hipoglucemia neonatal y se realiza un promedio del gasto atribuido. Se excluyen los grupos que incluyan neonatos con peso menor de 2000 gr, malformaciones mayores, intervenciones quirúrgicas, distrés respiratorio e infección perinatal. El resultado es que el coste medio por ingreso en estos pacientes ronda los 650 euros por día y paciente. El resumen se detalla en la tabla 19

CÓDIGO GRD	DIAGNÓSTICO	ESTANCIA MEDIA POR GRUPO DIAGNÓSTICO SEGÚN DATOS MINISTERIO (DÍAS)	COSTE MEDIO TOTAL POR PACIENTE INGRESADO (EUR)	COSTE MEDIO POR DÍA DE INGRESO Y PACIENTE (EUR)
625	NEONATO, PESO AL NACER 2000-2499 G CON OTRA CONDICIÓN SIGNIFICATIVA	12,07	8.413,55	697,06
626	NEONATO, PESO AL NACER 2000-2499 G, NEONATO NORMAL O NEONATO CON OTROS PROBLEMAS	6,10	4.151,80	680,62
639	NEONATO, PESO AL NACER >2499 G CON OTRAS CONDICIONES SIGNIFICATIVAS	6,87	5.008,34	729,01
640	NEONATO, PESO AL NACER >2499 G NEONATO NORMAL O NEONATO CON OTRO PROBLEMA	4,02	2.607,15:	648,54
MEDIA		7,26	2943,93	688,80

Tabla 19. Resumen de los días de ingreso y coste medio de los principales diagnósticos en los que se podría englobar un recién nacido con hipoglucemia. GRD: grupos relacionados por diagnóstico.

Los datos son de acceso público y están disponibles en (consultados en diciembre/2024): <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/C/rae-cmbd/rae-cmbd/grupos-relacionados-por-el-diagnostico-grd/grd-estadisticos-por-comunidad-autonoma-grupo-de-hospitales-servicios>

4.2 Fase 4: Análisis de los COSTES: costes de administración de LMD

La lactancia materna donada es un producto que se consigue de forma altruista por donación de otras madres, pero su administración está asociada a gastos de procesamiento (recogida, análisis, pasteurización y almacenamiento). Se deben tener en cuenta los gastos de recursos humanos (salarios de los trabajadores), fungibles, gastos de laboratorio, gastos energéticos (mantenimiento de neveras, congeladores, pasteurizador).

En nuestro centro no hay un análisis reciente del coste del mantenimiento del banco de leche. En la bibliografía publicada, el gasto del procesamiento de un litro de lactancia materna donada (teniendo en cuenta todos los gastos asociados), es variable según el estudio. En la tabla 20 se resumen los principales estudios científicos que publican coste de mantenimiento de un banco de leche humana.

<i>Autores</i>	Año publicación	Lugar de estudio	Litros anuales procesados de LMD	Coste por litro LMD	Conversión a euros *
<i>Cun Daili et al</i> ¹⁵³	2020	China.	933.70	168 US	160,24
<i>Guglielmo Salvatori et al</i> ¹⁵⁴	2022	Italia.	771	231 €	No procede
<i>Hema Mistry et al</i> ¹⁵⁵	2024	UK	205 – 3495	173,49 £ (95,94- 272.88)	209,93 (116,08- 330,17)

Tabla 20. Resumen de los estudios de coste de procesamiento de lactancia materna donada. *conversión a euros consultado en diciembre 2024.

El coste medio oscila entre 116,24 y 330,17 euros por litro. En el estudio realizado en Reino Unido, el coste medio sería de 209,93 euros por litro y para el cálculo estimado se decide utilizar estos datos ¹⁵⁵ ya que se trata de un trabajo científico reciente que incluye

un gran número de bancos de leche de diverso tamaño. En nuestra intervención se utilizan alícuotas de 15 ml, por lo que de cada 1 litro de leche se pueden extraer 66 alícuotas. El gasto aproximado por producción de una alícuota sería de 3,18 euros.

4.3 Fase 4, análisis de los COSTES: integral

El gasto medio estimado de un ingreso no complicado es de 688,6 euros al día por paciente, según datos del Ministerio de Sanidad (apartado previo), y el tiempo medio de ingreso es de 2 días, por lo que el gasto estimado medio total por paciente e ingreso sería de 1377,2 euros. El NNT (número de pacientes a los que se administra una alícuota de LMD) para evitar un ingreso por hipoglucemia es de 22. Precisamos administrar 22 alícuotas de LMD para evitar un ingreso, lo que supone un gasto aproximado estimado según datos de la literatura científica de 69,96 euros. El balance positivo de ahorro sería de 1307,24 euros (tabla 21).

<i>Resumen de los gastos del estudio</i>	<i>Coste</i>
<i>Gasto por día de ingreso y paciente (euros)</i>	688,8
<i>Gasto medio por ingreso completo (euros)</i>	1377,6
<i>Número de alícuotas administradas para evitar un ingreso (NNT)</i>	22
<i>Coste de producción de una alícuota de LMD (euros)</i>	3,18
<i>Coste de producción de 22 alícuotas de LMD (euros)</i>	69,96
<i>Ahorro económico al evitar un ingreso (euros)</i>	1307,22

Tabla 21. Resumen del coste económico estimado del estudio.

DISCUSIÓN

La hipoglucemia precoz es un problema frecuente en neonatología, asociada a posibles efectos adversos a corto y largo plazo para el recién nacido y a consecuencias adicionales como la separación madre-hijo y el aumento del gasto hospitalario.

En el presente estudio se observa que la administración precoz de una alícuota de lactancia materna donada a recién nacidos con factores de riesgo disminuye la frecuencia de aparición de hipoglucemia, de hipoglucemia severa y de ingreso por hipoglucemia en pacientes de riesgo sin impacto negativo en el logro de lactancia materna exclusiva durante su estancia en maternidad.

Cada episodio de hipoglucemia neonatal puede asociar riesgo neurológico. Diversos estudios han evidenciado daño directo a nivel neuronal y glial³, así como alteraciones en pruebas de imagen cerebrales en pacientes recién nacidos que habían sufrido hipoglucemia^{4,5,10,11}, que se vinculan además con efectos clínicos significativos. Las consecuencias clínicas pueden variar desde la muerte hasta espasticidad, retraso psicomotor severo, retraso en el desarrollo del lenguaje y alteraciones visuales, incluso en casos de pacientes con hipoglucemia que no sea grave ni recurrente^{2,14,15}. Por ello, cualquier medida destinada a prevenir la hipoglucemia en recién nacidos debe ser cuidadosamente evaluada y considerada.

La primera medida para prevención de hipoglucemia, es la de fomentar un contacto piel con piel con la madre, directo e ininterrumpido e iniciar alimentación enteral en la primera hora de vida, siendo la mejor opción la lactancia materna propia^{13,95,96,156,157}. En el análisis de datos de la cohorte ingresos y en la cohorte retrospectiva de control, se objetiva que un porcentaje de pacientes considerable no reciben toma precoz. Los motivos que se describen por los que no se administra esta primera toma de forma precoz son: dificultad para enganche al pecho y deseo de lactancia materna con madre no disponible (por tipo de parto o por malestar) y recién nacidos con síntomas muy precoces de hipoglucemia (antes de las dos horas de vida). En estos casos se realizó el primer control glucémico sin que el recién nacido hubiera realizado ningún tipo de toma. Como estrategias de mejora, se podría plantear el fomento por parte del personal de LM en casos de partos por cesárea cuando el estado de la madre lo permita, promover la importancia de iniciar la nutrición

enteral de manera temprana en niños de riesgo y ofrecer métodos de alimentación que respeten la lactancia materna.

La siguiente opción, fácil, disponible y económica, es la de ofrecer fórmula adaptada. Su administración, sin embargo, puede tener otros inconvenientes como su efecto en la tasa de lactancia materna a corto y largo plazo^{136,158}, la posibilidad de intolerancia y alergias y la alteración de la microbiota entre otros¹³⁰.

Los geles de dextrosa oral son una opción terapéutica que ha ganado popularidad en los últimos años. Se han usado como tratamiento y también como medida preventiva para evitar la ocurrencia de hipoglucemia en pacientes de riesgo. En ambos casos se han visto resultados prometedores¹²⁰⁻¹²⁴. Parece una opción fácil, segura y eficaz. Sin embargo, la falta de generalización de esta medida puede deberse a que no existe una evidencia clara sobre el posible efecto a largo plazo que pueda tener administrar estas soluciones hiperglucemiantes e hiperosmolares en un recién nacido¹⁵⁹. En el estudio de Ponnapakkan et al.¹⁵⁹ se objetivó que el implementar en un servicio de neonatología el uso de dextrosa oral no disminuyó la tasa de ingreso en UCIN por hipoglucemia ni aumentó la tasa de lactancia materna exclusiva al alta. Los autores argumentaron que uno de los principales motivos para ello fue la confianza excesiva en este producto lo que llevó a descuidar medidas tales como asegurar una adecuada ingesta oral. En nuestro caso, durante la realización del estudio era una medida que no estaba implementada en el centro, por lo que no se pudo evaluar.

Otra opción es administrar un suplemento de lactancia materna donada. La lactancia materna donada se considera el mejor suplemento alimenticio para los recién nacidos¹²⁶. El beneficio de la LMD en recién nacidos pretérmino, que han sufrido asfixia o que tienen riesgo de enterocolitis necrotizante está respaldado por mucha evidencia^{110,129,131-133}. La bibliografía que justifica la administración de LMD en pacientes término o prematuros tardíos no es tan contundente, en parte debido a que es un recurso limitado y a que se prioriza su administración en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Hay, sin embargo, cada vez hay más estudios que reportan su factibilidad de uso para suplementación en recién nacidos a término. En el estudio de Belfort et al.¹³⁵ se analizaron las prácticas de los hospitales de la zona noreste de EEUU y describieron que 29 de los 69 hospitales encuestados usaron LMD como alternativa para suplementación

en recién nacidos sanos bajo prescripción médica o preferencia parental. Otros estudios realizados en otras zonas de Estados Unidos^{160,161} han referido lo mismo. No encontraron efectos adversos ni un aumento significativo de los costos.

Administrar LMD a recién nacidos sanos también parece una práctica clínica segura. Un estudio australiano¹⁶² analizó todos los posibles efectos adversos notificados desde la creación del banco de leche de la Cruz Roja Australiana. Este banco de leche trabaja con 30 hospitales y en el momento del estudio había suministrado LMD a 3350 pacientes. Se registraron 10 posibles efectos secundarios que, tras un análisis detallado, se concluye que fue muy poco probable que se debieran a recibir LMD. El presente estudio no se diseñó con el objetivo de detectar específicamente efectos adversos, pero durante su desarrollo no se reportó ningún incidente de seguridad asociado a la administración de LMD. En una reciente revisión sistemática, que incluye más de 10.000 recién nacidos que reciben LMD, tampoco se objetivaron efectos adversos¹⁶³. Administrar LMD en recién nacidos sanos como primera opción de suplementación resulta por tanto factible y seguro.

Una de las preocupaciones que surge al iniciar algún tipo de suplementación en un recién nacido es su efecto sobre el establecimiento de la LME. Se ha descrito cómo el uso de suplementación precoz con FA durante el ingreso en maternidad disminuye de forma significativa la tasa de LME pudiendo aumentar hasta 3 veces el riesgo de finalizar la LME antes de los dos meses de vida^{73,128}. La causa más frecuente para la suplementación con FA durante los primeros días de vida fue la hipoglucemia neonatal^{50,120,148}. En cambio, se ha descrito que la suplementación con LMD mejora la LME al alta, a corto y a largo plazo^{135,160,164}. En el estudio de Merjaneh et al.¹⁶⁰ encontraron que fue mucho más frecuente mantener la lactancia materna durante más de seis meses al recibir suplementación en la maternidad de LMD en vez de FA. En concreto, el 58% de los pacientes suplementados con LMD en la maternidad mantenían la LM seis meses después frente al 15% de los que recibieron FA.

Kair et al.¹³⁶ entrevistaron a 30 madres a quienes se les ofreció leche materna donada o FA como suplemento, con el objetivo de evaluar sus conocimientos, su aceptación y sus preferencias. Los autores destacan que muchas de ellas percibían la suplementación con LMD como una ayuda puntual, mientras que la suplementación con fórmula artificial se consideraba un plan a largo plazo. Sugieren que esta percepción podría contribuir al

aumento de la tasa de lactancia materna exclusiva (LME) entre quienes optan por la LMD. Además, las madres entrevistadas expresaron la percepción de que la LMD es una opción más saludable que la FA. Entre las principales razones para rechazar su uso se mencionaron la falta de familiaridad con este tipo de suplemento y su elevado costo, ya que, en Estados Unidos donde se realizó el estudio, la suplementación con LMD no suele estar cubierta por los seguros médicos. En el presente estudio los pacientes del grupo intervención no reciben toma de fórmula adaptada de forma precoz ya que se sustituye por LMD. No se analizan datos de LMD a largo plazo, pero no observamos diferencias significativas de suplementación con fórmula adaptada durante el ingreso en maternidad en ambos grupos.

El uso de suplementos de leche materna donada podría contribuir a incrementar la administración precoz de una toma por su mejor aceptación por parte de las madres, entre otros. En el análisis de intervención, todos los pacientes que presentaron un episodio de hipoglucemia, al igual que todos los que tuvieron que ingresar, precisaron suplementación de la alimentación al pecho con fórmula adaptada en algún momento, por protocolo del centro. Estos suplementos podrían ser sustituidos por LMD.

En cuanto a la eficacia de la LMD y el tratamiento de la hipoglucemia neonatal hay menos evidencia publicada. De los mismos autores que no observaron cambios en cuanto a la tasa de admisión en UCIN con la introducción de geles de dextrosa¹⁵⁹, sí lo hacen al introducir suplementación con LMD para el tratamiento de la hipoglucemia. En este caso, observan una disminución del ingreso en UCIN de 16% a un 6% y un aumento de la LME al alta¹⁶⁴. En otro estudio se analizó el efecto de los distintos tipos de alimentación junto con gel de dextrosa para el tratamiento de la hipoglucemia (todos reciben el de dextrosa más una toma de alimentación que puede ser LME, LMD o FA). Se objetivó que aquellos recién nacidos que suplementaron con LMD o FA, aumentaron de forma significativa su glucemia sérica comparado con los que recibieron LME. También tuvieron menos recurrencias de hipoglucemia y de necesitar una segunda dosis de gel de dextrosa. En este caso la LMD sería no inferior a la FA en cuanto a efectividad. Los motivos para no elegir FA serían, como se ha mencionado previamente, el efecto indeseable sobre la tasa de LME, su efecto negativo en el microbioma y el riesgo aumento de alergias e intolerancias. Hasta la fecha, no tenemos conocimiento de ningún estudio que, como éste, que explore la utilidad de la LMD para prevenir la hipoglucemia. En el presente estudio la

administración de lactancia materna donada de forma precoz disminuyó la frecuencia de hipoglucemia en recién nacidos de riesgo de forma estadísticamente significativa, siendo los pacientes más beneficiados los prematuros tardíos.

La glucemia tiende a disminuir fisiológicamente en las primeras horas de vida, estabilizándose entre las 18 y 24 horas posteriores al nacimiento^{23,32}. En el análisis de la cohorte de ingresos, se observó que los pacientes hospitalizados por hipoglucemia ingresaron, en promedio, dentro de las primeras 6 horas de vida, y el 90% presentó un primer control glucémico patológico. Resulta fundamental enfocar los esfuerzos en optimizar el control glucémico durante este período inicial.

En nuestro estudio se observa que, a pesar de una única administración de LMD, existe un impacto en la aparición de hipoglucemia neonatal. Se ha observado que la administración de toma precoz es un factor asociado a no desarrollar hipoglucemia. En la cohorte de intervención se administró al menos una alícuota de LMD en todos los pacientes de forma precoz por lo que esta medida se aseguró. En la cohorte de control no todos los pacientes recibieron una toma precoz.

Esta circunstancia también podría estar relacionada con el mayor porcentaje de glucosa en las alícuotas de LMD elaboradas con leche madura en comparación con el calostro, que presenta un porcentaje menor (del 7% al 4%)^{165,166} y que el volumen administrado probablemente sea superior al que un lactante puede extraer directamente del pecho.

El análisis de datos de la cohorte retrospectiva refleja cómo los pacientes prematuros, aquellos con bajo peso al nacer y que presentan dos factores de riesgo, tienen una mayor probabilidad de desarrollar hipoglucemia, hipoglucemia severa y de requerir hospitalización por este motivo siendo un factor independiente de presentar hipoglucemia. Bromiker et al.¹⁶⁷ realizaron un estudio analizando la glucosa en las primeras dos horas de vida de todos los recién nacidos durante un año independientemente de presentar o no riesgo de hipoglucemia. Estudiaron un total de 3575 recién nacidos. Tras un análisis multivariante concluyen que el factor de riesgo con mayor asociación a la hipoglucemia precoz fue la prematuridad tardía. En 2012, Harris et al.¹⁰³ observaron que los pacientes con varios factores de riesgo, prematuros y bajo peso fueron los que presentaron hipoglucemia con más frecuencia. En el grupo de intervención que recibió

LMD, a pesar de presentar mayor número de pacientes prematuros, se observó una menor incidencia de hipoglucemia, hipoglucemia severas y hospitalización por hipoglucemia. El análisis de los datos del presente estudio reflejó una disminución en la frecuencia de ingreso por hipoglucemia. Aunque este descenso no fuera estadísticamente significativo (posiblemente por falta de potencia del estudio), al ser un efecto mucho menos frecuente, se necesitarían tamaños muestrales para detectar cambios significativos de unos 400-500 pacientes por grupo. En el análisis por subgrupos sí encontramos significación estadística en esta variable en los pacientes con dos o más factores de riesgo.

Un ingreso hospitalario supone un incremento en los costes sanitarios^{86,168}, la separación madre-hijo, que dificulta tanto el establecimiento del vínculo como de la lactancia materna⁷³⁻⁷⁵, estrés familiar⁷⁶, y la necesidad de procedimientos invasivos como la canalización venosa para sueroterapia o las punciones repetidas para el control de la glucemia. Estos últimos no sólo resultan dolorosos, sino que también aumentan el riesgo de infecciones nosocomiales⁶⁹⁻⁷¹. Por ello, cualquier medida que disminuya el riesgo de ingreso por hipoglucemia, merece ser considerada.

Al realizar la estimación de los costes de las medidas evaluadas en el estudio (protocolo habitual de intervención) se infiere un ahorro económico significativo. Durante el análisis solo se han estimado los gastos directos de un ingreso por hipoglucemia. Sin embargo, a largo plazo puede haber muchos más gastos asociados al efecto clínico de una hipoglucemia en el periodo neonatal. En un estudio de Nueva Zelanda¹⁶⁸, se realiza un modelo predictivo a 80 años en los que incluyen todas las comorbilidades posibles asociadas a la hipoglucemia como alteraciones visuales, dificultades del lenguaje, convulsiones o parálisis cerebral, y estiman que un paciente que ha sufrido hipoglucemia presenta un gasto extra total de 66.000 dólares neozelandeses (37.000 euros) que un recién nacido que no tiene hipoglucemia. Estos autores reiteran la importancia de la prevención de la hipoglucemia neonatal debido al empeoramiento de la calidad de vida y al aumento significativo de los costes sanitarios. Se ha observado que los pacientes más beneficiados de esta medida fueron los recién nacidos prematuros tardíos y los que tenían varios factores de riesgo. Se podría plantear por tanto esta administración de LMD solo a estos pacientes, lo que disminuiría aún más los costes. No podemos evaluar la diferencia económica que supondría que en vez de LMD se administrara fórmula adaptada o gel de dextrosa. En el primer caso porque la suplementación generalizada y “preventiva” de

fórmula adaptada no es una buena guía de práctica clínica, si hay disponibilidad de leche materna, ya sea propia o donada. En el segundo porque, aunque existe numerosa bibliografía en relación al uso de geles de dextrosa como tratamiento de la hipoglucemia, no lo hay para su uso como medida preventiva. En Harding et al.¹²⁴ desarrollaron un estudio que evalúa el efecto de administración de forma preventiva de gel de dextrosa en recién nacidos con riesgo de hipoglucemia. Y aunque encuentran una disminución en la frecuencia de hipoglucemia, no lo hacen en la frecuencia de ingreso por hipoglucemia (ingresan ligeramente menos pacientes en el grupo de placebo que en el de gel de dextrosa). Con estos datos no podemos extrapolar el ahorro estimado administrando gel de dextrosa oral de forma preventiva.

LIMITACIONES

Es un estudio de diseño unicéntrico y con ello se asumen las limitaciones propias que aplican a un sesgo de selección de los pacientes procedentes de una sola área de influencia y el impacto que pueda tener la práctica clínica propia interna del hospital. Sin embargo, se trata de un centro de tercer nivel (III-C) con un volumen de partos en torno a 5000 partos/año y cuyos protocolos asistenciales están actualizados y adaptados a las guías internacionales; esto podría facilitar que los datos obtenidos en el estudio fueran, en cierta medida, extrapolables a otros centros.

La obtención de datos de las cohortes retrospectivas de recién nacidos con factores de riesgo, de hipoglucemia o de ingreso se hizo por revisión de historias clínicas, asumiendo una posible pérdida de datos.

El estudio se diseñó como prospectivo de intervención, sin posibilidad de aleatorización ni cegamiento debido a las características de la medida aplicada a los sujetos incluidos (administración de alícuota de LMD). La decisión de adoptar este diseño fue influida por el hecho de que podría no ser éticamente correcto dejar de ofertar una medida beneficiosa y segura a aquellos recién nacidos que cumplieran criterios de inclusión; por ese motivo la cohorte de control fue retrospectiva. La diferencia en la metodología del reclutamiento (secuencial en el de intervención y corte transversal retrospectivo en la de control) entre ambos grupos lleva a una desigualdad significativa entre la distribución de los factores de riesgo de hipoglucemia. En el grupo control se hace un reclutamiento secuencial por orden de nacimiento incluyendo a todos los pacientes que cumplan criterios hasta completar el tamaño muestral estimado. En la cohorte control hay muchos más pacientes cuyo factor de riesgo de hipoglucemia fue peso elevado, de forma significativa. En la cohorte de intervención hay más pacientes prematuros y con dos factores de riesgo, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, sí lo fue la mediana de la edad gestacional siendo menor en la cohorte de intervención. La frecuencia de hipoglucemia es más frecuente en prematuros y recién nacidos con dos o más factores de riesgo. A pesar de ello, se observa menos hipoglucemia en el grupo en el que se administra LMD lo que refuerza la hipótesis de que esta intervención resulta eficaz y beneficiosa, especialmente en los pacientes pretérminos tardíos y con varios factores de riesgo de hipoglucemia.

En el reclutamiento de pacientes en la cohorte de intervención y la administración posterior de LMD hubo pérdida de sujetos; ambas tareas resultaron, en algunas ocasiones, laboriosas debido al elevado volumen de trabajo de la unidad. La difusión del protocolo de trabajo y reclutamiento de pacientes se efectuó con sesiones de formación y recordatorios periódicos. A pesar de ello, se objetivaron dificultades en el reclutamiento. Aunque no hubo una evaluación formal de este hecho, la razón principal expresada fue la alta carga de trabajo.

En la cohorte retrospectiva, el 22% del total de recién nacidos presentan factores de riesgo de hipoglucemia. Este dato es congruente con bibliografía previa^{98,103}. Sin embargo, se detectó un porcentaje menor de hipoglucemia (un 26,5% en la cohorte transversal y un 39% en la cohorte de control) respecto a bibliografía previa donde se describe hasta un 50% de los pacientes con factores de riesgo presentarán hipoglucemia¹⁰³. Esto puede haber influido en falta de precisión en el cálculo del tamaño muestral. La prevalencia de hipoglucemia presenta mucha variabilidad según el punto de corte que se utilice para definir hipoglucemia y cómo y cuándo se mida. A menor porcentaje de prevalencia de hipoglucemia, más potente debe ser una intervención para detectar cambios clínicos y estadísticos relevantes. A pesar de ello, el descenso de la frecuencia de la hipoglucemia observada en este estudio fue significativo.

Otra limitación del estudio es que no se realizó un seguimiento de estos pacientes, siendo esto especialmente relevante para evaluar la tasa de lactancia materna exclusiva al alta y a largo plazo.

El balance económico estimado sustenta el argumento de que administrar una única alícuota de LMD sea una medida costo-eficiente. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que el cálculo de costes derivados del ingreso se ha realizado mediante estimaciones del gasto medio por ingreso (GRD) y con referencias a otros estudios para los cálculos del gasto de producción en un banco de leche humana. Muchos pacientes ingresan de forma precoz desde su primer día de vida, cambiando un ingreso en planta de maternidad (que tendrían durante 48-72 horas como cualquier niño sano) por otro en la unidad neonatal. Ya que en los GRD no hay un grupo específico para recién nacidos sanos, no sabemos cuanta diferencia hay entre uno y otro tipo de ingreso. Teniendo esto en cuenta, creemos

que sigue siendo una medida costo eficiente ya que el coste de una alícuota de LMD (o de varias alícuotas) siempre será menor que el gasto asociado a un ingreso hospitalario.

CONCLUSIONES

1. La administración precoz de una alícuota de leche materna donada en recién nacidos con riesgo de hipoglucemia se asoció con una disminución en la frecuencia de este evento metabólico.
2. Se evidenció una menor incidencia de episodios de hipoglucemia severa en los neonatos que recibieron leche materna donada como intervención precoz.
3. La estrategia implementada contribuyó a disminuir la frecuencia de hospitalización secundaria a hipoglucemia neonatal.
4. No se observaron efectos adversos sobre la frecuencia de lactancia materna exclusiva durante la estancia en el área de maternidad.
5. La administración de leche materna donada puede ser una medida económicamente rentable en la prevención de hipoglucemia neonatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alexis F. Hartmann, Joseph C. Jaudon, Marie Morton, Hypoglycemia, *J Pediatr.* 1937; (11,1):1-36. doi:10.1016/S0022-3476(37)80135-3.
2. Cornblath M, Odell GB, Levin EY. Symptomatic neonatal hypoglycemia associated with toxemia of pregnancy. *J Pediatr.* 1959;55(5):545-562. doi:10.1016/S0022-3476(59)80239-0
3. Anderson JM, Milner RD, Strich SJ. Effects of neonatal hypoglycaemia on the nervous system: a pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1967;30(4):295-310. doi:10.1136/jnnp.30.4.295
4. Traill Z, Squier M, Anslow P. Brain imaging in neonatal hypoglycaemia. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 1998;79(2):F145-F147. doi:10.1136/fn.79.2.F145
5. Kim SY, Goo HW, Lim KH, Kim ST, Kim KS. Neonatal hypoglycaemic encephalopathy: diffusion-weighted imaging and proton MR spectroscopy. *Pediatr Radiol.* 2006;36(2):144-148. doi:10.1007/s00247-005-0020-2
6. Tam EWY, Widjaja E, Blaser SI, MacGregor DL, Satodia P, Moore AM. Occipital Lobe Injury and Cortical Visual Outcomes After Neonatal Hypoglycemia. *Pediatrics.* 2008;122(3):507-512. doi:10.1542/peds.2007-2002
7. Yalnizoglu D, Haliloglu G, Turanli G, Cila A, Topcu M. Neurologic outcome in patients with MRI pattern of damage typical for neonatal hypoglycemia. *Brain Dev.* 2007;29(5):285-292. doi:10.1016/j.braindev.2006.09.011
8. Filan PM, Inder TE, Cameron FJ, Kean MJ, Hunt RW. Neonatal hypoglycemia and occipital cerebral injury. *J Pediatr.* 2006;148(4):552-555. doi:10.1016/j.jpeds.2005.11.015
9. Murakami Y, Yamashita Y, Matsuishi T, Utsunomiya H, Okudera T, Hashimoto T. Cranial MRI of neurologically impaired children suffering from neonatal hypoglycaemia. *Pediatr Radiol.* 1999;29(1):23-27. doi:10.1007/s002470050527
10. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of Cerebral Injury and Neurodevelopmental Outcomes After Symptomatic Neonatal Hypoglycemia. *PEDIATRICS.* 2008;122(1):65-74. doi:10.1542/peds.2007-2822
11. Nivins S, Kennedy E, Thompson B, et al. Associations between neonatal hypoglycaemia and brain volumes, cortical thickness and white matter microstructure in mid-childhood: An MRI study. *NeuroImage Clin.* 2022;33:102943. doi:10.1016/j.nicl.2022.102943
12. Helleskov A, Melikyan M, Globa E, et al. Both Low Blood Glucose and Insufficient Treatment Confer Risk of Neurodevelopmental Impairment in Congenital Hyperinsulinism: A Multinational Cohort Study. *Front Endocrinol.* 2017;8:156. doi:10.3389/fendo.2017.00156

13. Lord LG, Harding JE, Crowther CA, Lin L. Skin-to-skin contact for the prevention of neonatal hypoglycaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):744. doi:10.1186/s12884-023-06057-8
14. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ*. 1988 Nov 19;297(6659):1304-8. doi: 10.1136/bmj.297.6659.1304.
15. Duvanel CB, Fawer CL, Cotting J, Hohlfeld P, Matthieu JM. Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. *J Pediatr*. 1999 Apr;134(4):492-8. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70209-x
16. Kaiser JR, Bai S, Gibson N, et al. Association Between Transient Newborn Hypoglycemia and Fourth-Grade Achievement Test Proficiency: A Population-Based Study. *JAMA Pediatr*. 2015;169(10):913. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1631
17. Wickström R, Skiöld B, Petersson G, Stephansson O, Altman M. Moderate neonatal hypoglycemia and adverse neurological development at 2–6 years of age. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(10):1011-1020. doi:10.1007/s10654-018-0425-5
18. Shah R, Harding J, Brown J, McKinlay C. Neonatal Glycaemia and Neurodevelopmental Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*. 2019;115(2):116-126. doi:10.1159/000492859
19. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr*. 2012 Nov;161(5):787-91. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.05.022.
20. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, Kalhan SC. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics*. 2000 May;105(5):1141-5. doi: 10.1542/peds.105.5.1141.
21. Rozance PJ, Jr WWH. Describing hypoglycemia — Definition or operational threshold? *Early Hum Dev*. 2010;86(5):275-280. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.002
22. Hoseth E, Joergensen A, Ebbesen F, Moeller M. Blood glucose levels in a population of healthy, breast fed, term infants of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000 Sep;83(2): F117-9. doi: 10.1136/fn.83.2. f117.
23. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, et al. Re-Evaluating “Transitional Neonatal Hypoglycemia”: Mechanism and Implications for Management. *J Pediatr*. 2015;166(6):1520-1525.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.02.045
24. Holtrop P. The Frequency of Hypoglycemia in Full-Term Large and Small for Gestational Age Newborns. *I am J Perinatol*. 1993;10(02):150-154. doi:10.1055/s-2007-994649

25. Sexson WR. Incidence of neonatal hypoglycemia: A matter of definition. *J Pediatr.* 1984;105(1):149-150. doi:10.1016/S0022-3476(84)80382-0
26. Adamkin DH. Neonatal hypoglycemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(1):36-41. doi: 10.1016/j.siny.2016.08.007
27. Hume R, McGeechan A, Burchell A. Failure to detect preterm infants at risk of hypoglycemia before discharge. *J Pediatr.* 1999 Apr;134(4):499-502. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70210-6.
28. Hay WW, Raju TNK, Higgins RD, Kalhan SC, Devaskar SU. Knowledge Gaps and Research Needs for Understanding and Treating Neonatal Hypoglycemia: Workshop Report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *J Pediatr.* 2009;155(5):612-617. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.06.044
29. Aziz K, Dancey P, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee. Screening guidelines for newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health.* 2004;9(10):723-729. doi:10.1093/pch/9.10.723
30. Kalhan SC, D'Angelo LJ, Savin SM, Adam PAJ. Glucose Production in Pregnant Women at Term Gestation. *J Clin Invest.* 1979;63(3):388-394. doi:10.1172/JCI109314
31. Marconi A, Paolini C, Buscaglia M, Zerbe G, Battaglia F, Pardi G. The Impact of Gestational Age and Fetal Growth on the Maternal-Fetal Glucose Concentration Difference. *Obstet Gynecol.* 1996;87(6):937-942. doi:10.1016/0029-7844(96)00048-8
32. Srinivasan G, Pildes RS, Cattamanchi G, Voora S, Lilien LD. Plasma glucose values in normal neonates: A new look. *J Pediatr.* 1986;109(1):114-117. doi:10.1016/S0022-3476(86)80588-1
33. Fowden AL, Mundy L, The Late Silver M. Developmental regulation of glucogenesis in the sheep fetus during late gestation. *J Physiol.* 1998;508(3):937-947. doi:10.1111/j.1469-7793.1998.937bp.x
34. Lucas A, Bloom SR, Green AA. Gastrointestinal peptides and the adaptation to extrauterine nutrition. *Can J Physiol Pharmacol.* 1985;63(5):527-537. doi:10.1139/y85-092
35. Rozance PJ, Hay WW. New approaches to management of neonatal hypoglycemia. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2016;2(1):3. doi:10.1186/s40748-016-0031-z
36. Stanley CA, Anday EK, Baker L, Delivoria-Papadopolous M. Metabolic Fuel and Hormone Responses to Fasting in Newborn Infants. *Pediatrics.* 1979;64(5):613-619. doi:10.1542/peds.64.5.613
37. Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A. Prevention and management of neonatal hypoglycaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994 Jan;70(1): F60-4; discussion F65. doi: 10.1136/fn.70.1. f60.

38. Heck LJ, Erenberg A. Serum glucose levels in term neonates during the first 48 hours of life. *J Pediatr.* 1987;110(1):119-122. doi:10.1016/S0022-3476(87)80303-7
39. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(1):155-157. doi:10.2337/dc16-2215
40. Hawdon JM, Ward Platt MP, Aynsley-Green A. Patterns of metabolic adaptation for preterm and term infants in the first neonatal week. *Arch Dis Child.* 1992;67(4 Spec No):357-365. doi: 10.1136/adc.67.4_Spec_No.357
41. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Lactate, rather than ketones, may provide alternative cerebral fuel in hypoglycaemic newborns. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(2): F161-F164. doi:10.1136/archdischild-2014-306435
42. Falkowska A, Gutowska I, Goschorska M, Nowacki P, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Energy Metabolism of the Brain, Including the Cooperation between Astrocytes and Neurons, especially in the Context of Glycogen Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2015;16(11):25959-25981. doi:10.3390/ijms161125939
43. Koivisto M, Blanco-Sequeiros M, Krause U. Neonatal Symptomatic and Asymptomatic Hypoglycaemia: A Follow-up Study of 151 Children. *Dev Med Child Neurol.* 1972;14(5):603-614. doi:10.1111/j.1469-8749.1972.tb02642.x
44. Hoermann H, Mokwa A, Roeper M, et al. Reliability and Observer Dependence of Signs of Neonatal Hypoglycemia. *+J Pediatr.* 2022; 245:22-29. e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.02.045
45. Griffiths AD, Bryant GM. Assessment of effects of neonatal hypoglycaemia. A study of 41 cases with matched controls. *Arch Dis Child.* 1971 Dec;46(250):819-27. doi: 10.1136/adc.46.250.819.
46. Koh TH, Aynsley-Green A, Tarbit M, Eyre JA. Neural dysfunction during hypoglycaemia. *Arch Dis Child.* 1988;63(11):1353-1358. doi:10.1136/adc.63.11.1353
47. Pryds O, Greisen G, Friis-Hansen B. Compensatory Increase of CBF in Preterm Infants during Hypoglycaemia. *Acta Paediatr.* 1988;77(5):632-637. doi:10.1111/j.1651-2227.1988.tb10721.x
48. Pryds O, Christensen NJ, Friis-Hansen B. Increased Cerebral Blood Flow and Plasma Epinephrine in Hypoglycemic, Preterm Neonates. *Pediatrics.* 1990;85(2):172-176. doi:10.1542/peds.85.2.172
49. Alkalay AL, Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Elashoff JD, Farber SJ, Simmons CF. Population Meta-Analysis of Low Plasma Glucose Thresholds in Full-Term Normal Newborns. *Am J Perinatol.* 2006;23(02):115-120. doi:10.1055/s-2006-931912
50. Harris DL, Weston PJ, Battin MR, Harding JE. A survey of the management of neonatal hypoglycaemia within the Australian and New Zealand Neonatal Network:

- Management of neonatal hypoglycaemia. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(10):E55-E62. doi:10.1111/j.1440-1754.2009.01599.x
51. Kalhan S, Kiliç İ. Carbohydrate as nutrient in the infant and child: range of acceptable intake. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53(S1):s94-s100. doi:10.1038/sj.ejcn.1600749
 52. Cowett R, Loughhead J. Neonatal Glucose Metabolism: Differential Diagnoses, Evaluation, and Treatment of Hypoglycemia. *Neonatal Netw*. 2002;21(4):9-19. doi:10.1891/0730-0832.21.4.9
 53. Benzing G, Schubert W, Hug G, Kaplan S. Simultaneous Hypoglycemia and Acute Congestive Heart Failure. *Circulation*. 1969;40(2):209-216. doi:10.1161/01.CIR.40.2.209
 54. Amatayakul O, Cumming GR, Haworth JC. Association of hypoglycaemia with cardiac enlargement and heart failure in newborn infants. *Arch Dis Child*. 1970;45(243):717-720. doi:10.1136/ad.45.243.717
 55. Haymond MW, Strauss AW, Arnold KJ, Bier DM. Glucose homeostasis in children with severe cyanotic congenital heart disease. *J Pediatr*. 1979;95(2):210-213. doi:10.1016/S0022-3476(79)80655-1
 56. Groenendaal F, Elferink-Stinkens P, Registry TNP. Hypoglycaemia and seizures in large-for-gestational-age (LGA) full-term neonates. *Acta Paediatr*. 2006;95(7):874-876. doi:10.1080/08035250500544948
 57. Salhab WA, Wyckoff MH, Laptook AR, Perlman JM. Initial Hypoglycemia and Neonatal Brain Injury in Term Infants With Severe Fetal Acidemia. *Pediatrics*. 2004;114(2):361-366. doi:10.1542/peds.114.2.361
 58. Collins JE, Leonard JV. Hyperinsulinism in asphyxiated and small-for-dates infants with hypoglycaemia. *Lancet*. 1984 Aug 11;2(8398):311-3. doi: 10.1016/s0140-6736(84)92685-0.
 59. Clark W, O'Donovan D. Transient Hyperinsulinism in an Asphyxiated Newborn Infant with Hypoglycemia. *Am J Perinatol*. 2001;18(04):175-178. doi:10.1055/s-2001-15504
 60. Elliott RI, Mann TP. Neonatal cold injury due to accidental exposure to cold. *Lancet Lond Engl*. 1957;272(6962):229-234.
 61. Yeung CY. Hypoglycemia in neonatal sepsis. *J Pediatr*. 1970;77(5):812-817. doi:10.1016/S0022-3476(70)80240-2
 62. Yeung CY, Lee VWY, Yeung CM. Glucose disappearance rate in neonatal infection. *J Pediatr*. 1973;82(3):486-489. doi:10.1016/S0022-3476(73)80128-3
 63. LaNoue KF, Mason AD, Daniels JP. The impairment of glucogenesis by gram negative infection. *Metabolism*. 1968;17(7):606-611. doi:10.1016/0026-0495(68)90019-X

64. Driscoll SG. Neonatal Deaths Among Infants of Diabetic Mothers: Postmortem Findings in Ninety-Five Infants. *Am J Dis Child*. 1960;100(6):818. doi:10.1001/archpedi.1960.04020040820004
65. Van Assche FA, Gepts W. The cytological composition of the foetal endocrine pancreas in normal and pathological conditions. *Diabetologia*. 1971 Dec;7(6):434-44. doi: 10.1007/BF01212059. PMID:
66. Kühl C, Andersen GE, Hertel J, Mølsted-Pedersen L. Metabolic events in infants of diabetic mothers during first 24 hours after birth. I. Changes in plasma glucose, insulin and glucagon. *Acta Paediatr Scand*. 1982 Jan;71(1):19-25. doi: 10.1111/j.1651-2227.1982.tb09366.x.
67. Stenninger E, Schollin J, Åman J. Early postnatal hypoglycaemia in newborn infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr*. 1997;86(12):1374-1376. doi:10.1111/j.1651-2227.1997.tb14916.x
68. Cornblath M, Reisner SH. Blood Glucose in the Neonate and Its Clinical Significance. *N Engl J Med*. 1965;273(7):378-381. doi:10.1056/NEJM196508122730707
69. Bahoush G, Department of Pediatrics, Ali Asghar Children Hospital, Tehran, Iran (the Islamic Republic of), Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (the Islamic Republic of), et al. A review of peripherally inserted central catheters and various types of vascular access in very small children and pediatric patients and their potential complications. *J Med Life*. 2021;14(3):298-309. doi:10.25122/jml-2020-0011
70. Colacchio K, Deng Y, Northrup V, Bizzarro MJ. Complications associated with central and non-central venous catheters in a neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2012;32(12):941-946. doi:10.1038/jp.2012.7
71. Gauderer MWL. Vascular Access Techniques and Devices in the Pediatric Patient. *Surg Clin North Am*. 1992;72(6):1267-1284. doi:10.1016/S0039-6109(16)45880-9
72. Nylander G, Lindemann R, Helsing E, Bendvold E. Unsupplemented breastfeeding in the maternity ward Positive long-term effects. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1991;70(3):205-209. doi:10.3109/00016349109006211
73. Blomquist H, Jonsbo F, Serenius F, Persson L. Supplementary feeding in the maternity ward shortens the duration of breast feeding. *Acta Paediatr*. 1994;83(11):1122-1126. doi:10.1111/j.1651-2227.1994.tb18263.x
74. Ansari H, Yeravdekar R. Respectful maternity care and breastfeeding. *Glob Health Promot*. 2021;28(3):70-72. doi:10.1177/1757975920984216
75. Weng SS, Chien LY, Huang YT, Huang YT, Chang M. Why does mode of conception affect early breastfeeding outcomes? A retrospective cohort study. Xie L, ed. *PLOS ONE*. 2022;17(3):e0265776. doi:10.1371/journal.pone.0265776
76. Shetty A, Halemani K, Issac A, et al. Prevalence of anxiety, depression, and stress among parents of neonates admitted to neonatal intensive care unit: a systematic

- review and Meta-analysis. *Clin Exp Pediatr*. Published online November 14, 2023. doi:10.3345/cep.2023.00486
77. Boluyt N. Neurodevelopment After Neonatal Hypoglycemia: A Systematic Review and Design of an Optimal Future Study. *PEDIATRICS*. 2006;117(6):2231-2243. doi:10.1542/peds.2005-1919
 78. Beardsall K. Measurement of glucose levels in the newborn. *Early Hum Dev*. 2010;86(5):263-267. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.05.005
 79. Tang Z, Lee JH, Louie RF, Kost GJ. Effects of Different Hematocrit Levels on Glucose Measurements With Handheld Meters for Point-of-Care Testing. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(8):1135-1140. doi:10.5858/2000-124-1135-EODHLO
 80. Elimam A, Horal M, Bergström M, Marcus C. Diagnosis of hypoglycaemia: effects of blood sample handling and evaluation of a glucose photometer in the low glucose range. *Acta Paediatr*. 1997;86(5):474-478. doi:10.1111/j.1651-2227.1997.tb08916.x
 81. Chan AY, Swaminathan R, Cockram CS. Effectiveness of sodium fluoride as a preservative of glucose in blood. *Clin Chem*. 1989;35(2):315-317. doi:10.1093/clinchem/35.2.315
 82. Kirk JK, Rheney CC. Important Features of Blood Glucose Meters. *J Am Pharm Assoc* 1996. 1998;38(2):210-219. doi:10.1016/S1086-5802(16)30317-5
 83. Self-Monitoring of Blood Glucose. *Diabetes Care*. 1996;19(Supplement_1):S62-S66. doi:10.2337/diacare.19.1.S62
 84. Khan AI, Vasquez Y, Gray J, Wians Jr FH, Kroll MH. The Variability of Results Between Point-of-Care Testing Glucose Meters and the Central Laboratory Analyzer. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(10):1527-1532. doi:10.5858/2006-130-1527-TVORBP
 85. Ho HT. Evaluation of “point of care” devices in the measurement of low blood glucose in neonatal practice. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(4):F356-F359. doi:10.1136/ad.2003.033548
 86. Glasgow MJ, Harding JE, Edlin R, for the CHYLD Study Team. Cost Analysis of Cot-Side Screening Methods for Neonatal Hypoglycaemia. *Neonatology*. 2018;114(2):155-162. doi:10.1159/000489080
 87. Newman JD, Pecache NS, Barfield CP, Balazs ND. Point-of-care testing of blood glucose in the neonatal unit using the AVL Omni 9 analyser. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med*. 2002;39(5):509-512. doi:10.1258/000456302320314539
 88. Peet AC, Kennedy DM, Hocking MD, Ewer AK. Near-patient testing of blood glucose using the Bayer Rapidlab 860 analyser in a regional neonatal unit. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med*. 2002;39(5):502-508. doi:10.1258/000456302320314520
 89. Shah R, McKinlay CJD, Harding JE. Neonatal hypoglycemia: continuous glucose monitoring. *Curr Opin Pediatr*. 2018;30(2):204-208. doi:10.1097/MOP.0000000000000592

90. Signal M, Le Compte A, Harris DL, Weston PJ, Harding JE, Chase On Behalf Of The Chyld Study JG. Impact of Retrospective Calibration Algorithms on Hypoglycemia Detection in Newborn Infants Using Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(10):883-890. doi:10.1089/dia.2012.0111
91. Edwards T, Harding JE. Clinical Aspects of Neonatal Hypoglycemia: A Mini Review. *Front Pediatr.* 2021;8:562251. doi:10.3389/fped.2020.562251
92. Diwakar KK. Plasma glucose levels in term infants who are appropriate size for gestation and exclusively breast fed. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2002;87(1):46F - 48. doi:10.1136/fn.87.1.F46
93. Adejuyigbe EA, Fasubaa OB, Ajose OA, Onayade AA. Plasma Glucose Levels in Exclusively Breastfed Newborns in the First 48 Hours of Life in Ile-Ife, Nigeria. *Nutr Health.* 2001;15(2):121-126. doi:10.1177/026010600101500205
94. Hewitt V, Watts R, Robertson J, Haddow G. Nursing and midwifery management of hypoglycaemia in healthy term neonates. *Int J Evid Based Healthc.* 2005;3(7):169-205. doi:10.1111/j.1479-6988.2005.00025.x
95. Roeper M, Hoermann H, Kummer S, Meissner T. Neonatal hypoglycemia: lack of evidence for a safe management. *Front Endocrinol.* 2023;14:1179102. doi:10.3389/fendo.2023.1179102
96. Chertok IRA, Raz I, Shoham I, Haddad H, Wiznitzer A. Effects of early breastfeeding on neonatal glucose levels of term infants born to women with gestational diabetes. *J Hum Nutr Diet.* 2009;22(2):166-169. doi:10.1111/j.1365-277X.2008.00921.x
97. Maayan-Metzger A, Lubin D, Kuint J. Hypoglycemia Rates in the First Days of Life among Term Infants Born to Diabetic Mothers. *Neonatology.* 2009;96(2):80-85. doi:10.1159/000203337
98. Committee on Fetus and Newborn; Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics.* 2011 Mar;127(3):575-9. doi:10.1542/peds.2010-3851
99. Rozance PJ, Hay WW. Hypoglycemia in Newborn Infants: Features Associated with Adverse Outcomes. *Neonatology.* 2006;90(2):74-86. doi:10.1159/000091948
100. Wackernagel D, Gustafsson A, Edstedt Bonamy A, et al. Swedish national guideline for prevention and treatment of neonatal hypoglycaemia in newborn infants with gestational age ≥ 35 weeks. *Acta Paediatr.* 2020;109(1):31-44. doi:10.1111/apa.14955
101. Levene I, Wilkinson D. Identification and management of neonatal hypoglycaemia in the full-term infant (British Association of Perinatal Medicine—Framework for Practice). *Arch Dis Child - Educ Pract Ed.* 2019;104(1):29-32. doi:10.1136/archdischild-2017-314050

102. Agrawal R, Lui K, Gupta J. Neonatal hypoglycaemia in infants of diabetic mothers. *J Paediatr Child Health*. 2000;36(4):354-356. doi:10.1046/j.1440-1754.2000.00512.x
103. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of Neonatal Hypoglycemia in Babies Identified as at Risk. *J Pediatr*. 2012;161(5):787-791. doi:10.1016/j.jpeds.2012.05.022
104. Puchalski ML, Russell TL, Karlsen KA. Neonatal Hypoglycemia. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30(4):467-480. doi:10.1016/j.cnc.2018.07.004
105. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:178-192. doi:10.1111/pedi.12698
106. Sen S, Andrews C, Anderson E, Turner D, Monthé-Drèze C, Wachman EM. Type of feeding provided with dextrose gel impacts hypoglycemia outcomes: comparing donor milk, formula, and breastfeeding. *J Perinatol*. 2020 Nov;40(11):1705-1711. doi: 10.1038/s41372-020-00776-y.
107. Harris DL, Gamble GD, Weston PJ, Harding JE. What Happens to Blood Glucose Concentrations After Oral Treatment for Neonatal Hypoglycemia? *J Pediatr*. 2017 Nov;190:136-141. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.06.034
108. Flaherman VJ, Aby J, Burgos AE, Lee KA, Cabana MD, Newman TB. Effect of Early Limited Formula on Duration and Exclusivity of Breastfeeding in At-Risk Infants: An RCT. *PEDIATRICS*. 2013;131(6):1059-1065. doi:10.1542/peds.2012-2809
109. Johnson CL, Versalovic J. The Human Microbiome and Its Potential Importance to Pediatrics. *Pediatrics*. 2012;129(5):950-960. doi:10.1542/peds.2011-2736
110. Perrin MT. Donor Human Milk and Fortifier Use in United States Level 2, 3, and 4 Neonatal Care Hospitals. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(4):664-669. doi:10.1097/MPG.0000000000001790
111. Bier DM, Leake RD, Haymond MW, Arnold KJ, Gruenke LD, Sperling MA, Kipnis DM. Measurement of "true" glucose production rates in infancy and childhood with 6,6-dideuteroglucose. *Diabetes*. 1977 Nov;26(11):1016-23. doi: 10.2337/diab.26.11.1016
112. Lilien LD, Grajwer LA, Pildes RS. Treatment of neonatal hypoglycemia with continuous intravenous glucose infusion. *J Pediatr*. 1977;91(5):779-782. doi:10.1016/S0022-3476(77)81041-X
113. Lilien LD, Pildes RS, Srinivasan G, Voora S, Yeh TF. Treatment of neonatal hypoglycemia with minibolus and intravenous glucose infusion. *J Pediatr*. 1980 Aug;97(2):295-8. doi: 10.1016/s0022-3476(80)80499-9

114. Kalhan SC, Savin SM, Adam PAJ. Attenuated Glucose Production Rate in Newborn Infants of Insulin-Dependent Diabetic Mothers. *N Engl J Med*. 1977;296(7):375-376. doi:10.1056/NEJM197702172960706
115. Salle B, Ruitton-Uglienco A. Glucose Disappearance Rate, Insulin Response and Growth Hormone Response in the Small for Gestational Age and Premature Infant of Very Low Birth Weight. *Neonatology*. 1976;29(1-2):1-17. doi:10.1159/000240843
116. Lilien LD, Pildes RS, Srinivasan G, Voora S, Yeh TF. Treatment of neonatal hypoglycemia with minibolus and intravenous glucose infusion. *J Pediatr*. 1980 Aug;97(2):295-8. doi: 10.1016/s0022-3476(80)80499-9
117. Bouchier D, Weston P, Heron P. Hypostop for neonatal hypoglycaemia. *N Z Med J*. 1992;105(926):22.
118. Hegarty JE, Harding JE, Gamble GD, Crowther CA, Edlin R, Alsweiler JM. Prophylactic Oral Dextrose Gel for Newborn Babies at Risk of Neonatal Hypoglycaemia: A Randomised Controlled Dose-Finding Trial (the Pre-hPOD Study). *PLoS Med*. 2016 Oct 25;13(10):e1002155. doi: 10.1371/journal.pmed.1002155.
119. Barennes H, Valea I, Nagot N, Van De Perre P, Pussard E. Sublingual Sugar Administration as an Alternative to Intravenous Dextrose Administration to Correct Hypoglycemia Among Children in the Tropics. *Pediatrics*. 2005;116(5):e648-e653. doi:10.1542/peds.2004-2218
120. Weston PJ, Harris DL, Battin M, Brown J, Hegarty JE, Harding JE. Oral dextrose gel for the treatment of hypoglycaemia in newborn infants. Cochrane Neonatal Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. Published online May 4, 2016. doi:10.1002/14651858.CD011027.pub2
121. Harris DL, Weston PJ, Signal M, Chase JG, Harding JE. Dextrose gel for neonatal hypoglycaemia (the Sugar Babies Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2013;382(9910):2077-2083. doi:10.1016/S0140-6736(13)61645-1
122. Harris DL, Alsweiler JM, Ansell JM, Gamble GD, Thompson B, Wouldes TA, Yu TY, Harding JE; Children with Hypoglycaemia and their Later Development (CHYLD) Study Team. Outcome at 2 Years after Dextrose Gel Treatment for Neonatal Hypoglycemia: Follow-Up of a Randomized Trial. *J Pediatr*. 2016 Mar;170:54-9.e1-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.10.066.
123. Edwards T, Liu G, Hegarty JE, Crowther CA, Alsweiler J, Harding JE. Oral dextrose gel to prevent hypoglycaemia in at-risk neonates. Cochrane Neonatal Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(5). doi:10.1002/14651858.CD012152.pub3
124. Harding JE, Hegarty JE, Crowther CA, Edlin RP, Gamble GD, Alsweiler JM; hPOD Study Group. Evaluation of oral dextrose gel for prevention of neonatal hypoglycemia (hPOD): A multicenter, double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2021 Jan 28;18(1):e1003411. doi: 10.1371/journal.pmed.1003411.

125. Clair SLS, Harding JE, O’Sullivan JM, Gamble GD, Alsweiler J, Vatanen T. The effect of prophylactic dextrose gel on the neonatal gut microbiome. Published online 2023.
126. Weltgesundheitsorganisation, UNICEF, eds. *Global Strategy for Infant and Young Child Feeding*. WHO; 2003.
127. Chantry CJ, Eglash A, Labbok M. ABM Position on Breastfeeding—Revised 2015. *Breastfeed Med*. 2015;10(9):407-411. doi:10.1089/bfm.2015.29012.cha
128. Chantry CJ, Dewey KG, Peerson JM, Wagner EA, Nommsen-Rivers LA. In-Hospital Formula Use Increases Early Breastfeeding Cessation Among First-Time Mothers Intending to Exclusively Breastfeed. *J Pediatr*. 2014;164(6):1339-1345.e5. doi:10.1016/j.jpeds.2013.12.035
129. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Neonatal Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. Published online April 22, 2014. doi:10.1002/14651858.CD002971.pub3
130. Parra-Llorca A, Gormaz M, Alcántara C, et al. Preterm Gut Microbiome Depending on Feeding Type: Significance of Donor Human Milk. *Front Microbiol*. 2018;9:1376. doi:10.3389/fmicb.2018.01376
131. Underwood MA. Human Milk for the Premature Infant. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(1):189-207. doi:10.1016/j.pcl.2012.09.008
132. Miyake H, Lee C, Chusilp S, et al. Human breast milk exosomes attenuate intestinal damage. *Pediatr Surg Int*. 2020;36(2):155-163. doi:10.1007/s00383-019-04599-7
133. Martini S, Beghetti I, Annunziata M, et al. Enteral Nutrition in Term Infants with Congenital Heart Disease: Knowledge Gaps and Future Directions to Improve Clinical Practice. *Nutrients*. 2021;13(3):932. doi:10.3390/nu13030932
134. O’Neal Maynord P, Johnson M, Xu M, Slaughter JC, Killen SAS. A Multi-Interventional Nutrition Program for Newborns with Congenital Heart Disease. *J Pediatr*. 2021;228:66-73.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2020.08.039
135. Belfort MB, Drouin K, Riley JF, et al. Prevalence and Trends in Donor Milk Use in the Well-Baby Nursery: A Survey of Northeast United States Birth Hospitals. *Breastfeed Med*. 2018;13(1):34-41. doi:10.1089/bfm.2017.0147
136. Kair LR, Flaherman VJ. Donor Milk or Formula: A Qualitative Study of Postpartum Mothers of Healthy Newborns. *J Hum Lact*. 2017;33(4):710-716. doi:10.1177/0890334417716417
137. Rabinowitz MR, Kair LR, Sipsma HL, Phillipi CA, Larson IA. Human Donor Milk or Formula: A Qualitative Study of Maternal Perspectives on Supplementation. *Breastfeed Med*. 2018;13(3):195-203. doi:10.1089/bfm.2017.0114

138. Bulpitt DW, Elmore KE, Catterton LJ. Implementing Use of Donor Breast Milk in the Well Baby Population: It's Not Just for the NICU Any More. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2014;43:S56. doi:10.1111/1552-6909.12358
139. Kair LR, Colaizy TT, Hubbard D, Flaherman VJ. Donor Milk in the Newborn Nursery at the University of Iowa Children's Hospital. *Breastfeed Med*. 2014;9(10):547-550. doi:10.1089/bfm.2014.0057
140. Perrine CG, Scanlon KS, Li R, Odom E, Grummer-Strawn LM. Baby-Friendly Hospital Practices and Meeting Exclusive Breastfeeding Intention. *Pediatrics*. 2012;130(1):54-60. doi:10.1542/peds.2011-3633
141. Colaizy TT. Donor human milk for very low birth weights: patterns of usage, outcomes, and unanswered questions. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(2):172-176. doi:10.1097/MOP.0000000000000201
142. Hagadorn JI, Brownell EA, Lussier MM, Parker MG, Herson VC. Variability of Criteria for Pasteurized Donor Human Milk Use: A Survey of U.S. Neonatal Intensive Care Unit Medical Directors. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016 Mar;40(3):326-33. doi: 10.1177/0148607114550832. 143. Parker MGK, Barrero-Castillero A, Corwin BK, Kavanagh PL, Belfort MB, Wang CJ. Pasteurized Human Donor Milk Use among US Level 3 Neonatal Intensive Care Units. *J Hum Lact*. 2013;29(3):381-389. doi:10.1177/0890334413492909
144. Sen S, Benjamin C, Riley J, et al. Donor Milk Utilization for Healthy Infants: Experience at a Single Academic Center. *Breastfeed Med*. 2018;13(1):28-33. doi:10.1089/bfm.2017.0096
145. Kair LR, Nidey NL, Marks JE, et al. Disparities in Donor Human Milk Supplementation Among Well Newborns. *J Hum Lact*. 2020;36(1):74-80. doi:10.1177/0890334419888163
146. Nguyen T, Dennison BA, Fan W, Xu C, Birkhead GS. Variation in Formula Supplementation of Breastfed Newborn Infants in New York Hospitals. *Pediatrics*. 2017;140(1):e20170142. doi:10.1542/peds.2017-0142
147. Brownell EA, Smith KC, Cornell EL, et al. Five-Year Secular Trends and Predictors of Nonconsent to Receive Donor Milk in the Neonatal Intensive Care Unit. *Breastfeed Med*. 2016;11(6):281-285. doi:10.1089/bfm.2016.0030
148. Ferrarello D, Schumacher A, Anca R. Nurse-Driven Initiative to Increase Exclusive Human Milk Feeding by Using Pasteurized Donor Human Milk to Treat Hypoglycemic Term Neonates. *Nurs Womens Health*. 2019;23(4):316-326. doi:10.1016/j.nwh.2019.05.001
149. Villar J, Ismail LC, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *The Lancet*. 2014;384(9946):857-868. doi:10.1016/S0140-6736(14)60932-6
150. Ramírez JA, Navarro BP, García FSM. Detección y manejo de las alteraciones del crecimiento fetal en España. Encuesta nacional.

151. Hartmann BT, Pang WW, Keil AD, Hartmann PE, Simmer K. Best practice guidelines for the operation of a donor human milk bank in an Australian NICU. *Early Hum Dev.* 2007;83(10):667-673. doi:10.1016/j.earlhumdev.2007.07.012
152. Fusch C, Gebauer C. Donor Milk Banking – Safety, Efficacy, New Methodologies. In: Embleton ND, Haschke F, Bode L, eds. *Nestlé Nutrition Institute Workshop Series.* Vol 96. S. Karger AG; 2022:57-71. doi:10.1159/000519400
153. Daili C, Kunkun Z, Guangjun Y. Cost Analysis of Operating a Human Milk Bank in China. *J Hum Lact.* 2020;36(2):264-272. doi:10.1177/0890334419894551
154. Salvatori G, De Rose DU, Clemente M, et al. How much does a liter of donor human milk cost? Cost analysis of operating a human milk bank in Italy. *Int Breastfeed J.* 2022;17(1):90. doi:10.1186/s13006-022-00530-4
155. Mistry H, Weaver G, Shenker N. Cost of operating a human milk bank in the UK: a microcosting analysis. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* Published online September 26, 2024:fetalneonatal-2024-327543. doi:10.1136/archdischild-2024-327543
156. World Health Organization. *Guideline: Protecting, Promoting and Supporting Breastfeeding in Facilities Providing Maternity and Newborn Services.* World Health Organization; 2017. Accessed January 29, 2025. <https://iris.who.int/handle/10665/259386>
157. Moore ER, Bergman N, Anderson GC, Medley N. Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(11). doi:10.1002/14651858.CD003519.pub4
158. Mannel R, Peck JD. Outcomes Associated With Type of Milk Supplementation Among Late Preterm Infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2018;47(4):571-582. doi:10.1016/j.jogn.2017.11.005
159. Ponnappakkam AP, Stine CN, Ahmad KA, Gallup MC, Delle Donne AJ, Kathen CM, Wade JK, Molina BC, Koslow EA, Carr NR. Evaluating the effects of a neonatal hypoglycemia bundle on NICU admission and exclusive breastfeeding. *J Perinatol.* 2020 Feb;40(2):344-351. doi: 10.1038/s41372-019-0455-1.
160. Merjaneh N, Williams P, Inman S, et al. The impact on the exclusive breastfeeding rate at 6 months of life of introducing supplementary donor milk into the level 1 newborn nursery. *J Perinatol.* 2020;40(7):1109-1114. doi:10.1038/s41372-020-0657-6
161. McKittrick MM, Khaki S, Gievers L, Larson IA. Clinical and Sociodemographic Factors Associated With Human Donor Milk Supplementation in Term Newborns. *Hosp Pediatr.* 2020;10(6):489-495. doi:10.1542/hpeds.2019-0259
162. Clifford V, Klein LD, Brown R, et al. Donor and recipient safety in human milk banking. *J Paediatr Child Health.* 2022;58(9):1629-1634. doi:10.1111/jpc.16066

163. McClintock T, Fiddes C, Harris S, et al. Donor human milk versus infant formula for low-risk infants: a systematic review. *Pediatr Res.* 2025;97(1):81-91. doi:10.1038/s41390-024-03309-x
164. Ponnappakkam A, Rees D, Gallup MC, et al. Supplementation-based hypoglycemia guidelines including donor breast milk reduce NICU admission. *J Perinatol.* 2021;41(8):2088-2094. doi:10.1038/s41372-021-01069-8
165. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(1):49-74. doi:10.1016/j.pcl.2012.10.002
166. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev.* 2015;91(11):629-635. doi:10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013
167. Bromiker R, Perry A, Kasirer Y, Einav S, Klinger G, Levy-Khademi F. Early neonatal hypoglycemia: incidence of and risk factors. A cohort study using universal point of care screening. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(5):786-792. doi:10.1080/14767058.2017.1391781
168. Glasgow MJ, Edlin R, Harding JE. Cost burden and net monetary benefit loss of neonatal hypoglycaemia. *BMC Health Serv Res.* 2021;21(1):121. doi:10.1186/s12913-021-06098-9

ABREVIATURAS

BPEG: bajo peso para la edad gestacional

CIR: crecimiento intrauterino retardado o restringido

DM: diabetes mellitus

DE: desviación estándar

FA: fórmula adaptada

LM: lactancia materna

LME: lactancia materna exclusiva

LMD: lactancia materna donada

NS: no significativo

OMS: organización mundial de la salud

PEEG: peso elevado para la edad gestacional.

PEG: pequeño para la edad gestacional

RN: recién nacido

RNT: recién nacido a término

RNPT: recién nacido pretérmino

ANEXOS

ANEXO I: relativo al banco de leche: donantes (criterios de inclusión y exclusión), fin de la donación, extracción y conservación, transporte, procesamiento y conservación.

1. Donantes:

Puede donar leche materna cualquier madre sana, con hábitos de vida saludables, que está lactando satisfactoriamente a un hijo propio, si no existen contraindicaciones.

Durante los primeros meses de la lactancia la leche tiene un elevado contenido en factores inmunológicos, por lo que idealmente se debería reclutar a las madres lo antes posible después del parto. Se acepta la donación de madres que han acumulado grandes cantidades de leche para un hijo enfermo y que, cuando es dado de alta, deciden donarla, o bien de madres cuyo hijo finalmente fallece y deciden donar la leche a la UNP. En estos casos debe comprobarse que el método de extracción y almacenamiento de la leche ha sido adecuado, así como realizar un análisis microbiológico que sea negativo y una entrevista retrospectiva en la que se descarten criterios de exclusión.

1.1 Selección de donantes:

- Entrevista inicial: se informa en persona de la sistemática de la UNP, se realiza una historia clínica en la que se descartan criterios de exclusión, se informa de la necesidad de extraer serologías y carga viral de virus si fuera necesario, se obtiene el consentimiento informado y se extrae la serología materna.
- Si las madres solicitan información por teléfono o vía correo electrónico, se les informará brevemente del funcionamiento de la UNP y de la necesidad de realizar el control serológico si no lo aporta con validez y en caso de que estén interesadas, se les citará para que acudan a realizar la entrevista inicial. No debe obtenerse información confidencial por vía telefónica ni por correo electrónico.
- La información acerca de los resultados de las serologías puede remitírseles por correo o dársela en persona previa cita, según prefieran. No es válida la comunicación de esta información por teléfono ni por correo electrónico.
- Si es aceptada como donante, se le informa sobre extracción de leche, conservación y transporte, tanto verbalmente como por escrito, y se le facilita todo el material necesario para que estos procedimientos sean adecuados, siempre y cuando no disponga del mismo: sacaleches, botes de recogida, gasas estériles, jabón con clorhexidina, solución de higiene hidro-alcohólica.

1.2 Análisis microbiológico a las donantes: deben realizarse las siguientes pruebas de *screening*, siempre tras obtención de consentimiento informado:

- Serología de: Virus inmunodeficiencia Humana (VIH) 1 y 2, Virus Linfotrófico T humano I y II Virus de la Hepatitis B, Virus de la Hepatitis C, Sífilis.
- No es necesaria la determinación de serología para citomegalovirus
- En caso de que alguna de ellas diera positiva, debe realizarse la prueba de confirmación mediante PCR y carga viral o anticuerpos fluorescentes treponémicos absorbidos (FTA) en el caso de la sífilis, de acuerdo con el protocolo habitual de nuestro centro.

No es necesario repetir las serologías a lo largo del proceso de donación, siempre y cuando no se lleven a cabo conductas de riesgo o de exclusión (ver siguiente apartado). En caso de futuras donaciones (un nuevo hijo), sí estaría indicada la repetición de estas pruebas.

1.3 Criterios de exclusión de donantes:

- Madres fumadoras de tabaco o que utilizan productos que contienen nicotina para la deshabituación del tabaquismo.
- Madres consumidoras de cualquier droga de abuso.
- Consumo elevado de sustancias con xantinas (café, té, cola, cacao) >3 al día.
- Consumo de alcohol superior a 200 ml cerveza, 100 ml vino o 40 ml de licor.
- Consumo de fármacos de forma crónica: ante el consumo crónico u ocasional de fármacos se debe valorar de forma individual por parte del personal de la UNP la idoneidad o no de la donación.
- Enfermedades infecciosas maternas: serología positiva para VHB, VHC, VIH, HTLV I Y II y Sífilis. En enfermedades crónicas o infecciones activas: valoración individual.
- Personas cuya conducta sexual supone un alto riesgo de contraer enfermedades infecciosas graves que pueden ser transmitidas por sangre (la legislación sobre donación de sangre no especifica más).
- Pareja sexual con hepatitis o VIH o HTLV I o II, o con riesgo de adquirirlo.
- Ejercicio de la prostitución.
- Pareja sexual que haga uso de drogas por vía parenteral.
- Pareja sexual con hemofilia o trastorno de la coagulación que precise factores de la coagulación.

- Personas con antecedentes familiares que suponen riesgo de contraer una encefalopatía espongiforme transmisible o personas que hayan sido sometidas a trasplante de córnea o duramadre, o que en el pasado hubieran recibido tratamiento con medicamentos derivados de glándula pituitaria humana.

1.4 Criterios de exclusión temporal:

- Durante cualquier infección aguda, incluyendo mastitis clínica o infección fúngica del pezón o del pecho.
- Durante las 4 semanas siguientes a la recepción de una vacuna de virus vivos atenuados.
- Durante reactivación de infección con virus herpes o varicela zoster en la zona del pecho o tórax, hasta que las lesiones estén en fase de costra.
- Durante las 12 horas siguientes al consumo ocasional de bebida alcohólica.
- En caso de que la madre deba consumir algún fármaco o producto de herboristería, se debe consultar de forma individual a la UNP de leche la necesidad de suspender la donación temporalmente (por ejemplo, hasta 48 horas después de la última dosis).
- Durante 6 meses después de exposición al riesgo de contraer infección transmisible:
 - Endoscopia con material flexible
 - Salpicadura de sangre a mucosa o lesión con aguja
 - Transfusión de componentes sanguíneos
 - Trasplante de tejidos o células de origen humano
 - Cirugía mayor
 - Tatuajes o piercing
 - Acupuntura, salvo la practicada por profesional cualificado con agujas estériles desechables.

1.5 Fin de la donación:

- La donación finalizará cuando la madre donante así lo desee, no precisa dar explicaciones.
- Las donaciones de leche por encima de los 12 meses de vida del hijo propio hay que valorarlas individualmente debido al descenso en el contenido proteico en lactancias avanzadas.

- En todos los casos se enviará una carta de agradecimiento.

2. Extracción y conservación de la leche

Las madres recibirán información verbal y escrita sobre la forma de extraer y conservar la leche. Las donantes pueden elegir el método de extracción de leche que prefieran, manual o mediante extractor manual o eléctrico. Si lo desean se les facilitará extractor.

En la información, debe hacerse hincapié en:

- Importancia de buen lavado de manos antes de la extracción y durante la manipulación del material (lavado de manos hasta el codo).
- Importancia de esterilizar el material de extracción y recolección de la leche antes de su uso.
- Importancia de limpiar adecuadamente los restos de leche del material e instrucciones al respecto.
- Recomendación de utilizar los botes proporcionados por la UNP. En cualquier caso, solo deben ser utilizados botes aptos para contener alimentos.
- Dejar espacio de aire (al menos de 2 cm) para permitir la expansión de la leche durante la congelación.
- Etiquetar cada bote con las etiquetas proporcionadas por la UNP con el nombre de la madre y su NHC, escribiendo la fecha y la cantidad de leche que contienen.
- Importancia de refrigerar inmediatamente la leche. Si no se va a transportar a la UNP en las siguientes 24 horas debe ser congelada.
- Colocar los botes de leche en la parte posterior y más baja de la nevera, en una bolsa o contenedor aparte.
- La leche congelada en un compartimento congelador dentro de la nevera debe trasladarse a congelador a -20°C en una semana máximo.
- La leche congelada en congelador con puerta separada de la nevera debe ser trasladada idealmente en el plazo máximo de 1 mes a la UNP.
- Métodos de congelación:
 - Congelar inmediatamente tras cada extracción (recomendado si el congelador está incluido en el frigorífico).
 - Añadir en un único recipiente la leche extraída durante 24 horas y después congelar, manteniéndola en el frigorífico (permitido si el congelador está aparte).

3. Transporte

Las madres donantes serán las responsables de transportar la leche a la UNP. Se debe garantizar la cadena de frío durante el transporte. Para ello, la leche refrigerada o congelada se debe transportar en una nevera preferiblemente rígida, rodeada de paquetes de hielo (no cubitos de hielo).

La UNP puede recibir entrega de leche de lunes a viernes, en horario de 8:00 a 15:00 horas. El momento de la entrega es un momento de contacto con la donante que se debe aprovechar para indagar sobre posibles dudas o problemas, así como para agradecer la donación.

4. Procesamiento

4.1 Recepción de la leche: en este momento debe verificarse

- La correcta identificación del bote (etiqueta con nombre de la donante, NHC, fecha extracción, volumen de leche).
- La idoneidad del envase.
- La idoneidad de condiciones del transporte.
- Mantenimiento de la cadena del frío: si es leche congelada debe seguir congelada. Tras la verificación de estos aspectos, debe registrarse cada uno de los botes que componen esa donación en la base de datos, para posteriormente guardarlos en el congelador destinado al almacenaje de leche de pre-pasteurización (-20°C).

Cuando se reciba el resultado serológico negativo, la leche estará lista para ser procesada. Aquellas muestras que se reciben cuando ya se conoce el resultado de la serología materna se identifican directamente de esta forma.

Se registra en la base de datos que la serología es negativa y que la muestra se puede procesar. La temperatura de los congeladores debe ser registrada diariamente. Para ello cada frigorífico/congelador dispone de una sonda de registro de la temperatura con un control centralizado. Cada aparato está identificado e inventariado con una letra, y en su puerta y de forma comprensible se resume un plan de acción en caso de aumento de la temperatura.

Congeladores y neveras deben constar de alimentador externo, de visor externo de temperatura y alarma.

4.2 Descongelación: el día previo a la pasteurización se colocan en el refrigerador a última hora de la mañana las muestras de leche que se van a pasteurizar al día siguiente para que se descongelen a 4°C o a temperatura ambiente durante 2-3 horas. En este último caso se debe evitar que la leche alcance temperatura > 8°C. Se identifican en la base de datos los lotes a pasteurizar y se designan las alícuotas correspondientes, lo que permite obtener las pegatinas para su identificación.

4.3 Pasteurización: la leche se pasteuriza mediante el método “Holder” que incluye su calentamiento a 62,5°C durante 30 minutos; este proceso incluye una fase de calentamiento rápido, seguida de una fase de mantenimiento constante de la temperatura y finaliza con un enfriamiento rápido.

Procedimiento:

- Bajo campana de flujo laminar se mezclan varias muestras de la misma donante en una botella o jarra estéril.
- Se toma muestra para análisis microbiológico pre-pasteurización.
- Se hacen alícuotas de distintos volúmenes según necesidades de prescripción médica (250, 125 y 50 ml). **En el caso del presente estudio se preparan alícuotas de 15 ml.**
- Se identifican con el número de lote y número de alícuota, fecha de pasteurización y fecha de caducidad (3 meses post pasteurización).
- Se introducen en el pasteurizador.
- Bote testigo con el mayor volumen de leche contenido en las alícuotas con sensor de temperatura continuo dentro.
- Cuando se completa el ciclo extraer rápidamente del pasteurizador y congelar todos los botes del lote excepto la alícuota extra reservada.
- Del bote retirado, bajo condiciones de asepsia (y bajo la campana) tomar muestra para el análisis microbiológico (cultivo) post pasteurización y para el análisis nutricional.
- Verificar el registro de la temperatura del ciclo de pasteurización después de procesar cada lote. Descargar dicho registro y almacenarlo en la base de datos.

4.4 Análisis microbiológico:

Pre-pasteurización

Antes de la pasteurización se hace mezcla de varias muestras de leche de la misma donante. Cada lote recibe un número de lote identificativo.

En condiciones de asepsia, bajo campana de flujo laminar, con una jeringa desechable estéril, se toman 2 muestras de 1 ml que se introducen en sendos tubos estériles y se envía al laboratorio de microbiología, uno a bacteriología y el otro al laboratorio de virus para CMV (identificada con el número del lote y especificando que es la muestra pre-pasteurización). Esta muestra se envía en hielo con celador.

Criterios de descarte de la leche pre-pasteurización (crecimiento de patógenos:

- Crecimiento de > 10.000 UFC/ml de Enterobacterias: E. coli, Klebsiella sp., Proteus sp. y Enterobacter sp.).
- Crecimiento de > 10.000 UFC/ml de S. aureus.
- Crecimiento confluyente de organismos en un total > 100.000 UFC/ml.

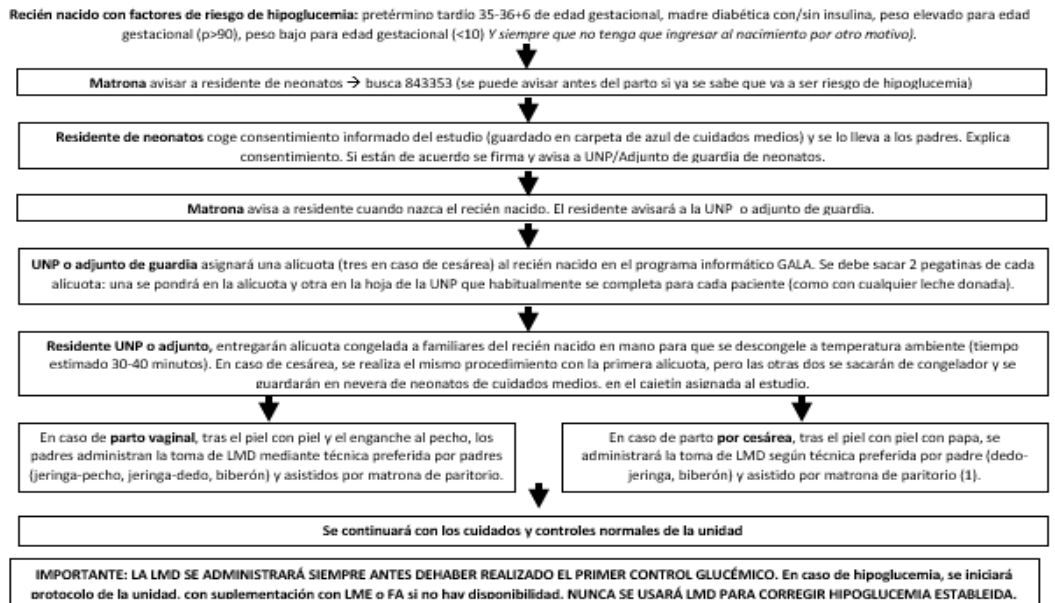
Post-pasteurización

Tras el tratamiento térmico, se toma de nuevo la misma muestra en las mismas condiciones de asepsia para el cultivo post-pasteurización. También se obtendrá una muestra para el análisis nutricional y otra para la UNP.

Criterio de descarte: no se acepta ningún tipo de crecimiento bacteriano. Los botes ya habían sido previamente identificados. Una vez concluido el proceso de pasteurización, se congela de nuevo la leche pendiente de resultado de microbiología.

4.5 Análisis nutricional de la leche: se puede realizar mediante el método de espectrometría de transmisión de infrarrojos que permite la determinación de proteínas, grasa, lactosa y calorías a partir de una pequeña muestra de leche (5 ml) con gran precisión al compararlo con métodos de referencia. Se analiza una muestra de cada lote tras la pasteurización. El resultado aparece impreso en la etiqueta final o en el volante que acompañará a la leche cuando sea distribuida.

ANEXO II: esquema de la secuencia de reclutamiento en la cohorte de intervención.



1]. *En caso de cesárea si la madre no está disponible para siguiente toma, se habrán asignado otras dos alícuotas de LMD al paciente que se encontrarán en la nevera de cuidados medios de neonatología que se podrán administrar siempre que no sea para corregir hipoglucemia.*

ANEXO III: ejemplo de hoja de información para los padres

HOJA DE INFORMACIÓN

Investigador principal: Carolina Elena Solé Delgado. Contacto: Carolina.sole@salud.madrid.org. Versión 3. Fecha: 17.01.2023

INVITACIÓN: Invitamos a su hijo a participar en esta investigación sobre el efecto de la administración de forma precoz de una toma de lactancia materna donada en recién nacidos con riesgo de hipoglucemia.

PROPÓSITO: Se sabe que ciertos recién nacidos tienen riesgo de desarrollar hipoglucemia (niveles bajos de glucosa en sangre) durante las primeras horas de vida. Estos recién nacidos son los hijos de madres diabéticas, los prematuros, los de peso bajo para edad gestacional y los de peso elevado para edad gestacional. En estos pacientes se han desarrollado distintas estrategias preventivas como una toma precoz de glucemia.

La hipoglucemia se ha relacionado con daño neurológico, la necesidad de suplementación con fórmula artificial y de ingreso hospitalario con la consecuente separación madre-hijo y el retraso del establecimiento de la lactancia materna.

PROCEDIMIENTO. ¿EN QUÉ CONSISTE EL ESTUDIO?: Si aceptáis participar en el estudio, se seleccionará una monodosis de lactancia materna donada procesada y descongelada que se administrará mediante una técnica mínimamente invasiva para la lactancia materna (dedo-jeringa), tras la toma de pecho o en vez de fórmula adaptada en caso de no poder/querer dar toma de pecho. Posteriormente se seguirán los protocolos ya establecidos en este centro. Si precisa otro control, por hipoglucemia, se le ofrecerá toma al pecho y después un refuerzo con LMD. Será así hasta que normalice niveles de glucemia o precise ingreso. Una vez finalizado el estudio, se recogerán y procesarán los datos de forma pseudonimizada. Se os ofrecerá la posibilidad de completar una encuesta de satisfacción que será voluntaria y anónima.

¿CÓMO SE PROCESA LA LECHE MATERNA DONADA? ¿ES SEGURA?: Desde 2019 el centro dispone de una Unidad de Nutrición Personalizada (UNP) en la que se recibe, procesa y selecciona leche materna donada que dispone de un sistema de gestión de la calidad conforme con la norma ISO 9001:2015 amparado por el Certificado ER-1192/2001. Las madres donantes se seleccionarán después de evaluar su estado de salud, sus hábitos de estilo de vida y descartar la existencia de infecciones a través de análisis

de sangre. La leche materna que recibe la Unidad de Nutrición Personalizada (UNP) se procesa mediante una técnica de pasteurización para garantizar la eliminación de posibles microorganismos (virus o bacterias).

Después de la pasteurización, se somete a control microbiológico. Cuando se considera apta para el consumo, se mantiene congelada hasta que el médico se lo prescriba a un paciente.

La leche materna donada es un producto biológico seguro cuando se procesa de acuerdo con la normativa vigente.

¿QUÉ POTENCIALES BENEFICIOS TIENE LA LECHE MATERNA DONADA?

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS: Según las principales asociaciones sanitarias (OMS, academia americana de pediatría, academia española de pediatría) la lactancia materna donada es el suplemento de elección en cualquier recién nacido intentando evitar o disminuir el uso de fórmulas artificiales.

¿QUÉ BENEFICIOS ESPECÍFICOS POTENCIALES SE OBTIENEN DE ESTE ESTUDIO EN CONCRETO?:

Creemos que una dosis precoz de lactancia materna donada ayudaría a regular el metabolismo glucémico de aquellos recién nacidos con riesgo de hipoglucemia.

¿QUÉ POSIBLES RIESGOS SE PUEDEN ASOCIAR A PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?:

La lactancia materna donada tal y cómo se procesa en nuestra unidad es un producto seguro sin contraindicaciones. Suplementaciones con poco volumen, de forma controlada y mediante técnica de dedo jeringa no sólo no interfiere, sino que podría ayudar a establecer y mantener la lactancia materna.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA EN INVESTIGACIONES CLÍNICAS. ¿PUEDO NO PARTICIPAR EN EL ESTUDIO? ¿QUÉ PASA SI NO PARTICIPO EN EL ESTUDIO? ¿PUEDE RETIRARME DEL ESTUDIO?:

Este estudio es completamente voluntario. Elegir no participar no tendrá ninguna consecuencia negativa para el cuidado de su recién nacido. Se seguirá el protocolo del centro que incluye toma precoz (pecho o fórmula adaptada según disponibilidad), controles de glucemia reglamentarios e inicio de suplementación de las tomas si se precisa.

Si accedéis participar en él podéis retiraros en cualquier momento sin tener que dar explicaciones. Los datos recogidos hasta ese momento no se podrán eliminar, aunque deje

de participar en el estudio o, aunque retire su consentimiento sobre el tratamiento de datos para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales.

CONFIDENCIALIDAD: Usted tiene el derecho a la privacidad. Cualquier información que se recoja para esta investigación acerca de usted se mantendrá confidencial como lo requiere la ley. Los investigadores participantes se comprometen al cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal y al Real Decreto que la desarrolla (RD 1720/2007) y a la Ley Orgánica de 3/2012, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Usted tiene derecho al acceso, rectificación, supresión y portabilidad de los datos, y la limitación u oposición a su tratamiento. Derecho a retirar el consentimiento prestado y reclamar ante la Autoridad de Control. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código que incluya información que pueda identificarle y solo los investigadores del estudio podrán relacionar dichos datos con usted y su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal. EL tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustarán a lo dispuesto por la ley. El acceso a la información personal quedará restringido a los investigadores del estudio y al Comité de Ética de la investigación y personal autorizado cuando lo necesiten para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de estos. Los datos se recogerán en un fichero de investigación del centro y se tratarán únicamente en el marco de su participación en este estudio. El paciente puede ejercer los derechos de acceso modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

OTRAS CONSIDERACIONES: el personal de neonatología estará a su disposición para aclarar cualquier duda que pueda surgir. También pueden contactar con la investigadora principal en el siguiente correo electrónico: carolina.sole@salud.madrid.org

ANEXO IV: ejemplo de consentimiento informado

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO: USO PRECO DE LACTANCIA MATERNA DONADA EN RECIÉN NACIDOS CON RIESGO DE HIPOGLUCEMIA. PROTOCOLO: Neo.Hipoglu.2

Su firma en la parte inferior certifica lo siguiente:

- He podido hacer preguntas sobre el estudio y han sido respondidas de forma satisfactoria.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprendo que la participación es voluntaria y podemos retirarnos del estudio cuando queramos, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en los cuidados médicos.
- También he sido informado de forma clara, precisa y suficiente de que los datos serán tratados con respeto a mi intimidad y a la normativa vigente de protección de datos.
- Recibiré una copia firmada de esta hoja de información al paciente y consentimiento informado.

<p>Nombre del familiar o responsable legal:</p> <p>Nombre:</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>DNI.....</p> <p>.....</p>
--

<p>En representación del paciente (nombre y apellidos), nacido el (día-mes-año):</p> <p>-</p> <p>Nombre:.....</p> <p>.....</p>
--

-Fecha de Nacimiento:.....	
Datos de contacto para mandar encuesta de satisfacción y seguimiento (NO OBLIGATORIO: pueden facilitar ambos datos, uno o ninguno) -Correo electrónico:..... -Teléfono:	
Firma	Fecha

Nombre del investigador que obtiene el consentimiento:	
Firma	Fecha

ANEXO V: variables

HOJA RECOGIDA DATOS

1. GENERALES	
Número de registro:	NHC paciente:
NHC madre	Fecha nacimiento:
Hora de nacimiento	Edad gestacional (semanas):
Edad gestacional (días):	Sexo:
Peso nacimiento: en gramos	Percentil de peso:
Talla al nacimiento: en centímetros	Percentil de talla:
Perímetro cefálico: en centímetros	Percentil de perímetro:
Factor de riesgo de hipoglucemia	
2. MADRE	
Edad	GAV (sin contar parto actual)
Hijos previos	Antecedentes: Si/No (excepto intolerancia a HdC)
Especificar antecedentes: respuesta libre	
3. EMBARAZO Y PARTO	
Natural/FIV	Tipo de FIV: respuesta libre
Embarazo único/múltiple	Si múltiple, posición de nacimiento del paciente:
Ecografías realizadas y normales: Si/no	Si no, especificar
Serologías normales: Si/no	Si no, especificar
SGC: positivo, negativo, no realizado/desconocido	Factores de riesgo de infección: No, Bolsa rota > 18 horas, fiebre materna > 38 °C, SGB mal tratado, 2° > factores de factores de riesgo.

Tipo de parto: vaginal eutócico, vaginal instrumental, cesárea programada, cesárea urgente.	Tipo de reanimación:
Apgar al minuto:	Apgar a los 5 minutos:
pH cordón:	Glucemia cordón:
4. PERINATAL/GLUCEMIA	
Alimentación preferencial materna: LM	Toma precoz: Si-LM, SI-FA, no.
1º glucemia	2ª glucemia
3ª glucemia	4ª glucemia
Hora de primera glucemia:	Glucemia mínima:
Horas de glucemia mínima:	Síntomas hipoglucemia: Si/no
Especificar síntomas: respuesta libre	Tomó Fa en planta: No, Si-decisión materna, Si-prescripción médica
5. INGRESO	
Horas de vida al ingreso:	Recibe sueroterapia: Si/no
Recibe FA: Si/No	Aportes máximos de glucosa IV:
Horas de sueroterapia IV:	Fecha alta:
Días de ingreso:	Otros problemas: No/ictericia que precisa fototerapia/pérdida de peso que precisa suplementación o sueroterapia por sí mismo, otros.
Reingresa en el primer mes de vida: Si/no	Motivo por el que reingresa: respuesta libre.

ANEXO VI: dictamen consentimiento informado



DICTAMEN DEL COMITÉ de ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN con MEDICAMENTOS

D. Roberto Collado Borrell, Secretario Técnico del COMITÉ de ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN con MEDICAMENTOS HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio observacional:

Código Neo.Hipoglu.2

TÍTULO: "Administración preventiva de lactancia materna donada en recién nacidos con riesgo de hipoglucemia"

Protocolo versión 2. FECHA: 22/12/2022. **Hoja de Información al paciente y Consentimiento Informado** versión 3. Fecha: 17.01.2023.

Promotor: Investigador

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIm actuando como comité evaluador, emite **dictamen favorable** y acepta que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

Dra. Carolina Elena Solé Delgado / Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Y HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión celebrada el día **10 de enero de 2023, acta 01/2023** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 1090/2015 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEIm sea válida.

3º El CEIm, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)

4º La composición actual del CEIm es la siguiente:

D. ANDRÉS JESÚS MUÑOZ MARTÍN (Oncología Médica - Presidente)
Dª. MARÍA LUISA NAVARRO GÓMEZ (Pediatría - Vicepresidenta)
D. ROBERTO COLLADO BORRELL (Farmacia Hospitalaria – Secretario Técnico)
D. JUAN ANTONIO ANDUEZA LILLO (Medicina Interna)
Dª. MARÍA LUISA BAEZA OCHOA DE OCÁRIZ (Alergología)
Dª. PILAR AITANA CALVO FERRÁNDIZ (Farmacología Clínica)
Dª MARÍA DEL CARMEN DE LA CRUZ ARGUEDAS (Unidad de Apoyo a la Investigación)
D. VICENTE DE LAS PEÑAS GIL (Psicología Representante Paciente)
D. JAVIER DE MIGUEL DÍEZ (Neumología)
Dª. PATRICIA FONT LÓPEZ (Hematología y Hemoterapia)
Dª. ISABEL GÓMEZ VALBUENA (Farmacia de Atención Primaria)
Dª. MARÍA DEL CARMEN HERAS ESCOBAR (Enfermería)
D. LUIS IBÁÑEZ SAMANIEGO (Digestivo)
Dª. ANA MARÍA IGLESIAS MOHEDANO (Neurología)
D. LUIS ANDRÉS LÓPEZ FERNÁNDEZ (Biología)
Dª. ANA ESTHER LÓPEZ PÉREZ (Anestesiología y Reanimación)
D. ANTONIO MUIÑO MIGUEZ (Medicina Interna)
Dª. SARA PÉREZ RAMÍREZ (Oncología Médica)
D. JOSÉ LUIS REVUELTA HERRERO (Farmacia Hospitalaria)
D. CARLOS ROJAS-MARCOS ASENSI (Licenciado en Derecho)
D. EDUARDO ZATARAÍN NICOLÁS (Cardiología)

Lo que firmo en Madrid, a 25 de enero de 2023

COLLADO
BORRELL
ROBERTO -
51459178J

Firmado digitalmente
por COLLADO BORRELL
ROBERTO - 51459178J
Fecha: 2023.01.25
09:41:43 +01'00'

Fdo.: Dr. Roberto Collado Borrell

C/ Dr. Esquerdo 46, Pabellón de Gobierno, Primera Planta, 28007 Madrid
ceim.hguqm@salud.madrid.org Tlf. 91 586 7007/91 426 9378

ANEXO VII: Índice de tablas

Tabla 1: características clínicas como sexo, edad gestacional (EG), antropometría y antecedentes perinatales. Cohorte ingresos.....	55
Tabla 2: Relación del tiempo de ingreso con distintas variables de estudio. Análisis univariante. Cohorte ingresos.....	56
Tabla 3: Comparación de las distintas variables entre pacientes que realizaron una toma precoz y los que no la realizaron. Cohorte ingresos.....	58
Tabla 4: Muestra las variables de resultado clínico. Cohorte ingresos.....	59
Tabla 5: Resumen de las principales características maternas y del control del embarazo. Fase 3-intervención.....	63
Tabla 6: Antecedentes maternos. Fase 3-intervención.....	64
Tabla 7: Resumen de las principales características del parto. Fase 3-intervención.....	65
Tabla 8: Características clínicas de los pacientes de ambos grupos. Fase 3-intervención.....	66
Tabla 9: Resumen de las glucemias y variables directamente relacionadas con ella. Todas las glucemias se expresan en mg/dl. Fase 3-intervención.....	69
Tabla 10: Relación de hipoglucemia con distintas variables. RN: Número de RN que cumplen esa característica. DE: desviación estándar.....	70
Tabla 11: Relación de la hipoglucemia con la realización de la toma precoz.....	71
Tabla 12: Cálculo del riesgo relativo, reducción relativa del riesgo, reducción absoluta del riesgo y número necesario a tratar para evitar que un recién nacido de riesgo presente hipoglucemia. Fase 3-intervención.....	72
Tabla 13: Cálculo del riesgo relativo, reducción relativa del riesgo, reducción absoluta del riesgo y número necesario a tratar para evitar que un recién nacido de riesgo ingrese por hipoglucemia. Fase 3-intervención.....	72
Tabla 14: Características destacadas de los pacientes prematuros en ambos grupos. Fase 3-intervención.....	73

Tabla 15: Características destacadas de los pacientes con bajo peso en ambos grupos. Fase 3-intervención.....	74
Tabla 16: Características destacadas de los pacientes con peso elevado en ambos grupos. Fase 3-intervención.....	75
Tabla 17: Características destacadas de los pacientes hijos de madre con diabetes. Fase 3-intervención.....	76
Tabla 18: Características destacadas de los pacientes con dos factores de riesgo en ambos grupos.....	77
Tabla 19: Resumen de los días de ingreso y coste medio de los principales diagnósticos en los que se podría englobar un recién nacido con hipoglucemia. Fase 4-costes.....	78
Tabla 20: Resumen de los estudios de coste de procesamiento de lactancia materna donada. Fase 4-costes.....	79
Tabla 21: Resumen de los gastos del estudio. Fase 4-costes.....	80

ANEXO VIII: Índice de figuras

Figura 1: Esquema de la reacción enzimática de la hexoquinasa.....	30
Figura 2: Esquema de prevención, detección y tratamiento de la unidad en nuestro centro en el momento del estudio.....	40
Figura 3: Resumen de los tres análisis realizados para el estudio.....	48
Figura 4: Distribución de la frecuencia de hipoglucemia según factores de riesgo de hipoglucemia. Fase 2-análisis cohorte transversal.....	60
Figura 5: Resumen del reclutamiento del grupo control Fase 3-intervención.....	61
Figura 6: Resumen del reclutamiento en el grupo de intervención. Fase 3-intervención.....	62
Figura 7: Distribución de los factores de riesgo de hipoglucemia entre los dos grupos. Fase 3-intervención.....	67

ANEXO IX: PUBLICACIONES RELACIONADAS CON EL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

1. Publicación en revista científica internacional:

Revista: Advances in pediatric research

Fecha: enero/2024

ABSTRACT

Background: Neonatal hypoglycemia is a frequent problem with potential neurological adverse effects, and it involves a significant number of admissions to neonatal units with the consequent mother-child separation, difficulty in establishing breastfeeding and increased hospital expenditure. Although any newborn can suffer hypoglycemia, certain patients are at higher risk. Strategies to detect and prevent hypoglycemia in this subgroup of patients is a common practice in neonatology units. This study aims to analyze the impact of this situation on our center, in order to identify, areas for improvement.

Material and methods: We performed a retrospective review of newborns admitted for hypoglycemia in a tertiary hospitalization center during 2019 and 2020.

Results: 232 patients were admitted for hypoglycemia during this period, accounting for 11.5% of total admissions. Of these, 185 (79%) had known risk factors for hypoglycemia. The median gestational age was 37 (Interquartile Range (IQR) 36-38) and weight 2450 g (IQR 2255-2935 g). The most frequent risk factor was late prematurity (30.8%), followed by low birth weight (26%). Ninety percent had a pathological first blood glucose level. Median chronological age at admission was 6 (Resident Intelligence Quotient (RIQ) 4-10). A total of 42.7% were exclusively Breastfed (BF), 31.3% fed with Adapted Formula (AF) and 16.75% of the patients had not taken early enteral feedings (neither formula bottle nor breastfeeding) before the first glycemetic control. The mean of the first glycemetic value was significantly lower in those who did not take an early feed (mean 28.4, Standard Deviation (SD) 1.7) than those who did (mean 35.2, SD 0.88). **Conclusion:** Admissions for neonatal hypoglycemia are frequent. Early intake was associated with a higher first glycemetic control. This measure was only fulfilled within some patients in our center, so there is an opportunity for improvement.

Keywords: Newborn; Hypoglycemia; Breastfeeding; Improvement

Received: 17-Jan-2024, Manuscript No. LDAPR-24-29208; **Editor assigned:** 19-Jan-2024, PreQC No. LDAPR-24-29208 (PQ); **Reviewed:** 09-Feb-2024, QC No. LDAPR-24-29208; **Revised:** 16-Feb-2024, Manuscript No. LDAPR-24-29208 (R); **Published:** 23-Feb-2024, DOI: 10.35248/2385-4529.23.11.074 **Citation:** Delgado CS, Ros IM, Luna MS (2024) Neonatal hypoglycemia: What can we improve? *Adv Pediatr Res.* 11:074. **Copyright:** © 2024 Delgado CS, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.