

# Hipoglucemia neonatal

*J. R. Fernández Lorenzo, M. Couce Pico, J. M. Fraga Bermúdez*

La hipoglucemia sigue siendo un problema clínico en el que persisten las controversias sobre la definición, importancia clínica y el manejo clínico más óptimo. Es importante adelantarse a la aparición del problema y debe evaluarse a todos los recién nacidos con riesgo de desarrollarla, es fácil de detectar y tratar y puede ocurrir en recién nacidos sin sintomatología clínica aparente. La hipoglucemia neonatal ocurre generalmente cuando falla el proceso normal de adaptación metabólica después del nacimiento.

El feto recibe un aporte continuo de nutrientes a través de la placenta, cuyas concentraciones están estrechamente controladas por el metabolismo materno con una mínima necesidad de regulación endocrina fetal. El principal combustible en útero es la glucosa, al nacer se corta el cordón umbilical y el neonato debe adaptarse inmediatamente al nuevo ambiente metabólico de alimentación enteral con leche y alternando con periodos de ayuno.

En el lactante normal a término existe una caída importante de la concentración de glucosa durante las primeras 3-4 horas de vida. Esta caída de la glucosa se asocia a un aumento de los niveles plasmáticos de glucagón, que puede ser en parte debido a la liberación de catecolaminas que probablemente estimulen la liberación inmediata de glucosa de las reservas de glucógeno y activación de la lipólisis.

El mantenimiento de la normoglucemia durante el periodo neonatal va a depender de la presencia de reservas de glucógeno y de grasa adecuada, de una glucógenolisis y gluconeogenesis efectiva y de la integración de los cambios adaptativos endocrinos y gastrointestinales con el ayuno y la alimentación.

La glucosa se produce en el neonato a un ritmo de casi 6-9 mg/kg/min. Los estudios del metabolismo cerebral en niños han mostrado que los cerebros inmaduros utilizan la glucosa a un ritmo superior. El metabolismo cerebral supone un 60-80 % del consumo diario de glucosa total. Se puede establecer que el equilibrio metabólico se altera cuando hay un aporte insuficiente de glucosa para una demanda normal o incrementada o un consumo exagerado para una producción normal o incluso elevada de glucosa. En estas situaciones se puede producir hipoglucemia.

## INCIDENCIA

La incidencia de hipoglucemia en el periodo neonatal es mayor que a otras edades pediátricas, especialmente en los recién nacidos prematuros o pequeños para edad gestacional.

En función del criterio diagnóstico y de la política nutricional de la unidad neonatal, la incidencia varía de manera importante, siguiendo el criterio de definición de Corn-

blath, en recién nacidos a término la incidencia está en un rango de 5% a 7% y puede variar entre valores de 3,2 % a 14,7 % en recién nacidos pretérminos.

## DEFINICIÓN

La definición de hipoglucemia y el establecimiento de un valor límite bajo de glucemia de seguridad para evitar secuelas neurológicas ha sido y es discutido. En la actualidad a la vista de datos de seguimiento neurológico, metabólico y estadístico, es recomendable el mantener lo niveles de glucosa por encima de 45 mg/dl a todas las edades.

No todos los autores están de acuerdo en los niveles de seguridad de la glucemia para conseguir que no haya repercusiones a nivel cerebral, hay autores que consideran que para todos los grupos de edad el límite inferior aceptable es de 47 mg/dl (2,6 mmol/L). Recientes estudios encontraron que se producían respuestas adrenérgicas e incremento del flujo cerebral con concentraciones de glucosa menores de 45 mg/dl (2,5 mmol/L), aunque estos recién nacidos no tenían signos clínicos de hipoglucemia. De forma general la meta ha de ser conseguir mantener los niveles de glucosa por encima de 45 mg/dl (2,5 mmol/L) en el primer día de vida y por encima de 45-50 mg/dl (2,5-2,8 mmol/L) posteriormente.

Un hecho conocido es que la repercusión clínica de la hipoglucemia va a depender de la edad gestacional, de la edad cronológica y de otros factores de riesgo asociado a los niveles bajos de hipoglucemia. La presencia de niveles de glucosa por debajo de 45 mg/dl (2,5 mmol/L), en periodos prolongados de al menos 4-6 horas en cualquier edad y en cualquier recién nacido debe ser evaluado clínicamente y tratado.

## ETIOLOGÍA, MECANISMOS Y GRUPOS DE RIESGO

La etiología más frecuente de hipoglucemia en el recién nacido está de manera general asociada a incremento de la utilización de glucosa, a un aporte inadecuado de glucosa endógeno o exógeno o a una combinación de ambos. (tabla I, II):

### 1. Incremento de la utilización periférica de la glucosa

La causa más común de exceso de utilización de glucosa en el periodo neonatal es el hiperinsulinismo. (tabla II)

#### a) *Hiperinsulinismo transitorio*

Una de las causa frecuentes de hipoglucemia en el recién nacido ligada a hiperinsulinismo fetal es el hijo de madre diabética mal controlada. En estos niños la hipoglucemia frecuentemente se produce a las 4-6 horas después del nacimiento, aunque la existencia de otras complicaciones asociadas puede modificar el momento de la aparición de la hipoglucemia. Estos niños tienen una producción incrementada de insulina secundaria a una sensibilidad aumentada de las células beta del páncreas a la glucosa; que persiste durante varios días después del parto. Se observa en este grupo de niños una mayor incidencia de distrés respiratorio por una disminución en la producción de surfactante, probablemente por un retraso en la maduración pulmonar inducida por el hiperinsulinismo y una mayor incidencia de malformaciones congénitas en probable relación con la alteración materna del metabolismo de la glucosa en las primeras semanas de gestación y alteraciones en la organogénesis.

La administración antenatal de clorpropamida, benzotiazidas, beta-simpaticomimeti-

Tabla I. Etiología de la hipoglucemia en el recién nacido

**1. Incremento de la utilización periférica de la glucosa**

- Hijos de madres diabéticas
- Eritroblastosis
- Drogas maternas
- Hiperplasia o hiperfunción y o dismadurez de las células de los islotes de Langerhans (nesidoblastosis)
- Producción de insulina por tumores (adenoma de células beta)
- Síndrome Wiedmann-Beckwith
- Iatrogénica

**2. Inadecuado aporte de glucosa endógeno o exógeno**

- Pretérminos
- Retraso de crecimiento intrauterino
- Ayuno prolongado
- Estrés Perinatal: Asfixia; Hipotermia; Sepsis; Shock
- Policitemia
- Exanguinotransfusión
- Insuficiencia adrenal
- Deficiencia hipotalámica y/o hipopituitaria
- Deficiencia de glucagón
- *Defectos en el metabolismo de los hidratos de carbono:* Glucogenosis; intolerancia hereditaria a la fructosa; galactosemia
- *Defectos en el metabolismo de los aminoácidos:* Acidemias metilvalónicas; Acidemia Glutárica tipo I y Tipo II; Leucinosis (MUSD); Deficiencia de 3-hidroxi-3 metil-glutarilCoA liasa; Deficiencia de carnitina; Deficiencias de acil-CoA-deshidrogenas de cadena corta, mediana y larga.

cos, propanolol o la administración de glucosa a la madre a alta concentración y la supresión brusca de su administración puede inducir hiperinsulinismo fetal transitorio y por lo tanto hipoglucemia neonatal. La inadecuada posición del catéter arterial umbilical y la infusión de glucosa a alta concen-

tración en arteria mesentérica superior/celíaca pueden estimular la liberación de insulina por el páncreas y producir hiperinsulinismo.

La eritroblastosis fetal en recién nacidos con incompatibilidad Rh y el síndrome Be-

Tabla II. Grupos de riesgo de hipoglucemia

Grupo de riesgo	Mecanismos	Actitud clínica
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pretérmino (&lt; 37 semanas)</li> <li>- Retraso crecimiento intrauterino</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bajos depósitos glucógeno</li> <li>- Restricción de líquidos / energía</li> <li>- Inmadurez de respuesta hormonal y enzimática</li> <li>- Dificultades en la alimentación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alimentación precoz, frecuente y adecuada</li> <li>- Glucosa IV si necesaria</li> <li>- Glucagón IM/IV</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hijo de madre diabética</li> <li>- S. Beckwith-Wiedemann</li> <li>Enfermedad hemolítica RH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperinsulinismo transitorio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alimentación precoz, frecuente y adecuada.</li> <li>- Adecuado aporte de energía</li> <li>- Glucosa IV si necesaria</li> <li>- Diazóxido</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome desregulación islotes pancreáticos</li> <li>- Adenoma islotes pancreáticos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperinsulinismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diazóxido</li> <li>- Somatostatina</li> <li>- Pancreatectomía</li> <li>- Resección adenoma</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estrés perinatal: asfisia perinatal, sepsis, policitemia, hipotermia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bajo depósitos de glucógeno Hiperinsulinismo</li> <li>- Dificultades alimenticias</li> <li>- Restricción de líquidos / energía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adecuado aporte de energía</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Drogas maternas: propofol, agentes orales hipoglucemiantes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteración de la respuesta de catecolaminas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alimentación precoz, frecuente y adecuada</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia adrenal</li> <li>- Deficiencia hipotalámica y/o hipopituitaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficiencia en hormonas con trareguladoras</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adecuado aporte de energía</li> <li>- Hidrocortisona</li> <li>- Hormona crecimiento</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Errores congénitos metabolismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Defectos enzimas, glicogenolisis, gluconeogenesis y oxidación de ácidos grasos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adecuado aporte de energía</li> <li>- Investigar etiología</li> </ul>

eckwith-Wiedemann que fue descrito independientemente por Beckwith y Wiedmann se caracteriza por recién nacidos con macrosomía, onfalocele, macroglosia, visceromegalia e hipoglucemia. Se ha explicado la hipoglucemia por hipertrofia de las células beta del páncreas y por lo tanto hiperinsulinismo.

### **b) Hiperinsulinismo persistente**

Alteraciones primarias de las células beta del páncreas: puede provocar un hiperinsulinismo neonatal persistente (nesidioblastosis, adenoma de células beta, hiperplasia de células beta). En los primeros días de vida es indistinguible del hiperinsulinismo de los hijos de madre diabética, pero la persistencia de la hipoglucemia a partir del 3-5 días sugiere una forma de este tipo. En un 30-40% de los casos se han detectado mutaciones ligadas SUR1 y KIR6.2; que provocan alteraciones de los canales del calcio a nivel celular y una alteración en la secreción de insulina.

## **2. Insuficiente aporte de glucosa endógeno o exógeno**

En estas situaciones la hipoglucemia se produce por bajos niveles de glucosa en sangre, por déficit de aporte enteral o parenteral o inadecuada conversión a glucosa por poca disponibilidad de los precursores neogluco-genicos, reducida actividad de las enzimas que intervienen en la glicogenolisis y gluconeogenesis o disminuida respuesta de las hormonas contrarreguladoras. (Tabla II y II)

La prematuridad y el retraso de crecimiento intrauterino son situaciones de riesgo asociadas a un incremento de la frecuencia de hipoglucemia, demostrando la dificultad de estos niños de adaptarse la vida extrauterina por tener unos depósitos de glucógeno defi-

cientes. La hipoglucemia se presenta en más de un 15 % de los niños pretérminos en las primeras horas de vida ; hay un aumento de incidencia también el grupo de retraso de crecimiento intrauterino. Este grupo de niños no solo tienen disminuidos los depósitos de glucógeno sino también alterada la gluconeogenesis, durante las primeras 24 horas de vida se encuentran niveles plasmáticos elevados de precursores neogluco-genicos, en especial alanina y concentraciones plasmáticas menores de acetato y beta-hidroxibutirato. El inadecuado aporte de calorías en la alimentación, es otro factor a destacar. Situaciones de estrés perinatal que producen incremento de utilización de la glucosa y un insuficiente aporte puede provocar hipoglucemia. La hipoxia y la acidosis conducen a un incremento de la actividad de las catecolaminas la cual produce un incremento de la glucogenolisis. La hipoxia incrementa la utilización de glucosa por medio del metabolismo anaeróbico. En situaciones de sepsis la aparición de hipoglucemia podría estar condicionada porque la presencia de fiebre incrementa el metabolismo basal y la utilización de glucosa. Otra hipótesis que se postula es la disminución en la producción por efecto directo de la toxina de la infección sobre la gluconeogenesis hepática. La policitemia provoca un aumento del consumo de glucosa por una masa incrementada de células rojas.

Las alteraciones hormonales endocrinas secundarias a una insuficiencia adrenal; deficiencia hipotalámica y/o hipopituitaria; deficiencia de glucagón.

Los defectos metabólicos de los hidratos de carbono: enfermedades de depósito de glucógeno (glucogenosis) secundario a déficits enzimáticos (glucosa-6-fosfatasa, amilo-1,6-glucosidasa, fosforilasa hepática) y que pro-

vocan exceso de depósitos de glucógeno y hipoglucemia. Déficit producción en la síntesis de glucógeno (déficit de glucógeno sintetasa); intolerancia hereditaria a la fructosa (déficit de fructosa-1-fosfato aldolasa); galactosemia (déficit de galactosa 1-fosfato uridiltransferasa).

Los defectos en el metabolismo de los aminoácidos: Acidemias metilmalónicas; Acidemia Glutárica tipo I y Tipo II; Leucinosis (MUSD); Deficiencia de 3-hidroxi-3 metilglutarilCoA liasa; Deficiencia de carnitina; Deficiencias de acil-CoA-deshidrogenas de cadena corta, mediana y larga.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico se confirma por un nivel de glucosa en sangre determinada en laboratorio inferior a 45 mg/dl (< 2,5 mmol/L) en el momento de aparición de los síntomas.

Algunos recién nacidos toleran bien las concentraciones de glucosa sin ningún síntoma clínico. Es un hecho conocido que la hipoglucemia sintomática mantenida o recurrente conduce a una lesión neurológica permanente de diferente grado. Controles seriados de glucosa deben realizarse en todos los recién nacidos que tengan síntomas que puedan estar relacionado con la hipoglucemia y a todos los recién nacidos con riesgo conocido de hipoglucemia. Los síntomas de hipoglucemia no son específicos y su expresividad y su gravedad es muy variable:

1. Cambios en el nivel de conciencia: Irritabilidad; llanto anormal; letargia; estupor
2. Apatía, ligera hipotonía
3. Temblores

4. Pobre succión y alimentación, vómitos
5. Respiración irregular. Taquipnea. Apneas
6. Cianosis
7. Convulsiones, coma

*El momento óptimo de control de la glucemia depende del grupo de riesgo:*

1. En los hijos de madre diabética el control debe realizarse en la primera hora de vida y controles periódicos en las primeras 6-12 horas de vida antes de la alimentación. Los controles pueden ser suspendidos tras 12 horas de valores de glucemia normales.
2. En los recién nacidos pretérminos y en el bajo peso, deben establecerse controles en las 2 primeras horas de vida y controles cada 2-4 horas, hasta que los niveles de glucosa se mantengan normales.
3. En los recién nacidos a los que se le realiza una exanguinotransfusión deben establecerse controles durante y después de realizada la exanguinotransfusión.
4. Los recién nacidos sanos, con alta precoz en el hospital y que tienen una adaptación metabólica o nutricional inadecuada puede tener riesgo posterior de desarrollar hipoglucemia.

De forma general en todos los grupos con riesgo de desarrollar hipoglucemia (tabla nº II) debe realizarse medición de glucosa en la primera hora de vida y posteriormente cada 2 horas en las primeras 8 horas de vida y cada 4-6 horas en las siguientes 24 horas de vida.

El diagnóstico bioquímico y clínico se confirma por la desaparición inmediata de los síntomas tras la administración de glucosa y la corrección de la hipoglucemia. El momento de la aparición de la hipoglucemia postingesta, la gravedad del cuadro clínico, la presencia de acidosis metabólica y cuerpos cetónicos en orina son datos importantes a la hora de establecer los estudios diagnósticos, para establecer la etiología de la hipoglucemia. La persistencia de la hipoglucemia puede obligar a poner en marcha una serie de determinaciones bioquímicas para establecer un diagnóstico etiológico y deben incluirse las siguientes determinaciones analíticas:

1. A nivel plasmático: niveles de insulina; cortisol; hormona de crecimiento; ACTH; glucagón; tiroxina; lactato plasmático; alanina; Beta-Hidroxibutirato; acetoacetato; aminoácidos plasmáticos y ácidos grasos libres.
2. A nivel de orina: sustancias reductoras en orina; cuerpos cetónicos en orina; aminoácidos y ácidos orgánicos en orina.

## PREVENCIÓN Y MANEJO DE LA HIPOGLUCEMIA

La anticipación y prevención es esencial en el manejo de la hipoglucemia. En los recién nacidos que estén sanos pero que tienen riesgo de desarrollar hipoglucemia; se deben medir sus niveles plasmáticos de glucosa en las dos primeras horas de vida. Y posteriormente establecer controles periódicos de glucemia; por lo tanto deben identificarse los grupos de riesgo (tabla nº2)

Debe iniciarse una alimentación precoz en las dos primeras horas de vida y establecerse intervalos de alimentación cada 2-3 horas. El

volumen de alimentación enteral administrado en pretérminos y recién nacidos bajo peso para edad gestacional debe ser al menos de 80-100 ml/kg/día. (figura nº 1).

### I.-Hipoglucemia no sintomática

En los casos en que los niveles de glucosa estén por debajo de 45 mg/dl pero no inferiores a 30 mg/dl, se puede valorar administrar glucosa al 5-10% (10ml/kg) por vía oral, repetir en 20-30 minutos el control de glucemia y si se normalizan los valores de glucosa, establecer tomas de alimento cada 2-3 horas y controles de glucemia cada 1-2 hora después de la toma.

En el grupo que no tolera por vía oral o que los valores de glucemia sean inferiores a 30 mg/dl debe emplearse la vía parenteral, administrando glucosa al 10 % en perfusión por vía intravenosa (IV) a dosis de 6-8 mg/kg/min (figura nº 1) y tras la normalización de la glucemia se introducirá progresivamente la alimentación enteral, realizándose controles periódicos de glucemia. Muchas hipoglucemias se resuelven en dos o tres días. Requerimientos de más de 8 mg/kg/minuto sugieren incremento de la utilización ligado a hiperinsulinismo y cuando una hipoglucemia necesita un aporte alto de glucosa durante más de una semana, es necesario un estudio de otras causas **menos frecuentes de hipoglucemia.**

### II.-Hipoglucemia sintomática

Los niños que pese a una adecuada alimentación oral, no mantienen los niveles de glucosa normales (glucosa < 45mmol/L (< 2,5 mmoL/L)) y tiene sintomatología clínica es necesario una corrección rápida de los niveles de glucemia.

Se administrara glucosa en bolus a dosis de 2 ml/kg/IV de glucosa al 10% (200 mg/Kg/IV) (no debe utilizarse glucosa a ma-



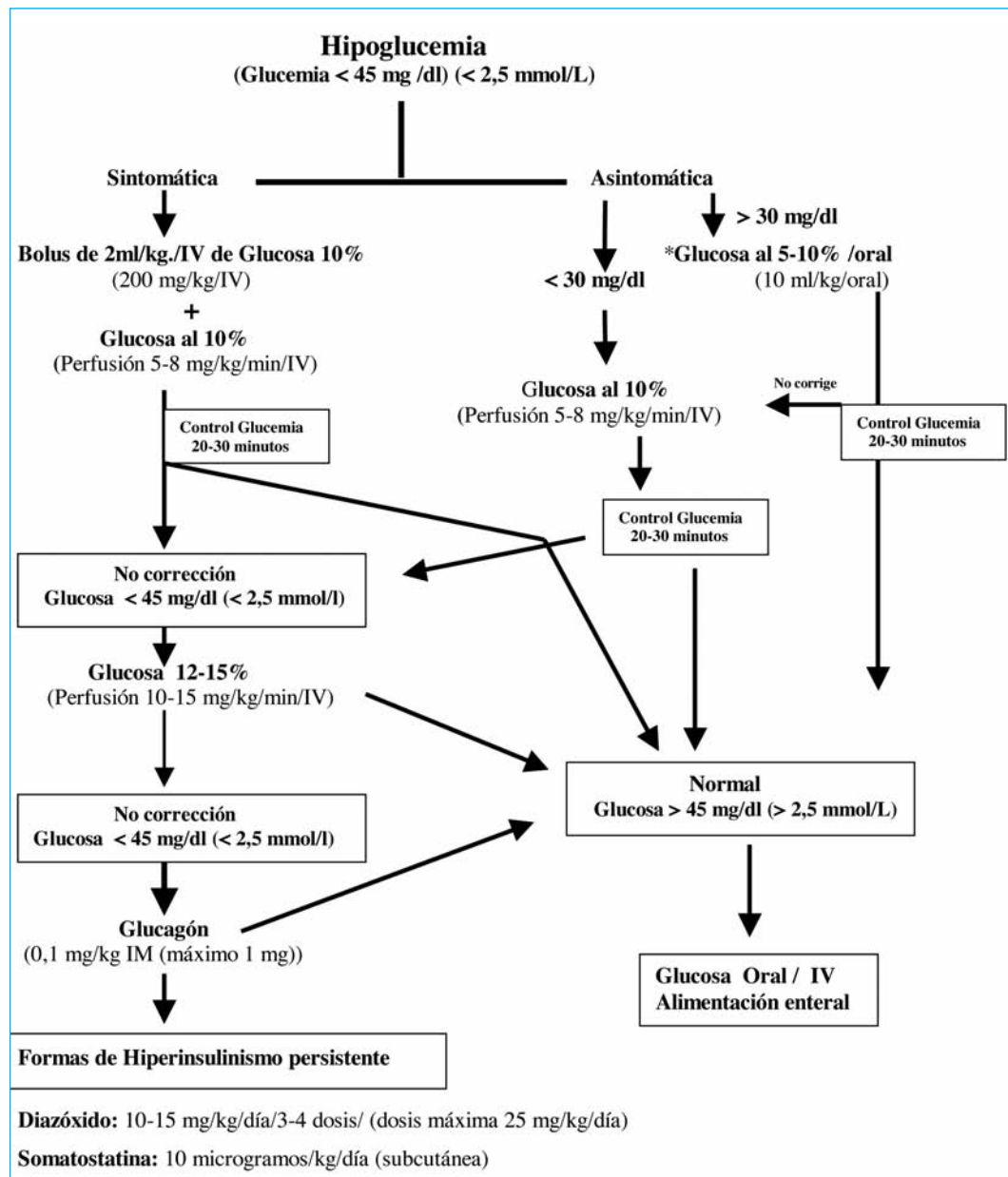


Figura 1. Esquema tratamiento de la hipoglucemia



yor concentración porque incrementa la secreción de insulina y se produce hipoglucemia de rebote). Si tiene convulsiones se administrará en bolus intravenoso a 4 ml/kg de glucosa al 10 % (400 mg/kg/IV). Tras la corrección rápida de la glucemia se establecerá una pauta de mantenimiento de glucosa en perfusión continua a 6-8 mg/kg/min.

En función de la respuesta en la glucemia se puede incrementar hasta valores de 15 mg/kg/min (tope máximo 20 mg/kg/min). La utilización de venas periféricas para infusión de glucosa es preferible a la vía umbilical; la administración por vía arterial umbilical de glucosa se ha asociado a hiperinsulinismo por estimulación directa pancreática.

Cuando el aporte necesario para mantener unos niveles de glucemia dentro de la normalidad es más de 12 mg/kg/minuto, se considerará la utilización de glucagón.

El glucagón puede utilizarse como medida temporal para mantener los niveles de hipoglucemia, en aquellos niños que tengan unos adecuados depósitos de glucógeno. La dosis es de 0,1 mg/kg/IM (máximo 1.0 mg). Solo es una medida temporal para movilizar glucosa durante 2-3 horas, en situación de urgencia mientras no se le administra glucosa intravenosa y se inician otras terapéuticas y se ponen en marcha el protocolo diagnóstico de formas de hipoglucemia persistente. Una de estas terapéuticas es el diazóxido a dosis de 10-15 mg/kg/día 3-4 dosis (dosis máxima es de 25 mg/kg/día). En terapias largas puede inducir una importante retención de líquidos, por lo que se aconseja asociar a un diurético tipo hidroclorotiazida.

La epinefrina, hormona de crecimiento y el análogo de la somatostatina (octreótido) son utilizados muy raramente y solo en for-

mas persistentes de hipoglucemia. En formas de hiperinsulinismo por exceso de secreción pancreática de insulina puede ser necesario realizar una pancreatectomía total o subtotal, según la forma de hiperinsulinismo focal o difuso que tenga el niño.

## PRONÓSTICO

En general es bueno. El desarrollo intelectual es más pobre en los niños con hipoglucemia sintomática particularmente en los recién nacidos bajo peso para edad gestacional y los hijos de madre diabética. Una prevención de la aparición de crisis de hipoglucemia sobre todo en los grupos de riesgo (pretérminos, bajo peso para edad gestacional, hijos de madre diabética, etc.) y un control rápido de la misma cuando se produce disminuirá de manera importante el riesgo de secuelas neurológicas y por lo tanto mejorará el pronóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Besson Duvanel C, Fawer C, Cotting J, Hohlfeld P, Matthieu JM. Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. *J Pediatr* 1999; 134:492-8.
2. Division of Child Health & Development and Maternal & Newborn Health/ safe Motherhood, Hypoglycemia of the Newborn-Review of the literature. World Health Organization, Geneva 1997; 1-55.
3. Cornblath M, Schwartz R. Hypoglycemia in the neonate. *Journal of Pediatric Endocrinology* 1993; 6:113-29.
4. Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, Aynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz

- R, Kalhan SC. Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: Suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000; 105:1141-145.
5. Hawdon JM, Platt MP, Aynsley-Green A. Prevention and management of neonatal hypoglycemia. *Archives of Disease in Childhood* 1994; 70:60-5.
  6. Hawdon J. Disorders of Blood glucose homeostasis in the neonate. En: Roberton's Text Book of Neonatology. 4th edition. Churchill Livingstone, 2005; 851-68
  7. Hume R, McGeechan A, Burchell A. Failure to detect preterm infants at risk hypoglycemia before discharge. *J Pediatr* 1999; 134:499-02.
  8. Lonlay-Debeney P, Fournet JC, Martin D, Poggi F, Vicci CD, Saudubray JM. Hypoglycémie hyperinsulinémique persistante du nouveau-né et du nourrisson. *Arch Pediatr* 1998; 5:1347-52.
  9. Lonlay-Debeney P, Poggi-Travert F, Saudubray JM. Clinical features of 52 Neonates with Hyperinsulinism. *N Engl J Med* 1999; 340:1169-75.
  10. Lorrain E, Leritt A. Disorders of glucosa and other sugars. R. Spitzzer Katz, Charles Stanley. editores. *Intensive Care of the Fetus and Neonate*. Mosby-Book, Inc. St, 1996; 81:982-92.
  11. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycemia. *British Medical Journal* 1988; 297:1305-08.
  12. Metha A. Prevention and management of neonatal hypoglycemia. *Archives of Disease in Childhood* 1994; 70:54-60.
  13. Moore AM, Perlman M. Hipoglucemia sintomática en recién nacidos a término sanos con lactancia materna. *Pediatrics* (ed. esp.) 1999; 47(4):250-53.
  14. Polk DH. Disorders of Carbohydrate Metabolism. En: H. William Tausch, Roberta A. Ballard Avery's Diseases of the Newborn. Seventh E. Saunders Company, 1998; 1235-41.
  15. Schwartz RC. Neonatal Hypoglycemia: how low is too low? *J Pediatr* 1997; 131:171-3
  16. Sperling MA, Menon RK. Differential diagnosis and management of neonatal hypoglycemia. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51:703-23.
  17. Stanley C:A, Pallto E.K. Disorders of Carbohydrate Metabolism. En: Avery's Diseases of the Newborn. 8th edition. 2005; 1410-22