

Diagnóstico de hipoglucemia persistente en una unidad de recién nacidos: características para un análisis a cinco años

Diagnosis of Persistent Hypoglycemia in a Newborn Unit: Characteristics for a Five-Year Analysis

Recibido: 09 febrero 2023 | Aceptado: 18 agosto 2023

MARÍA CAROLINA SERRANO S.^a

Médica pediatra, Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3981-2650>

CINDY MARGARITA ATENCIA

Médica pediatra, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá. Neonatóloga, Universidad Nacional de Colombia, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6840-6021>

ADRIANA DEL PILAR MONTEALEGRE

Médica pediatra, neonatóloga. MSc e PhD(c) en Epidemiología Clínica. Profesora asociada, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5464-2701>

MARÍA JULIANA SILVA VALENCIA

Médica pediatra, Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8344-0340>

ÁNGELA CAMILA GÓMEZ G.

Médica general de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8890-7189>

VERÓNICA HERRERA

Médica general de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1253-8233>

^a Autora de correspondencia:
mariaac_serrano@javeriana.edu.co

Cómo citar: Serrano MC, Atencia CM, Montealegre Adelp, Silva Valencia MJ, Gómez AC, Herrera V. Diagnóstico de hipoglucemia persistente en una unidad de recién nacidos: características para un análisis a cinco años. Univ. Med. 2023;64(3). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed64-3.cpdh>

RESUMEN

Objetivo: Caracterizar a los pacientes con hipoglucemia persistente atendidos del 1 de enero del 2016 hasta el 31 de diciembre del 2021 en la unidad neonatal del Hospital Universitario San Ignacio (Colombia).

Metodología: Estudio descriptivo de cohorte histórica. **Resultados:** De 6452 recién nacidos hospitalizados en la unidad de recién nacidos del Hospital San Ignacio, 390 (6%) tuvieron diagnóstico de hipoglucemia. De estos últimos pacientes, 17 (4,3% del total) tenían hipoglucemia persistente. La incidencia acumulada por año estuvo entre el 2% y el 11%.

En el mismo periodo, por cada 1000 egresos hospitalarios en la unidad de recién nacidos, entre 1 y 7 pacientes tuvieron diagnóstico de hipoglucemia persistente. **Conclusiones:** La hipoglucemia persistente es una entidad poco frecuente; sin embargo, siempre debe tenerse en cuenta cuando se diagnostique hipoglucemia neonatal; adicionalmente, debe realizarse una muestra crítica en el periodo de hipoglucemia para establecer la etiología y ofrecer un tratamiento adecuado.

Palabras clave

hipoglucemia persistente; recién nacidos; neonatos; unidad de recién nacidos; glucosa.

ABSTRACT

Objective: To characterise patients with persistent hypoglycaemia seen from 1 January 2016 to 31 December 2021 in the neonatal unit of the Hospital Universitario San Ignacio (Colombia). **Methodology:** Descriptive study of historical cohort. **Results:** Of 6452 newborns hospitalised in the neonatal unit of the Hospital San Ignacio, 390 (6%) had a diagnosis of hypoglycaemia. Of these latter patients, 17 (4.3% of the total) had persistent hypoglycaemia. The cumulative incidence per year was between 2% and 11%. In the same period, for every 1000 hospital admissions to the neonatal unit, between 1 and 7 patients had a diagnosis of persistent hypoglycaemia. **Conclusions:** Persistent hypoglycaemia is a rare entity; however, it should always be taken into account when diagnosing neonatal hypoglycaemia; additionally, critical sampling should be performed in the period of hypoglycaemia to establish the aetiology and provide appropriate treatment.

Keywords

persistent neonatal hypoglycemia; newborns; neonates; newborn unit.

Introducción

La hipoglucemia es una de las complicaciones más comunes durante la etapa neonatal, con todo y que la glucosa es la principal fuente de energía para el cuerpo humano y las células del organismo. El equilibrio euglucémico depende de un ajuste entre lo que es el consumo periférico y la producción de la glucosa en el hígado. Las concentraciones séricas van a estar reguladas principalmente por dos tipos de hormonas: las contrarreguladoras (glucagón, cortisol, hormona de crecimiento y catecolaminas), que se encargan del aumento sérico de la glucosa en respuesta a la ausencia de un aporte externo, y las hormonas reguladoras, como la insulina. El metabolismo de la glucosa incluye procesos como la glucólisis, la gluconeogénesis, la glucogenólisis y la glucogénesis. El cerebro humano depende de la glucosa como principal fuente de energía, ya que esta proporciona la adenosina-trifosfato, que es necesaria para la función cerebral fisiológica (1,2). Una interrupción en las vías de suministro de la glucosa y el metabolismo conduce a enfermedades cerebrales, por lo que ante una disminución súbita, no se va tener un funcionamiento adecuado y puede desencadenar lesiones neurológicas irreversibles.

La hipoglucemia no puede definirse por un valor particular de glucosa en el plasma; existen varias definiciones. La Academia Americana de Pediatría la define con índices de glucosa sérica por debajo de 60 mg/dl después de las primeras 48 horas de vida (3). Si la hipoglucemia persiste durante más de 72 horas, esta se denomina *hipoglucemia persistente*; no obstante, se recalca que cualquier hipoglucemia neonatal que requiera infusiones de glucosa mayores a 10 mg/kg/min y sea mayor a 48 h, debe contar con un examen físico riguroso, además de la realización de una muestra crítica, tomada en la sangre durante el periodo de hipoglucemia. Incluye: concentraciones séricas de insulina, glucemia, cortisol, hormona del crecimiento y cetonas (2).

En este estudio se determinó la incidencia anual de los recién nacidos diagnosticados con hipoglucemia persistente en la unidad de recién nacidos del Hospital Universitario San Ignacio (Colombia), a partir de lo cual se exploraron las características clínicas de estos pacientes y los resultados obtenidos de la prueba crítica de laboratorio para el diagnóstico etiológico de esta entidad.

Marco teórico

Al nacer, la concentración de glucosa en la sangre del bebé es aproximadamente el 70% del nivel materno (4). Las concentraciones normales de glucosa en la sangre dentro de las primeras horas del nacimiento pueden variar entre un rango de 25 y 110 mg/dl (3). Dichas concentraciones empiezan a aumentar durante las primeras horas y días de vida, dado que este proceso fisiológico es fundamental en la homeostasis de glucosa en la vida posnatal (4), pues las bajas cantidades activan los procesos de glucogenólisis y gluconeogénesis (3). Además de que mejora el metabolismo de las grasas oxidativas, la glucosa estimula el apetito y puede ayudar al bebé a adaptarse a los ciclos de alimentación rápida (4). En los recién nacidos a término, entre las primeras 48-72 horas de vida, se logran alcanzar niveles de glucosa séricos adecuados (5); entre tanto, en los prematuros puede demorar un

poco más, ya que hay un déficit para activar las respuestas de hormonas contrarreguladoras, por una inmadurez en el metabolismo y reservas hepáticas.

Se requiere un sistema de regulación hormonal adecuado para lograr el metabolismo de la glucosa; sin embargo, los niveles de glucosa fisiológica en el recién nacido pueden variar en situaciones de estrés periparto: asfixia perinatal, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), bajo peso al nacer o sepsis neonatal, que son situaciones que confieren un mayor riesgo para presentar hipoglucemia neonatal persistente (6). Por ello, es necesario establecer el riesgo y ofrecer una adecuada prevención, para determinar la causa e instaurar un tratamiento adecuado en el momento de diagnosticar una hipoglucemia persistente (7).

Hipoglucemia neonatal

La definición de hipoglucemia representa un desafío, dado su gran variabilidad entre pacientes y el problema de identificar un valor en la hipoglucemia neonatal (6). La Academia Americana de Pediatría y la Asociación Endocrinológica Pediátrica (PES) han descrito la problemática existente para definir un valor exacto, desde el cual se desencadenen signos y síntomas, ya que puede haber neonatos con hipoglucemia severa y sin una sintomatología. La PES define la hipoglucemia neonatal transitoria como aquella en la que los niveles de glucosa son menores de 50 mg/dl en las primeras 24 horas de vida y menor a 60 mg/dl a partir de las 48 horas de vida (6). Entre otras definiciones, está la de la Asociación Británica de Medicina Perinatal, que define hipoglucemia como 2 o más valores inferiores a 36 mg/dl en las primeras 48 horas de vida (8).

Las causas más comunes tienen 2 clasificaciones principales: por un lado, condiciones que disminuyen la producción de glucosa hepática: RCIU, prematuridad, hipoxia, sepsis o cardiopatía congénita. Por otro, condiciones asociadas con hiperinsulinismo o producción excesiva de insulina (9); es

más frecuente encontrar recién nacidos hijos de madre diabética o hiperplasia de células pancreáticas.

Las causas más comunes son aquellas que se relacionan con una disminución en la disponibilidad del sustrato, por ejemplo, en la RCIU hay una reducción del depósito de glucógeno fetal combinado con una mayor utilización de sustrato que lleva a hipoglucemia (4,9,10).

Hipoglucemia persistente

Esta hipoglucemia es aquella cuya presentación es usualmente severa y requiere la infusión de carbohidratos a alto flujo, y de manera prolongada. También puede llegar a necesitar medicación adicional (hidrocortisona o diazóxido), además de vigilancia durante un periodo prolongado. Entre sus causas más frecuentes están el hiperinsulinismo, el déficit de hormonas contrarreguladoras y los errores innatos del metabolismo (2,7,11). El hiperinsulinismo es la principal causa de hipoglucemia persistente, pues hay una alteración en la secreción de la insulina, al igual que en las hormonas contrarreguladoras de la glucosa, por lo que se inhibe la lipólisis y las cetonas, que son vías alternas para mantener la función neuronal (12).

No existe una definición exacta de la hipoglucemia neonatal persistente (13). Una de ellas es la de la Asociación Sueca de Neonatología, según la cual es un requerimiento de infusión de carbohidratos mayores a 10 mg/kg/min después de las 48 h de vida. La de la Asociación Canadiense de Pediatría indica que se da con valores menores de 47 mg/dl después de las primeras 72 h de vida (14).

El diagnóstico debe ser integral, analizando las posibles causas en relación con los riesgos del recién nacido y descartando posibles síndromes genéticos asociados o desencadenantes posnatales. Adicionalmente, se deben tener en cuenta las recomendaciones en las guías de manejo y tratamiento de hipoglucemia neonatal, según las cuales aquel

recién nacido con glucemia sérica menor de 60 mg/dl después de las 48 h de vida debe ser estudiado (15,16).

No hay datos epidemiológicos exactos en cuanto a la incidencia de la hipoglucemia neonatal persistente. Se estima de 1:27000 a 1:50000 nacimientos (17). En el 2015, la PES introdujo un cambio en el punto de corte y el tiempo para el diagnóstico de hipoglucemia neonatal persistente. En un estudio en la India, encontraron que el 15,38% de los pacientes con hipoglucemia, 23% de ellos presentaron hipoglucemia más allá de las 72 h de vida; es decir, el 3,53% de los pacientes de la unidad de recién nacidos. En Colombia no hay datos en cuanto a análisis de su incidencia o la prevalencia de la hipoglucemia neonatal persistente.

Muestra crítica

La muestra crítica hace referencia a una serie de laboratorios en sangre que debe realizarse en el periodo de hipoglucemia (según la definición utilizada), para descartar trastornos metabólicos y endocrinológicos asociados. Inicialmente, la muestra debe incluir: cortisol, insulina sérica, betahidroxibutirato, hormona de crecimiento, y puede ampliarse con otros laboratorios que incluyan lactato, bicarbonato, péptido C, ácidos grasos, corticotropina, entre otros (2,6,14,16). Esto debido a que hay entidades como alteraciones en la oxidación de ácidos grasos, déficit de la hormona de crecimiento, insuficiencia suprarrenal, entre otras.

Las guías suecas recomiendan que en situaciones en las cuales no puede realizarse la muestra crítica se emplee la prueba del ayuno previo al egreso. Consiste en evaluar que el recién nacido mantenga las concentraciones séricas de glucosa mayores a 70 mg/dl, siempre realizarse bajo monitorización, por las posibles complicaciones asociadas con la hipoglucemia (6).

Tratamiento

El tratamiento de la hipoglucemia neonatal tiene que iniciar con la identificación del riesgo, además de la documentación de la glucosa sérica para confirmar la hipoglucemia (6). El objetivo es prevenir la hipoglucemia recurrente, que aumenta el riesgo de episodios hipoglucémicos posteriores y que pueden no reconocerse (6,18,19). Existe controversia en cuanto al manejo de recién nacidos sintomáticos y asintomáticos, pues algunos artículos incluyen la corrección de la hipoglucemia por vía oral, con monitorización de la glucosa, y en otros indican comenzar con infusiones de glucosa, para los casos de hipoglucemia neonatal transitoria. En casos de hipoglucemia con sintomatología neurológica, como convulsiones, se recomienda el uso de bolo de dextrosa al 10% por 2 cm³/kg (200 mg/kg), seguido de una infusión de dextrosa, mientras se mantiene un flujo metabólico entre 8 mg/kg/min para conservar la homeostasis de la glucosa (9), con un posterior descenso gradual, al tiempo que se evita una interrupción abrupta.

Cuando no se logra mantener la euglucemia en un paciente con infusiones de glucosa mayores de 10 mg/kg/min o con hipoglucemia durante más de 48 a 72 h, es necesario el manejo farmacológico, siempre de la mano del servicio de endocrinología, ante posibles trastornos metabólicos y hormonales asociados.

En cuanto a medicamentos, se ha descrito el uso de glucagón, diazóxido, octreotida, sirólimus y nifedipina. Adicionalmente, se describe el uso de los esteroides sistémicos, los cuales estimulan la gluconeogénesis a partir de proteínas (2,7,9). Se ha implementado la hidrocortisona a dosis de 5 mg/kg/día, teniendo en cuenta las posibles complicaciones, como alteración del eje de cortisol; de ahí que su descenso deba ser gradual y estar reservado para ciertas patologías, como insuficiencia suprarrenal (9).

Se recomienda el tratamiento de la hipoglucemia persistente por hiperinsulinismo con diazóxido, para prevenir las consecuencias a largo plazo en el desarrollo neurológico (12). Es el fármaco de primera línea

para el hiperinsulinismo. El uso de diazóxido se ha asociado con ciertos efectos adversos, como retención de líquidos, descompensación respiratoria, hipertensión pulmonar y enterocolitis necrotizante. Suele ser eficaz en niños en quienes los canales potasio (adenosina-trifosfato) estén intactos; es ineficaz si los canales están alterados, por ejemplo, en las mutaciones en *ABCC8/KCNJ11* (12). Los endocrinólogos pediátricos recomiendan el tratamiento de la hipoglucemia con hiperinsulinismo con diazóxido para prevenir las consecuencias a largo plazo en el desarrollo neurológico de la hipoglucemia persistente (20). La PES recomienda retrasar el diazóxido hasta los 7 a 10 días de vida en los pacientes con RCIU, ya que la hipoglucemia hiperinsulinémica puede tardar semanas en normalizarse (6,20).

La terapia a largo plazo debe basarse en la etiología específica que desencadena la hipoglucemia persistente, por lo que debe ser un manejo integral y multidisciplinario, contando con médicos con experiencia en el diagnóstico y manejo (6).

Complicaciones

Como se ha descrito, las principales complicaciones de la hipoglucemia se dan en el sistema nervioso central, ante la alteración del metabolismo de la glucosa, y los efectos adversos, a nivel neuronal, ya que pueden desencadenar eventos convulsivos, los cuales —según la severidad— dejarían secuelas cerebrales a largo plazo, como lesiones neurocorticales, atrofia cortical cerebral, hemorragia parenquimatosa, accidente cerebrovascular isquémico, entre otros. Tales situaciones afectan su calidad de vida futura.

En el 2017, un estudio evidenció que cuando la hipoglucemia neonatal fue tratada para mantener los niveles de glucosa de al menos 47 mg/dl, no se asoció con un mayor riesgo de deterioro neurosensorial combinado a los 4,5 años; pero se asoció con un mayor riesgo dependiente de la dosis de mala función ejecutiva y motora visual (21).

A pesar de que no hay unas concentraciones de glucosa sanguínea establecidas que se correlacionen con el daño neuronal, se ha descrito que cuando la hipoglucemia es precoz, severa, prolongada y con episodios convulsivos, estos recién nacidos no van a tener una adecuada respuesta al tratamiento y será incierto su pronóstico neurológico (22). Por lo anterior, se requieren más estudios capaces de definir los puntos de corte para el tamizaje, además de las intervenciones oportunas, a fin de evitar este tipo de complicaciones.

Objetivos e hipótesis

Objetivo principal

Caracterizar a los pacientes con hipoglucemia persistente atendidos entre el 1 de enero del 2016 hasta el 31 de diciembre del 2021 en la unidad neonatal del Hospital Universitario San Ignacio (Colombia).

Objetivos específicos

- Establecer la incidencia anual y acumulada de hipoglucemia neonatal persistente en la unidad de recién nacidos del Hospital Universitario San Ignacio durante los últimos cinco años.
- Describir las características sociodemográficas y clínicas de la población en estudio.
- Establecer la frecuencia de los laboratorios que se solicitaron en la muestra crítica ante la sospecha de hipoglucemia persistente (cortisol, insulina, glucemia, hormona de crecimiento y péptido C).
- Mostrar los resultados más frecuentes de la muestra crítica tomada a los pacientes con diagnóstico de hipoglucemia persistente.
- Describir el tratamiento y los desenlaces (tiempo mínimo y máximo de resolución de hipoglucemia, necesidad de otros tratamientos adicionales) en los pacientes con diagnóstico de hipoglucemia neonatal persistente en la unidad de recién nacidos.

Justificación

La hipoglucemia neonatal es una patología frecuente en las unidades neonatales, cuya incidencia, se cree, ha ido en ascenso a medida que aumenta la supervivencia de los pacientes con factores de riesgo para presentarla. A pesar de este hecho, en el momento no contamos con datos sobre la epidemiología nacional ni regional de la hipoglucemia neonatal persistente y, en consecuencia, no es posible evaluar los protocolos en función de la detección temprana e instauración rápida de un tratamiento adecuado para la prevención de alteraciones neurológicas en nuestro medio, teniendo en cuenta las características de nuestra población.

Metodología (materiales y métodos)

Tipo de estudio: estudio descriptivo de cohorte histórica.

Población blanco: pacientes con diagnóstico de hipoglucemia persistente diagnosticados en la unidad de recién nacidos del Hospital Universitario San Ignacio del 2016 al 2021.

Criterios de inclusión: todos los pacientes que se encontraban en el Sistema Electrónico de Historias Clínicas con diagnósticos de hipoglucemia persistente.

Definición de caso: persistencia de episodios de glucemia central por debajo de 45 mg/dl posterior a las 72 h de vida o requerimientos de infusiones superiores a 10 mg/kg/min después de las 48 horas de vida (2,16).

La fuente de la información de datos de todos los pacientes en el periodo establecido se obtuvo a partir de la revisión retrospectiva de las historias clínicas registradas en el Sistema Electrónico de Historias Clínicas del hospital.

En una primera fase, se buscaron códigos de la décima Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) en la historia clínica electrónica del hospital: E161: otras hipoglucemias; E162: hipoglucemia no especificada; P703: hipoglucemia neonatal iatrogénica; P704: otras hipoglucemias neonatales; E748: otros trastornos especificados

del metabolismo de los carbohidratos; E749: trastornos especificados del metabolismo de los carbohidratos, no especificados; P708: otros trastornos transitorios del metabolismo de los carbohidratos en el feto y el recién nacido; P709: trastorno transitorio no especificado del metabolismo de los carbohidratos en el feto y el recién nacido. Se recolectó la información de los pacientes con los diagnósticos CIE-10 descritos que cumplieran con la definición de caso.

Análisis estadístico

1. Para la incidencia anual, se tomó como numerador la cantidad total de pacientes con diagnóstico de hipoglucemia neonatal persistente por año en la unidad de recién nacidos del hospital, y como denominador, el total de pacientes con hipoglucemia en la unidad de recién nacidos por año.
2. Para la incidencia acumulada, se tomó como numerador el total de pacientes con diagnóstico de hipoglucemia persistente desde el 2016 al 2021, y como denominador, el total de pacientes hospitalizados por hipoglucemia desde el 2016 al 2021.
3. Para las variables cuantitativas (edad de diagnóstico, semanas gestacionales al nacer, peso al nacer, glucosa, insulina sérica, hormona de crecimiento sérica, cortisol sérico, péptido C sérico, etc.) se calcularon las medidas de tendencia central (media y mediana) y dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico), según la distribución de la variable.
4. Las variables cualitativas (sexo, lugar de nacimiento, vía de nacimiento, toma de prueba crítica, síntomas presentados, producto de nacimiento pre- o postérmino, bajo peso al nacer, grande para la edad gestacional, RCIU, hijo de madre diabética, asfixia perinatal, presencia de sepsis, toma o no de los exámenes paraclínicos analizados, etc.),

se describieron con frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

- Para la frecuencia de toma crítica se tomó como numerador a los pacientes a quienes se le realizó la prueba crítica, y como denominador, el total de la población del estudio. Se calcularon las medidas de tendencia central (media y mediana) y dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico) para los resultados de prueba crítica.

Resultados

De 6452 recién nacidos hospitalizados en la unidad de recién nacidos del Hospital San Ignacio entre el 2016 y el 2021, a 390 (6%) se les diagnosticó hipoglucemia. De estos últimos pacientes, 17 (incidencia acumulada del 4,3% del total con hipoglucemia) tenían hipoglucemia persistente. La incidencia anual desde el 2016 al 2021 estuvo entre el 2% y el 11%, siendo el menor valor en el 2017, y el mayor, en el 2016 (figura 1). En el mismo periodo, por cada 1000 egresos hospitalarios en la unidad de recién nacidos, entre 1 y 7 pacientes fueron dictaminados con hipoglucemia persistente (figura 2).

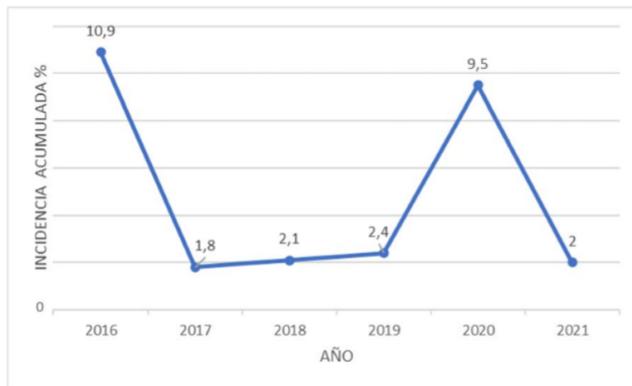


Figura 1.
Incidencia anual de hipoglucemia persistente en niños hospitalizados en la unidad de recién nacidos del Hospital Universitario San Ignacio desde el 2016 al 2021

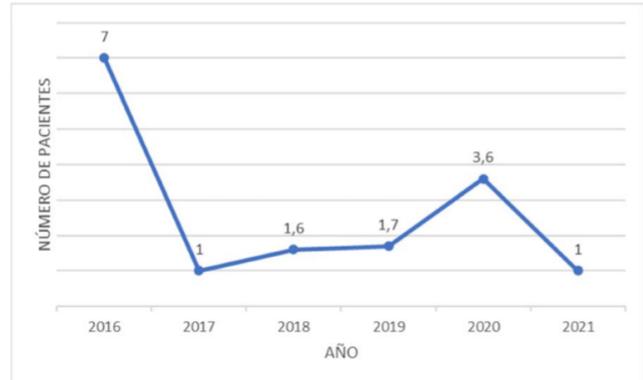


Figura 2.
Número de pacientes con hipoglucemia persistente por cada 1000 egresos hospitalarios en la unidad de recién nacidos del Hospital Universitario San Ignacio al año

De los 17 recién nacidos con diagnóstico de hipoglucemia persistente en este periodo de 5 años, 8 (47%) eran de sexo femenino, igual número de sexo masculino y uno (6%) indeterminado; 4 (24%) nacieron pretérmino. La mediana de edad gestacional fue de 37 semanas (mín.-máx.: 32-40). De los recién nacidos, 5 (29%) tuvieron bajo peso al nacer, con una mediana de 2255 g (mín.-máx.: 620-2410) y 12 fueron a término, con peso mayor a 2500g. La mediana fue de 2939g (mín.-máx.: 2500-4100). Respecto a antecedentes de la gestación y perinatales, un paciente era hijo de madre con diabetes gestacional (6%) y 6 (29%) tenían restricción del crecimiento intrauterino. En cuanto al parto, 11 (65%) nacieron por cesárea. Dos de los pacientes (12%) tuvieron asfixia y reanimación neonatal avanzada, y 4 (24%) presentaron sepsis neonatal. La distribución de las características según el año de hospitalización se muestra en la tabla 1. La edad en horas en el momento del diagnóstico se distribuyó así: mediana de 90 horas, mínimo de 51 horas y máximo de 408 horas (P25: 72 h-P75: 120 horas). Un solo paciente tuvo diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita.

Tabla 1.
Características de los recién nacidos con hipoglucemia persistente

Característica	2016 n (7)	2017 n (1)	2018 n (2)	2019 n (2)	2020 n (4)	2021 n (1)	Total n (%)
Edad al nacer (semanas; promedio, DE)	37,8 (1,9)	39	37 (1,4)	37 (0)	37,25 (3,7)	37	37,5 (2,06)
Peso al nacer (gr; promedio, DE)	3215 (571,6)	2660	2037,5 (654,1)	2657,5 (512,6)	2150 (1020)	2410	2680 (783)
Edad al diagnóstico (mediana, P25, P75)	96 (72-144)	264	120,5 (73-168)	84 (72-96)	75(36,5-93)	51	90(72-120)
Flujo metabólico (mg/kg/min; mediana, P25, P75)	11(8-13,5)	11	18 (13-23)	9,15 (8,3-10)	12 (10,8-12,8)	7,2	11(8,7-13)
Sexo							
Femenino	3			1	4		8 (47,1)
Indeterminado	1						1 (5,9)
Masculino	3	1	2	1		1	8 (47,1)
Término al nacer							
A término	5	1	1	2	3	1	13 (76,5)
Pretérmino	2		1		1		4 (23,5)
Postérmino							0
Bajo peso al nacer	1		1	1	1	1	5 (29,4)
Madre diabética	1						1 (5,9)
Grande para la edad gestacional	1						1 (5,9)
Restricción del crecimiento intrauterino			2	1	2		5 (29,4)
Lugar de nacimiento							
		1					1 (5,9)
Otros Hospitales	1						1 (5,9)
	1						1 (5,9)
	1						1 (5,9)
	1						1 (5,9)
HUSI- Bogotá	3		2	2	4	1	12 (70,6)
Nacimiento por cesárea	5	1	1	1	2	1	11 (64,7)
Sepsis neonatal	2				2		4 (23,5)
Asfixia	2						2 (11,7)

Es importante anotar que solo a 7 de los 17 niños (41%) se les tomó la muestra crítica ante la sospecha de hipoglucemia persistente. Los datos de los metabolitos evaluados se presentan en la tabla 2.

Tabla 2.
Mediana de los metabolitos evaluados en pacientes a quienes se les realizó la muestra crítica

Metabolito	Observaciones	Mediana	P25-P75	Mínimo	Máximo	Valores normales
Glucosa (mg/dl)	7	37	32-43	25	45	>45
Hormona de crecimiento (ng/ml)	6	11,9	8,8-26,2	7,66	38,5	>10
Cortisol (µg/ml)	5	10	6,48-10,24	2,72	10,41	>10-20
Insulina (U/dl)	5	4,7	3-4,7	1,5	9,7	<2
Péptido C	0	---	---	---	---	---

En estos pacientes con hipoglucemia persistente, la mediana de glucosa estuvo entre 37 mg/dl, con un mínimo de 25 mg/dl y un máximo de 45 mg/dl. De los 17 pacientes, solo fueron anormales los resultados de 3 en la muestra crítica en cortisol y hormona de crecimiento. En especial, un paciente en el 2016 presentó hipoglucemia persistente diagnosticada a las 144h de vida, con antecedente de asfixia perinatal y los niveles de hormona de crecimiento y cortisol

en 8,34 ng/ml y 5,33 µg/dl, respectivamente. Al realizarse una nueva medición de la muestra crítica, se encontraron niveles de insulina que descartaron hiperinsulinismo (4,7 uU/ml-relación insulina/glucosa: 0,1), un cortisol y hormona adrenocorticotrópica adecuados, cetonas en orina negativas y una hormona de crecimiento (7,66 ng/ml). En el análisis de las probables causas de hipoglucemia persistente, se descartó un error innato del metabolismo y se consideró la alteración de hormona de crecimiento por una probable afección hepática ante la asfixia perinatal. La hipoglucemia se resolvió a los 30 días de vida.

En cuanto al tratamiento, ningún paciente fue tratado con glucagón o con diazóxido. Solo un niño, atendido en el 2016, recibió hidrocortisona en una dosis de 5 mg/kg ante el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. La mediana del flujo metabólico fue de 11 mg/kg/min, con un mínimo de 7,2 mg/kg/min y un máximo de 23 mg/kg/min (P25: 8,7 mg/kg/min-P75: 13 mg/kg/min). Ninguno tuvo intervenciones quirúrgicas como pancreatectomía. Únicamente hubo valoración genética y clínica de los errores innatos del metabolismo en aquellos pacientes con hipoglucemia de difícil control y genética, así como en aquellos con hallazgos de malformaciones, fenotipos dismórficos o antecedentes genéticos familiares de importancia. Se documentaron 4 síndromes genéticos asociados (insuficiencia suprarrenal con una mutación del gen NROB1 que codifica para DAX1 = 1, trisomías 21 = 2, y trisomía 13 = 1).

Discusión

La hipoglucemia es la alteración metabólica más común que ocurre en el periodo neonatal (23). Su incidencia general en los recién nacidos a término es del 5%-7% y del 3,2%-14,7% en prematuros, y en el 70% de los casos es transitoria (24). En cuanto a la hipoglucemia persistente, la incidencia estimada está entre 1:27000 y 1:50000 nacimientos (17). Su diagnóstico varía según la duración de la hipoglucemia, las concentraciones

de glucosa sérica y el valor del flujo metabólico recibido.

Entre las definiciones más usadas se encuentran las de la Asociación Canadiense de Pediatría, que estableció valores inferiores a 47 mg/dl después de las primeras 72 h de vida (14), y la Asociación Sueca de Neonatología, que define la hipoglucemia persistente cuando hay un requerimiento de infusión de glucosa intravenosa mayor a 10 mg/kg/min después de las 48h de vida. Estos criterios obedecen a la probabilidad de presentar secuelas neurológicas, sin que se haya descrito un valor exacto de glucosa, dada la variabilidad entre los pacientes (6,16). Los principales factores asociados con esta entidad son restricción de crecimiento intrauterino (IC95%: 36,4-63,7%) y parto por cesárea (IC 95%: 44,3-72); sin embargo, se ha observado que los factores de riesgo pueden modificarse, por ejemplo: en un estudio se encontró como factor de riesgo el tabaquismo materno hasta en un 35% de los casos analizados, al igual que bajo estrato socioeconómico, aun cuando ello no había sido previamente reportado en la literatura (11). En Colombia se tienen pocos estudios (25); por ello, es preciso conocer más del comportamiento clínico y manejo actual de estos pacientes en nuestro país. En este estudio caracteriza a esta población, en un hospital de cuarto nivel, que se encarga de la atención de recién nacidos de alta complejidad, como es el Hospital Universitario San Ignacio.

En nuestro estudio, hubo una incidencia anual de entre el 2% y el 11%, esto es, dicha entidad fue diagnosticada entre 1 y 7 recién nacidos por cada 1000 egresos al año. Ello nos indica que es una entidad poco frecuente, pero con secuelas neurológicas que pueden afectar el neurodesarrollo (6,16). No hubo predominio de hipoglucemia persistente en cuanto a sexo, y en otros estudios, como el de Skovrlj et al. (11), se tienen un mayor número de casos en el sexo masculino. La evidencia general indica que hay un mayor número de casos en los recién nacidos prematuros (6,17,24-26). En nuestro estudio, observamos un mayor número de casos en recién nacidos a término vs. los pretérmino (76,5% vs. 23,5%); adicionalmente, un mayor número

de casos en los de adecuado peso al nacer, en comparación con los de bajo peso al nacer (70,6% vs. 29,4%). También observamos un caso de un recién nacido grande para la edad gestacional (5,9%) y 5 con RCIU (29,4%), lo que concuerda con otros estudios (49%; IC95%: 36,4-63,7%) (26).

Ubicamos en el estudio un mayor número de casos en recién nacidos por parto por cesárea (64,7%), lo cual concuerda con lo descrito en la literatura (27), y se correlaciona con el tiempo de ayuno y el descenso de las concentraciones de glucemia en la madre, antes de la intervención quirúrgica (23). En cuanto a los síntomas, estos varían; suelen ser más inespecíficos a menor edad; en tanto que en la etapa neonatal, cerca del 60% de los pacientes presentan síntomas antes de las 72 h de vida. Los más frecuentes son convulsiones hasta en un 50%; además, un 30% presenta síntomas no específicos (cianosis, palidez e hipotonía), y un 20%, hipoglucemia asintomática (28). En nuestro estudio, los más frecuentes fueron: afectación neurológica dada por somnolencia y succión débil (17,6%). Ningún paciente tuvo documentación de convulsiones.

Para la evaluación de la hipoglucemia persistente se recomienda la toma de una serie de laboratorios, denominados *muestra crítica*. Estos deben tomarse en el periodo de hipoglucemia e incluyen medición de metabolitos, como insulina, hormona de crecimiento, cetonas, cortisol y glucosa, pues ayudan a identificar la etiología de la hipoglucemia. Observamos que en el hospital a los casos de hipoglucemia persistente se les evaluó y tomó la muestra crítica solo a menos de la mitad de los pacientes (41,2%). La causa probable fue por demora entre el momento de la toma de la muestra y el análisis en el laboratorio, al ser en un tiempo de más de 30 min. La muestra crítica en el hospital se dio para aquellos pacientes que persistieron con hipoglucemia en un periodo de 7 días o que tuvieron flujos metabólicos mayores de 12 mg/kg/min; adicionalmente, fue solicitada una valoración por el servicio de endocrinología pediátrica. Se recomienda que si la prueba crítica no es posible, se realice la prueba del ayuno previo al egreso, con el fin de evaluar que el paciente

mantenga niveles de glucemia por encima de 70 mg/dl (6). A ninguno de nuestros pacientes se le hizo la prueba en ayuno. El perfil de los exámenes se podrá ampliar según las características y sospecha diagnóstica del paciente. Por ejemplo, la toma de la hormona adrenocorticotrópica, junto con cortisol, en sospecha de insuficiencia adrenal primaria y en aquellos con hipoglucemia de difícil manejo, ayuda a descartar otras causas, como errores innatos del metabolismo, además de síndromes genéticos (6,16).

En nuestra institución, el servicio de genética valoró a aquellos recién nacidos con alguna anomalía menor o mayor al examen físico. Esta evaluación es crucial, además de la de endocrinología y clínica de errores innatos del metabolismo, ya que ciertas anomalías pueden relacionarse con síndromes genéticos específicos, además de alteraciones metabólicas (6). En nuestra población se diagnosticaron cuatro pacientes con mutaciones genéticas asociadas: un paciente con sexo indeterminado, por presencia de genitales ambiguos secundario a insuficiencia adrenal primaria, con documentación de una mutación del gen *NROB1* que codifica para *DAX1*; dos pacientes con fenotipo Down identificado por el examen físico, con posterior diagnóstico genético de trisomía 21, y uno con trisomía 13.

Este tipo de mutaciones se pueden correlacionar con hiperinsulinismo, ante un exceso de consumo de glucosa periférico, lo cual condiciona un riesgo para hipoglucemia persistente (29). La relación insulina-glucosa sérica en estos pacientes fue menor de 0,3 y descartó hiperinsulinismo asociado. Uno solo tuvo una relación insulina-glucosa de 0,38 y diagnóstico de RCIU. Los pacientes con este diagnóstico tienen mayor riesgo de hipoglucemia, debido a sus depósitos escasos de glucógeno hepático y una activación de mecanismos contrarreguladores inadecuados, disminución del tejido adiposo, disminución de la capacidad para oxidar ácidos grasos libres y triglicéridos para la gluconeogénesis, con mayor riesgo de hipoglucemia persistente, en especial si se asocia con comorbilidades como policitemia, sepsis, hipoxia, hipotermia (30).

Respecto al tratamiento, este debe ser individualizado para cada paciente y tener como objetivo normalizar las concentraciones de glucosa plasmática (6). El promedio de flujo metabólico en nuestro estudio fue de 11,4 mg/kg/min, y en la literatura se describen flujos metabólicos máximos de 20 a 30 mg/kg/min (9). Solo uno de los pacientes con este diagnóstico requirió tratamiento con hidrocortisona a dosis de 5 mg/kg/dosis; posteriormente, se diagnosticó insuficiencia suprarrenal primaria, confirmada con una prueba molecular (mutación del gen *NROB1* que codifica para *DAX1*). La respuesta al esteroide fue adecuada y no hubo recurrencia de la hipoglucemia o crisis adrenal.

El tiempo mínimo para la resolución de la hipoglucemia en los pacientes fue de 56 h, y el máximo, de 30 días. Este último fue observado en un paciente con antecedente de asfixia perinatal; en este caso se observó una afectación hepática por su asfixia, con alteración de las hormonas contrarreguladoras. Ello aumenta el riesgo de hiperinsulinismo en el periodo neonatal, debido al uso del metabolismo anaeróbico para mantener las concentraciones de glucosa en la sangre (4). El paciente recibió un flujo metabólico máximo de 11 mg/kg/min, lo cual permitió un descenso posterior a este tiempo y retiro sin complicaciones.

Aunque son pocos los pacientes con hipoglucemia persistente, es necesario conocer sobre las patologías asociadas con esta entidad, para hacer un diagnóstico temprano y ofrecer un tratamiento oportuno. Nuestro estudio aporta al conocimiento de los antecedentes y características de los niños con esta entidad en Colombia e, igualmente, sobre la experiencia en la adherencia a realizar la muestra crítica, la cual fue baja. Se debe hacer hincapié en los pediatras y neonatólogos que trabajan en las unidades de recién nacidos en la toma de la muestra crítica, ya que es importante para establecer un diagnóstico y tratamiento adecuado, con el fin de evitar posibles secuelas neurológicas que puedan influir a largo plazo en su desarrollo y calidad de vida.

Conclusiones

- La hipoglucemia neonatal persistente es una entidad poco frecuente. En nuestro estudio la incidencia acumulada por año estuvo entre el 2% y el 11%, esto es, se diagnosticó en 1-7 pacientes por cada 1000 egresos hospitalarios. Pese a esto, siempre debe tenerse en cuenta cuando se diagnostique hipoglucemia.
- En nuestro estudio, encontramos mayor frecuencia de hipoglucemia persistente en recién nacidos con parto por cesárea, con diagnóstico de RCIU, asfixia perinatal y síndromes genéticos como trisomía 21, 13 e insuficiencia suprarrenal.
- Detectamos limitaciones para la toma de muestra crítica en estos pacientes, debido al tiempo de toma de la muestra y su procesamiento (solo se tomó en el 41% de los pacientes). Es importante recalcar la importancia de la muestra crítica en el periodo de hipoglucemia, para establecer una etiología y proveer un tratamiento adecuado, en el paciente con hipoglucemia persistente.
- En aquellos pacientes con alteración en el examen físico ante el fenotipo dismórfico o antecedente genético, se solicitó valoración por genética, endocrinología pediátrica y clínica de errores innatos del metabolismo, debido a síndromes genéticos y alteraciones metabólicas asociadas con la hipoglucemia persistente.

Conflicto de intereses

Los autores trabajamos en el Departamento de Pediatría-Neonatología del Hospital Universitario San Ignacio.

Referencias

1. Mergenthaler P, Lindauer U, Dienel GA, Meisel A. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. *Trends Neurosci.* 2013;36(10):587-97. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.07.001>
2. Wackernagel D, Gustafsson A, Edstedt Bonamy A-K, Reims A, Ahlsson F, Elfving M, 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. <https://doi.org/10.1111/apa.14955>
3. Committee on Fetus and Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics.* 2011;127(3):575-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3851>
4. Adamkin DH. Neonatal hypoglycemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(1):36-41. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.08.007>
5. Edwards T, Harding JE. Clinical aspects of neonatal hypoglycemia: a mini review. *Front Pediatr.* 2020;8:562251. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.562251>
6. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Recommendations from the pediatric endocrine society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr.* 2015;167(2):238-45. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.057>
7. Marles SL, Casiro OG. Persistent neonatal hypoglycemia: diagnosis and management. *Paediatr Child Health.* 1998;3(1):16-9. <https://doi.org/10.1093/pch/3.1.16>
8. British Association of Perinatal Medicine. Identification and management of neonatal hypoglycaemia in the full term infant: framework to practice [internet]. 2017 [citado 2023 jun 22]. Disponible en: https://hubble-live-assets.s3.amazonaws.com/bapm/attachment/file/53/Identification_and_Management_of_Ne

onatal_Hypoglycaemia_in_the_full_term_infant_-_A_Framework_for_Practice_revised_Oct_2017.pdf

9. Cowett RM, Loughhead JL. Neonatal glucose metabolism: differential diagnoses, evaluation, and treatment of hypoglycemia. *Neonatal Netw.* 2002;21(4):9-19. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.21.4.9>.

10. Riliang LIN. Investigation on the occurrence of neonatal hypoglycemia in Meizhou People's Hospital in 2017-2018. *J Public Health Prev Med.* 2021;(6):151-4.

11. Skovrlj R, Marks SD, Rodd C. Frequency and etiology of persistent neonatal hypoglycemia using the more stringent 2015 Pediatric Endocrine Society hypoglycemia guidelines. *Paediatr Child Health.* 2019 Jun 21;24(4):263-9. <https://doi.org/10.1093/pch/pxy166>

12. Banerjee I, Salomon-Estebanez M, Shah P, Nicholson J, Cosgrove KE, Dunne MJ. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabet Med.* 2019;36(1):9-21. <https://doi.org/10.1111/dme.13823>

13. Pertierra Cortada Á, Iglesias Platas I. Hipoglucemia neonatal. *An Pediatr Contin.* 2013;11(3):142-51. [https://doi.org/10.1016/S1696-2818\(13\)70130-6](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(13)70130-6)

14. Narvey MR, Marks SD. The screening and management of newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health.* 2019;24(8):536-54. <https://doi.org/10.1093/pch/pxz134>

15. Alsaleem M, Saadeh L, Kamat D. Neonatal hypoglycemia: a review. *Clin Pediatr (Phila).* 2019;58(13):1381-6. <https://doi.org/10.1177/0009922819875540>

16. Wight NE, Academy of Breastfeeding Medicine. ABM clinical

protocol #1: guidelines for glucose monitoring and treatment of hypoglycemia in term and late preterm neonates, revised 2021. *Breastfeed Med.* 2021;16(5):353-65. <https://doi.org/10.1089/bfm.2021.29178.new>

17. Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, Junien C. Genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82(2):F79-86. <https://doi.org/10.1136/fn.82.2.f79>

18. Kumar U, Bihari Singh B. Determine the clinical profile of hypoglycemia in newborn and to determine the prevalence of hypoglycemia among neonates admitted in NICU. *Eur J Mol Clin Med.* 2020;7(10):3738-43.

19. McInern TK, Adam HM, Campbell DE, DeWitt TG, Meschan Foy J, Kamat DM, editores. *Textbook of pediatric care. 2.^a ed.* Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2017.

20. Newman-Lindsay S, Lakshminrusimha S, Sankaran D. Diazoxide for neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia and pulmonary hypertension. *Children (Basel).* 2022;10(1):5. <https://doi.org/10.3390/children10010005>

21. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Anstice NS, Burakevych N, Chakraborty A, Chase JG, et al. Association of neonatal glycemia with neurodevelopmental outcomes at 4.5 years. *JAMA Pediatr.* 2017;171(10):972-83. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1579>

22. Puchalski ML, Russell TL, Karlsen KA. Neonatal hypoglycemia: is there a sweet spot? *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2018;30(4):467-80. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2018.07.004>

23. Sumikura H. Neonatal hypoglycemia after cesarean section. *J*

Anesth 2013;27(2):167-8. <https://doi.org/10.1007/s00540-013-1574-z>

24. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, et al. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics*. 2000;105(5):1141-5. <https://doi.org/10.1542/peds.105.5.1141>

25. Pedraza-Flechas PV, Pereira-Ospina RP, Molinares-Mejía JS, Suescún-Vargas JM, Pinzón-Salamanca JY. Hiperinsulinismo congénito: caracterización de pacientes atendidos en un hospital universitario pediátrico en Colombia. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020;77(2). <https://doi.org/10.24875/bmhim.19000133>

26. Sweet CB, Grayson S, Polak M. Management strategies for neonatal hypoglycemia. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2013 Jul;18(3):199-208. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-18.3.199>

27. Hussein SM, Salih Y, Rayis DA, Bilal JA, Adam I. Low neonatal blood glucose levels in cesarean-delivered term newborns at Khartoum Hospital, Sudan. *Diagn Pathol*. 2014;9(1). <https://doi.org/10.1186/1746-1596-9-112>

28. Meissner T, Mayatepek E. Clinical and genetic heterogeneity in congenital hyperinsulinism. *Eur J Pediatr*. 2002;161(1):6-20. <https://doi.org/10.1007/s004310100850>

29. Leiva Gea I, Ramos JM, Borrás Pérez V, López Siguero JP. Hipoglucemia. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019;(1):171-82.

30. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10:67-83. <https://doi.org/10.4137/CMPed.S40070>

Anexo. Variables del estudio

Variable	Definición de la variable	Escala de medición de la variable	Unidad de medida
Peso al nacer	Peso en el momento del nacimiento en gramos	Continua de razón	Gramos (g)
Edad gestacional al nacer	Semanas de gestación en semanas al nacer según la Escala de Ballard tomada de la historia clínica	Continua de razón	Semanas
Sexo	Femenino o masculino	Nominal	1. Femenino 2. Masculino 3. Indeterminado
Nacimiento pretérmino	Factor de riesgo presentado por el recién nacido definido como el nacimiento antes de las 37 semanas de edad gestacional	Nominal	1. Sí 2. No
Nacimiento postérmino	Factor de riesgo presentado por el recién nacido definido como el nacimiento posterior a las 41 semanas de edad gestacional	Nominal	1. Sí 2. No
Bajo peso al nacer	Factor de riesgo presentado por el recién nacido definido como peso al nacer por debajo de los 2500 gramos	Nominal	1. Sí 2. No
Grande para la edad gestacional	Factor de riesgo presentado por el recién nacido definido como peso al nacer por encima del P90 para la edad gestacional y el sexo	Nominal	1. Sí 2. No

Variable	Definición de la variable	Escala de medición de la variable	Unidad de medida
Restricción del crecimiento intrauterino	Factor de riesgo presentado por el recién nacido definido como peso al nacer menor al P10 para la edad gestacional y el sexo	Nominal	1. Sí 2. No
Hijo de madre diabética	Factor de riesgo presentado por el recién nacido definido como un recién nacido producto de una madre con diagnóstico de diabetes gestacional	Nominal	1. Sí 2. No
Asfisia perinatal	Diagnóstico de asfisia perinatal utilizando los criterios diagnósticos de la American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)	Nominal	1. Sí 2. No
Sepsis neonatal	Diagnóstico de sepsis neonatal por historia clínica	Nominal	1. Sí 2. No
Edad al diagnóstico de la hipoglucemia persistente	Horas de vida en la que se diagnosticó la hipoglucemia persistente por historia clínica	Continua de razón	Horas

Variable	Definición de la variable	Escala de medición de la variable	Unidad de medida
Síntomas presentados durante el periodo de hipoglucemia	Síntomas reportados en la historia clínica durante al periodo de hipoglucemia	Nominal	1. Sí a. Convulsión b. Letargia c. Dificultades en la alimentación d. Sudoración e. Hipotonía f. Otro 2. No
Concentración de la glucosa sérica	Resultado por laboratorio de la glucosa sérica tomada durante el periodo de hipoglucemia	Continua de razón	Miligramo por decilitro (mg/dl)
Concentración de la insulina sérica	Resultado por laboratorio de la insulina sérica tomada durante el periodo de hipoglucemia	Continua de razón	Unidades por decilitro (U/dl)
Concentración de la hormona de crecimiento sérica	Resultado por laboratorio de la Hormona de Crecimiento sérica tomada durante el periodo de hipoglucemia	Continua de razón	Nanogramos por mililitro (ng/ml)
Concentración del cortisol sérico	Resultado por laboratorio de los niveles de cortisol sérico tomada durante el periodo de hipoglucemia	Continua de razón	Microgramos por mililitro (µg/ml)
Concentración del péptido C sérico	Toma de niveles del péptido C sérico durante el periodo de hipoglucemia	Continua de razón	1. Sí, ¿Cuánto en nanogramos por mililitro? 2. No

Variable	Definición de la variable	Escala de medición de la variable	Unidad de medida
Tratamiento específico para hipoglucemia persistente	Manejo con diazóxido durante la estancia hospitalaria como manejo dirigido para hipoglucemia persistente. Niveles expresados en miligramos por kilogramos al día (mg/kg/día)	Continua de razón	1. Diazóxido a. Sí, ¿cuánto en mg/kg/día? b. No
Tratamiento específico para hipoglucemia persistente	Manejo con glucagón durante la estancia hospitalaria como manejo dirigido para hipoglucemia persistente. Niveles expresados en miligramos por kilogramos por dosis (mg/kg/dosis)	Continua de razón	1. Glucagón a. Sí, ¿cuánto en mg/kg/dosis? b. No
Tratamiento específico para hipoglucemia persistente	Manejo con hidrocortisona durante la estancia hospitalaria como manejo dirigido para hipoglucemia persistente. Niveles expresados en miligramos por kilogramo (mg/kg)	Continua de razón	1. Hidrocortisona a. Sí, ¿cuánto en mg/kg? b. No
Niveles máximos de flujo metabólico recibido	Nivel máximo de flujo metabólico recibido por el paciente durante su estancia, medido en miligramos por kilogramo por minuto (mg/kg/min)	Cuantitativa de razón	Nivel máximo recibido en miligramos por kilogramo por minuto durante la estancia