



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

HIPOGLUCEMIA HIPERINSULINEMICA PERSISTENT
DE LA INFANCIA. SERIE DE CASOS EN 10 AÑOS
EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA
ESPECIALIDAD EN:
PEDIATRIA MÉDICA
PRESENTA
DR. OSCAR LORENZO GARCÍA SÁNCHEZ



ASESORES
DRA. NINEL COYOTE ESTRADA
DRA. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO



MEXICO, D.F. MARZO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DIRECTORES DE TESIS.

Dra. Ninel Coyote Estrada.
Jefe del Departamento de Endocrinología.
Hospital Infantil de México Federico Gómez.

M. en C. Patricia Guadalupe Medina Bravo
Investigador en Ciencias Médicas A
Departamento de Investigación en Salud Comunitaria
Hospital Infantil de México Federico Gómez.

AGRADECIMIENTOS.

A Dios, por permitirme existir.

A Lili y Pame, por ser parte de todo esto y estar conmigo soportando soledad y ausencia.

A Renzo, por motivarme a realizar esta especialidad y esta tesis, por enseñarme a vivir y luchar.

A Sylvia y Lorenzo, a mis hermanos, por su apoyo incondicional y estar ahí.

A la Dra. Ninel Coyote, por formarme desde el pregrado y ahora por ser parte de mi especialidad.

A todos mis maestros y compañeros que han contribuido a mi formación.

A todos los niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

ÍNDICE

	Página
Marco Teórico	5
Justificación	23
Pregunta de Investigación	24
Objetivos	24
Material y Métodos	25
Análisis Estadístico	25
Resultados	29
Discusión	30
Conclusiones	34
Referencias Bibliográficas	36
Anexos	39

MARCO TEÓRICO

La hipoglucemia se define como una disminución en la concentración sérica de glucosa por debajo de 60mg/dL, aunque esto depende del grupo etáreo, ya que en el recién nacido se define hipoglucemia cuando los niveles séricos de glucosa son menores de 50mg/dL y debe ser tratada de forma inmediata y enérgica (1, 2). Existen otros autores (3) que definen hipoglucemia en el recién nacido con cifras de 45mg/dL, ya que se ha observado que con valores inferiores a este punto de corte, se presentan los síntomas clásicos de hipoglucemia, como la reacción adrenérgica y neuroglucopenia (2).

La incidencia de la hipoglucemia neonatal se estima en 1-5 por cada 1000 nacidos vivos, pero se sabe que es más elevada en pacientes de alto riesgo como son: los hijos de madre diabética (8%), pacientes con antecedentes de asfixia perinatal y pequeños para la edad gestacional (15%). Se estima que en pacientes de alto riesgo, se presenta hipoglucemia hasta en un 30%. (1, 2)

METABOLISMO DE LA GLUCOSA.

La glucosa se deriva de 3 fuentes principales: de la absorción intestinal que sigue a la digestión posterior a la alimentación, de la glucogenólisis (que es la ruptura de glucógeno que se encuentra principalmente en hígado y músculo esquelético) y de la gluconeogénesis (que es la formación de glucosa a partir de precursores como lactato, aminoácidos y glicerol). El hígado es la mayor fuente en la producción de glucosa endógena a través de la glucogenólisis y la gluconeogénesis.

HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA EN EL FETO Y EL RECIÉN NACIDO

En el recién nacido la homeostasis de la glucosa inicia desde que el feto se encuentra in útero. En condiciones normales el feto recibe todo el aporte de glucosa a través de la placenta, que es aproximadamente un 70 % del valor de la glucosa materna. Al final del primer trimestre de gestación, el feto tiene todas las enzimas necesarias para llevar a cabo la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Los requerimientos tanto del feto como del recién nacido van de 5-7mg/ Kg/ min de glucosa, de los cuales se utiliza hasta el 70% para realizar síntesis de glucógeno. La secreción de insulina en respuesta a la hiperglucemia fetal incrementa la utilización de glucosa para las funciones oxidativas y se ha observado que esto ocasiona disminución en el consumo de oxígeno. En el humano, el acumulo de los depósitos de glucógeno a nivel hepático es lento en el primer y segundo trimestres del embarazo, pero se acelera de forma importante al término de la gestación. Asimismo se sabe que la relación insulina-glucagón es elevada, lo que produce supresión de la lipólisis y por lo tanto un aumento en los depósitos energéticos de grasa, con la finalidad de preparar al feto para la transición de la vida fetal a la vida extrauterina.

En el recién nacido existe un cambio drástico en la homeostasis de la glucosa, debido a que deja de recibir el aporte materno; por lo tanto uno de los cambios que presenta el recién nacido es una rápida elevación de las catecolaminas, lo cual estimula la secreción de glucagón y la liberación de glucógeno fosforilasa, que estimula la glucogenólisis e inhibe la síntesis de glucógeno. Todo lo anterior le proporciona al recién nacido de término, la glucosa que requiere durante las primeras 10 horas de vida, sin embargo el neonato esta provisto de otros sistemas de adaptación y regulación de la glucosa que favorecen el inicio

de la gluconeogénesis a las 6 horas de vida. Si alguno de estos mecanismos protectores y homeostáticos falla, la consecuencia será la presencia de hipoglucemia, con todos los riesgos que esto conlleva. (4, 5)

HORMONAS GLUCORREGULADORAS

Una vez que el recién nacido pasa esta etapa de transición, inician su función las hormonas glucorreguladoras, que incluyen a la insulina, el glucagón, la adrenalina, la hormona del crecimiento y el cortisol.

La insulina es la hormona dominante en la disminución de glucosa, ya que suprime la producción endógena de glucosa y estimula la utilización de la misma por los tejidos insulino-sensibles. La insulina es secretada por las células β de los islotes pancreáticos dentro de la circulación portal hepática y actúa en hígado y tejidos periféricos. Al disminuir la secreción de insulina disminuye el almacenamiento de glucosa y aumenta su concentración plasmática, ya que disminuye su utilización por los tejidos periféricos.

Posterior a la alimentación se presenta un estado de hiperinsulinemia fisiológica. La secreción de insulina es regulada por muchos factores, siendo el más importante la concentración de glucosa plasmática, ya que un decremento en la misma da como resultado un efecto inhibitor en la secreción de insulina. Las hormonas contrarreguladoras de la acción de la insulina son el glucagón, adrenalina, hormona del crecimiento y cortisol. (6)

Cuando disminuyen las concentraciones de glucosa plasmática inmediatamente comienza la secreción de glucagón en las células α del páncreas y entra a la circulación portal, iniciando la glucogenólisis e incrementando la producción hepática de glucosa en minutos. La

hiperglucagonemia genera una elevación de la glucosa plasmática que dura aproximadamente 90 minutos, esto se debe a la elevación en las concentraciones séricas de insulina en respuesta al aumento de la glucosa plasmática. (6)

La adrenalina que se produce en las células cromáfines de la médula adrenal, tiene un efecto hiperglucemiante más complejo. La adrenalina actúa en repuesta a la depleción de los niveles de glucosa plasmática estimulando la producción hepática y renal de glucosa y disminuyendo su utilización a nivel periférico, aumenta la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática, moviliza también los precursores gluconeogénicos y actúa en minutos provocando un aumento transitorio en la producción de glucosa. Los efectos adrenérgicos limitan la secreción de insulina, ocasionando un estado hiperglucémico indirecto y persistente. Las elevaciones prolongadas de hormona de crecimiento y de cortisol limitan la utilización de la glucosa y estimulan la producción de la misma (6).

HIPOGLUCEMIA HIPERINSULINEMICA PERSISTENTE DE LA INFANCIA

El hiperinsulinismo es la primera causa de hipoglucemia que se presenta en la primera infancia. La gran mayoría de estos pacientes presentan hiperinsulinismo transitorio, como es el caso del hijo de madre diabética, neonatos con asfixia al nacimiento o estrés perinatal, sepsis, eritroblastosis fetal y algunos pacientes que fueron expuestos in útero a agentes tocolíticos (5).

Dichos pacientes que son principalmente del sexo masculino, presentan hipoglucemia hiperinsulinémica, la cual persiste por semanas o meses y se ha observado que responden bien al tratamiento con diazóxido (7).

Otro grupo más reducido, presenta hiperinsulinismo persistente que persiste más allá de la etapa de lactante (2).

Se conoce actualmente que la incidencia de la HHPI (hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia) es de aproximadamente 1 en 50,000 nacidos vivos (2). Sin embargo, algunos autores reportan una incidencia de 1 en 40,000 (7). La alta incidencia observada en ciertos grupos de judíos Ashkenazi, en los cuales se presenta 1 caso por cada 2500 recién nacidos, se debe al alto índice de consanguinidad que existe en ellos.

En otras series se reporta una incidencia de 1:3000 en comunidades árabes, principalmente Beduinos, por esta misma razón (8).

En Brasil se reportó un caso en gemelos monocigotos hijos de una pareja de primos en primer grado, en el que ambos gemelos presentaron HHPI (9)

La HHPI se presenta de forma mas frecuente en el sexo masculino, la forma difusa tiene una relación de 1.2:1 hombre: mujer y la forma focal una relación 1.8:1 (2).

La edad de presentación es variable, desde el nacimiento hasta los 18 meses de edad. La evolución clínica y el pronóstico dependen del momento del diagnóstico y la respuesta al tratamiento de las hipoglucemias. Existen casos en los que las hipoglucemias se presentan en edades posteriores, principalmente el tipo asociado a la alteración en la enzima lactato deshidrogenasa(7), la cual se acompaña de hiperamonemia y que generalmente responde de forma adecuada al tratamiento médico.

La complicación mas importante de los pacientes con HHPI es a nivel neurológico por lo periodos prolongados de hipoglucemia. El estado neurológico de estos pacientes puede ser desde normal, hasta la presencia de

retraso en el desarrollo psicomotor leve (alteraciones en el sistema motor fino, en el lenguaje y déficit de atención) hasta retraso mental severo o epilepsia secundaria. Algunas series han descrito la asociación de HHPI con el síndrome de West (10), y otros autores han descrito la asociación entre muerte súbita e HHPI, ya que en el análisis histopatológico postmortem se han encontrado datos compatibles con hiperplasia de las células pancreáticas, aunque esto no es del todo concluyente, ya que se ha establecido que existen pacientes que presentan cambios histológicos pancreáticos compatibles con nesidioblastosis sin haber presentado hipoglucemia sintomática (5).

Etiología

Con base en varios estudios que fueron realizados a partir de la década de los 90's, se han descrito 6 diferentes entidades cuya manifestación final es la hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia, dentro de las cuales se encuentran:

Hiperinsulinismo autosómico recesivo por alteración del canal K⁺ ATP.

El canal de K⁺ ATP se encuentra en los genes SUR1 y Kir 6.2 y ambos se encuentran en el brazo corto del cromosoma 11 (11p15.1). Ambos genes pueden funcionar de forma independiente, pero comparten 4 subunidades proteicas para que funcione el canal K⁺ ATP.

Cuando existe un estímulo glucémico, se cierran los canales de potasio por medio de transporte activo (ATP-ADP), ocasionando que penetre Ca⁺ al interior de la célula y se produzca liberación de insulina. Cuando existe un trastorno a este nivel, no se logra controlar el cierre de los canales de Ca⁺ lo que produce liberación sostenida de insulina. Esta alteración explica la razón porque la cual los pacientes con este tipo de mutación no se controlan con

diazóxido y en algunas ocasiones logran hacerlo con octreótide ya que el mecanismo de acción de este último es en una vía metabólica diferente.

El cuadro clínico que presentan estos pacientes es hipoglucemia a los pocos días de nacido y requieren un aporte elevado de glucosa en infusión. La mayoría de estos pacientes requiere pancreatectomía parcial (95%), para prevenir el deterioro neurológico por hipoglucemias de repetición, con el riesgo de presentar diabetes mellitus secundaria (11).

Pérdida de heterocigocidad por defecto paterno en los canales de K⁺ ATP.

Esta forma de hiperinsulinismo fue descrita por primera vez a principios de este siglo (12). Los pacientes con pérdida de heterocigocidad por defecto paterno en los canales de K⁺ ATP, tienen pérdida de un cromosoma paterno en el 11p15.1 lo que ocasiona una alteración difusa.

El cuadro clínico que presentan estos pacientes es idéntico al de los pacientes con hiperinsulinismo autosómico recesivo, pero tienen una lesión focal a nivel pancreático. La importancia de realizar esta clasificación radica en que estos pacientes se curan con la resección de la lesión focal pancreática (12).

Hiperinsulinismo por glucocinasa.

Esta entidad es producto de una mutación activa de la glucocinasa, lo que provoca una hipersensibilidad de las células β del páncreas al estímulo provocado por la glucosa. A concentraciones mínimas de glucosa, se libera de manera importante insulina, lo que ocasiona hipoglucemias.

La presentación clínica de estos pacientes se inicia al finalizar el primer año de vida con hipoglucemias de moderada intensidad. Este tipo de hiperinsulinismo se controla de forma adecuada con diazóxido (12). No se reporta en que gen se encuentra el defecto específico.

Hiperinsulinismo por lactato deshidrogenasa.

Esta alteración se produce debido a una alteración en la enzima lactato deshidrogenasa que cataliza la desaminación de glutamato a α -cetoglutarato, Este tipo de hiperinsulinismo se acompaña de hiperamonemia. Se propone que es la segunda causa mas frecuente de hiperinsulinismo y se presenta usualmente en la infancia tardía (13). No se ha determinado la alteración genética específica de esta entidad patológica. Estos pacientes rara vez requieren tratamiento quirúrgico ya que responden de forma favorable al diazóxido.

Mutación en la cadena corta de 3-hidroxiacil-coenzima-A deshidrogenasa

En 2004 Ander y cols., describieron una quinta alteración enzimática debida a una mutación en el gen 19p13.2, que codifica la cadena corta de la 3-hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa, una enzima que participa en la oxidación de los ácidos grasos. Esta mutación fue descrita en dos hermanos que presentaron HHPI y que respondieron de forma favorable al diazóxido (14)

Adenoma pancreático

Existen otras causas identificadas de HHPI tales como el adenoma pancreático, el cual tiene como característica una secreción exagerada de insulina por parte del mismo lo que ocasiona hipoglucemia con sus subsecuentes alteraciones. El tratamiento de elección en estos pacientes es la extirpación quirúrgica del adenoma, una vez que este se ha identificado.

Además existen cuadros en los que el hiperinsulinismo es debido a un aporte exógeno de insulina, como puede suceder en pacientes diabéticos o en el síndrome de Munchausen en el cual se llega a aplicar insulina exógena para crear un síntoma (hipoglucemia) y requerir atención médica (15)

Aún con estos avances en la genética del hiperinsulinismo y la mejor comprensión que se tiene sobre el tratamiento de esta entidad aun existen muchos pacientes, aproximadamente el 50% de los que presentan HHPI, en los que no se ha encontrado una alteración genética.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas se deben principalmente a hipoglucemia recurrente y pueden presentarse desde las primeras horas de vida. El cuadro clínico se caracteriza por:

- Crisis convulsivas de tipo tónico o focalizadas solo como chupeteo o clonus de alguna extremidad.
- Hambre.
- Taquicardia.
- Diaforesis.
- Rechazo a la vía oral.

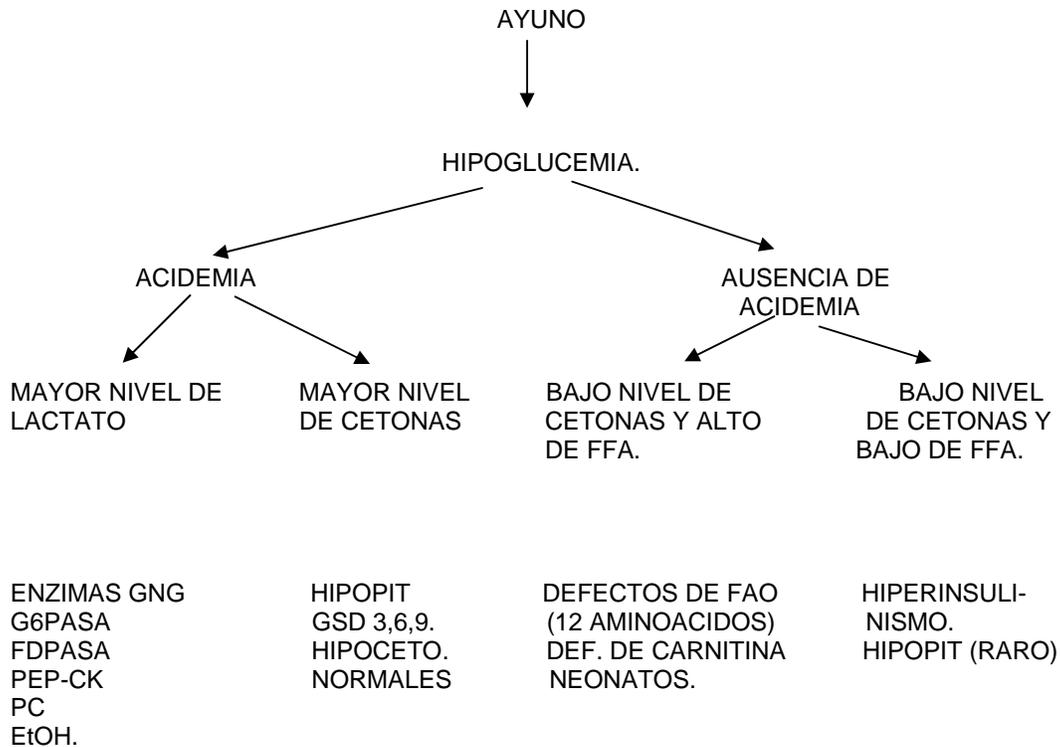
- Somnolencia.
- Letargia.
- Apnea.
- Cianosis

En niños mayores se presentan diaforesis, confusión, irritabilidad, cambios del estado de ánimo e indiferencia al medio.

El examen físico es normal, lo cual descarta otro tipo de trastornos metabólicos que se manifiestan con hipoglucemia, ya que estos últimos generalmente presentan hepatomegalia (glucogenosis, mucopolisacaridosis) o acidemias orgánicas las cuales se asocian a otras manifestaciones clínicas (7).

DIAGNÓSTICO

Se basa principalmente en las características clínicas y el análisis de la muestra tomada en hipoglucemia (<50mg/dL), llamada muestra crítica debido a que se toma en el momento crucial de la sintomatología y a que logra determinar en el momento, los cambios bioquímicos que están ocurriendo en el paciente. Stanley en 1996 (2), propone un algoritmo para realizar el diagnóstico en estos pacientes:



GNG: disminución de la gluconeogénesis, FAO: disminución en la oxidación de los ácidos grasos, G6PASA: deficiencia de la glucosa 6 fosfatasa, FdPasa: deficiencia de fructosa 1.6 difosfatasa, PEP-CK: deficiencia de fosfoenolpiruvato difosfatasa, PC: deficiencia de piruvato carboxilasa, GSD: enfermedad por depósito de glucógeno, Hipopit: hipopituitarismo, FFA: ácidos grasos libres. Tomado de Pediatric Clinics of North America. Vol. 44 No2, abril 1997.

La HHPI es una entidad patológica en la cual no hay acidemia orgánica, alteraciones en los ácidos grasos ni cetonemia. Existen casos de hipoglucemia hiperinsulinémica en las que se encuentra además de la ausencia de estas características hiperamonemia, esto sin que se documente falla hepática, lo cual justifica la toma de amonio sérico para descartar la forma de HHPI ligada a la alteración en la enzima glutamato deshidrogenasa (12).

Por lo tanto, para llegar al diagnóstico de esta entidad es importante tomar la muestra crítica (muestra de sangre venosa tomada en el momento de la hipoglucemia), en la cual se determinan:

- Glucosa (<50mg/dL)
- Insulina plasmática (2-30 μ U/mL)
- Relación glucosa/insulina (>0.3)
- Cetonas.
- β -hidroxibutirato en plasma (<1mmol/L)
- Ácidos grasos libres en plasma. (<1mmol/L)
- Proteína transportadora de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGFBP-1) plasmático (<100 Unidades)
- Amonio sérico (>30 Unidades)

Otros autores enfatizan la importancia de determinar hormonas contrarreguladoras como el cortisol, la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y hormona de crecimiento (GH), esto sólo se recomienda si los niveles de insulina no explican el estado metabólico del paciente (16).

Para establecer el tratamiento correcto, es necesario determinar si se trata de una forma difusa o de una forma focal de HHPI. Con este fin se han diseñado estudios de imagen basados en medicina nuclear y estudios de radiología intervencionista, ya que esto ayuda a los cirujanos a determinar si el paciente que no respondió a la terapia médica requiere pancreatometomía subtotal o solamente focal (17). Existen estudios en los cuales se ha documentado que la tomografía por emisión de positrones con fluorina 18, L-3,4 dihidroxifenilalanina (F18-DOPA) es efectiva para identificar de manera precisa los adenomas pancreáticos. Este avance es prometedor y evitaría los métodos invasivos que antes se utilizaban para identificar estas lesiones (17). Obviamente no todas las causas del hiperinsulinismo son focales, ya que sabemos que una gran parte de los pacientes con HHPI tiene una lesión pancreática difusa (2, 6). A finales

de los años 90's se intentó dilucidar si podrían diferenciarse las lesiones focales y las difusas por medio de análisis histológicos, sin embargo, hasta la fecha aún no ha sido posible encontrar un método que permita realizar este diagnóstico diferencial.

El tratamiento de elección en los pacientes que no responden al tratamiento médico continúa siendo la pancreatoclectomía subtotal con resección del 95%, para poder lograr el control de las hipoglucemias. (2,13)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Cuando existe hipoglucemia neonatal, después de descartarse las etiologías transitorias, debe pensarse principalmente en dos causas, la hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia y en segundo lugar los errores innatos del metabolismo, ya que estos últimos inhiben la disponibilidad de los precursores gluconeogénicos o la función de las enzimas que intervienen en la producción de glucosa hepática. Dentro de los errores innatos del metabolismo, se incluyen: enfermedades por depósito de glucógeno, galactosemia, defectos en la oxidación de los ácidos grasos, deficiencia de carnitina y varias aminoacidemias, deficiencia de fructosa 1-6 difosfatasa y defectos de otras enzimas gluconeogénicas. Otros diagnósticos diferenciales son la insuficiencia adrenal y el panhipopituitarismo (5).

TRATAMIENTO

En la actualidad se tienen varios esquemas de tratamiento para la HHPI, los cuales principalmente se basan en tratamiento médico y/o quirúrgico, así como apoyo nutricional.

Diazóxido

El medicamento de primera elección en pacientes con HHPI es el diazóxido, un derivado tiazídico con acción hiperglucemiante. Es un agente agonista específico del ATP de los canales de potasio (K-ATP). En condiciones normales estos canales regulan el potencial de membrana celular y su cierre, después de que la glucosa ocasiona despolarización de la membrana dando como resultado liberación de Ca^{++} y secreción de insulina (18).

La activación de estos canales por el diazóxido en las células β normales, revierte los eventos en los canales de potasio y genera hiperpolarización de la membrana celular, dando como resultado disminución en la liberación de insulina. *Figura 1.(18)*

El diazóxido tiene la gran desventaja de que es poco tolerado por los pacientes ya que sus efectos secundarios son muy importantes, dentro de los que se encuentran náusea, vómito, retención de agua y sodio, lo que puede ocasionar insuficiencia cardíaca, baja reserva cardíaca, hiperuricemia, hipotensión arterial, hipertricosis y en ocasiones discrasias sanguíneas como leucopenia y trombocitopenia. Además se ha documentado una disminución de la IgG lo que se relaciona con la presencia de infecciones (4). Se ha reportado que el uso prolongado de este medicamento puede producir estado hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (4) La dosis de diazóxido es de 10-20 mg/Kg/día y se debe administrar junto con hidroclorotiazida, ésta última a dosis de 7-10mg/Kg/día.

Análogos de somatostatina

El octreótide es un fármaco análogo de la somatostatina, el cual actualmente se usa de manera regular para el manejo a corto y largo plazo de la HHPI. El octreótide es un potente inhibidor de la liberación de insulina con modulación multifactorial de la función de las células β , que ocasiona una hiperpolarización del potencial de membrana de las células β y previene la liberación del calcio intracelular. También se relaciona con la activación de los diferentes canales de potasio incluyendo los canales ATP, proteína G ligada al canal de potasio rectificador, la puerta de voltaje de Ca^{++} y K^{+} y retraso en los canales de K rectificadores.

Existen 5 subtipos receptores de somatostatina denominados como SSTR 1-5 con dos variantes en el SSTR 2 (el SSTR2a y el SSTR2b). Estos receptores se expresan en varios tejidos de la economía, por lo que los análogos de somatostatina pueden causar diversas reacciones secundarias importantes como supresión de la respuesta de la hormona luteinizante a la hormona liberadora de gonadotropinas y disminución del flujo esplácnico. Se han reportado casos de necrosis intestinal, inhibición en la liberación de varias hormonas incluyendo la hormona de crecimiento, gastrina, serotonina, péptido intestinal vasoactivo, secretina, motilina, polipéptido pancreático, hormona adrenocorticotropica (ACTH) y hormona estimulante de la tiroides (TSH). Además el octreótide disminuye la motilidad de la vesícula biliar, ocasionando disminución del flujo biliar con la consecuente esteatorrea, distensión abdominal y disminución del crecimiento. A pesar de lo efectos adversos,

existen casos en los cuales se ha logrado un adecuado control de las hipoglucemias aún con dosis altas de este fármaco (19).

La dosis recomendada es de 1-10 mcg/ Kg /día por vía subcutánea. Aunque en el momento actual existen presentaciones de liberación prolongada aún no está aprobado su uso en estos pacientes (4.)

En los pacientes que no tienen buena respuesta a este fármaco o al diazóxido se emplean combinaciones, con excelentes resultados; aunque las limitantes de este esquema terapéutico, son principalmente el costo y además que en nuestro país no se cuenta con diazóxido.

Corticosteroides

Los glucocorticoides se utilizan para el tratamiento del hiperinsulinismo ya que incrementan la gluconeogénesis. Estos agentes se emplean principalmente en la fase aguda, durante la cual no se logran controlar de manera adecuada los niveles de glucosa. Sus efectos adversos limitan su uso a largo plazo debido a que causan supresión del eje hipotálamo-hipofisario, además de que causan desmineralización ósea y disminución de la respuesta inmune (4).

Nifedipino

Es un fármaco inhibidor de los canales de calcio, cuyo uso se fundamenta en la fisiopatología de la hiperinsulinemia, en la cual están involucrados los canales de calcio. *Figura 1.* El uso de estos fármacos fue propuesto desde 1996 y el resultado clínico es la estabilización de los niveles de glucosa y la tolerancia a la alimentación. La ventaja que tiene el nifedipino sobre el diazóxido, es que actúa modulando directamente los canales donde se encuentran las alteraciones en la liberación de insulina. La dosis recomendada es de 0.25 a 2.5 mg/ Kg /día por vía oral. Los efectos adversos del nifedipino son

principalmente alteraciones en la frecuencia cardiaca y en la presión arterial.
 (4). Evidencias recientes sugieren que el nifedipino es una buena opción en el tratamiento de la HHPI (20.)

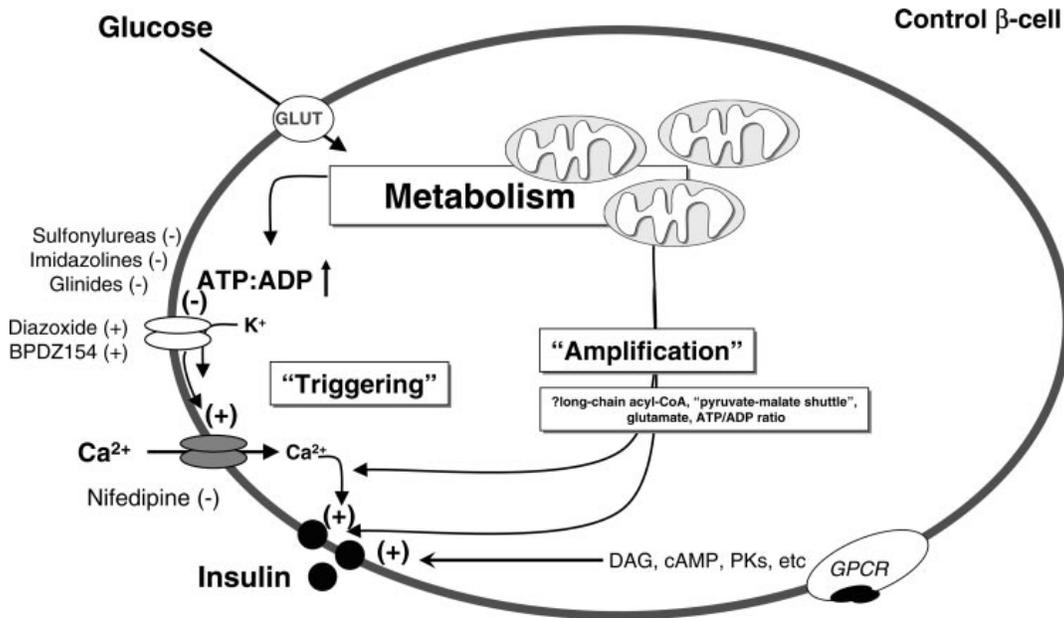


Figura 1: representación esquemática de los lugares donde actúan los diferentes medicamentos que se utilizan para el control de la hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia. Tomado de Dunne MJ et al. *Hyperinsulinism in infancy: from Basic science to clinical disease, Physiol rew 2004, 84. pp239-275.*

Glucagón

Es una hormona cuyo su mecanismo de acción es el aumento de la glucogenólisis y la gluconeogénesis. La dosis es de 5-10 mcg /Kg/ h en infusión continua. Se emplea principalmente para llevar las concentraciones de glucosa a valores normales en la etapa aguda. Se ha documentado que esta hormona también es un secretágo de la insulina, por lo que su uso puede producir una disminución de los niveles de glucosa al retirar el fármaco. Los efectos secundarios del glucagón son náusea, vómito, incremento de la contractilidad

miocárdica y disminución de las enzimas pancreáticas. Se ha observado taquifilaxia y eritema necrolítico migrans (4.)

Alimentación

Otra medida terapéutica que también se ha llevado a cabo es la alimentación. Existen pacientes que logran el control de las hipoglucemias sólo con dietas fraccionadas divididas en quintos, y en otros paciente se ha empleado la fécula de maíz, un azúcar complejo de liberación prolongada que mantiene los niveles de glucosa en valores normales (21).

JUSTIFICACION

El hiperinsulinismo constituye la causa más frecuente de hipoglucemia en el recién nacido y el lactante. El tipo más frecuente es el hiperinsulinismo transitorio, el cual generalmente se observa en hijos de madre diabética, en los cuales el manejo es únicamente con monitoreo de la glucemia capilar y corrección de la glucemia en caso de existir un evento de hipoglucemia. Existe un grupo de paciente en los cuales el hiperinsulinismo persiste por tiempo más prolongado, ocasionando hipoglucemias severas cuya complicación más frecuente son alteraciones en el sistema nervioso central. En algunos casos, esta entidad es ocasionada por hiperplasia de las células β pancreáticas, y requiere de manejo médico y/o quirúrgico, ya que muchos de estos casos necesitan pancreatectomía subtotal para el control de la crisis de hipoglucemia y así poder evitar las secuelas neurológicas. El Hospital Infantil de México Federico Gómez es una institución de tercer nivel de atención a la cual se refieren casos de hipoglucemia persistente. La experiencia en nuestro servicio ha sido reportada en una revisión de casos, que comprendió un período de 10 años (1989-1999). Posteriormente no se ha realizado un estudio que describa las características clínicas, el tratamiento que recibieron y las complicaciones de los pacientes con diagnóstico de HHPI. Por lo anterior, consideramos necesario el describir las características clínicas y bioquímicas, tratamiento recibido y evolución de los pacientes con HHPI atendidos en nuestra institución en los últimos diez años y comparar nuestros resultados con lo reportado en otras series.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas, bioquímicas, tratamiento médico y/o quirúrgico y evolución de los pacientes con HHPI atendidos en el Hospital Infantil de México Gómez en el período de 1997-2007?

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas, bioquímicas, tratamiento médico y/o quirúrgico y complicaciones de los pacientes con HHPI en un período de 10 años (enero de 1997 a diciembre del 2007) en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Describir los diversos esquemas de tratamiento médico utilizados en los pacientes diagnosticados con HHPI.
- Describir el número de pacientes que lograron un control adecuado de las hipoglucemias.
- Describir las complicaciones que presentaron los pacientes con el tratamiento médico y/o quirúrgico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: serie de casos

Se realizó un análisis de los casos con HHPI en un período de diez años (junio de 1997 a mayo del 2007). Se revisaron un total de 25 expedientes con diagnóstico de hiperinsulinismo, de los cuales sólo fue confirmado el diagnóstico en 14 casos. El diagnóstico de hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia fue realizado una vez que se descartaron las formas transitorias y alteraciones metabólicas que pudiesen cursar con hipoglucemia. La información fue recolectada en una hoja de captura de datos, diseñada para la realización del estudio (ANEXO 1).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleó estadística descriptiva para el análisis de los datos, con medidas de tendencia central, dispersión y frecuencia. Se utilizó el programa SPSS versión 12.0 para el análisis de los datos.

VARIABLES DE ESTUDIO

Edad al diagnóstico

Definición operacional: tiempo de vida del paciente en días al tiempo que se realizó en diagnóstico.

Tipo de variable: cuantitativa, continua.

Edad actual

Definición operacional: tiempo de vida del paciente en el momento actual.

Tipo de variable: cuantitativa, continua.

Sexo

Definición operacional: condición orgánica masculina o femenina.

Tipo de variable: nominal, dicotómica.

Antecedentes familiares

Definición operacional: enfermedades familiares que tienen un rasgo hereditario que pueden influir o no en el padecimiento del paciente.

Tipo de variable: cualitativa, nominal

Peso al diagnóstico

Definición operacional: parámetro antropométrico que valora el estado nutricional del organismo, cuantificado al momento del diagnóstico.

Tipo de variable: cuantitativa, continua.

Peso actual

Definición operacional: parámetro antropométrico que valora el estado nutricional del organismo, cuantificado al momento actual.

Tipo de variable: cuantitativa, continua.

Talla al diagnóstico

Definición operacional: parámetro antropométrico que valora el crecimiento del organismo, determinado momento del diagnóstico.

Tipo de variable: cuantitativa, continua.

Talla actual

Definición operacional: parámetro antropométrico que valora el crecimiento del organismo, determinado al momento de su última consulta en el servicio de endocrinología.

Tipo de variable: cuantitativa, continua.

Glucemia central al momento del diagnóstico

Definición operacional: niveles séricos de glucosa en el momento del diagnóstico.

Tipo de variable: cuantitativa, continua.

Insulina sérica

Definición operacional: niveles séricos de insulina en el momento de una hipoglucemia. (nivel sérico de glucosa por debajo de 40mg/dl).

Tipo de variable: cuantitativa, continua.

Relación insulina/glucosa

Definición operacional: Relación aritmética de los niveles de insulina y glucemia sérica, en el momento de la hipoglucemia, se considero diagnóstica cuando esta se encontró por encima de 0.3.

Tipo de variable: cuantitativa, continua.

Tratamiento

Definición operacional: fármacos o medidas terapéuticas utilizadas para el control de las crisis de hipoglucemia.

Tipo de variable: cualitativa, nominal

Complicaciones

Definición operacional: daño producido por la hipoglucemia presentada por los pacientes o el tratamiento recibido para su padecimiento.

Tipo de variable: cualitativa, nominal

Resultados

Se revisaron un total de 25 expedientes, de los cuales solo en 14 casos se corroboró el diagnóstico de HHPI. Del total de pacientes incluidos en el estudio, el 50% eran del sexo masculino (n=7). La mediana de la edad fue de 1.6 meses. El peso al diagnóstico fue de 4.0 Kg. y la talla de 52.0 cms en ambos sexos. Las concentraciones de glucosa al diagnóstico fueron de 25 mg/dL, con una tendencia a concentraciones más bajas en el sexo femenino (mediana de 20 mg/dl). Los valores de insulina en el total del grupo fueron 24.2 μ U/mL y la relación glucosa/insulina 1.06 (*tabla 1*)

Los requerimientos de glucosa en mg/ Kg/ min en el total de pacientes fueron de 18 mg/ Kg/ min, con un aporte vía oral de 8.8 mg/ Kg/ min y un aporte vía intravenosa de 6 mg/ Kg/ min. El 64.9% (9 pacientes) requirieron manejo quirúrgico (pancreatectomía subtotal). El tiempo de control de las hipoglucemias fue en promedio de 33 días. (*Tabla 2*)

De los medicamentos utilizados para el control de las hipoglucemias, el octreótide fue el que se empleó con mayor frecuencia (78.6%), seguido de el diazóxido (50%) y la hidrocortisona (28.6%). Gráfica 1.

Las complicaciones que se presentaron en estos pacientes fueron retraso en el desarrollo psicomotor (57.1%), crisis convulsivas (35.7%), y el 14.3% (n=2) con diabetes mellitus secundaria. Gráfica 2.

Las características clínicas, tipo de tratamiento y complicaciones de los pacientes con HHPI se resumen en la Tabla 3.

DISCUSIÓN.

Los pacientes con hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia representan un reto diagnóstico. La importancia de realizar un diagnóstico oportuno reside en la necesidad de brindar un tratamiento temprano, para tratar de evitar las secuelas neurológicas producto de la hipoglucemia persistente.

En nuestro grupo de pacientes, no existe un predominio en cuanto al sexo, existiendo una relación hombre: mujer 1:1, lo cual difiere de lo reportado en otras series, en las cuales la HHPI es más frecuente en el sexo masculino (2, 4.)

Respecto a las características clínicas, en nuestro grupo de pacientes solo uno presentó macrosomía, lo cual también difiere de lo reportado en otras series, en las cuales se ha documentado que el peso ≥ 4000 gramos, es una característica importante en estos pacientes (2, 4, 5).

Las manifestaciones clínicas que se encontraron en este grupo de pacientes fueron síntomas adrenérgicos tales como palidez, diaforesis, cianosis, taquicardia y síntomas neurológicos como hambre, crisis convulsivas, apnea, irritabilidad, rechazo a la vía oral, somnolencia y letargia.

Las concentraciones promedio de glucemia central al momento del diagnóstico fueron de 25 mg/dL, lo cual repercute de forma importante en la función neurológica, ya que si consideramos que el metabolismo cerebral únicamente se mantiene con glucosa, las bajas concentraciones de la misma causan síntomas neuroglucopénicos, como crisis convulsivas, confusión, irritabilidad, y apneas, lo que puede ocasionar daño neurológico irreversible (2, 10, 19.)

En nuestra serie, los pacientes requirieron un aporte de glucosa/kilogramo/minuto, superior a los requerimientos basales para lograr el control de las hipoglucemias, y en algunos casos hubo necesidad de iniciar

tratamiento farmacológico con hidrocortisona para lograr el control glucémico a pesar de tener un aporte alto de glucosa tanto por vía oral, como vía intravenosa. En nuestra serie los pacientes tuvieron un aporte promedio de glucosa de 18.8mg/ Kg/ min, lo cual es muy parecido a otras series en las cuales se reporta un aporte de 18-22 mg/ Kg/ min de glucosa, tanto intravenoso, como vía oral (2, 3, 4).

Para el manejo de las hipoglucemias, se utilizó la fécula de maíz como apoyo alimentario en diez pacientes. En otros estudios se ha documentado que esta harina logra mantener los niveles de glucosa por más tiempo, ya que su absorción es lenta y contribuye a evitar las hipoglucemias (21.)

En cuanto al tratamiento farmacológico, se recomienda el uso de diazóxido como primera opción para el control de las hipoglucemias. En nuestra serie se utilizó este fármaco en el 50% de los pacientes, sin embargo solamente se logró el control de las hipoglucemias en un paciente, ya que en el resto de los pacientes se requirió utilizar dos o más fármacos e incluso se requirió la realización de pancreatectomía subtotal para lograr dicho control. Según las series de Stanley (2) , Dune (4) y Guerrero (19), hasta un 80% de los pacientes que presentan HHPI, se controlan únicamente con pancreatectomía subtotal del 95%, pero un gran número de pacientes requieren una segunda y en ocasiones hasta una tercera resección para lograr el control de las hipoglucemias. Se han reportado casos en los cuales se requiere duodenectomía para controlar la liberación exagerada de insulina (2).

La hidrocortisona no es un medicamento que se utilice de forma rutinaria para el control de las hipoglucemias, y en nuestros pacientes solo se utilizó durante las crisis de hipoglucemia y no como manejo a largo plazo. No existen reportes

de pacientes en quienes se mantenga este fármaco como terapia a largo plazo. El octreótide es un fármaco que se considera de segunda línea para el control de las hipoglucemias, sin embargo a pesar de ello en nuestra serie el 78.57% (n=11) de los pacientes recibieron este fármaco. El diazóxido fue la segunda opción terapéutica en los pacientes de nuestra serie, probablemente porque es difícil de conseguir en nuestro medio, a diferencia de series internacionales en las cuales este es el fármaco más utilizado (4,19).

Con respecto al tratamiento quirúrgico, el 64.9% de los pacientes requirieron pancreatectomía. Sin embargo hasta el 28.5% (n=4) de los pacientes requirieron más de una intervención quirúrgica para lograr el control de las hipoglucemias. Además, 3 de los pacientes que fueron reintervenidos quirúrgicamente requirieron continuar con tratamiento farmacológico para poder mantener glucemias en rangos normales. Guerrero y cols. (19), reportaron en 2006 una serie de 22 pacientes, de los cuales el 50% requirió pancreatectomía y tratamiento farmacológico para lograr el control de las hipoglucemias.

De las secuelas neurológicas, al igual que en las otras series reportadas se observó que la secuela más frecuente fue el retraso en el desarrollo psicomotor en un 57% (8 pacientes). Este se caracterizó por alteraciones en la motricidad fina y en el aprendizaje (lo cual fue reportado en el expediente de algunos pacientes), en contraste con lo reportado en otras series en donde se observa un 20% de retraso en el desarrollo psicomotor, que va desde leve hasta alteraciones del lenguaje y déficit de atención (10, 19). El 35% de los pacientes (n=5) presentaron crisis convulsivas, no asociadas con hipoglucemia, también como secuela neurológica; esto es mayor a lo reportado por otros autores, en el que la frecuencia de crisis convulsivas es del 9% (10) y del 12% (10).

Solo el 15% de los pacientes (n=2) presentó diabetes mellitus secundaria, lo cual se equipara con lo reportado en la revisión de Stanley y Guerrero, que reportaron dicha complicación en un 15% de los pacientes pancreatectomizados (2, 19).

Dentro del manejo que se reporta en otras series, el nifedipino es un fármaco que ha demostrado su efectividad en estos pacientes. El mecanismo de acción de este fármaco es el bloqueo de los canales de Ca^{++} , que interfiere en la secreción de insulina; se ha utilizado como monoterapia y combinado, dando resultados variables. Existen pocos reportes, pero se ha descrito que se logra el control de las hipoglucemias en un 60% de los casos (4, 20). En ninguno de nuestros pacientes se utilizó este medicamento, probablemente porque no hay evidencia suficiente que confirme su utilidad.

CONCLUSIONES.

La hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia es una entidad poco frecuente en nuestro medio. En nuestra institución, se han documentado 14 casos de HHPI en los últimos diez años. El cuadro clínico y las secuelas de este padecimiento en los pacientes de nuestra serie, son similares a lo reportado en otras series a nivel mundial, salvo que se encontró un mayor número de pacientes con secuelas neurológicas, lo cual se debe muy probablemente a lo tardío del diagnóstico, ya que es una enfermedad que no se conoce ampliamente y por lo tanto no se sospecha, de ahí la importancia de pensar en esta entidad en todo recién nacido que presente hipoglucemias persistentes.

Debido a que se han descrito algunos genes involucrados en la predisposición a HHPI, es importante el tratar de determinar en nuestros pacientes si existen alteraciones genéticas específicas, ya que esto tiene implicaciones en su tratamiento, puesto que se ha documentado que las alteraciones del canal Kir 6.2 no responden de forma favorable al tratamiento con diazóxido, sólo con octreótide.

Aunque el tratamiento farmacológico de nuestros pacientes es muy similar a lo reportado en otras series, no se ha empleado el nifedipino para el control de las hipoglucemias. Es necesaria la realización de estudios prospectivos para evaluar la efectividad de este fármaco en el control de las hipoglucemias en estos pacientes, ya que constituye una nueva opción terapéutica de bajo costo y fácil disponibilidad en nuestro medio.

Se debe realizar un seguimiento estrecho de estos pacientes, ya que un gran porcentaje de los casos de nuestra serie no acudieron a sus consultas de

seguimiento, y esto ocasionó que no realizara una valoración neurológica para conocer su evolución, lo que ocasiona disminución de la calidad de vida en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Behrman MD et al. Nelson textbook of pediatrics ed. 17th, 2003; 2: 505-518.
2. Stanley C. MD, Hiperinsulinismo en lactantes y niños, *Pediatr Clin N Am*, 1997; 44: 385-396.
3. Gillespie, R. MD, et al. Persistent hyperinsulinemic Hypogluccemia of Infancy, e Medicine Medical textbooks. www.eMedicine.com.
4. Dunne MJ et al. Hyperinsulinism in infancy: from Basic science to clinical disease, *Physiol Rew* 2004; 84: 239-275.
5. McGowan J. neonatal hypoglicemia, *Pediatr in Rew*. 1999; 2: 6-15.
6. Larsen, MD, et al. Williams textbook of endocrinology, 10 Ed. 2003: 1585-1593.
7. Hoe, F. et al, Clinical Features and Insulin regulation in infants with a síndrome of prolonged neonatal hyperinsulinism. *J Pediatr*; 2006; 5: 24-32.
8. Dina G, et al. Persistent hyperinsulinemic hypogluccemia of infancy “nesidioblastosis”: a report from Kuwait, *An tropic Pediatr* 1999; 19: 55-59.
9. Lazarine et al, persistent hyperinsulinemic hypogluccemia of infancy: case repor, *Jornal d’Pediatr*, 2000; 76 (2): 120-125
10. Francesca Menni MD, et al, Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent Hyperinsulinemic Hypogluccemia, *Pediatr*. 2001; 107 (3): 131-141.

11. Virginie Verkarre MD, et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR 1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adematous hyperplasia. *J Clin Invest.* 1998; 102 (7): 1286-1291.
12. Thornton P MD, Etiología y Patogenia del hiperinsulinismo, *An Esp Pediatr.* 2000; 52(supl 1): 1-12.
13. Kackzireck, MD, et al. Nesidioblastosis: an old term and a new Understanding, *World J Surg.* 2004; 28: 1227-1230.
14. Anders Molven et al, Familial hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a defect in the SCHAD enzyme or mitochondrial fatty acid oxidation, *Diabetes.* 2004; 53 (1): 221-227
15. Charles A.G Proye, et al, Current Concepts in functioning endocrine tumors of the pancreas, *World J Surg.* 2004; 28: 1231-1238
16. Matschinsky FM et al, Annotated questions and answers about glucose metabolism and insulin secretion of β -cells. *Diabetes Rev.* 1996; 4:130-144.
17. Otonkoski T. et al, Noninvasive diagnostic of focal hyperinsulinism of infancy with (F18)- DOPA positron emission tomography. *Diabetes.* 2006; 66(3): 235-248.
18. Kane C et al, Therapy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Understanding the responsiveness of β cells to diazoxide and somatostatin. *J Clin invest.* 1997; 100 (7): 1888-1893.
19. Guerrero Fernández J, et al, Hiperinsulinismo Congénito, revisión de 22 casos. *An Pediatr (Barc).* 2006; 65 (1): 22-31.

20. Muller, D. et al. Should nifedipine be used to counter low blood sugar levels in childrens with persistent hyperinsulinemic hypogluccemia? Arch Dis Child. 2004; 38: 8981-86.

21.A Boneh et al, Raw cornstarch as an additonal therapy in nesiodioblastosis. Am J Clin Nutr. 1988; 47: 1001-1003

ANEXOS.

REGISTRO DE DATOS DEL PROTOCOLO DE HHPI.



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

Nombre: _____

Fecha de nacimiento: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Registro: _____

Edad: Dx _____ Actual: _____ Género: M F Ant. Fam: DMG
HHPI

Peso: _____ Talla _____ al Diagnóstico.
Peso: _____ Talla _____ Actual.

LABORATORIO

Glucemia central: _____

Insulina: _____

Relación Glucosa/Insulina: _____

MEDICAMENTOS.

Hidrocortisona.

Dosis _____ kg. _____ Total.

Diazóxido.

Dosis _____ kg _____ Total.

Octreótide.

Dosis _____ kg _____ Total.

PANCREATECTOMÍA.

Si _____ % resección _____ Número de ellas _____

No _____.

EVOLUCIÓN.

Control de las hipoglucemias _____ días.

SECUELAS.

RDPM _____.

Crisis convulsivas _____.

DM secundaria _____.

Fecha de última cita: _____.

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con HHPI

	Masculino (n=7)	Femenino (n=7)	Total (n=14)
<i>Edad al diagnóstico (meses)</i>	3.0 (0.04-12.0)	54 (0.3-108.0)	1.6 (0.04-108.0)
<i>Peso al diagnóstico (Kg)</i>	4.2 (2.4-11.8)	3.8 (2.8-36.8)	4.0 (2.4-36.8)
<i>Talla al diagnóstico (cm)</i>	52.0 (50.0-78.0)	50.0 (49.0-71.0)	52.0 (49.0-78.0)
<i>Glucosa central (mg/dL)</i>	27.0 (14.0-41.0)	20.0 (5.0-40.0)	25.0 (5.0-41.0)
<i>Insulina (μU/mL)</i>	24.2 (5.2-104.0)	27.25 (11.1-54.6)	24.2 (5.2-104.0)
<i>Relación glucosa/ insulina</i>	0.93 (0.2-5.2)	1.34 (0.5-4.5)	1.06 (0.2-5.2)

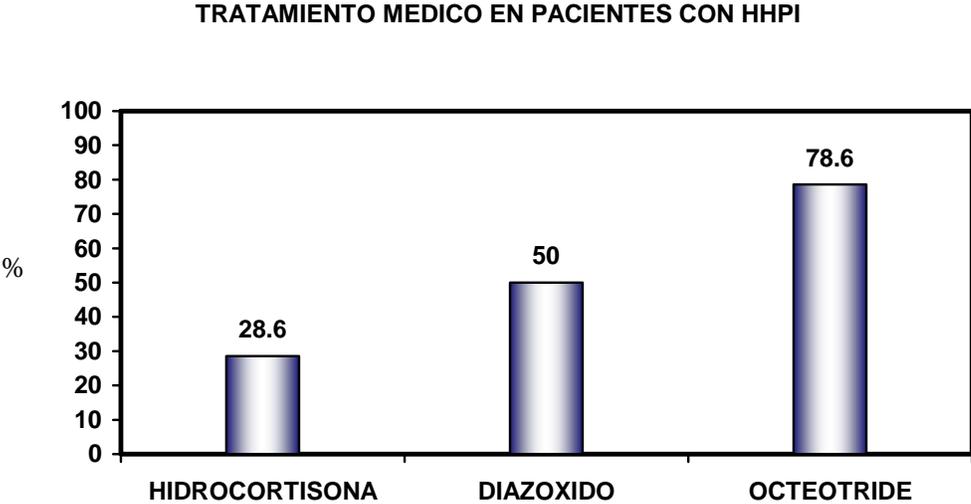
Los resultados están expresados en medianas (valor mínimo y máximo)

Tabla 2. Tratamiento y evolución de los pacientes con HHPI

	Masculino (n=7)	Femenino (n=7)	Total (n=14)
<i>Aporte total de glucosa (mg/Kg/min)</i>	19.0 (10.0-23.8)	17.0 (12.0-19.2)	18.0 (10.0-23.8)
<i>Aporte de glucosa vía oral</i>	9.4 (6.6-12.0)	8.0 (2.5-15.2)	8.8 (2.5-15.2)
<i>Aporte de glucosa intravenoso</i>	7.0 (2.0-15.0)	5.0 (4.0-12.0)	6.0 (2.0-15.0)
<i>Tratamiento quirúrgico %</i>	42.9	85.7	64.3
<i>Tiempo de control de las hipoglucemias (días)</i>	30 (15-145)	37 (10-105)	33.5 (10.-145)

Los resultados están expresados en medianas (valor mínimo y máximo) y porcentajes.

Gráfica 1. Tratamiento médico de pacientes con HHPI



Gráfica 2. Complicaciones de los pacientes con HHPI

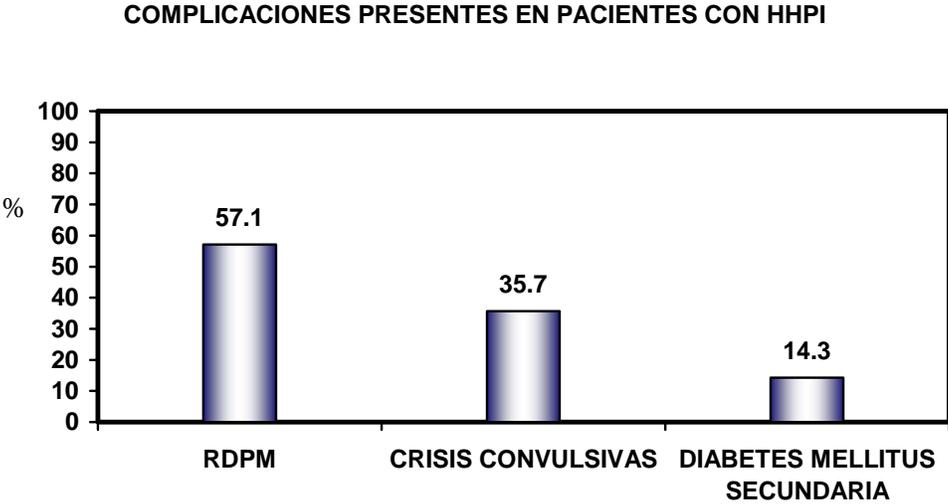


Tabla 3. Serie de 14 casos de pacientes con HHPI en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (1997-2007)

Paciente	Sexo	Peso al diagnóstico	Edad al diagnóstico	Tratamiento médico	Tratamiento quirúrgico	Tiempo de control de hipoglucemias	Complicaciones
1	Masculino	3000 grs	3 meses	Diazóxido, octreótida	No	30 días	RDPM
2	Femenino	36.8 Kgs	9 años	Octreótida	Pancreatectomía 85%	10 días	Diabetes mellitus secundaria
3	Masculino	6.3 Kgs	3 meses	Diazóxido	Pancreatectomía 95%	70 días	RDPM, crisis convulsivas
4	Masculino	3.2 Kgs	7 días	Hidrocortisona	No	15 días	No
5	Femenino	6.2 Kgs	5 meses	Diazóxido, octreótide	Pancreatectomía 95%	10 días	Crisis convulsivas
6	Masculino	2.4 Kgs	4 días	Hidrocortisona, diazóxido y octreótide	Pancreatectomía 90%	145 días	RDPM, crisis convulsivas.
7	Masculino	4.2 Kgs	18 días	Octreótide	Pancreatectomía 98% (2 cirugías)	126 días	RDPM
8	Femenino	3.3 Kgs.	18 días	Octreótide	No	37 días	No
9	Femenino	3.8 Kgs	15 días	Diazóxido, octreótide	Pancreatectomía 95% (3 cirugías)	105 días	RDPM, diabetes mellitus secundaria
10	Femenino	7.1 Kgs	11 meses	Hidrocortisona, octreótide	Pancreatectomía 95% (2 cirugías)	25 días	RDPM
11	Femenino	2.8 Kgs	10 días	Octreótide	Pancreatectomía 98% (2 cirugías)	65 días	RDPM, crisis convulsivas
12	Masculino	11.8 Kgs	6 meses	Hidrocortisona, octreótide	No	21 días	RDPM
13	Masculino	11.0 Kgs	12 meses	Diazóxido	No	21 días	Crisis convulsivas
14	Femenino	3.3 Kgs	17 días	Diazóxido	Pancreatectomía 90% (1 cirugía)	70 días	No