

## Hipoglucemia neonatal: eficacia de la glucosa gel en el tratamiento de la hipoglucemia precoz en recién nacidos con factores de riesgo. Ensayo clínico aleatorizado

Neonatal hypoglycemia: glucose gel efficacy in the treatment of early hypoglycemia in newborns with risk factors. Randomized clinical trial

María del Carmen Covas<sup>a</sup>, Daniel Quintana<sup>a</sup>, Belén Oviedo<sup>a</sup>, María Sol Medina<sup>a</sup>,  
Macarena Gurrea<sup>a</sup>, Agustina Miyar<sup>a</sup>, Ernesto Alda<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neonatología, Hospital Privado del Sur. Bahía Blanca, Argentina.

Recibido: 21 de enero de 2022; Aceptado: 9 de septiembre de 2022

### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La hipoglucemia neonatal es un desorden metabólico frecuente en recién nacidos con factores de riesgo. La administración de glucosa en forma de gel al 40% en la mucosa oral, representa un tratamiento efectivo, sin eventos adversos descritos y de bajo costo, evitando indeseables separaciones de madre-hijo y favoreciendo la alimentación con leche de su madre al alta.

### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este estudio clínico aleatorizado de equivalencias entre dos terapéuticas: administración de glucosa en gel al 40% y leche de fórmula, ante una hipoglucemia neonatal asintomática en recién nacidos con factores de riesgo, muestra menor éxito con glucosa en gel que con fórmula, sin diferencias en el riesgo de hospitalización.

### Resumen

La hipoglucemia es el desorden metabólico más frecuente en los recién nacidos; la administración de glucosa gel al 40 % en la mucosa bucal, podría ser tan efectiva en su corrección como la administración de fórmula láctea, no interfiriendo con la lactancia materna. **Objetivo:** Evaluar la eficacia de la glucosa gel al 40 % comparada con la fórmula láctea, en el tratamiento de la hipoglucemia precoz asintomática en RN con factores de riesgo. **Pacientes y Método:** Ensayo clínico aleatorizado, de no inferioridad, realizado en un hospital no público. Se incluyeron recién nacidos asistidos en internación conjunta con factores de riesgo: pretérminos tardíos, término grandes y pequeños para edad gestacional, e hijos de madres diabéticas. Ante la presencia de hipoglucemia, un grupo recibió glucosa gel al 40 % (A) en la mucosa bucal y otro, leche de fórmula (B). Se consideró fracaso terapéutico a la persistencia o repetición de la hipoglucemia en las primeras 48 h de vida. **Resultados:** Se registraron 866 RN con factores de riesgo en un período de 36 meses; 278 (32,1 %) presentaron hipoglucemia; se analizaron 105 RN en el grupo A y 115 en el grupo B. Se corrigió la hipoglucemia en 75 RN (71 %) en A y 104 RN (90,4 %) en B. Analizando las tendencias obtenidas se decidió suspender el estudio. **Conclusiones:** La administración de glucosa gel al 40 % no resultó equivalente a la administración de fórmula láctea, en el tratamiento de la hipoglucemia asintomática en RN con factores de riesgo.

### Palabras clave:

Recién Nacido;  
Hipoglucemia Neonatal;  
Hipoglucemia Asintomática;  
Factores de Riesgo;  
Glucosa Gel

## Abstract

Hypoglycemia is the most frequent metabolic disorder in newborns; the administration of 40% glucose gel in the oral mucosa could be as effective in its correction as the administration of formula milk, not interfering with breastfeeding. **Objective:** To evaluate the efficacy of 40% glucose gel compared with formula milk in the treatment of early asymptomatic hypoglycemia in newborns with risk factors. **Patients and Method:** Randomized clinical trial, non-inferiority, conducted in a private hospital. Newborns attended in rooming-in with the following risk factors were included: late preterm, large and small for gestational age at term, and children of diabetic mothers. In the presence of hypoglycemia, one group received 40% glucose gel (A) in the oral mucosa and another group received formula milk (B). Therapeutic failure was considered as persistence or repetition of hypoglycemia in the first 48h of life. **Results:** 866 NBs with risk factors were registered over 36 month; 278 (32.1 %) presented hypoglycemia; 105 NBs in group A and 115 in group B completed the study. 75 (71 %) NBs in group A and 104 (90.4 %) in group B achieved hypoglycemia correction. After analyzing the trends obtained, it was decided to discontinue the study. **Conclusions:** The administration of 40% glucose gel was not equivalent to the administration of formula milk in the treatment of early asymptomatic hypoglycemia in newborns with risk factors.

## Keywords:

Newborn;  
Neonatal  
Hypoglycemia;  
Asymptomatic  
Hypoglycemia;  
Risk Factors;  
Glucose Gel

## Introducción

La hipoglucemia neonatal (HN) se detecta en el 10-15 % de los recién nacidos (RN) y es causa prevenible de daño cerebral<sup>1</sup>. El feto depende del flujo de glucosa a través de la placenta para satisfacer su demanda metabólica. Una vez producido el nacimiento, los niveles de glucosa caen abruptamente durante las primeras 4 a 6 horas, dependiendo su homeostasis de un adecuado depósito de glucógeno y equilibrio entre las hormonas reguladoras de la glucosa (insulina-glucagón). Este proceso fisiológico puede alterarse, principalmente en niños con factores de riesgo.

Existen discrepancias sobre los valores de glucemia normal en RN durante las primeras horas de vida. Marvin Cornblath, pionero en describir la HN y su tratamiento, afirmaba en el año 2000 que su definición permanecía controversial<sup>2</sup>.

La Academia Americana de Pediatría (AAP) interpreta HN con valores < 25 mg/dl (1,4 mmol/L) en las primeras 4 h, < 35 mg/dl (2,0 mmol/L) entre las 5 a 24 h y < 45 mg/dl (2,5 mmol/L) a partir del segundo día<sup>3</sup>. Sin embargo, la Pediatric Endocrine Society establece valores algo más elevados<sup>4</sup>.

En 2019, en una revisión de las prácticas habituales en HN, publicada por el Comité de estudios feto-neonatales (CEFEN) de la Sociedad Argentina de Pediatría, define la HN con un valor de glucosa en sangre < 47 mg/dl (2,6 mmol/L) a partir de las 24 h de vida; adhiriendo a las definiciones de la AAP para el primer día<sup>5</sup>.

Todas estas recomendaciones establecen una relación con el desarrollo psicomotriz a distancia; son datos observacionales y opinión de expertos (baja calidad de evidencia), concluyendo que los valores de glucemia deberían mantenerse > 40 mg/dl en las primeras horas

de vida y > 45 mg/dl hasta las 48 h. Dos estudios publicados en 1988, concluyen afirmando que no existiría riesgo neurológico evolutivo con valores de glucemias > 47 mg/dl en los primeros días de vida. Dani y Corsini plantean si estos valores son actualmente aceptables<sup>6-8</sup>.

Van Kempen y col. en el Hypo EXIT Study Group, describen en RN pretérminos tardíos y de término con factores de riesgo para presentar hipoglucemia, valores de 36 mg/dl y 47 mg/dl en los primeros dos días no se asocian con diferencias en el desarrollo psicomotriz a los 18 meses de vida<sup>9</sup>.

El tratamiento clásico de la HN asintomática con leche de fórmula podría generar interferencia con la lactancia materna, proceso biológico de gran importancia para el recién nacido tanto en el corto plazo como en forma evolutiva. La iniciativa "*Hospital amigo de la madre y el niño*" (OMS-UNICEF) promueve desde 1991 la implementación de prácticas que protejan y apoyen la lactancia materna<sup>10</sup>. Perrine y col. enfatizan que una acción determinante para continuar con lactancia materna exclusiva, es el apoyo de la misma desde el nacimiento, reafirmando durante la estadía hospitalaria<sup>11</sup>. A su vez, Walker M. afirma que la incorporación de un solo biberón con fórmula, podría alterar la flora intestinal por 4 semanas<sup>12</sup>.

Por estas razones, existe la necesidad de una opción terapéutica válida que resuelva la HN asintomática del RN de término o cercano, sin la utilización de leche de fórmula o de hospitalización, con la consecuente alteración en la relación madre-hijo. Harris y col. en 2013, desarrollaron una terapia prometedora utilizando glucosa en forma de gel al 40%, para resolver la hipoglucemia de neonatos asintomáticos con factores de riesgo; su administración sobre la mucosa bucal con su desarrollada vascularización, favorecería su rápida absorción; los autores lo describen como un tratamiento

confiable, seguro, eficaz y económico, sin reportes de efectos adversos en su seguimiento a los 2 años<sup>13</sup>. En una última revisión Cochrane, el grupo del Instituto Liggins de Nueva Zelanda presidido por Jane Harding, ratifica la utilidad, simpleza en la administración y carencia de riesgos de la glucosa gel al 40 %, para corregir la hipoglucemia asintomática en RN en los primeros días de vida<sup>14</sup>.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia de la glucosa gel al 40 % comparada con la fórmula láctea, en el tratamiento de la hipoglucemia precoz asintomática en RN con factores de riesgo.

## Pacientes y Método

Ensayo clínico aleatorizado (ECA). Estudio de evaluación de equivalencia o de no inferioridad realizado en el Servicio de Neonatología de Hospital Privado de Sur (HPS), de la ciudad de Bahía Blanca, Argentina, entre el 1º de julio de 2017 y el 30 de junio de 2020 (36 meses). Se incluyeron todos los RN asistidos en el Sector de internación conjunta madre/hijo, con factores de riesgo para desarrollar HN asintomática en las primeras 48 h de vida. Los criterios de inclusión fueron: 1) RN de término (37 a 41 semanas 6/7 días) hijo de madre diabética (HMD) tratada con insulina o hipoglucemiantes orales; RN pequeño para la edad gestacional (PEG: < P10) y RN grande para la edad gestacional (GEG: > P90) según referencias poblacionales argentinas<sup>15,16</sup>; 2) RN pretérminos tardíos (35 a 36 semanas 6/7 días). Criterios de exclusión fueron: 1) RN que ingresaran a las Unidades de cuidados neonatales; 2) RN con trastornos en la mucosa bucal que impidieran la administración del gel; 3) RN con signos clínicos compatibles con hipoglucemia o glucemia menor a 25 mg/dl. ratificada por determinación sérica, y 4) Negativa de sus padres a participar en el estudio.

Posterior a una prueba piloto, con la metodología consensuada y la capacitación del personal a cargo del estudio, se inició la incorporación de casos en ambos grupos.

## Intervención

Todos los recién nacidos son colocados en contacto piel a piel en la primera hora de vida y posteriormente reciben lactancia materna a libre demanda. En la sala de recepción, se entregaba el consentimiento informado al familiar de los RN que cumplían los criterios de inclusión. Aceptado el mismo, se seleccionaban los pacientes, según tabla de aleatorización simple confeccionada "ad hoc", a recibir glucosa gel al 40 % 0,5 ml/kg en la mucosa bucal (Grupo A) o fórmula láctea (*de inicio*) 9 ml/kg por succión de jeringa (Grupo B)<sup>17</sup>. La intervención propuesta abarcaba las primeras 48 h de vida.

Los RN ingresados al estudio, iniciaron el primer control de glucemia a las dos horas de vida. En esta primera medición el valor de corte se fijó en 35 mg/dl. Los valores inferiores fueron reconfirmados por el Laboratorio central del hospital. La presencia de hipoglucemia indicaba la terapéutica según el grupo asignado; glucosa gel al 40% (Grupo A) o leche de fórmula (Grupo B). Las mediciones sucesivas se establecieron a la hora en caso de hipoglucemia (valor de corte 47 mg/dl) o cada 2 h ante valores normales. El mantenimiento de glucemias superiores al valor de corte establecido, ampliaban los controles séricos a 12, 24 y 36 horas de vida.

Se consideraron fracasos, cuando el RN persistía hipoglucémico en dos controles consecutivos o tres alternados posterior a la terapéutica indicada en dos oportunidades. La intervención propuesta en este estudio abarcaba las primeras 48 h de vida.

Ante el fracaso terapéutico, un médico neonatólogo evaluaba la conducta a seguir según el estado del RN (sensorio, actitud, succión, regulación térmica); con ausencia de signos clínicos patológicos, se administraba fórmula láctea a ambos grupos, y si repetía hipoglucemia se indicaba corrección endovenosa; en ambos casos sin interrupción de la lactancia materna.

Administración del gel: la dosis se fraccionó en mitades y personal de enfermería la aplicaba en la mucosa bucal (cara interna de ambas mejillas) en forma de masaje suave, utilizando guantes de bioseguridad (figura 1). La preparación de glucosa en gel al 40 % se realizó en la farmacia de la Institución, según fórmula magistral indicada; su recambio fue quincenal.

Administración de fórmula láctea: práctica realizada por personal de enfermería.

Las determinaciones de glucemia preprandiales fueron obtenidas por medidor Accu-Chek® Active del Laboratorios Roche, en la habitación del bebé y medida en mg/dl.

Análisis estadístico: El tamaño muestral se calculó en 306 RN para cada grupo. Prueba de hipótesis para comparación de proporciones, con potencia 0,90 para detectar diferencia de 0,05 cuando las proporciones son aproximadamente 0,95, considerando alfa = 0,10 mediante software Statgraphics Centurion XV.

El protocolo de investigación fue aprobado por los Comités de Docencia e Investigación del HPS y de Bioética del Hospital Municipal "Leónidas Lucero" de Bahía Blanca (fecha 15-6-2017). El consentimiento informado fue aprobado por la Oficina de Asuntos Legales del HPS.

## Resultados

En el período de estudio se registraron 4336 nacimientos, de los cuales 866 (20%), presentaron criterios de inclusión (tabla 1).



**Figura 1.** Administración de glucosa gel al 40%. Práctica realizada por personal de enfermería; el RN permanece en los brazos de su madre.

Se realizó control metabólico en 782 neonatos (90,2%) (figura 2). Presentaron hipoglucemia 278 (35,5 %). En 2 RN se diagnosticó policitemia y requirieron su internación, al igual que dos RN con glucemias inferiores a 25 mg/dl (ambos hijos de madres diabéticas); 23 padres o responsables (8,3%) rechazaron su participación en el estudio y los RN recibieron leche de fórmula para la corrección de la HN asintomática; el resto de los excluidos (10) fueron errores en la obtención o lectura de las muestras.

Se incluyeron en el estudio 241 RN, 118 (49%) en el Grupo A (gel de glucosa) y 123 (51%) en el Grupo B (fórmula láctea). Un RN en el grupo A presentó signos clínicos de hipoglucemia, requiriendo inmediata corrección endovenosa. Completaron su seguimiento 107 en A y 115 en B (figura 2).

Los neonatos asignados aleatoriamente a cada tratamiento, constituyeron grupos comparables para la evaluación de eficacia de los tratamientos propuestos para la corrección de la HN asintomática (tabla 2).

En el grupo A respondieron al tratamiento 76 RN (71%) mientras que 104 RN (90,4 %) lo hicieron en el Grupo B, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (valor  $p < 0,001$ ) (tabla 3). El intervalo de confianza del 95 % para estimar la diferencia de proporciones de fracasos entre ambos grupos fue [0,092555 - 0,295445].

Los RN que no respondieron a la terapéutica asignada y requirieron hospitalización para su corrección con glucosa endovenosa fueron similares en ambos grupos, 3/31 en el grupo A y 2/11 en el grupo B (tabla 3).

Las características clínicas de los RN que fracasaron se describen en la tabla 4. El principal factor de riesgo

**Tabla 1. Características de la población con factores de riesgo para presentar hipoglucemia neonatal**

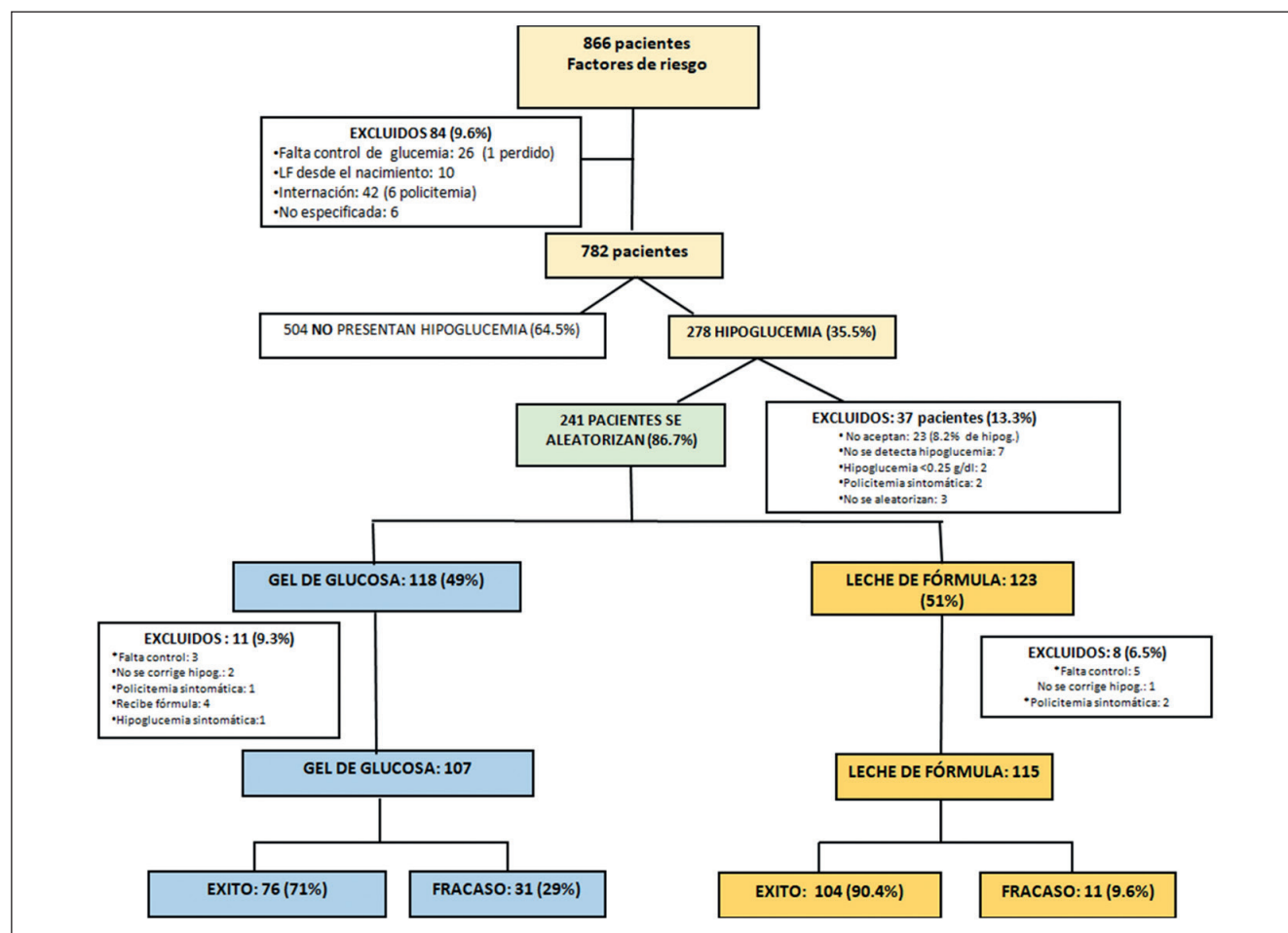
|   |               |
|---|---------------|
| Recién nacidos con factor de riesgo para hipoglucemia 866/4.336 (20%) |               |
| <b>Sexo</b>   |               |
| Femenino  | 422 (48,7%)   |
| Masculino   | 444 (51,3%)   |
| <b>Edad gestacional (semanas)</b>                                     |               |
| Promedio  | 38,3          |
| Mediana   | 38            |
| Rango   | 35 - 41       |
| <b>Peso al nacer (gramos)</b>   |               |
| Promedio  | 3.500         |
| Mediana   | 3.740         |
| Rango   | 2.060 - 4.960 |
| <b>Factores de riesgo</b>   |               |
| GEG   | 531 (61,3%)   |
| PEG   | 188 (21,7%)   |
| Hijo de madre diabética   | 37 (4,3%)     |
| Pretérmino tardío   | 90 (10,4%)    |
| Combinaciones   | 20 (2,3%)     |

GEG: grande para edad gestacional. PEG: pequeño para edad gestacional.

en ambos grupos fue el ser GEG. El momento observado para el fracaso terapéutico se registró principalmente en las primeras 24 h (81%).

En el protocolo original del ECA, se fijó la realización de un análisis interno de seguridad de los re-





**Figura 2.** Población estudiada según criterios de inclusión - exclusión y su aleatorización en Grupo A (Gel de glucosa) y B (Leche de fórmula).

**Tabla 2. Comparación de los recién nacidos analizados según tratamiento recibido (n: 222)**

|                                 | Gel de glucosa 40% | Fórmula lactea | Valor de p |
|---------------------------------|--------------------|----------------|------------|
| Nº de pacientes                 | 107                | 115            |            |
| Sexo*                           |                    |                |            |
| Femenino                        | 57 (25,7%)         | 56 (25,2%)     | 0,496      |
| Masculino                       | 50 (22,5%)         | 59 (26,6%)     |            |
| Factores de riesgo              |                    |                |            |
| PEG                             | 23                 | 26             | 0,581      |
| GEG                             | 63                 | 65             | 0,927      |
| Hijo de madre diabética         | 6                  | 4              | 0,445      |
| Pretérmino tardío               | 15                 | 20             | 0,788      |
| Peso al nacer (media en gramos) | 3.399,28           | 3.440,93       | 0.651      |
| Edad gestacional (semanas)*     |                    |                |            |
| 35                              | 1 (0,5%)           | 0              | 0,362      |
| 36                              | 14 (6,3%)          | 20 (9%)        |            |
| 37                              | 10 (4,5%)          | 14 (6,3%)      |            |
| 38                              | 32 (14,4%)         | 36 (16,2%)     |            |
| 39                              | 26 (11,7%)         | 32 (14,4%)     |            |
| 40                              | 22 (9,9%)          | 12 (5,4%)      |            |
| 41                              | 2 (0,9%)           | 1 (0,5%)       |            |

\*Los porcentajes son expresados en relación al total de pacientes. GEG grande para edad gestacional PEG pequeño para edad gestacional.

sultados obtenidos con las metodologías participantes (LG y MG) al promediar el ensayo. No obstante, las observaciones aportadas por los actores intervinientes (enfermeras y médicos), adelantaron dicho análisis superada la tercera parte del cálculo muestral. La prueba de hipótesis rechazaba la igualdad de proporciones de fracasos con un valor de  $p < 0,001$ , concluyendo que para revertir los resultados observados hasta ese momento y poder demostrar que ambos tratamientos resultaran igualmente efectivos, se necesitaría que en los próximos 200 RN a incorporar en cada grupo, sólo 3 RN deberían fracasar en el grupo A.

Asumiendo la casi nula probabilidad en lograr estos resultados, se decidió la interrupción del estudio, previa aceptación de los comités intervinientes.

## Discusión

Intentar demostrar una intercambiabilidad terapéutica fue el objetivo primario del presente ECA. La no equivalencia entre la administración de glucosa en gel al 40% y fórmula láctea para la corrección de la HN asintomática, fue el principal hallazgo.

Pediatras y neonatólogos son conscientes que la HN es una causa prevenible de lesión cerebral<sup>18</sup>; afecta al 10-15 % de los RN y aproximadamente a la mitad de los RN de riesgo<sup>19</sup>, asociándose con secuelas adversas en muchas oportunidades<sup>20</sup>. Hallar terapéuticas efectivas para su corrección, sin interferir en la relación madre hijo y su alimentación al pecho es de interés científico.

Con el compromiso asumido por la Institución al ser “hospital amigo de la madre y el niño” desde 1997<sup>21</sup>, decidimos evaluar una opción terapéutica que reemplazara la administración de leche de fórmula como terapéutica inicial en la corrección de la HN asintomática. No hallamos en la bibliografía consultada, reportes que compararan similares terapéuticas empleadas en el presente ensayo.

Los trabajos publicados por Harding J y col. de Nueva Zelanda, pioneros en la administración de glucosa en gel para la corrección de la HN asintomática, utilizan placebo (0 mg de glucosa) como grupo control<sup>12</sup>. Dato no menor al analizar su favorable resultado terapéutico. La biodisponibilidad de los hidratos de carbono y su vía de administración, podrían relacionarse con las diferentes respuestas terapéuticas. Un aporte de 200 mg/kg de glucosa con gel al 40% en la mucosa bucal comparado con 600 mg/kg con fórmula láctea por vía enteral como en el presente ensayo, no deberían responder de forma equivalente.

Harris y col. describe una población de RN con riesgo para presentar HN asintomática con una incidencia cercana al 50 %, superior a la referida en el presente estudio (35,5%). Probablemente la diversidad poblacio-

nal sea la causa de estos hallazgos. Los grupos de riesgo para desarrollar HN asintomática son similares en los diferentes estudios observados: GEG, PEG (algunos incluyen restricción de crecimiento intrauterino), hijo de madre diabética con sus diferentes clasificaciones, RN pretérminos tardíos (35-36 semanas 6/7).

**Tabla 3. Resultados según tratamiento recibido**

|                       | Gel de glucosa 40%<br>(107) | Fórmula láctea<br>(115) | Valor<br>de p |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------|
| <i>Éxito</i>          |                             |                         |               |
| Recuento (%)          | 76 (71%)                    | 104 (90,4)              | < 0,001       |
| <i>Hospitalizados</i> |                             |                         |               |
| Recuento              | 3/31                        | 2/11                    | NS            |

**Tabla 4. Características de RN aleatorizados que fracasaron con el tratamiento administrado**

|   | Gel de glucosa 40% | Fórmula láctea |
|---|--------------------|----------------|
| <i>N° de pacientes</i>                            | 31                 | 11             |
| <i>Sexo</i>                                       |                    |                |
| Femenino  | 14 (45,2%)         | 6 (54,5%)      |
| Masculino   | 17 (54,8%)         | 5 (45,5%)      |
| <i>Edad gestacional (semanas)</i>                 |                    |                |
| Rango   | 36 - 41            | 36 - 40        |
| Promedio  | 38,2               | 38             |
| Mediana   | 38                 | 38             |
| <i>Peso al nacer (gramos)</i>                     |                    |                |
| Rango   | 2.060 - 4.140      | 2.200 - 4.290  |
| Promedio  | 3.332,5            | 3.502,2        |
| Mediana   | 3.580              | 3.710          |
| <i>Factores de riesgo</i>                         |                    |                |
| GEG   | 17 (54,8%)         | 7 (63,6%)      |
| PEG   | 8 (25,8%)          | 1 (9,1%)       |
| Pretérmino tardío                                 | 4 (12,9%)          | 2 (18,2%)      |
| Hijo madre diabética                              | 2 (6,5%)           | 0              |
| GEG e hijo de madre diabética                     | 0                  | 1 (9,1%)       |
| <i>Momento de 1° hipoglucemia (horas de vida)</i> |                    |                |
| 2   | 3 (9,7%)           | 0              |
| 4   | 8 (25,8%)          | 3 (27,2%)      |
| 12  | 11 (35,5%)         | 4 (36,4%)      |
| 24  | 1 (3,2%)           | 4 (36,4%)      |
| 36  | 7 (22,6%)          | 0              |
| 48  | 1 (3,2%)           | 0              |

GEG: grande para edad gestacional. PEG: pequeño para edad gestacional.

El momento indicado y la duración de las pesquisas, así como el umbral para una lesión cerebral, siguen siendo inciertos. La falta de consenso entre las diferentes sociedades científicas en determinar los valores de glucemia, refleja la escasez de pruebas sobre los resultados a largo plazo posterior a una HN asintomática<sup>3-5</sup>. No obstante, el seguimiento prospectivo de una cohorte a los dos años presentada en el estudio CHYLD, no se asoció con resultados neurológicos adversos en RN  $\geq 35$ sem con valores de glucemia propuestos por la AAP ( $> 47$  mg/dl -  $2,6$  mmol/L)<sup>3,23</sup>.

Stewart y col. promueven una iniciativa multidisciplinaria ("Baby Friendly") para la corrección de hipoglucemias precoces, con el uso de glucosa gel como primera línea terapéutica; dicho programa ha generado un menor uso de fórmula láctea e ingresos a unidad de neonatología, junto a un paralelo aumento de la lactancia materna a los 3 meses<sup>24</sup>.

Harding J. y col. extienden aún más su indicación y recomiendan su administración preventiva en RN pretérminos tardíos o de término con factores agravantes<sup>25</sup>.

Los errores analíticos en la determinación de la glucemia, motivado por la diversidad de operadores intervinientes, probablemente se hayan repartido por igual en ambos grupos<sup>26</sup>. Asimismo, Solimano y col. reportaron diferentes concentraciones de glucosa en preparados comerciales de gel al 40%, otra posible causa de error en la cantidad administrada<sup>27</sup>.

Decidir la suspensión de un estudio en desarrollo no resulta una tarea sencilla; los análisis internos de calidad permiten analizar los fracasos y la futilidad terapéutica en proseguir con el ensayo, con el consecuente ahorro de tiempo y medios empleados; además el consentimiento de los comités intervinientes facilitaron la tarea<sup>28</sup>.

Sintetizando las fortalezas y debilidades del presente ECA, podemos mencionar la falta de ensayos reportados con similares características terapéuticas entre las primeras y la suspensión de éste cuando se demostraba la nula posibilidad de revertir los resultados, con el consecuente bajo número de casos incorporados, entre las debilidades. Tal vez, se pueda agregar el desconocimiento de la diabetes gestacional no diagnosticada como causa de HN en el RN GEG.

Vain N y Vain-Chiarelli plantean más dudas que certezas en el diagnóstico y tratamiento de la HN; consideran un posible sobrediagnóstico con terapias invasivas en RN sanos en su gran mayoría<sup>29,30</sup>. Una historia con final abierto desde sus primeras publicaciones en 1937 ratificadas en las últimas décadas<sup>2,31-33</sup>.

En resumen, pese a no poder demostrar la equivalencia de ambas conductas terapéuticas en la corrección de HN asintomática, en RN pretérminos tardíos o de término con factores agravantes, creemos que

la utilización de procedimientos poco invasivos que mantengan la relación madre/hijo en su concepto amplio y con seguimiento controlado, se impone. La administración de glucosa al 40% en forma de gel es un procedimiento sencillo, seguro y de bajo costo, de hecho, su administración resultó favorable en el 71 % de los RN incorporados en el grupo estudio, sin requerir mayor hospitalización comparado con el grupo que recibió fórmula láctea.

Se necesitan amplios protocolos multicéntricos que validen el uso de glucosa gel en poblaciones de bajo riesgo con HN asintomática, evitando indeseables interferencias alimenticias y separaciones del binomio madre hijo.

## Conclusiones

En el presente estudio, la administración de glucosa gel al 40% no resultó equivalente a la administración de fórmula láctea para la corrección de la hipoglucemia neonatal asintomática, en RN pretérminos tardíos o de término con factores de riesgo.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los padres (tutores) de la paciente y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Al personal médico y enfermería del Servicio de Neonatología del HPS por su permanente colaboración y compromiso, reales artífices de este estudio. A las familias que aceptaron participar en una investigación con explícitas definiciones bioéticas, que pre-

tendía aportar evidencias a un tema no resuelto aún.  
Al Centro de Estudios de calidad total de la UNS por su minucioso análisis estadístico del ensayo.  
Al personal del Laboratorio central del HPS por su permanente ayuda profesional.

A los Comités de Docencia e Investigación del HPS y de Bioética del Hospital Municipal “Leónidas Luce-ro” de Bahía Blanca, Argentina, en las evaluaciones del protocolo y la nada sencilla interrupción del estudio.

## Referencias

1. Ceriani Cernadas J. Metabolismo de la glucosa, aspectos fisiológicos y alteraciones en el periodo perinatal. En: Ceriani Cernadas J. Neonatología Práctica. 5º ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Panamericana; 2018. Págs. 639-40.
2. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: Suggested operational thresholds. *Pediatrics*. 2000;105(5):1141-5.
3. Adamkin DH; Committee on Fetus and Newborn. American Academy of Pediatrics. Postnatal glucose homeostasis in late preterm and term infants. *Pediatrics*. 2011;127(3):575-9.
4. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al. Recommendation from the Pediatric Endocrine Society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants and children. *J Pediatr*. 2015;167(2):238-45.
5. Hipoglucemia neonatal: revisión de las prácticas habituales. Comité de Estudios Feto-Neonatales. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117 Supl 5:S195-S204.
6. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ*. 1988;297(6659):1304-1308.
7. Koh TH, Aynsley-Green A, Tarbit M, Eyre JA. Neural dysfunction during hypoglycaemia. *Arch Dis Child*. 1988;63:1353-8.
8. Dani C, Corsini I. Guidelines for management of neonatal hypoglycemia: are they actually applicable? *JAMA Pediatr*. 2020;174(7):638-9.
9. van Kempen A, Eskes P, Nuytemans D, et al. Hypo EXIT Study Group. Lower versus traditional treatment threshold for neonatal hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2020;382(6):534-544.
10. Baby-Friendly Hospital Initiative: Revised, Updated and Expanded for Integrated Care. Geneva: World Health Organization; 2009. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. PMID: 23926623. Bookshelf ID: NBK153471.
11. Perrine CG, Scanlon KS, Li R, et al. Baby-friendly hospital practices and meeting exclusive breastfeeding intention. *Pediatrics*. 2012;130(1):54-60.
12. Walker M. Just one bottle won't hurt-Or will it? Supplementation of the Breastfed Baby. Mass Breastfeeding Coalition. Defining neonatal hypoglycemia: A continuing debate. (2014) Disponible en <http://www.health-e-learning.com/resources/articles> (Consulta Dic. 27-2021)
13. Harris D, Weston P, Signal M, et al. Dextrose gel for neonatal hypoglycemia (the Sugar Babies Study): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013; 382(9910):2077-83.
14. Taygen E, Liu G, Hegarty J, et al. Oral dextrose gel to prevent hypoglycaemia in at-risk neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5).
15. Urquía M, Alazraqui M, Spinelli H, et al. Referencias poblacionales argentinas de peso al nacer según multiplicidad del parto, sexo y edad gestacional. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;29(2):108-19.
16. Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo. Sociedad Argentina de Pediatría. Guía para la evaluación del crecimiento físico. Buenos Aires. Tercera edición. 2013. [https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/libro\\_verde\\_sap\\_2013.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/libro_verde_sap_2013.pdf)
17. Bazarque P, Tessler J. Tabla de números aleatorios. Cap III. Población y Muestra. En: Método y técnicas de la investigación clínica. Buenos Aires, Argentina: Ed.Toray;1982:104-35.
18. Hay W, Raju TNK, Higgins RD, et al. Knowledge gaps and research needs for understanding and treating neonatal hypoglycemia: workshop report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *J Pediatr*. 2009;155:612-7.
19. Boluyt N, van Kempen A, Offringa M. Neurodevelopment after neonatal hypoglycemia: a systematic review and design of an optimal future study. *Pediatrics*. 2006;117:2231-43.
20. Shah R, Harding JE, Brown J, McKinlay C. Neonatal glycaemia and neurodevelopmental outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2019;115:116-26.
21. American Academy of Pediatrics: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129:827-41.
22. Harris D, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. *J Pediatr*. 2012;161:787-91.
23. McKinlay C, Alsweiler J, Ansell J and CHYLD Study Group. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *N Engl J Med*. 2015;373:1507-18.
24. Stewart C, Sage E, Reynolds P. Supporting 'Baby Friendly': a quality improvement initiative for the management of transitional neonatal hypoglycaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101:F344-F347.
25. Harding J, Hegarty J, Crowther C, et al. (2021) Evaluation of oral dextrose gel for prevention of neonatal hypoglycemia (hPOD): A multicenter, double-blind randomized controlled trial (Consulta Dic. 27 – 2021) Disponible en: PLoS Med 18(1):e1003411. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003411>
26. Inman M, Parker K, Strueby L, et al. A Simulation Study to Assess the Effect of Analytic Error on Neonatal Glucose Measurements Using the Canadian Pediatric Society Position Statement Action Thresholds. *J Diabetes Sci Technol*. 2020;14:519-25.
27. Solimano A, Kwan E, Osiovič H, et al. Dextrose gels for neonatal transitional hypoglycemia: What are we giving our babies? *Paediatr Child Health*. 2019;24:115-8.
28. van den Bogert C, Souverein P, Brekelmans C, et al. Recruitment failure and futility were the most common reasons for discontinuation of clinical drug trials. Results of nationwide inception cohort study in the Netherlands. *J Clin Epidemiol*. 2017;88:140-7.
29. Vain NE. Hipoglucemia en el recién nacido: muchas preguntas, pocas respuestas. *Rev Enferm Neonatal*. 2020;34:27-32.
30. Vain N, Chiarelli F. Neonatal Hypoglycaemia: A Never-Ending Story? *Neonatology*. 2021;118:522-29.
31. Hartmann AF, Jaudon JC, Morton M. Hypoglycemia. *J Pediatr*. 1937;11:1-36.
32. Win T. James Cook University Hospital: Defining neonatal hypoglycaemia: A continuing debate. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19:27-32.
33. Adamkin DH, Polin R. Neonatal hypoglycemia: is 60 the new 40? The questions remain the same. *J Perinatol*. 2016;36:10-2.