

# Hipoglucemia persistente, un hallazgo poco frecuente y subestimado: revisión narrativa de la literatura

## Persistent Hypoglycemia, a Rare and Underestimated Finding: Narrative Review of the Literature

Recibido: 29 septiembre 2022 | Aceptado: 24 noviembre 2022

### MARÍA J. SILVA-VALENCIA

Médica residente de la Especialización de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

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

### CINDY MARGARITA ATENCIA HERRERA

Médica pediatra neonatóloga, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

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

### ÁNGELA CAMILA GÓMEZ

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

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

### VERÓNICA HERRERA

Estudiante de la carrera de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

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

### RESUMEN

La hipoglucemia persistente es un trastorno metabólico caracterizado por la incapacidad de autorregulación de la glucemia sérica posterior a las 72 horas de vida, secundario a un rango amplio de patologías, dentro de las cuales se encuentran: alteraciones metabólicas secundarias a patologías maternas (como la restricción del crecimiento intrauterino), los errores innatos del metabolismo (como los trastornos de almacenamiento del glucógeno), los trastornos de la betaoxidación y la alteración en las hormonas contrarreguladoras (como la deficiencia de la hormona de crecimiento). Su diagnóstico representa un reto debido a que, en ocasiones, los recién nacidos no presentan manifestaciones clínicas o estas son inespecíficas. La muestra crítica, un conjunto de exámenes paraclínicos séricos tomados en el periodo de hipoglucemia, permite la identificación rápida de las patologías causantes más comunes que requieren algún tratamiento específico. En el artículo se lleva a cabo una revisión narrativa de las patologías más comunes asociadas con la hipoglucemia persistente y la utilidad de la muestra crítica en su diagnóstico.

### Palabras clave

hipoglucemia; hiperinsulinismo congénito; errores innatos del metabolismo; neonato.

### ABSTRACT

Persistent hypoglycemia is a metabolic disorder characterized by the inability to self-regulate serum glycemia after 72 hours of life secondary

---

*Cómo citar:* Silva-Valencia MJ, Atencia Herrera CM, Gómez AC, Herrera V. Hipoglucemia persistente, un hallazgo poco frecuente y subestimado: revisión narrativa de la literatura. Univ. Med. 2023;64(1). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed64-1.hipo>

to a wide range of pathologies, among which are metabolic alterations secondary to maternal pathologies such as intrauterine growth restriction, inborn errors of metabolism such as glycogen storage disorders and beta oxidation disorders, and problems in counterregulatory hormones such as growth hormone deficiency. Its diagnosis denotes a challenge because sometimes patients do not present clinical manifestations or these are nonspecific. The critical sample, a set of serum laboratory tests taken in the period of hypoglycemia, allows rapid identification of the most common causative pathologies that require some specific treatment. A narrative review of the most common pathologies associated with persistent hypoglycemia and the usefulness of the critical sample in its diagnosis is carried out.

**Keywords**

hypoglycemia; congenital hyperinsulinemia; inborn errors of metabolism; neonate.

## Introducción

La glucosa es la principal fuente de energía para el metabolismo en el organismo. Sus concentraciones séricas están reguladas por diferentes hormonas que se pueden dividir en hormonas contrarreguladoras, que se encargan del aumento de las cantidades séricas en respuesta a la ausencia de aporte externo, y en hormonas reguladoras, de las cuales la insulina es una de las más importantes.

Este elemento representa el 20% del combustible para el adecuado funcionamiento del sistema nervioso central (1), por lo que, ante su disminución súbita, se puede desencadenar una lesión neurológica irreversible. La Academia Americana de Pediatría define la hipoglucemia como aquellas concentraciones séricas de glucosa en el suero por debajo de 60 mg/dl después de las primeras 48 horas de vida, debido a que en este periodo el metabolismo de los carbohidratos sufre un cambio fisiológico que permite niveles más bajos sin representar un peligro para el recién nacido.

Cuando la hipoglucemia persiste durante más de 72 horas, se considera hipoglucemia persistente; sin embargo, cualquier hipoglucemia neonatal de duración mayor a 48 horas, en especial si requiere infusiones de glucosa mayores a 10 mg/kg/min requiere estudios complementarios. La *prueba crítica* es el estudio

de elección y es la más empleada para confirmar esta entidad, dada su costoefectividad. Esta muestra de sangre tomada durante el periodo de hipoglucemia identifica las causas más frecuentes de hipoglucemia persistente, e incluye la determinación de cantidades séricas de insulina, glucemia, cortisol, hormona del crecimiento, entre otros (2).

## Metabolismo posnatal de la glucosa

Antes del nacimiento, el recién nacido recibe una infusión de glucosa basal por la circulación materno-placentaria, en una cantidad de 7 g/kg al día. Durante la vida intrauterina, las necesidades metabólicas del feto se suplen mediante el aporte de glucosa vía placentaria; por consiguiente, los mecanismos contrarreguladores no están activados. Tras el nacimiento, se interrumpe este flujo continuo, que disminuye la concentración sérica de glucosa, en respuesta a lo cual el recién nacido activa los mecanismos fisiológicos iniciales para aumentar su nivel en la sangre, iniciar la producción de glucosa endógena y garantizar el flujo adecuado al cerebro y otros órganos a través de las hormonas contrarreguladoras y reguladoras, además de la adaptación a la alimentación intermitente (3,4).

A las 2-3 horas posteriores al nacimiento, el recién nacido aumenta la secreción de las hormonas contrarreguladoras, como lo son el glucagón y las catecolaminas, que le permiten activar la vía de la gluconeogénesis, con lo cual buscará obtener energía a partir de precursores no carbohidratos, principalmente lactato, glicerol y aminoácidos, para suministrarle sustratos energéticos. El aumento de las catecolaminas séricas está íntimamente relacionado con el trabajo de parto materno y la exposición del feto al estrés intrauterino controlado, por lo que el nacimiento por cesárea constituye un riesgo adicional para presentar hipoglucemia neonatal. Otras hormonas también implicadas son la hormona estimulante tiroidea y el cortisol, que favorecen la lipólisis y la proteólisis. En las primeras 12 horas de vida, un recién nacido sano tiene la capacidad de agotar

los depósitos hepáticos de glucógeno que le permitirán suplir sus requerimientos metabólicos (5-7). Los recién nacidos prematuros son más propensos a presentar hipoglucemia, debido a sus bajas reservas de glucógeno hepático y de depósitos grasos, así como niveles menores de catecolaminas séricas en relación con el nacimiento por cesárea (7).

En un neonato que se encuentre sano, sin dificultad respiratoria, se espera que la glucosa disminuya tras las primeras 2 horas del nacimiento, y que lleguen a encontrarse en un mínimo de 40 mg/dl. Posteriormente, esta concentración aumentará hasta 50-80 mg/dl después de las 3 horas de vida. Sin embargo, las concentraciones adecuadas de glucemia se alcanzan luego de las 72 horas (5). Las cantidades de glucosa fisiológica en el recién nacido varían de 60 a 90 mg/dl (3,3 a 5 mmol/L); sin embargo, dependen de la talla, de la edad gestacional, de la historia previa de hipoglucemia y de las condiciones clínicas del paciente (8).

El mantenimiento de las concentraciones adecuadas de glucosa en la sangre depende de un sistema endocrinológico normal que module la movilización del sustrato, su conversión y su utilización, además de la suplencia adecuada de los sustratos energéticos para la formación de glucosa. Existen ciertas condiciones que hacen más susceptibles a los recién nacidos para presentar hipoglucemia, como el peso al nacer, ya sea por restricción del crecimiento intrauterino o bajo peso para la edad gestacional, historia de asfixia perinatal o sepsis neonatal. En aquellos pacientes a término sin ninguna de las características previas, que presenten hipoglucemia, es necesario realizar un estudio más exhaustivo de su causa (4).

### Hipoglucemia neonatal

La definición de hipoglucemia está ampliamente discutida, debido a la dificultad que representa la identificación del valor crítico en la población neonatal (9). Este nivel varía dependiendo del tiempo de vida del recién nacido y de la bibliografía encontrada (3). Tanto la Academia

Americana de Pediatría como la Asociación Endocrinológica Pediátrica coinciden en la dificultad que existe frente a la estimación de un valor exacto desde el cual se produzcan signos y síntomas, así como una disminución del adecuado funcionamiento cerebral, y cada una define diferentes valores para la hipoglucemia. La Academia Americana de Pediatría define como hipoglucemia cantidades de glucosa inferiores a 40 mg/dl en las primeras 4 horas de vida e inferiores a 45 mg/dl entre las 4 y las 24 horas de vida (3,7). En contraste, la Asociación Endocrinológica Pediátrica define la hipoglucemia como cantidades de glucosa menores de 50 mg/dl en las primeras 24 horas de vida y menores a 60 mg/dl a partir de las 48 horas de vida (9). Si bien estas dos definiciones son las más usadas, no son las únicas; la Asociación Británica de Medicina Perinatal estableció como hipoglucemia dos o más valores inferiores a 36 mg/dl en las primeras 48 horas de vida, aplicable a neonatos a término (10).

Dentro de las causas más comunes de hipoglucemia neonatal se encuentran el aumento de utilización periférica de glucosa en pacientes hijos de madres diabéticas, así como en pacientes con peso elevado para la edad gestacional, esto secundario a una hiperplasia compensatoria de las células betapancreáticas durante la etapa gestacional, que pueden producir episodios de hipoglucemia entre las 4-6 horas hasta las 48 horas de vida. Otra causa importante es el déficit en el aporte exógeno, especialmente en pacientes pretérmino o con restricción del crecimiento intrauterino, dados sus depósitos escasos de glucógeno hepático y activación inadecuada de mecanismos contrarreguladores (6).

### Hipoglucemia persistente

Se entiende como *hipoglucemia persistente* aquella hipoglucemia de difícil manejo, que requiere infusión de carbohidratos a alto flujo (superior a 10 mg/kg/min), de manera prolongada, o del uso de medicación adicional. Por la dificultad de la definición expuesta de hipoglucemia neonatal, tampoco existe un consenso respecto a la

definición de hipoglucemia neonatal persistente. Las más usadas son la de la Asociación Canadiense de Pediatría, que estableció valores inferiores a 47 mg/dl después de las primeras 72 horas de vida (8), y la de la Asociación Sueca de Neonatología, que define la hipoglucemia persistente como requerimiento de infusión de glucosa endovenosa mayor a 10 mg/kg/min después de las 48 horas de vida. Sin embargo, hay que tener en cuenta que debe estudiarse cualquier medición de glucemia sérica por debajo de 60 mg/dl posterior a las 72 horas de vida del recién nacido (2,11,12). También es importante tener en cuenta que la identificación con una medición única de glicemia sérica puede derivar en falsos positivos, por lo que su diagnóstico debe basarse en más de una toma o el uso de más de un método.

En el momento no se tienen cifras exactas sobre la prevalencia de la hipoglucemia neonatal persistente. De acuerdo con la Academia Americana de Pediatría, su incidencia está entre 1,3 y 3 por cada 1000 nacidos vivos; sin embargo, se ha encontrado que bajo la definición de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica se incrementó el diagnóstico de hipoglucemia neonatal persistente en hospitales donde cambiaron el punto de corte diagnóstico de la Academia Americana de Pediatría a la Asociación Endocrinológica Pediátrica, por lo que esta cifra podría cambiar considerablemente según la definición usada (10).

Entre 2017 y 2018, en el Hospital Anugrah Narayan Magadh (India), encontraron en la unidad de recién nacidos una incidencia de hipoglucemia del 15,38%, aunque apenas el 3,53% eran aquellos que presentaron hipoglucemia más allá de las 72 horas de vida. En el mismo periodo, en el Hospital Meizhou People (China), la incidencia de hipoglucemia neonatal fue del 4,11%, con aparición de hipoglucemia después de las 48 horas de vida en el 1,83% de los casos (13). Durante la búsqueda de literatura no se encontraron registros epidemiológicos de las cifras en Colombia o en otros países latinoamericanos. Sin embargo, dichos registros varían de manera importante según la bibliografía, lo cual puede explicarse

por la prevalencia local de otras patologías que ocupan las unidades neonatales, los factores de riesgo para hipoglucemia persistente y la definición utilizada (14-16).

El hiperinsulinismo se ha propuesto como una de las causas más comunes de hipoglucemia persistente en el recién nacido. Esta condición se manifiesta por cantidades elevadas de péptido C, disminución de las concentraciones de ácidos grasos séricos, betahidroxibutirato y factor de crecimiento similar a la insulina tipo I. Las causas identificables más comunes son los defectos de canales de potasio sensibles a ATP (K-ATP) en aproximadamente el 50% de los casos, secundarios a las variantes patogénicas de 2 genes (ABCC8 y KCNJ11), encargados de la síntesis de ciertas subunidades del complejo proteico. Dentro de las aproximaciones terapéuticas, se encuentra el inicio de diazóxido, derivado de las benzotiadiazinas, octreotide como análogo de la somatostatina y nifedipino como bloqueador de canales de calcio, que pueden disminuir la secreción de insulina por parte del páncreas y así mejorar los niveles de glucosa sérica.

Otras patologías causantes de hipoglucemia persistente son los errores innatos del metabolismo, dentro de los cuales se encuentran como primera posibilidad los trastornos del almacenamiento del glucógeno. Estas enfermedades involucran defectos enzimáticos que se encargan del transporte de glucosa, la síntesis de glucógeno y la glucogenólisis. Dentro de este espectro clínico se encuentra la deficiencia de glucógeno sintetasa, la deficiencia de glucosa 6 fosfato, la deficiencia de amilo-1,6-glucosidasa y la deficiencia de fosforilasa hepática. Estas enfermedades se caracterizan por un retraso en el crecimiento, así como por episodios de hipoglucemia en ayunas, cetosis y acidosis láctica.

Hasta el momento no hay un tratamiento específico para estas patologías; sin embargo, la alimentación frecuente con maltodextrina y, en ocasiones, la suplencia de la enzima deficitaria, como en la enfermedad de Pompe, pueden mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Otro defecto del metabolismo asociado con la hipoglucemia persistente son los defectos de la

betaoxidación de los ácidos grasos. Clínicamente, se caracterizan por episodios de hipoglucemia sin cetosis asociada, insuficiencia hepática aguda, miocardiopatía secundaria o incluso la muerte secundaria a un ayuno prolongado (17).

Otra posibilidad es la galactosemia, enfermedad producida por defectos en el metabolismo de la galactosa, siendo el defecto del galactosa-1-fosfato uridil transferasa el más común. Dentro de las manifestaciones clínicas asociadas se encuentra hepatomegalia y déficit neurológico importante, así como alteraciones paraclínicas como elevación de aminotransferasas e hiperbilirrubinemia. Actualmente, debido a la implementación de los programas de tamizaje metabólico ampliado, esta entidad se puede diagnosticar de manera temprana e intrahospitalaria.

En cuanto a los mecanismos contrarreguladores, la deficiencia de hormona de crecimiento o cortisol puede condicionar una respuesta inadecuada a estados de ayuno que disminuirían los procesos de gluconeogénesis y glucogenólisis, y que producirían como signo la hipoglucemia persistente.

La población neonatal puede cursar con cuadros de hipoglucemia asintomática. En caso de presentar manifestaciones, estas son inespecíficas y pueden dividirse en neuroglucopénicas y simpaticomiméticas. La respuesta simpática se caracteriza por taquicardia, temores, sudoración, náuseas y episodios eméticos e hipotermia. Los síntomas neuroglucopénicos, evidenciados con cantidades por debajo de 55 mg/dl, dados por la disminución de la disponibilidad de glucosa en el sistema nervioso central, incluyen letargia, succión débil, convulsiones, hipotonía, llanto débil y apnea (7,16). Debido a que otras condiciones pueden compartir estos signos clínicos, es importante la documentación de los niveles séricos y la reversión de los síntomas con la administración de glucosa. En ocasiones, la hipoglucemia que no resuelve dentro del tiempo esperado puede ser la única manifestación de los trastornos subyacentes; sin embargo, esta puede estar acompañada de otras alteraciones dependiendo de su causa (9).

Tanto en la población pediátrica como en la población neonatal, las cantidades de glucosa por debajo de los límites esperados, aun dentro del tiempo fisiológico, ameritan su estudio y resolución. La medición de la glucosa capilar por medio de la glucometría es una buena aproximación, pero debe ser siempre confirmada con los niveles de glucosa central, ya que estos varían aproximadamente en un 20% y pueden producir falsos negativos. En la vigilancia se incluyen aquellos pacientes con los factores de riesgo ya mencionados.

### Muestra crítica

La muestra crítica es una muestra de sangre tomada durante el periodo de hipoglucemia, que incluye la medición de una nueva glucemia central, hidroxibutirato, bicarbonato y lactato sérico, ácidos grasos libres, insulina sérica, péptido C, hormona de crecimiento, cortisol, carnitina y acilcarnitina (8). Algunos autores recomiendan la administración de glucagón durante el periodo de hipoglucemia, con el fin de monitorizar la respuesta de la glucosa. Un aumento exagerado en la glucemia posterior a la administración de glucagón, asociado con cantidades altas de insulina y normales de péptido C, pueden sugerir hiperinsulinismo (9).

Existen otras causas de hipoglucemia persistente, como infusión exógena de insulina, la cual se demuestra con concentraciones bajas de péptido C y elevadas de insulina; defectos en la oxidación de ácidos grasos, donde se encuentran cantidades altas de ácidos grasos y cetosis mínima (niveles bajos de hidroxibutirato); bajas concentraciones de cortisol por insuficiencia suprarrenal o de corticotropina, y déficit de hormona de crecimiento. Para estas dos últimas entidades el estudio se complementa con resonancia magnética cerebral, con el fin de descartar trastornos hipofisarios, como el síndrome de silla turca vacía (18).

En casos en los que la prueba crítica no sea posible, la Academia Americana de Endocrinología Pediátrica sugiere realizar la prueba de ayuno de 6 a 8 horas, para asegurar

que el neonato pueda mantener la glucemia por encima de 70 mg/dl, si se omite una alimentación en población de alto riesgo, y niveles por encima de 60 mg/dl, en pacientes con bajo riesgo. Esta práctica es limitada en el ámbito local, debido a los riesgos que implica (9).

El tratamiento incluye la administración de glucosa oral o endovenosa, dependiendo del estado del paciente, además del tratamiento de la causa adyacente. Se debe tener un control estricto de la glucosa central; sin embargo, no hay claridad de la frecuencia de estos controles. La Asociación Americana de Pediatría recomienda, en un contexto de hipoglucemia neonatal, la medición de la glucosa a la hora de vida, 30 minutos después de la alimentación y cada vez que se requiera (18).

Una de las complicaciones de mayor relevancia es el déficit de glucosa en el sistema nervioso central, debido a su impacto en la morbilidad. Cuando el neonato presenta bajas concentraciones de glucosa al nacer, se activan las vías contrarreguladoras que le van a permitir fuentes alternativas de energía, como son la producción de lactato, aminoácidos y cetonas. En el caso de los neonatos con hiperinsulinismo, al tener cantidades altas de insulina en la sangre, está inhibe la lipólisis y, por ende, desprotege al cerebro en circunstancias de hipoglucemia. En el neonato, la hipoglucemia puede generar una lesión neuronal cortical, atrofia cortical cerebral, hemorragia parenquimatosa, accidente cerebrovascular isquémico y lesión de la sustancia blanca en el parietal y lóbulos occipitales (9).

Aunque hoy en día hay poca información y evidencia sobre cómo los niños que padecen hipoglucemia al nacer pueden llegar a generar desenlaces neurológicos durante su neurodesarrollo, y no se conocen las concentraciones de glucosa sanguínea a partir de los cuales se produce el daño neurológico, se sabe que cuando la hipoglucemia es precoz, severa con clínica de convulsión y coma, prolongada y responde mal al tratamiento, los pacientes presentan peor pronóstico neurológico (19).

El estudio "Children with Hypoglycemia and their Later Development", publicado por *JAMA Pediatrics*, en 2017, muestra el seguimiento

a 4,5 años de pacientes mayores de 32 semanas con, al menos, un factor de riesgo para hipoglucemia, con el propósito de buscar alteraciones neurológicas a mediano plazo. En dicho estudio se midieron la función cognitiva, la función ejecutiva, la función visual y la función motora, teniendo como principal complicación el deterioro neurosensorial, definido como un mal desempeño en cualquier dominio. Se evidenció que la hipoglucemia neonatal no se relacionaba con deterioro neurosensorial combinado a los 4,5 años de seguimiento; sin embargo, existe una relación dosis-dependiente con la función ejecutiva y la función visual, aún no detectados clínicamente y que después podría implicar problemas en el aprendizaje (20). Se requieren más estudios para definir los puntos de corte para tamizaje, además de las intervenciones oportunas, de tal manera que se eviten esta clase de complicaciones.

## Conclusiones

La hipoglucemia persistente es una patología poco frecuente cuya presentación puede ser la única manifestación de una patología de difícil diagnóstico que, en ocasiones, no cuenta con un tratamiento específico, pero que su identificación temprana cambia la historia natural de la enfermedad. La muestra crítica y los exámenes paraclínicos que permiten la identificación de las causas más comunes de hipoglucemia persistente deben usarse como aproximación inicial en estos pacientes.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Al equipo de trabajo, que día a día da todo de sí para la salud de nuestros recién nacidos. A mi ejemplo por seguir más importante, mi madre.

## 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* [internet]. 2013 [citado 2022 abr 30];36(10):587-97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3900881/pdf/nihms-510105.pdf>
2. Wackernagel D, Gustafsson A, Edstedt Bonamy A, Reims A, Ahlsson F, Elfving M, et al. Swedish national guideline for prevention and treatment of neonatal hypoglycaemia in newborn infants with gestational age  $\geq 35$  weeks. *Acta Paediatr*. 2020 ene 27;109(1):31-44. <https://doi.org/10.1111/apa.14955>
3. Committee on Fetus and Newborn A, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics* [internet]. 2011 Mar [citado 2022 abr 30];127(3):575-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21357346>
4. Marles SL, Fccmg F, Casiro OG, Marles S. Persistent neonatal hypoglycemia: diagnosis and management [internet]. *Paediatr Child Health*. 1998 [citado 2022 abr 30];3(1):16-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2851256/pdf/pch03016.pdf>
5. Edwards T, Harding JE. Clinical aspects of neonatal hypoglycemia: a mini review. *Front Pediatr* [internet]. 2020 [citado 2022 abr 30];8:562251. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33489995>
6. Cortada ÁP, 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)
7. Sharma A, Davis A, Shekhawat PS. Hypoglycemia in the preterm neonate: etiopathogenesis, diagnosis, management and long-term outcomes. *Transl Pediatr* 2017;6(4):335-348. <http://doi.org/10.21037/tp.2017.10.06>
8. Narvey MR, Marks SD. The screening and management of newborns at risk for low blood glucose. *Paediatr Child Health*. 2019 Dec;24(8):536-554. <https://doi.org/10.1093/pch/pxz134>
9. 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>
10. Boardman J, Westman J, Ashton K, McDonald L, Meldrum G, O'Brien F, et al. Identification and management of neonatal hypoglycaemia in the full term infant framework for practice. *Br Assoc Perinat Med* [internet]. 2017 [citado 2022 abr 30]. Disponible en: [https://hubble-live-assets.s3.amazonaws.com/bapm/file\\_asset/file/37/Identification\\_and\\_Management\\_of\\_Neonatal\\_Hypoglycaemia\\_in\\_the\\_full\\_term\\_infant\\_-\\_A\\_Framework\\_for\\_Practice\\_revised\\_Oct\\_2017.pdf](https://hubble-live-assets.s3.amazonaws.com/bapm/file_asset/file/37/Identification_and_Management_of_Neonatal_Hypoglycaemia_in_the_full_term_infant_-_A_Framework_for_Practice_revised_Oct_2017.pdf)
11. Alsaleem M, Saadeh L, Kamat D. Neonatal hypoglycemia: a review. *Clin Pediatr (Phila)*. 2019;58(13):1381-6.
12. Wight NE. ABM clinical protocol #1: guidelines for glucose monitoring and treatment of hypoglycemia in term and late preterm neonates, revised 2021. *Breastfeed Med*. 2021 May;16(5):353-365. <https://doi.org/10.1089/bfm.2021.29178.new>
13. Lin R. Investigation on the occurrence of neonatal hypoglycemia in Meizhou People's Hospital in

- 2017-2018. *J Public Heal Prev Med* [internet]. 2021 [citado 2022 may 1];151-4. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-876505>
14. Kumar U, Singh BB. To 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* [internet]. 2020 [citado 2022 may 1];7(10):3738-43. Disponible en: [https://ejmcm.com/article\\_9657.html](https://ejmcm.com/article_9657.html)
15. McInern TK, Adam HM, Campbell DE, DeWitt TG, Foy JM, Kamat DM, editores. *Textbook of pediatric care*. 2.<sup>a</sup> ed. # American Academy of Pediatrics; 2016.
16. 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* [internet]. 2019 jun 21 [citado 2022 may 1];24(4):263-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/pch/article/24/4/263/5257707>
17. Mantilla C, Toro M, Sepúlveda ME, Insuasty M, Di Filippo D, López JÁ, et al. Molecular and clinical characterization of Colombian patients suffering from type III glycogen storage disease. *Biomedica*. 2018;38:30-42. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i0.3454>
18. Gandhi K. Approach to hypoglycemia in infants and children. *Translat Pediatr*. 2017;6(4). <https://doi.org/10.21037/tp.2017.10.05>
19. Puchalski ML, Russell TL, Karlsen KA. Neonatal hypoglycemia: is there a sweet spot? *Crit Care Nurs Clin North Am* [internet]. 2018 dic [citado 2022 may 1];30(4):467-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30447807>
20. McKinlay CJD, Alsweller 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>