

Comentario sobre:

## Lower Versus Traditional Treatment Threshold for Neonatal Hypoglycemia

van Kempen A, Eskes P, Nuytemans D, et al.

N Engl J Med. 2020;382(6):534-544.

doi:10.1056/NEJMoa1905593

La hipoglicemia es el trastorno metabólico más frecuente durante el período neonatal. El *screening* de recién nacidos con riesgo de hipoglicemia y su correcto manejo en las primeras horas y días de vida es importante para evitar secuelas neurológicas a largo plazo<sup>(1-3)</sup>. Sin embargo, existen controversias en relación con los valores de corte para su diagnóstico y tratamiento debido a la falta de una definición consensuada y a que las guías clínicas actuales están basadas en evidencia limitada y opinión de expertos<sup>(4-7)</sup>. En un estudio multicéntrico realizado por Lucas y colaboradores en 1988 se observó que valores de concentración de glucosa <47 mg/dl en prematuros se asociaban con malos resultados neurológicos a los 18 meses de vida<sup>(8)</sup>. Como resultado, dicho valor de glicemia fue aceptado como valor de corte para definir hipoglicemia en la población neonatal, incluso en recién nacidos de término sanos. Recientemente, un grupo de expertos propuso el concepto de “valor operativo” a partir del cual tomar acción en lugar de utilizar un valor de glicemia único de corte para prevenir evaluaciones e intervenciones innecesarias, incluyendo la separación del recién nacido y su madre<sup>(4,9)</sup>.

En esta revisión se presenta un ensayo clínico randomizado que compara dos valores de corte aceptados para el tratamiento de la hipoglicemia moderada asintomática (definida como la concentración de glucosa plasmática entre 36 a 46 mg por decilitro [2,0 a 2,5 mmol por litro]) en recién nacidos sanos con riesgo de hipoglicemia. Este ensayo clínico denominado HypoEXIT (Hypoglycemia-Expectant Monitoring versus Intensive Treatment) fue multicéntrico, randomizado, controlado, simple ciego y de no inferioridad, e incluyó 17 hospitales académicos holandeses durante el período octubre 2007 - abril 2011. Su objetivo fue determinar si una estrategia de manejo basada en un umbral más bajo (intervención terapéutica frente a una concentración de glu-

cosa <36 mg/dl [2,0 mmol/l]) es no inferior a la estrategia basada en el umbral tradicional (intervención terapéutica frente a una concentración de glucosa <47 mg/dl [2,6 mmol/l]) con respecto al desarrollo psicomotor a los 18 meses de vida. Luego de obtener el consentimiento informado de 2.024 recién nacidos elegibles, se incluyeron 689 recién nacidos sanos de 35 semanas de edad gestacional o más y peso al nacer de 2.000 g o mayor que presentaban factores de riesgo para hipoglicemia y, por ende, tenían indicación de *screening* de glucosa de rutina. Se compararon dos valores de corte para el tratamiento de la hipoglicemia moderada asintomática en cuatro subgrupos de recién nacidos sanos con riesgo de hipoglicemia: prematuros tardíos (35 a 37 semanas de edad gestacional), pequeños (menor al percentil 10) o grandes (mayor al percentil 90) para la edad gestacional, e hijos de madres diabéticas. Aquellos recién nacidos con comorbilidad severa que pudiera afectar el neurodesarrollo fueron excluidos del estudio: prematuros <34 6/7 semanas, asfixia perinatal severa, infección perinatal severa que requiera apoyo de las funciones vitales, insuficiencia respiratoria con necesidad de asistencia ventilatoria, hipotensión severa que requiera apoyo inotrópico y malformaciones congénitas mayores. Otros criterios de exclusión incluyeron hipoglicemia severa, infusión de glucosa intravenosa previo a la randomización, sospecha de error innato del metabolismo, sospecha de hiperinsulinismo (excepto hijos de madre diabéticas) y falta de consentimiento informado. Los recién nacidos que presentaban hipoglicemia moderada asintomática entre las primeras 3 y 24 horas de vida fueron distribuidos al azar en proporción 1:1 para recibir tratamiento frente a una concentración de glucosa menor a 36 mg/dl (grupo del umbral inferior; 348 niños) o frente a una concentración de glucosa menor a 47 mg/dl (grupo del umbral tradicional; 341 niños). Las características

clínicas fueron similares en ambos grupos. Las intervenciones terapéuticas también fueron similares en ambos grupos e incluyeron alimentación oral suplementaria, alimentación por sonda, o infusión de glucosa intravenosa. El resultado primario fue el desarrollo psicomotor a los 18 meses, evaluado mediante la versión holandesa de la tercera edición de la escala de Bayley (Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Bayley-III-NL) mediante examinadores experimentados que desconocían la rama de tratamiento. Los rangos de puntajes en las áreas cognitivas y motoras se encontraban entre 50 y 150 (media  $100 \pm 15$  DE), siendo los puntajes más altos indicadores de un desarrollo más avanzado y 7,5 puntos (la mitad del DE) representativos de una diferencia clínicamente significativa (margen de no inferioridad). Para demostrar la no inferioridad de la estrategia basada en un umbral más bajo en comparación a la estrategia tradicional, el límite inferior del intervalo de confianza de la diferencia de los puntajes de Bayley entre ambos grupos no debería cruzar el margen preespecificado de -7,5 puntos. Se valoraron los puntajes de Bayley-III-NL en 287 de 348 niños (82,5%) del grupo del umbral inferior y 295 de 341 niños (86,5%) del grupo del umbral tradicional. Los puntajes en el área cognitiva y motora a los 18 meses fueron similares en ambos grupos. Los puntajes medios ( $\pm$ DE) cognitivos fueron de  $102,9 \pm 0,7$  en el grupo del umbral inferior y de  $102,2 \pm 0,7$  en el grupo del umbral tradicional, mientras que los puntajes motores fueron de  $104,6 \pm 0,7$  y  $104,9 \pm 0,7$ , respectivamente. El margen preespecificado de inferioridad de -7,5 puntos no fue cruzado. La proporción de niños con puntajes de Bayley-III-NL por debajo de -1DE y -2DE fue similar en ambos grupos. Los puntajes no se correlacionaron con el número o severidad de los episodios de hipoglicemia. Dentro de los resultados secundarios se analizó la necesidad de intervenciones (cantidad de mediciones de glicemia, suplementación oral o por sonda, glucosa intravenosa, duración de la lactancia), eficacia (concentraciones de glucosa y episodios de hipoglicemia), y uso de recursos (días de hospitalización y costos). Si bien los recién nacidos del grupo del umbral tradicional presentaron episodios hipoglicémicos con menor frecuencia y de menor severidad, fueron sometidos a mayor cantidad de pruebas diagnósticas invasivas e intervenciones terapéuticas en comparación con el otro grupo. Tanto la duración de la estancia hospitalaria como los costos en salud fueron similares en ambos grupos. Se reportaron dos eventos adversos severos en el grupo del umbral inferior: convulsiones (durante normoglicemia) en un recién nacido con lesión cerebral hipóxico-isquémica y un fallecimiento a causa de una infección respiratoria severa durante el período neonatal. Los autores concluyen que en recién nacidos sanos con hipoglicemia moderada

asintomática, el uso de un valor de corte inferior (36 mg/dl) para iniciar el tratamiento no es inferior al valor de corte tradicional (47 mg/dl) en relación con el desarrollo psicomotor a los 18 meses. Sin embargo, esta conclusión no debe ser extrapolada a la hipoglicemia que persiste luego de las 48 horas de vida, recién nacidos menores a 35 semanas o 2.000 gramos al nacer, o que presentan otra patología. Los estudios de no inferioridad en general se llevan a cabo cuando no es esperable que el nuevo tratamiento sea más eficaz que el tratamiento convencional, pero el primero ofrece ventajas adicionales como mejor perfil de seguridad, menos efectos secundarios, menor costo, etc. Sin embargo, el diseño metodológico y la interpretación de resultados son mucho más complejos que los ensayos clínicos de superioridad, pudiendo derivar en conclusiones erróneas con su impacto consecuente en la práctica clínica<sup>(10-12)</sup>. En una carta publicada por expertos en respuesta al estudio, los autores expresan su preocupación de que las conclusiones de este estudio sean extrapoladas a todos los recién nacidos, incluidos aquellos con hipoglicemia severa y persistente, por lo que recomiendan no modificar los lineamientos de tratamiento actuales. A su vez, la relevancia clínica de los hallazgos es limitada, ya que las secuelas a largo plazo de la hipoglicemia leve a moderada no se hacen aparentes hasta la edad escolar. Las ventajas observadas dentro del grupo del umbral inferior deben ser tomadas con cautela, ya que este grupo presentó además mayor frecuencia de episodios de hipoglicemia e hipoglicemia severa, los cuales se asocian fuertemente a peores resultados neurológicos. Si bien los autores no encontraron una asociación entre los episodios de hipoglicemia y el desarrollo psicomotor, el número de recién nacidos con hipoglicemia recurrente fue muy bajo como para excluir un efecto con certeza, por lo que se requieren más estudios en este aspecto. Dentro de las limitaciones metodológicas del trabajo, cabe destacar la ausencia de enmascaramiento de los clínicos frente a la rama de tratamiento, que podría haber resultado en un sesgo de desarrollo por pobre adherencia, uso de tratamientos concomitantes e incumplimientos de protocolo. En el balance de riesgos y beneficios entre el sobretratamiento y el potencial daño neurológico, sería razonable continuar utilizando el valor tradicional de corte hasta que se publiquen más estudios<sup>(13)</sup>.

## Referencias bibliográficas

1. **McKinlay C, Alsweiler J, Anstice N, Burakevych N, Chakraborty A, Chase J, et al.** Association of neonatal glycemia with neurodevelopmental outcomes at 4.5 years. *JAMA Pediatr* 2017; 171(10):972-83.
2. **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):1011-20.
3. **Shah R, Harding J, Brown J, McKinlay C.** Neonatal glycaemia and neurodevelopmental outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology* 2019; 115(2): 116-26.
  4. **Tin W.** Defining neonatal hypoglycaemia: a continuing debate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; 19(1):27-32.
  5. **Thornton P, Stanley C, De Leon D, Harris D, Haymond M, 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.
  6. **Adamkin D.** Neonatal hypoglycemia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22(1):36-41.
  7. **Stomnaroska O, Petkovska E, Jancevska S, Danilovski D.** Neonatal hypoglycemia: a continuing debate in definition and management. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2015; 36(3):91-7.
  8. **Lucas A, Morley R, Cole T.** Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* 1988; 297(6659):1304-8.
  9. **Hawdon J.** Definition of neonatal hypoglycaemia: time for a rethink? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98(5): F382-3.
  10. **Ferreira I.** Bases para la interpretación de los estudios de no inferioridad: a propósito de los estudios ROCKET-AF, RE-LY y ARISTOTLE. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67(6):432-5.
  11. **D'Agostino R, Massaro J, Sullivan L.** Non-inferiority trials: design concepts and issues - the encounters of academic consultants in statistics. *Stat Med* 2003; 22(2):169-86.
  12. **Rehal S, Morris T, Fielding K, Carpenter J, Phillips P.** Non-inferiority trials: are they inferior? A systematic review of reporting in major medical journals. *BMJ Open* 2016; 6(10):e012594. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012594
  13. **Degrauwe P.** Treatment threshold for neonatal hypoglycemia. *N Engl J Med* 2020;382(23):2272.

Dra. Tamara Herrera  
Asistente Neonatología. Servicio Recién Nacidos. CHPR.  
ORCID 0000-0002-3363-1218