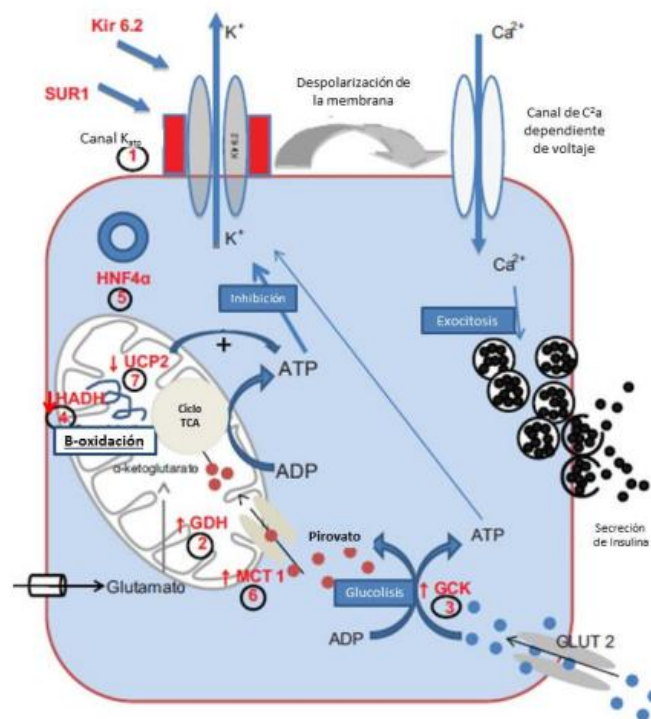


[Hipoglucemia neonatal persistente: Diagnóstico y manejo]

[Hiperinsulinismo congénito: Diagnóstico y manejo]



[Módulo ENDOCRINOLOGÍA y NEONATOLOGÍA]

Autores:

Ana Lorenzo y Pedro Muñoz

Revisado por Andrés Mingorance

Fecha de elaboración: mayo 2016.

Fecha de consenso e implementación: mayo 2016.

Fecha prevista de revisión: 3 años (o actualización previa relevante)

Nivel de aplicación: R2

La hipoglucemia es la alteración metabólica más frecuente en el periodo neonatal (incidencia entre 5-7% en recién nacidos a término, y 3,2 -14,7% en prematuros). Existe controversia a la hora de definir la hipoglucemia patológica por un simple valor numérico de glucosa en sangre, dado que depende del contexto clínico y de los factores de riesgo, como la edad gestacional, la edad posnatal o el peso al nacer.

Se considera como recomendación un umbral operativo (concentración de glucosa en sangre por debajo de la cual se debe actuar) de cifras de glucemia **< 40-45 mg/dl** en las primeras 24 horas y **<50mg/dl** pasadas las primeras 24 horas de vida.

Debemos diferenciar los siguientes tipos de hipoglucemia neonatal, ya que tienen diferentes etiologías (tabla 1) y manejos:

- **Hipoglucemia neonatal transitoria:** aquella que se autolimita a los primeros 7 días de vida, y que en general precisa aportes de glucosa menores de 12mg/kg/min. Se debe a una reserva energética limitada, excesivo consumo periférico o inmadurez del sistema hormonal.
- **Hipoglucemia persistente o recurrente:** aquella que requiere la perfusión de glucosa a más de 10mg/kg/min durante más de 7 días para mantener glucemias por encima de 50mg/dl. La causa más frecuente es el hiperinsulinismo, seguido de otras alteraciones endocrinas y errores innatos del metabolismo.

Tabla 1. Etiología de la hipoglucemia neonatal

<p>Causas de hipoglucemia neonatal transitoria (las más frecuentes)</p> <ul style="list-style-type: none">• Disminución de los depósitos y/o de la producción de glucosa: prematuridad, CIR, ayuno• Hiperinsulinismo: hijo de madre diabética, CIR, asfixia, enfermedad hemolítica autoinmune, tratamiento materno con hipoglucemiantes (propranolol, terbutalina, etc) exceso de administración de insulina exógena en neonato con hiperglucemia, retirada rápida de perfusión de glucosa a alta concentración, etc• Aumento de la utilización de glucosa: estrés perinatal, shock, asfixia, policitemia, etc
<p>Causas de hipoglucemia neonatal persistente</p> <ul style="list-style-type: none">• Hiperinsulinismo congénito (ver apartado del protocolo)• Síndrome de Beckwith-Wiedemann• Trastornos endocrinos: insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo, etc• Errores innatos del metabolismo: alteración de la gluconeogénesis y glucogenolisis, alteración de la beta-oxidación de los ácidos grasos, alteración del metabolismo de los aminoácidos

En el protocolo previo de "Screening y manejo de la hipoglucemia neonatal", ya se abarca el manejo inicial de hipoglucemias asintomáticas y sintomáticas. En este protocolo, nos vamos a centrar en aquellos casos que precisan realizar un estudio de la causa de la hipoglucemia, cómo manejar esos casos de hipoglucemias repetidas o persistentes, así como el diagnóstico y manejo del hiperinsulinismo congénito.

Diagnóstico de hipoglucemia persistente

Aunque hayamos definido hipoglucemia persistente o recurrente como aquella que requiere la perfusión de glucosa a más de 10mg/kg/min durante más de 7 días, son varias las situaciones que también nos deben llevar a investigar la causa de la hipoglucemia no solo por su duración, si no también por su gravedad:

1. Hipoglucemias repetidas o persistentes (<50-60mg/dl) a pesar de estar recibiendo perfusión de glucosa de hasta 12mg/kg/min.
2. Hipoglucemia sintomática asociada con crisis convulsiva o alteración del nivel de conciencia en un niño "sano" sin factores de riesgo para hipoglucemia.
3. Hipoglucemias que asocian otras enfermedades, malformaciones y/o antecedentes familiares significativos (formas genéticas de hipoglucemia, antecedentes familiares de síndrome de muerte súbita, muerte neonatal inexplicada o retraso psicomotor).

Se debe realizar una historia clínica completa, que junto a la exploración física y las pruebas complementarias nos puede llevar a una orientación diagnóstica:

- **Anamnesis:** historia materna (diabetes gestacional o pregestacional, fármacos en la madre (como hipoglucemiantes orales, propranolol, terbutalina, etc), antecedentes familiares, antecedentes perinatales (CIR, partos distócicos, asfixia-isquemia perinatal), edad gestacional, peso, índice ponderal, cronología de la hipoglucemia, valor de la hipoglucemia, respuesta al tratamiento, presencia de síntomas, etc.
- **Síntomas.** La mayoría de las ocasiones la hipoglucemia cursa de forma asintomática, sobre todo si es puntual y se corrige rápidamente. En los casos en los que es sintomática, es muy inespecífica: cambios en el nivel de conciencia (irritabilidad, llanto anormal, letargia, estupor, coma), hipotonía, temblor-tremulaciones, succión pobre o rechazo de la alimentación, vómitos, respiración irregular, taquipnea, apneas, bradicardia, cianosis, hipotermia, convulsiones,
- **Exploración física.** Podemos encontrarnos algunos signos clínicos que pueden orientarnos en el diagnóstico: si el neonato está pletórico puede orientarnos a una *policitemia*, las alteraciones de la línea media, labio o paladar hendido y micropene nos pueden orientar hacia un *panhipopituitarismo*; la asociación de macrosomía, onfalocelo, macroglosia, hendidura en lóbulo de la oreja y hemihipertrofia nos pueden orientar hacia un *síndrome de Beckwith-Wiedemann*; la hepatomegalia nos debe hacer pensar en trastornos metabólicos tipo *glucogenosis*, *galactosemia*, *fructosemia* u otros; los genitales ambiguos pueden orientarnos a una *hiperplasia suprarrenal congénita*; en los casos de *hiperinsulinismo* podemos encontrar rasgos faciales característicos como frente amplia, nariz grande, filtrum corto y labio superior fino; la asociación de malformaciones cardíacas, cutis laxas y boca grande nos puede orientar a síndrome de *Costello*; neonato grande para edad gestacional, junto malformaciones cardíacas y esqueléticas nos puede hacer pensar en *síndrome de Sotos*, etc.
- **Pruebas complementarias:** Se debe extraer analítica coincidiendo con el episodio de hipoglucemia y antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento:
 - 1) **Pruebas de primera línea** (a realizar de urgencia en la guardia ante una situación de hipoglucemia):
 - **Gasometría capilar y cuerpos cetónicos** (utilizar aparato "Medisense optium" disponible en sección de Escolares)

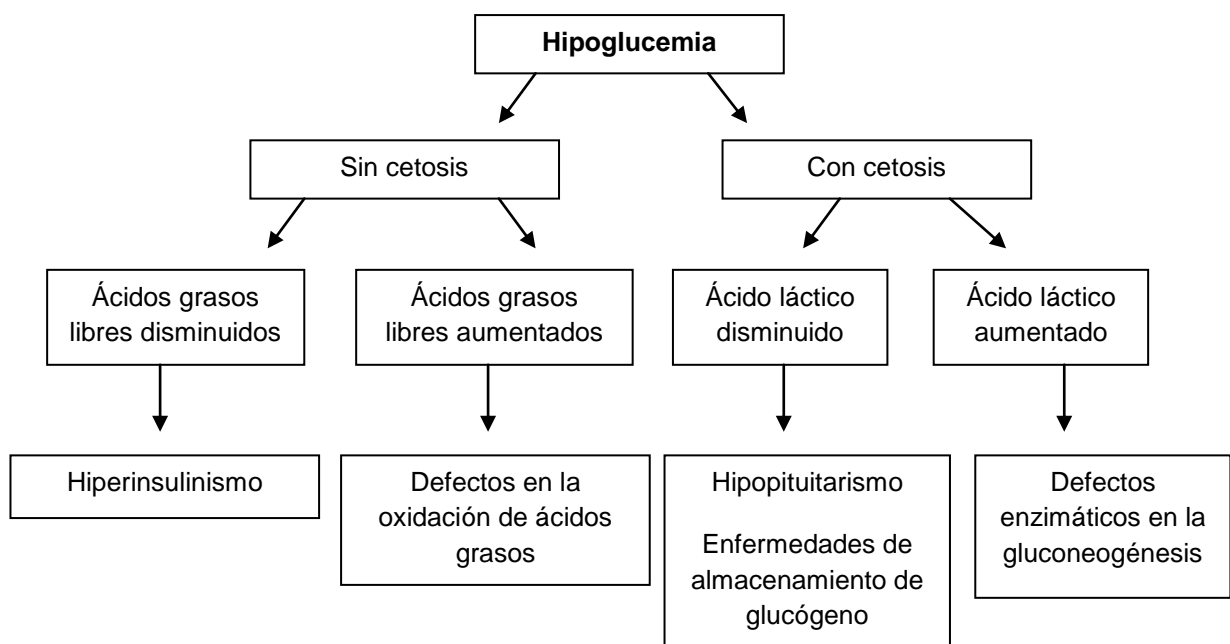
- **Determinaciones en sangre venosa/arterial:**

- Hemograma.
- Bioquímica urgente con glucosa, creatinina, iones, calcio total, osmolaridad, perfil hepático, creatincinasa (CK), ácido láctico y PCR.
- Bioquímica urgente con Amonio (EDTA en frío) (Hablad con analista de guardia)
- Volante de analítica ordinaria (hablad con analista de guardia para su conservación): tubo suero para función tiroidea, insulina, péptido C, cortisol, hormona de crecimiento (GH), adrenocorticotropina (ACTH: Código 2526) + EDTA en frío para glucagón (código 2684).

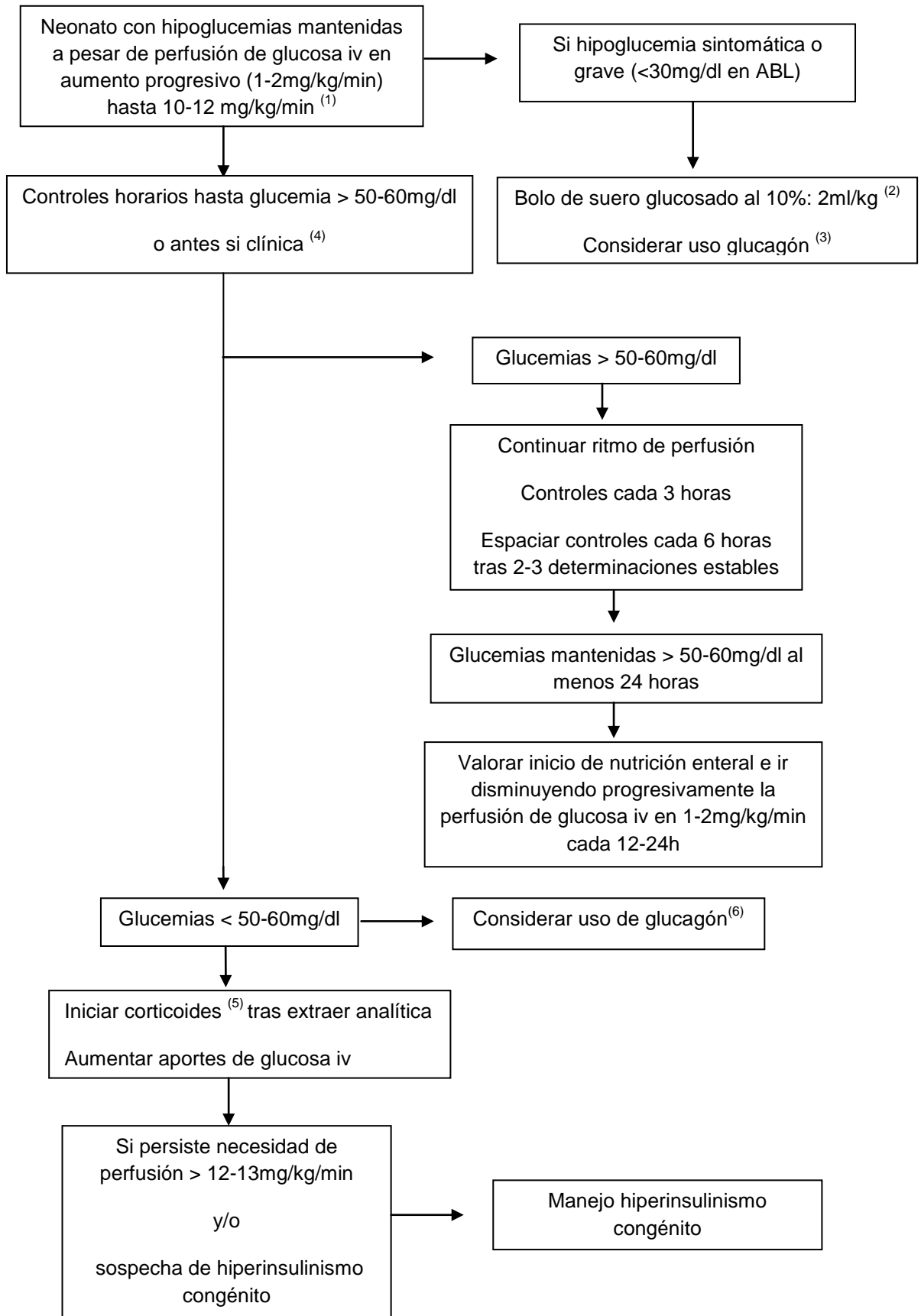
- **Determinaciones en orina:** cuerpos cetónicos.

2) **Pruebas de segunda línea:**

- **Determinaciones en sangre venosa/arterial:** acetoacetato (Código 2050) y betahidroxibutirato (Código 2051), aminoácidos (Código 2070), ácidos grasos libres, carnitina libre (Código 2053) y acilcarnitina (Código 2052)
- **Determinaciones en orina 24 horas:** cuerpos reductores (Código 2167), ácidos orgánicos (Código 2174) y aminoácidos (Código 2220)
- **Ecografía abdominal.** Descartar masas pancreáticas u otras alteraciones.
- **Ecografía cardiaca.** Descartar miocardiopatía hipertrófica asociada a hiperinsulinismo.
- **Estudio genético de hiperinsulinismo congénito** (en caso de sospecha y cumplir criterios, tabla 2)



Manejo de hipoglucemia persistente



- (1) Se debe valorar desde el inicio el problema de vías, y anticiparnos canalizando la vena umbilical si precisa aportes de glucosa en aumento o hay problemas en el acceso a las mismas. Si requiere volúmenes intravenosos >120 ml/Kg/día, sobre todo en los primeros días de vida, se recomienda suspender administración de alimentación oral y administrar todos los aportes por vía parenteral, ya que en casos graves de hipoglucemia por hiperinsulinismo, la alimentación oral puede ser un estímulo para la secreción pancreática de insulina que perpetúe la hipoglucemia.
Recordar que si se precisa concentrar el gotero para aumentar los aportes de glucosa y no sobrepasar los aportes de líquidos totales, se debe tener en cuenta que goteros concentrados por encima del 12-12,5% (máximo de 20%), precisarán de un acceso venoso central (vena umbilical en los primeros días y posteriormente catéter epicutáneo). Intentar no sobrepasar 20mg/kg/min

- (2) En caso de hipoglucemia sintomática o glucemia < 30 mg/dl, administrar bolo intravenoso de **suero glucosado al 10 %**, **dosis 200mg/kg (2ml/kg)** a un ritmo mayor o igual a 1ml/min. En la medida de lo posible, se deben evitar bolos de glucosa repetidos que podrían favorecer la liberación de insulina y la persistencia de la hipoglucemia.
Tras el bolo, continuar con perfusión de glucosa, aumentando los aportes en 1-2mg/kg/min de forma progresiva.

- (3) **Glucagón (susp. 1mg/ml)**: moviliza la glucosa almacenada, incrementando la tasa de glucogenolisis y gluconeogénesis. Se puede utilizar como **medida de urgencia**, por vía intramuscular o subcutánea hasta conseguir una vía intravenosa. La dosis más recomendada es **0,2mg/kg/dosis (máximo 1mg)**. Sólo es útil si existen depósitos adecuados de glucógeno, por lo que no se debe administrar en prematuros ni PEG.

- (4) Según las últimas recomendaciones de la Sociedad Americana Pediátrica de Endocrinología, en recién nacidos de alto riesgo de hipoglucemia recurrente, el objetivo del tratamiento es mantener glucemias por encima de **50mg/dl** en las primeras 48 horas de vida y por encima de **60mg/dl** para los mayores de 48 horas de vida. Los controles de glucemia serán horarios hasta cifras al menos superiores a 50mg/dl; posteriormente espaciar cada 3 horas. Se mantendrán controles cada 3 horas mientras se está haciendo descenso gradual de la perfusión de glucosa (1-2 mg/kg/min cada 12-24 horas). Después de 2-3 determinaciones estables sin haber hecho modificaciones del ritmo de perfusión de glucosa, espaciar controles cada 6 horas. En caso de nutrición enteral, las determinaciones serán preprandiales.
Las determinaciones serán de glucosa ABL hasta que tengamos 2-3 cifras al menos superiores a 50mg/dl. Posteriormente, podemos continuar controles mediante glucometría (dextros). Si en cualquier determinación encontramos cifras de glucosa < 60 mg/dl, se debe confirmar con glucosa ABL.

- (5) **Hidrocortisona**: Actúa estimulando la gluconeogénesis y reduciendo la utilización periférica de glucosa. Dosis de **5mg/kg/día** (en dos dosis) por vía oral o intravenosa. Se debe considerar su uso ante hipoglucemia persistente < 50 -60mg/dl a pesar de perfusión de glucosa a 12mg/kg/min, **o antes si se sospecha insuficiencia suprarrenal** (hipotensión, micropene, alteraciones de la línea media). Se debe extraer previamente estudio hormonal, y su uso se recomienda actualmente que sea transitorio y se vaya retirando el corticoide una vez obtenidas glucemias >60 mg/dl durante 24 horas. Para su retirada, si su uso se ha prolongado más de 4-5 días, se irá reduciendo la dosis paulatinamente (25% de la dosis al día) hasta su suspensión. Posteriormente, se irá disminuyendo la perfusión de glucosa en 1-2mg/kg/min cada 12-24 horas.

Si persiste la necesidad de glucosa en perfusión > 12-13mg/kg/min, con corticoide o sin él, se pasará a tratamiento de hiperinsulinismo, y se retirará el corticoide.

- (6) Considerar uso de **glucagón** en la hipoglucemia persistente a pesar de la perfusión de glucosa y tratamiento con corticoides. Dosis recomendada 0,2mg/kg por vía intravenosa lenta (1 minuto) para casos de hipoglucemias sintomáticas o perfusión intravenosa continua a dosis de 10-20 mcg/kg/hora para estabilización del control de glucosa asociado a fármacos inhibidores de insulina como el octeotride. Cuidado con su uso excesivo ya que actúa como inductor de la secreción de insulina.

- **Criterios de alta y seguimiento**

Se considerará que el paciente se puede dar de alta una vez presente adecuados niveles de glucemia (> 60mg/dl) durante al menos 24-48 horas sin aportes intravenosos de glucosa y con adecuada tolerancia de la nutrición enteral. Todo paciente que ha sufrido hipoglucemia sintomática con síntomas neurológicos no atribuibles a otra causa, se debe considerar de alto riesgo neurológico y se les debe hacer seguimiento estricto del desarrollo psicomotor y neurosensorial, con realización de potenciales auditivos y visuales a los tres meses de vida, y valorar la realización de RMN cerebral.

- **Pronóstico**

Los episodios de hipoglucemias repetidos o prolongados en estos recién nacidos de riesgo pueden causar secuelas neurológicas (**encefalopatía hipoglucémica**) como retraso psicomotor, déficit cognitivo y epilepsia. Mediante resonancia magnética se ha demostrado que la hipoglucemia sintomática puede producir daño cerebral parecido a la encefalopatía hipóxico-isquémica pero con algunas diferencias. En la encefalopatía hipoglucémica suele producirse una necrosis más selectiva neuronal, con mayor afectación de sustancia blanca en lóbulo occipital, hipocampo, ganglios de la base y tálamo. La corteza cerebral, troncoencéfalo y cerebelo parecen más resistentes a la hipoglucemia que a la isquemia.

En recién nacidos a término y prematuros sanos no existe evidencia del nivel de glucosa sanguínea ni de la duración de la hipoglucemia asociados con alteraciones del neurodesarrollo y otras morbilidades. En el recién nacido prematuro existe controversia, ya que hay estudios que si que relacionan secuelas en el neurodesarrollo con episodios prolongados o repetidos de hipoglucemia neonatal, y otras revisiones recientes no hallaron datos concluyentes. En cualquier caso, se sugiere que la hipoglucemia sintomática sea manejada de modo enérgico, dado los potenciales efectos adversos significativos.

Hiperinsulinismo congénito

El hiperinsulinismo congénito engloba a un grupo de entidades clínicas, genéticas y morfológicamente heterogéneas, que presentan en común una hipoglucemia persistente hipocetósica asociada a valores inapropiadamente elevados de insulina para dichos estados de hipoglucemia. Es la causa más común de hipoglucemia persistente y recurrente en el neonato y en el primer año de vida.

Hay dos tipos de hiperinsulinismo congénito:

- **Hiperinsulinismo congénito transitorio “prolongado”:** Se suele resolver a las 3-4 semanas de vida, y parece estar causado por factores no genéticos (PEG, estrés perinatal). La excepción es una mutación inactivante del gen HNF4A, que suele estar relacionada con neonatos grandes para la edad gestacional, y que pueden desarrollar en el futuro diabetes tipo MODY 1.

La relación de hiperinsulinismo con macrosomas, PEG, asfixia perinatal, hijos de madre con diabetes, ha sido más ampliamente descrita. Mención especial es la descripción de 7 casos publicados en 2004 de prematuros de peso adecuado a la edad gestacional y algunos macrosomas (ninguno PEG), con formas de hiperinsulinismo muy agresivas, de difícil control con tratamiento médico, y que suelen precisar pancreatoclectomía. Aunque la asociación de hiperinsulinismo con prematuridad es rara, se debe pensar en este diagnóstico en todo prematuro con hipoglucemia persistente y recurrente.

- **Hiperinsulinismo congénito persistente.** Se conocen diferentes alteraciones genéticas causantes de un hiperinsulinismo congénito, y dependiendo de donde acontezcan, línea germinal o somática, la afectación pancreática será difusa o focal respectivamente. Las principales causas genéticas conocidas son las siguientes:
 - **Canalopatías: Mutaciones en los genes *ABCC8* y *KCNJ11*,** que codifican para las dos subunidades del canal de potasio dependiente de ATP (SUR1 y KIR6.2), presente en las membranas betapancreáticas. Son las mutaciones más frecuentes, y suelen ser recesivas, dando lugar a formas clásicas neonatales de hiperinsulinismo, de inicio precoz y con escasa respuesta a diazóxido. Se han detectado también formas dominantes, que causan un fenotipo menos grave y con mejor control.
 - **Mutación en el gen que codifica la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH).** Es la segunda mutación más frecuente. Suelen ser formas menos graves, que responden bien al diazóxido, y cuya característica distintiva es la elevación variable del amonio en plasma y una respuesta secretora insulínica aguda a la leucina (Síndrome hiperinsulinismo-hiperamoniemia). Suelen presentar hipoglucemias tanto con el ayuno como tras ingesta de proteínas. Se ha descrito asociación con epilepsia, tanto por los episodios repetidos de hipoglucemia, como por la hiperamoniemia crónica y el descenso del neurotransmisor GABA.
 - **Mutación del gen que codifica la enzima glucocinasa (GCK).** Se ha asociado a formas dominantes de inicio más tardío, con una clínica menos grave y que responden a diazóxido.
 - **Otras mutaciones enzimáticas**

Se han descrito también asociaciones entre hiperinsulinismo congénito y algunos síndromes como el síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Sotos, síndrome de Costello, mosaicismos del síndrome de Turner.

Tabla 2. Criterios diagnósticos del hiperinsulinismo congénito

- Glucemia en ayunas o postprandial <40mg/dl, con insulina plasmática detectable (>1-3 microU/mL= mU/L) en el contexto de dicha hipoglucemia. Índice insulina/glucosa igual o superior a 0,3. Péptido C presente en hipoglucemia.
- Requerimientos elevados de glucosa >10-12mg/kg/min para mantener glucemias por encima del rango de seguridad > 60mg/dl.
- Respuesta positiva a la administración de glucagón (0,1-0,2mg/kg) en el momento de la hipoglucemia (elevación de glucosa > 30mg/dl).
- Ácidos grasos libres (<1,5mmol/L) y cuerpos cetónicos bajos (betahidroxibutirato menor de 2 mmol/L) en el momento de la hipoglucemia (por supresión de cetogénesis por la insulina).
- Ausencia de cetonuria.
- Cortisol y GH normales o altos
- Amonio en suero puede estar ligeramente elevado (mutación glutamato deshidrogenasa)

Manejo de hiperinsulinismo congénito

El objetivo primordial es mantener la normoglucemia para evitar el daño neurológico. Los episodios de hipoglucemias repetidos o prolongados en estos recién nacidos de riesgo pueden causar secuelas neurológicas como retraso psicomotor, déficit cognitivo y epilepsia.

El objetivo del tratamiento en neonatos con sospecha de trastorno de hipoglucemia congénita según las últimas recomendaciones de la Sociedad Americana Pediátrica de Endocrinología, es mantener cifras de glucemia por encima de 70mg/dl.

El manejo debe ser en conjunto con Endocrinología Pediátrica. Las claves del manejo son las siguientes:

- En casos de hipoglucemias sintomáticas, ver protocolo previo del manejo de hiperinsulinismo persistente.
- Controles estrechos de glucemia capilar horarios hasta conseguir cifras de glucemia >60-70mg/dl.
- Si glucemias > 60-70mg/dl, ir disminuyendo perfusión de glucosa iv progresivamente (1-2mg/kg/min cada 12-24 horas) e iniciar nutrición enteral. De inicio, intentar nutrición intermitente por succión con leches de alto contenido en dextrinomaltosa (por ejemplo, Alprem clinic), evitando ayunos prolongado de más de 2-3 horas (deber ser los primeros en comer en el box). Si es preciso para mantener cifras de de glucemia > 60-70mg/dl, valorar nutrición enteral continua por sonda orogástrica, y en casos necesarios, suplementos con dextrinomaltosa.

- **Diazóxido:** tratamiento de elección. Es un agonista de los canales de potasio dependientes de ATP, e inhibe de modo reversible la secreción de insulina, con una respuesta óptima en 48 horas. La dosis es de **5-15mg/kg/día dividido en 3 dosis**, administrado una hora antes o después de las tomas. Se recomienda empezar por dosis medio-altas (8-10mg/kg/día), y según respuesta a las 48 horas, valorar ajuste de dosis. Puede ser necesario asociar diuréticos como hidroclorotiazida (susp. 50mg/5ml) (1-2mg/kg/dosis cada 12 horas) en caso de edemas por retención hídrica o dosis de diazóxido de 15mg/kg/día. Si tras 48 horas de tratamiento no se ha obtenido respuesta a dosis de 15mg/kg/día (máximo 20mg/kg/día), pasamos a la segunda línea de tratamiento (octeotride).
- **Octeotride.** Análogo de la somatostatina que inhibe la secreción de insulina. La dosis es de 5-20 mcg/kg/día administrado cada 6 horas por vía subcutánea (dosis máxima 40mcg/kg/día). Si no se consigue normalizar glucemia con la administración intermitente, se puede administrar octeotride en perfusión continua (dosis 0,2-0,8mcg/kg/h). Tiene una vida media de una hora y media. Sus principales efectos secundarios son distensión abdominal, vómitos, diarrea, esteatorrea, colelitiasis, y efectos graves como enterocolitis necrotizante.
- **Otros fármacos:** **Nifedipino** oral (0,25-0,5mg/kg/día en 3 dosis), **glucagón** en perfusión continua a dosis de 10-20 mcg/kg/día
- Si fracaso de las medidas anteriores para controlar niveles de glucemia, valorar traslado a Hospital La Fe para valoración de tratamiento quirúrgico (pancreatectomía). Previo a cirugía, para poder diferenciar hiperinsulinismo focal de difuso, se realiza una tomografía por emisión de positrones (PET) del páncreas con 18F-fluoro-L-Dopa. Si presentan una forma focal, se podría plantear pancreatectomía parcial y preservar el tejido pancreático sano. Las formas difusas suelen requerir una pancreatectomía de al menos un 95% de inicio para controlar la enfermedad.

Bibliografía

1. Galve Pradel Z, Rite Gracia S. Alteraciones de la glucosa. En: Moro M, Vento M. De guardia en Neonatología. 3ª ed. Madrid: Panamericana; 2016. p 175-182
2. Muñoz A, Torres T, Morcillo F. Hipoglucemia neonatal. En: Servicio de Neonatología del Hospital Universitari I Politècnic La Fe. 2013. p 259-267
3. Gussinye M, Toran N, Carrascosa A. Hipoglucemia. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelie R, Rodriguez Hierro F. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Madrid: Edimsa; 1995. p 927-37
4. Sunehag A, Haymond M. Treatment and complications of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. In: UpToDate, Wolfsdorf JI (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2015.
5. Sunehag A, Haymond M. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. In: UpToDate, Wolfsdorf JI (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2015.
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
7. Adamkin DH, Polin R. Neonatal hypoglycemia: is 60 the new 40? The questions remain the same. *Journal of Perinatology.* 2016; 36: 10-12
8. Fernandez Lorenzo JR, Fernandez Marmiesse A, Barreiro Conde J, Couce Pico M. Perspectivas actuales en el tratamiento del hiperinsulinismo congénito. *Acta Pediatr Esp.* 2009; 67 (3):103-111
9. Vora S, Chandran S, Rajaduraland VS, Hussain K. Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infancy: Current Concepts in Diagnosis and Management. *Indian Pediatrics.* 2015; 52: 1051-59
10. Tohru Yorifuji MD. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014; 19: 57-68
11. Sweet CB, Pharm D, Grayson S, Polak M. Management Strategies for Neonatal Hypoglycemia. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013; 18 (3): 199-206
12. Chahin S, Guzmán Gómez GE, Dussan I, Hoyos-Martinez A. Hiperinsulinismo Congénito: Nuestra casuística y revisión de la literatura. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014; 5 (2): 29-36
13. Guerrero-Fernandez J, Gonzalez Casado I, Espinoza Colindres L, Gracia Bouthelie R. Hiperinsulinismo congénito. Revisión de 22 casos. *An Pediatr.* 2006; 65 (1): 22-31
14. Boardman JP, Wusthoff CJ, Cowan FM. Hypoglycemia and neonatal brain injury. *Arch Dis Child Educ Pract.* 2013; 98:2-6
15. Pezzati M, Barni S, Chiti G, Danesi G, Rubaltelli FF. Prolonged hyperinsulinemic hypoglycemia in a small for date preterm. *Minerva Pediatrica.* 2002; 55 (1): 79-82
16. Brushan Arya V, Flanagan SE, Kumaran A, Shield JP, Ellard S, Hussain K, Kapoor RR. Clinical and molecular characterization of hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infants born small-for-gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2013; 98: 356-358
17. Hussain K, Aynsley-Green A. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2004; 89:65-67
18. Correa-Gianella ML, Soares Freire D, Cavaleiro AM, Zanella Fortes MA, Rodriguez Giorgi R, Albergaria Pereira MA. Hyperinsulinism/hyperammonemia (HI/HA) syndrome due to a mutation in the glutamate dehydrogenase gene. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2012; 56: 485-89
19. Pan S, Zhang M, Li Y. Experience os Octeotide Therapy for Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Neonates Born Small for Gestational Age: a case series. *Horm Res Paediatr.* 2015; 84: 383-387
20. Jain V, Cheng M, Menon RK. Disorders of Carbohydrates Metabolism. En: Gleason CA, Devaskar SU. *Avery's diseases of the newborn.* 9ª ed. Philadelphia: Elsevier.p. 1320-1326
21. Jain A, Aggarwal R, Jeeva Sankar M, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Hypoglycemia in the newborn. *Indian J Pediatr.* 2010; 77:1137-1142
22. Alkalay AL, Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Simmons CF. Neurologics aspects of Neonatal Hypoglycemia. *IMAJ.* 2005; 7: 188-191
23. *Neonatology: Gomella.* 7ª edic. Lange 2013
24. *Robertson's Textbook of Neonatology* 2013.
25. *Manual de Neonatología* by John P Cloherty , Eric C Eichenwald and Ann R Stark 2013