

11237

14
2ej

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"**

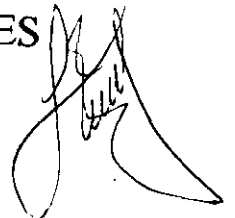
**HIPOGLUCEMIA SECUNDARIA A HIPERINSULINISMO
EN LA INFANCIA
ESTUDIO DE 11 CASOS DE ENERO DE
1992 A OCTUBRE DE 1998.**

**TESIS
PARA OBTENER EL GRADO EN
PEDIATRIA MEDICA**

**PRESENTA EL DOCTOR
ERUBYEL GREGORIO CASTAÑON ZUÑIGA**

L

**DIRIGIDA POR: DR. LUIS MIGUEL DORANTES ALVAREZ.
DRA. LETICIA MARGARITA GARCIA MORALES**



MEXICO D.F.

1998



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.

ÍNDICE:

1. Introducción	1
2. Marco teórico	1
3. Objetivos	23
4. Material y métodos	24
5. Resultados	25
6. Discusión y conclusiones.	28

Anexos

Referencias

INTRODUCCION:

El propósito de esta revisión es realizar un análisis de los casos de hipoglucemia secundaria a hiperinsulinismo diagnosticados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" durante un periodo comprendido de Enero de 1992 a Octubre de 1998, con la finalidad de analizar las causas de hipoglucemia secundaria a hiperinsulinismo, la forma de como se realizó el diagnóstico, la etiología del hiperinsulinismo, el manejo médico y quirúrgico que se utilizó comparado con lo que se describe en la literatura, así como el seguimiento de los casos y de acuerdo con esto proponer una ruta diagnóstica y terapéutica.

MARCO TEORICO:

HIPOGLUCEMIA SECUNDARIA A HIPERINSULINISMO EN LA INFANCIA.

La hipoglucemia constituye la más común de las urgencias endocrinológicas en el periodo perinatal por el riesgo de disfunción cerebral secundario a la deprivación de la glucosa al sistema nervioso central.

La hipersecreción de insulina es una de las causas más frecuentes de hipoglucemia en este periodo de la vida, y es así mismo la que condiciona cuadros más severos y más refractarios al manejo, por lo que es indispensable realizar un diagnóstico temprano e instaurar la terapéutica necesaria en forma precoz para evitarlas secuelas neurológicas.

INTRODUCCION:

El propósito de esta revisión es realizar un análisis de los casos de hipoglucemia secundaria a hiperinsulinismo diagnosticados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" durante un periodo comprendido de Enero de 1992 a Octubre de 1998, con la finalidad de analizar las causas de hipoglucemia secundaria a hiperinsulinismo, la forma de como se realizó el diagnóstico, la etiología del hiperinsulinismo, el manejo médico y quirúrgico que se utilizó comparado con lo que se describe en la literatura, así como el seguimiento de los casos y de acuerdo con esto proponer una ruta diagnóstica y terapéutica.

MARCO TEORICO:

HIPOGLUCEMIA SECUNDARIA A HIPERINSULINISMO EN LA INFANCIA.

La hipoglucemia constituye constituye la más común de las urgencias endocrinológicas en el periodo perinatal por el riesgo de disfunción cerebral secundario a la privación de la glucosa al sistema nervioso central.

La hipersecreción de insulina es una de las causas más frecuentes de hipoglucemia en este periodo de la vida, y es así mismo la que condiciona cuadros más severos y más refractarios al manejo, por lo que es indispensable realizar un diagnóstico temprano e instaurar la terapéutica necesaria en forma precoz para evitarlas secuelas neurológicas.

DEFINICIÓN:

Actualmente se considera hipoglucemia cuando la glucosa en sangre disminuye por debajo de 40mg/dl (2.2 mmol/L) en todas las edades. Ya que se han demostrado trastornos electroencefalográficos en recién nacidos con cifras de glucemia menores a 35mg/dl lo que obliga a instalar un manejo intensivo en todo paciente que tenga cifras de glucosa sanguínea menores a 40mg/dl. (1,2-28)

Esta definición aumenta la incidencia de hipoglucemia en recién nacidos en relación a los criterios anteriores de Cornblant y Schwarz de un 8.1% a 20.6%. (8)

Se debe considerar que la sangre total contiene aproximadamente 15% menos de glucosa que el suero o el plasma, así como el hecho de que los niveles de bilirrubinas pueden disminuir falsamente las lecturas de glucosa cuando se realizan por el método de tiras reactivas.(11-22)

EPIDEMIOLOGÍA:

La incidencia de hipoglucemia transitoria con síntomas en recién nacidos oscila entre 1.3-3/1000 nacidos vivos, estas cifras aumentan en recién nacido con factores de riesgo como: prematuros, pequeños para la edad gestacional, menor de los gemelos, niños con dificultad respiratoria, hijos de madre con toxemia, hijos de madres diabéticas y recién nacidos con eritroblastosis fetal.(24)

Los prematuros y lactantes pequeños para la edad gestacional se encuentran en mayor riesgo de desarrollar hipoglucemia. Lubchenko y Band,(25) utilizando el límite inferior de 30 mg/dl, señalaron una incidencia del 27% en prematuros, 33% en los lactantes pequeños para su edad gestacional, mientras que los prematuros pequeños para la edad gestacional tenían una incidencia de 67%.(25)

FISIOLOGÍA:

La glucosa es la principal fuente de energía del organismo; aunque el músculo y otros tejidos no neurales oxidan grasas y aminoácidos como fuente de energía el cerebro y otros tejidos oxidan glucosa como sustrato de energía, solo después de un ayuno muy prolongado el cerebro es capaz de obtener energía de la oxidación de cetonas, sin embargo ésta solo puede proveer como máximo un 50% de sus requerimientos de energía, es entonces esencial para el organismo mantener una concentración de glucosa suficiente para mantener la función cerebral. Esta concentración de glucosa es el resultado entre el ingreso de glucosa a la circulación y la extracción de glucosa de la misma. La entrada de glucosa a la circulación depende de la ingesta dietética, la liberación de los depósitos de glucógeno y de la gluconeogénesis. Mientras que la extracción de la circulación depende del acumulo en los depósitos de glucógeno, la conversión de glucosa a lípidos y la oxidación de glucosa.

En el feto la glucosa es provista por la infusión constante a partir de la placenta, al nacimiento esta infusión se interrumpe bruscamente y entonces la homeostasis de la glucosa depende de la ingesta de carbohidratos, sustratos gluconeogénicos (aminoácidos, glicerol y lactato), de un sistema enzimático íntegro que permita la gluconeogénesis y la glucogenolisis hepática y de un sistema endocrino también íntegro y activo que module los dos procesos previos.(3-7)

Debido a que estos factores pueden madurar a diferentes edades y velocidades, la homeostasis de glucosa es particularmente lábil en el periodo perinatal, cuando muchos de estos sistemas son aún inmaduros

La insulina es la principal hormona reguladora de la concentración de glucosa, en el feto es crítica para el crecimiento y no es capaz de producir hipoglucemia cuando su concentración se eleva, sin embargo tiene una gran repercusión en la glucosa sanguínea en el neonato. Sus principales acciones en el metabolismo de los carbohidratos en la vida extrauterina son facilitar el transporte de aminoácidos y la síntesis proteica, la gluconeogénesis y la lipogénesis.

El cortisol es otra de las hormonas implicadas en la homeostasis de la glucosa. Mientras es crítico en el periodo neonatal, después de esta etapa solo es necesario para mantener la homeostasis durante periodos de stress y su deficiencia es una causa poco frecuente de hipoglucemia neonatal.

Otras hormonas implicadas en la regulación de la concentración de glucosa son la hormona del crecimiento, el glucagón y las catecolaminas, y aunque son causa poco frecuente de hipoglucemia debe investigarse su deficiencia en el abordaje diagnóstico de un paciente con esta patología. (3)

Durante el ayuno la principal fuente de energía es el glucógeno hepático, el adulto tiene reservas de glucógeno adecuadas para 6-12 horas de ayuno, mientras que el lactante y pre-escolar solo tiene reservas para 4-6 horas, debido a la mayor demanda por parte del cerebro del lactante. En el ayuno prolongado el cerebro oxida cetonas, sin embargo esta oxidación solo es capaz de cubrir el 50% de los requerimientos energéticos del cerebro. Esta capacidad del cerebro depende directamente de la concentración de las cetonas circulantes.

Los elementos formes de la sangre y los tejidos neurales periféricos también oxidan grasa pero lo hacen principalmente por la vía anaeróbica para formar lactato, el cual es reciclado a glucosa en el hígado usando energía de las grasas.

En el estado postprandial el ingreso de glucosa a la circulación depende de la ingesta dietética, y de un tubo digestivo, páncreas e hígado intactas para la absorción adecuada de nutrientes. Los carbohidratos son hidrolizados a azúcares simples en el intestino superior y azúcares como fructosa y galactosa son rápidamente convertidos a glucosa en el hígado. Esta elevación de la glucosa sanguínea estimula la liberación de insulina y suprime la de glucagón. Estos cambios hormonales y el aumento de la glucemia inhiben la producción hepática de glucosa vía de gluconeogénesis y glucólisis, inhibiéndose también la lipólisis y en consecuencia la formación de cetonas, por lo tanto en presencia de hiperinsulinismo no habrá formación de cuerpos cetónicos.

La glucosa se acumula en el hígado en forma de glucógeno, proceso regulado principalmente por la enzima glucógeno-sintetasa. La insulina estimula

también la incorporación de aminoácidos en proteínas y de ácidos grasos en triglicérido.

Por tanto, en el ayuno prolongado la principal fuente energética es la gluconeogénesis, siendo el principal aminoácido gluconeogénico la alanina. (7-8)

FISIOPATOLOGÍA:

En condiciones normales la concentraciones sanguíneas de glucosa en los niños se conservan en límites notablemente estrechos, los valores nunca decaen por debajo de los necesarios para mantener el metabolismo basal pese a las demandas continuas de las sustratos energéticos. Todos los tejidos utilizan glucosa como fuente de energía, pero principalmente el sistema nervioso central y los elementos formes de la sangre tienen necesidad obligada de ella.

Durante los periodos prolongados de ayuno, el cerebro puede metabolizar cuerpos cetónicos, acetoacetato y beta-hidroxibutarato para cubrir hasta el 66% de las necesidades energéticas.

Los lípidos también desempeñan un papel importante en la homeostasis de la glucosa en el neonato. Los lípidos no estimulan la secreción de insulina y previenen el hiperinsulinismo reactivo el cual puede ser originado con la administración de glucosa. El cerebro neonatal muestra un mejor transporte y extracción de cuerpos cetónicos que de glucosa, por lo tanto los lípidos proveen el principal sustrato energético requerido por el cerebro neonatal incluyendo los cuerpos cetónicos lo cual puede compensar la aparición de hipoglucemia. Esta producción del principal sustrato energético durante la hipoglucemia particularmente es requerido por el cerebro neonatal el cual muestra un incremento compensatorio del flujo sanguíneo cerebral y un incremento progresivo en concentraciones de aspartato y glutamato. Algunos defectos enzimáticos hereditarios de la oxidación de los ácidos grasos o de la cetogénesis pueden causar hipoglucemia.(28)

Cualquier trastorno en el tracto gastrointestinal que cause mala absorción intestinal hace que el paciente este en mayor peligro de hipoglucemia.

En la infancia la producción disminuida de glucógeno puede depender de una deficiencia enzimática a nivel del hígado, como la deficiencia de glucógeno sintetasa o de enzimas limitantes. Las deficiencias hormonales como hormona del crecimiento, cortisol o glucagón disminuyen la gluconeogénesis. Cualquier causa de insuficiencia hepática, como síndrome de Reye o toxinas para el hígado pueden producir una hipoglucemia. Un factor limitante de la gluconeogénesis es una deficiencia de sustrato del tipo de aminoácidos. Los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos, acetoacetato y beta-hidroxibutarato pueden utilizarse como combustibles alternativos por la mayor parte de los tejidos cuando no disponen de la glucosa, las deficiencias enzimáticas que causan defecto de oxidación de ácidos grasos o cetogénesis producen hipoglucemia. El aumento en la utilización de glucosa resulta de hiperinsulinismo en la mayoría de los casos en la etapa neonatal, pero en ocasiones puede depender de tumores masivos no pancreáticos o de hipotermia. (18)

La glucemia en la sangre del cordón umbilical es proporcional pero inferior a la de la sangre materna, la dispersión de la cifra de la glucemia en el momento del nacimiento es muy grande y depende de la glucemia de la sangre materna. El feto recibe glucosa a través de la infusión materno-placentaria en un índice estimado diario de 7gr/kg. Después del nacimiento la interrupción de esta infusión de glucosa se compensa por la producción de glucosa endógena en un índice de 6.3 gr./kg. medido con 1-carbónl3-glucosa a 7.5 gr./kg. medido por el método 6.6 dideuteroglucosa. A las dos a cuatro horas posterior al nacimiento la concentración de glucosa en los niños presuntamente nacidos normales es de 55 a 60 mg/dl. Posteriormente la glucemia aumenta alcanzando niveles de 70 a 80 mg/dl en promedio a las 72 hrs y posteriormente se mantiene en estas cifras. Desde el nacimiento una glucemia sérica inferior a 40 mg puede considerarse como anormal.(28)

Después del parto existen pocas reservas hepáticas de glucógeno en los prematuros y en los lactantes pequeños para su edad gestacional, estas se consumen rápidamente, en plazo de 2 a 3 horas. Las enzimas involucradas en la gluconeogénesis son inmaduras, de manera que está alterada la

neoformación de glucosa, así también esta disminuida la cantidad de su grasa subcutánea y tienden a presentar niveles bajos de ácidos grasos libres.

La hipoglucemia puede deberse también a hiperinsulinismo transitorio, siendo el ejemplo clásico el hijo de madre diabética, estos niños desarrollan hiperplasia de las células beta del páncreas al quedar expuestos a hiperglucemia crónica durante el periodo fetal, el hiperinsulinismo origina criaturas muy voluminosas para la edad gestacional. La hipoglucemia suele resolverse al cabo de tres a siete días. Los niños con eritroblastosis fetal también tienen hipoglucemia transitoria e hiperplasia de las células beta. También es posible el hiperinsulinismo pasajero al interrumpir bruscamente la administración de soluciones concentradas de glucosa. La hipoglucemia transitoria puede ocurrir en diversos trastornos de sufrimiento fetal como son asfixia, toxemia e hipotermia. El mecanismo involucrado es la disminución de la reserva de glucógeno, disminución de la gluconeogénesis y aumento de la utilización de la glucosa periférica. Las cardiopatías cianógenas predisponen a hipoglucemia, la hipoxia crónica interfiere con el almacenamiento y liberación de glucógeno a nivel del hígado.(4,6,8-28)

REGULACIÓN DE LA CÉLULA BETA PARA LA SECRECIÓN DE INSULINA:

La glucosa y otros energéticos, tales como los aminoácidos, estimulan la secreción de insulina a través de su metabolismo para elevar el índice intracelular de ATP a ADP. La glucocinasa; enzima que inicia el metabolismo de la glucosa en la célula beta, tiene un KM. alto para la glucosa por lo tanto las concentraciones circulantes de glucosa determinan directamente el índice de oxidación de glucosa subsecuente a la liberación de insulina. El incremento de la relación ATP-ADP activa una proteína de la membrana plasmática, el receptor de la sulfonilurea (RSU), para causar el cierre del canal de potasio. Esto de nuevo conlleva a la despolarización de la membrana con entrada del flujo del calcio extracelular y liberación de insulina de los gránulos de almacenamiento. La leucina; uno de los aminoácidos más potentes para estimular la secreción de insulina, actúa

algunas veces indirectamente como efector positivo de glutamato deshidrogenasa para incrementar el índice de oxidación de glutamato. Alteraciones en este sistema podrán favorecer la hipersecreción de insulina. (18)

CLASIFICACIÓN:

De acuerdo a los mecanismos fisiopatogénicos que pueden desencadenar hipoglucemia y a su presentación, se describen por lo menos cuatro categorías clínicas diferentes de la hipoglucemia neonatal:

- I.- Precoz y transitoria.
- II.- Secundaria.
- III.- Clásica o sintomática transitoria.
- IV.- Grave, recurrente o persistente.

TIPO I:

Hipoglucemia adaptativa transicional temprana: Se presenta durante las primeras 12 horas de vida, se asocia con dificultad respiratoria perinatal, en hijos de madres diabéticas insulino dependientes o diabetes gestacional, eritroblastosis moderadamente grave, pero con una frecuencia normal en hijos de madres con toxemia o gemelos. No hay predilección por los sexos. El retraso en la alimentación puede ser el factor más importante. El 80% de los niños están sintomáticos. La hipoglucemia suele ser de corta duración (12 horas), y recurre con poca frecuencia. Generalmente la hipoglucemia responde a cantidades relativamente pequeñas de glucosa (6mg/kg/minuto).(28)

HIJOS DE MADRES DIABÉTICAS:

La diabetes afecta aproximadamente al 2% de las embarazadas, los hijos de madres diabéticas durante las primeras seis horas de vida muestran niveles de glucosa en sangre inferiores a 30 mg/dl. Esto sucede en el 50% de los hijos de madres diabéticas insulino dependientes y en un 25% de los hijos

de madres con diabetes gestacional, la mayoría de estos cursan sintomáticos. Al nacimiento estos niños suelen ser macrosómicos y estar pletóricos, teniendo repletos sus depósitos de glucógeno, proteínas y grasas. A diferencia de la hipoglucemia transitoria del niño pequeño para la edad gestacional cuyo tamaño corporal y contenido de nutrientes reflejan un paso disminuido de glucosa a través de la placenta, los recién nacidos hijos de madres diabéticas son ejemplos típicos de niños sobrealimentados y constituyen el extremo opuesto de los otros.

Durante los periodos de hipoglucemia que se presentan en las primeras horas posteriores al nacimiento algunos recién nacidos muestran recuperación espontánea, otros responden a la aplicación de glucagón 0.3 mg por kilo intramuscular o intravenosamente, sin exceder de un total de 1 mg. Algunos otros tendrán niveles persistentemente bajos de glucosa, pueden asociarse a manifestaciones clínicas y requerirán de infusión de glucosa por vía parenteral para mantener la normoglucemia. La morbilidad y la mortalidad se relaciona poco con los niveles bajos de glucemia en sangre. También la alimentación oral ofrecida con frecuencia es adecuada para prevenir estos bajos niveles de glucosa.

La hipoglucemia se asocia a hiperinsulinismo y en parte a una disminución en la secreción de glucagón, con hipertrofia e hiperplasia de las células beta del páncreas. (28)

El péptico C proporciona un buen indicador de la secreción endógena fetal de insulina, particularmente en los hijos de madres diabéticas insulino dependientes que tienen anticuerpos anti-insulina. Se ha encontrado que los niveles de péptico C van en relación a la gravedad de la diabetes materna. Los hijos de madres diabéticas tienen niveles significativamente mayores del péptico C, a una edad gestacional menor, que los hijos de madres no diabéticas.

Los hijos de madres diabéticas pueden presentar múltiples problemas al momento del nacimiento. Se observa aumento en la frecuencia de macrosomía, síndrome de dificultad respiratoria, hiperbilirrubinemia, policitemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, viceromegalias así como

malformaciones congénitas (malformaciones de la columna y extremidades inferiores, comunicación interventricular

El objetivo del tratamiento es mantener los niveles de glucemia por arriba de 50 mg/dl mientras se espera que la respuesta de las células beta vaya disminuyendo.(28)

ERITROBLASTOSIS FETAL:

Durante la eritroblastosis fetal existe hiperplasia de los islotes, la cual aumenta de acuerdo al grado de severidad del proceso hemolítico. Raivio y Osterlund encontraron que antes, durante y después de la exanguineotransfusión existía una hipoglucemia en al menos 18% de los niños con una hemoglobina en sangre del cordón inferior a los 10 g/dl. El hiperinsulinismo probablemente no es un problema en los niños con eritroblastosis fetal previo al nacimiento, ya que no son macrosómicos.

TIPO II:

Hipoglucemia secundaria a infección, asfixia, distress respiratorio, patología del sistema nervioso central debido a trauma al momento del nacimiento, cese abrupto de la infusión de glucosa intravenosa, defectos congénitos, microcefalia, hemorragia y kernícterus. Por lo tanto ante un nivel de glucemia en rango hipoglucémico se debe de eliminar la posibilidad de la existencia de otra patología.

Se puede ocasionar una hipoglucemia iatrogénica al infundir directamente solución de dextrosa sobre la arteria pancreática a través de un catéter originando una estimulación de la secreción de insulina.

TIPO III:

La hipoglucemia neonatal clásica transitoria es debida a malnutrición intrauterina, se observa en hijos de madres no diabéticas, se presenta entre las primeras dos y media horas del nacimiento y los siete días de vida, siendo el pico máximo entre las 24 y 48 horas. Se asocia con mayor

frecuencia con toxemia materna y gemelaridad, así como anomalías del sistema nervioso central (10 al 15 %), policitemia (15%), hipocalcemia (12%), y cardiomegalia (15%). Los síntomas de hipoglucemia se presentan como temblores, convulsiones, pausas de apnea, apatía, rechazo del alimento, cianosis, irritabilidad, y laxitud, los cuales son inespecíficos. El hecho de encontrar dos o más síntomas que desaparecen después de la infusión de glucosa, es concluyente de hipoglucemia.

Los recién nacidos de peso bajo para su edad gestacional y en recién nacidos con asfixia se ha observado cursan con hipoglucemias durante las primeras dos a cuatro semanas de edad requiriendo de infusiones continuas de glucosa hasta de 20mg/kg/min para mantener niveles de glucosa en sangre adecuados. La causa del hiperinsulinismo no se encuentra bien determinada, se observa principalmente en recién nacidos de peso bajo para su edad gestacional con toxemia materna o en otros con defectos hereditarios de la oxidación de los ácidos grasos o de la cetogénesis. (28).

Cualquier trastorno de tracto gastrointestinal que cause malabsorción puede llevar a la hipoglucemia.

En la infancia la producción disminuida de glucógeno puede depender de una deficiencia enzimática a nivel del hígado, como la deficiencia de glucógeno sintetasa o de enzimas limitantes. Las deficiencias hormonales como hormona del crecimiento, cortisol o glucagón disminuyen la gluconeogénesis.

La glucemia de la sangre del cordón umbilical es proporcional pero inferior a la de la sangre materna, la dispersión de la cifra de la glucemia en el momento de nacimiento es muy grande y depende de la glucemia de la sangre materna. El feto recibe glucosa a través de la infusión materno-placentaria en un índice estimado diario de 7gr/kg. Después del nacimiento la interrupción de esta infusión de glucosa se compensa por la producción de glucosa endógena en un índice de 6.3gr/kg. A las dos a cuatro horas posteriores al nacimiento la concentración de glucosa en los niños presuntamente normales es de 55 a 60 mg/dL. Posteriormente la glucemia aumenta alcanzando niveles de 70 a 80 mg/dL en promedio a las 72 horas y

posteriormente se mantiene en estas cifras. Desde el nacimiento una glucemia sérica inferior a 40 mg/dl puede considerarse como anormal.

La alimentación oral debe iniciarse tan pronto como lo permita el estado del niño. Algunos lactantes permanecen hipoglucémicos aún después de recibir esta cantidad suplementaria de glucosa. El glucagón no es útil para estos niños, ya que sus reservas de glucógeno se encuentran agotadas. No se recomienda el uso de Diazóxido, debido a sus efectos secundarios indeseables. La cortisona puede ser muy eficaz para elevar el nivel de glucemia en sangre, sin embargo no debemos de olvidar sus efectos secundarios. Si nos encontramos ante una verdadera hipoglucemia sintomática transitoria, la glucosa y la cortisona administradas podrán ser suspendidas al remitir la sintomatología. Cuando se descubre una hipoglucemia deben de realizarse además los siguientes estudios: punción lumbar para descartar una hemorragia intracraneana, un hematócrito, calcemia, análisis urinarios para detectar galactosa u otros azúcares reductores y cetonas (para descartar enfermedades por almacenamiento de glucógeno). Esta indicada también una radiografía de tórax para evaluar el tamaño cardíaco.(28)

Deben efectuarse determinaciones de glucemia cada cuatro a seis horas y estarán indicados estudios posteriores si persisten o recurren los síntomas.

TIPO IV:

HIPOGLUCEMIA GRAVE RECURRENTE O PERSISTENTE: Si la hipoglucemia se muestra recalcitrante al tratamiento antes mencionado o solo desaparece para recurrir enseguida, se debe de iniciar una investigación de otras causas como: deficiencias hormonales (déficit de glucagón, aplasia o hipoplasia pituitaria, tiroidea, corteza suprarrenal), exceso de hormonas (hiperinsulinismo, síndrome de Beckwith-Wiedemann, displasia adenomatosa, nesidioblastosis), defectos hereditarios en el metabolismo de

los carbohidratos (Glucogenosis tipo 1, intolerancia a la fructuosa. galactosemia, déficit de sintetasa del glucógeno, déficit de fructuosa, 1-6 difosfatasa), Defectos hereditarios en el metabolismo de los aminoácidos (enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, acidemia propiónica, acidemia metilmalónica, tirosinosis), etc.

DEFICIENCIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES:

Puede presentarse hipoglucemia grave durante las primeras horas o días de vida, así como ictericia, hipocalcemia, deformidades de la línea media, incluyendo hendidura del paladar y labio leporino, en varones falo pequeño o micropene. Debido todo esto a deficiencia de hormonas hipofisarias, el pronóstico es reservado y se deben de realizar estudios de laboratorio como determinaciones de glucemia, HGH, ACTH, cortisol, T4 e insulina antes de indicar el tratamiento. El tratamiento sustitutivo se debe iniciar lo antes posible. Los embarazos futuros de la madre deben ser monitorizados para la determinar los valores maternos de estriol en plasma u orina con el fin de prever la afección de otros fetos. (23)

HIPOGLUCEMIAS POR DEFICIT DE GLUCAGON:

Es una enfermedad que se hereda con caracter autosómico recesivo y caracterizada por hipoglucemia, crisis convulsivas, hipotónia, y llanto agudo. Los pacientes responden a la administración de glucosa intravenosa, hay déficit de glucagón y no se eleva la glucemia posterior a la infusión de alanina. Los pacientes responden a la administración de glucagón y su secreción de insulina es normal.

HIPERINSULINISMO PERSISTENTE:

Se reconoce como una de las causas más importantes de hipoglucemia rebelde al tratamiento en la infancia temprana o durante las primeras 3 a 4 semanas de vida, el paciente afectado por cualquiera de las formas de

hiperinsulinismo se encuentran en alto riesgo de sufrir crisis convulsivas y daño permanente a nivel cerebral, por lo que el diagnóstico se debe de realizar a la brevedad posible. Tabla 1

HIPERINSULINISMO CONGÉNITO:

El hiperinsulinismo en la infancia no solo es comúnmente asociado a una regulación anormal difusa de las células beta para la secreción de insulina ocasionalmente se encuentra asociado con enfermedad focal, como en los adenomas de los islotes aislados. Nesidioblastosis o hipoglucemia sensible a leucina fueron términos utilizados en el pasado, y se referían a un desorden difuso en las células beta del páncreas. Nesidioblastosis implica lesión histológica difusa del páncreas, este es un diagnóstico anatomopatológico realizado por medio de examen microscópico de las células pancreáticas. El hallazgo incluye la presencia de las células endocrinas dentro del espacio intersticial del páncreas así como células endocrinas que surgen aparentemente de los conductos pancreáticos. Recientemente se ha reconocido a la nesidioblastosis como una causa de hipoglucemia y debido al enfoque quirúrgico temprano y más enérgico ha aumentado el número de niños diagnosticados por biopsia o por pancreatectomía. Actualmente y debido a la dificultad incluso histológica del diagnóstico y a su similitud con cambios histológicos hormonales en el periodo neonatal se denomina a la Nesidioblastosis como displasia de las células endocrinas del páncreas.(3-27)

Se caracteriza por la aparición de hipoglucemia persistente al nacimiento o poco después. Se ha descrito una historia familiar de hipoglucemia similar en otros momentos de la infancia en un número apreciable de casos. El niño afectado presenta síntomas graves de hipoglucemia, incluyendo convulsiones, en su forma leve el niño solo presentan niveles de glucemia de 40 a 50 mg/dl, permaneciendo asintomático debido a que los alimentan frecuentemente. En dichos casos, puede que no se reconozcan los síntomas de hipoglucemia significativa hasta que la alimentación nocturna se interrumpe a la edad de seis semanas o más tarde.(20-27)

En todos los casos se encuentran los niveles de insulina inapropiadamente altos respecto a niveles de glucemia. La fracción de proinsulina sérica fija,

que a menudo se encuentra elevada en los casos de insulinoma en los adultos es generalmente baja (inferior al 10%), y no sirve de ayuda para efectuar el diagnóstico. El hallazgo de unos niveles elevados de insulina, (algunos autores sugieren que niveles de insulina mayores de 10mU/ml independientemente de los niveles de glucosa), una relación insulina/glucosa mayor de 0.4, así como la necesidad de mantener una velocidad de infusión de la glucosa de 10 a 20mg/kg./min. para conseguir la normoglucemia suele orientar al diagnóstico.

Los pacientes con hipoglucemia grave son igualmente resistentes al tratamiento incluyendo el diazóxido, o esteroides. Se puede administrar glucagón para el tratamiento de estos pacientes a pesar de que cursan con cifras de glucagón normales o algo elevadas.

Se ha utilizado también como tratamiento la somatostatina o sus análogos en combinación con el glucagón.(13-26)

La infusiones de dextrosa a altas concentraciones son necesarias en ocasiones para mantener una concentración sérica de glucosa dentro de límites de entre 50 y 60 mg/dl si se logra mantener la normoglucemia se evitará por completo el daño neurológico en estos niños. La extirpación del 95% del páncreas se encuentra indicada en los casos de hipoglucemia resistente al manejo, si fuera necesario.(27)

El término de hipoglucemia sensible a leucina no es específico de la enfermedad que es concomitante a la función anormal de las células beta como ocurre en todas las formas de hiperinsulinismo incluyendo los adenomas. Otros términos que han sido utilizados son: hipoglucemia hiperinsulinemica persistente de la infancia o síndrome de disregulación del islote, que se considera deben ser cambiados al uso del término de hiperinsulinismo congénito por ser más simple. En todos los caso de hiperinsulinismo congénito se debe de buscar los defectos genéticos que alteran la vía normal de la regulación de la insulina por las células beta.

FORMAS GENÉTICAS DE HIPERINSULINISMO:

HIPERINSULINISMO RECESIVO SECUNDARIO A DEFECTOS EN LOS RECEPTORES DE SULFONILUREA Y EN LOS CANALES DE K ATP:
 Es la forma más común de hiperinsulinismo congénito, fue identificado en familias que se encontraban dos o más niños afectados, los estudios demostraron que el gen se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 11. Los pacientes con estas mutaciones se encontraron en Arabia Saudita y se encontró alto grado de consanguinidad en los padres. Las características clínicas de los pacientes son severas, son grandes para su edad gestacional e inician con sintomatología desde el primero o segundo día de vida y para controlar los niveles de glucosa en sangre se requiere de aportes de 15 a 20 mg/kg/min. El diazóxido usualmente no es efectivo, ya que para su mecanismo de acción depende de receptores de sulfonilurea normales. El Octreotide, un análogo de la somatostatina ha sido utilizado con éxito relativo, pero los niños han requerido de tratamiento quirúrgico con pancreatoclectomía subtotal del 95%.(9,21-27)

HIPERINSULINISMO AUTOSOMICO DOMINANTE:

Cuatro familias han sido identificadas con hiperinsulinismo de transmisión vertical, se desconoce la alteración genética pero probablemente difiere en las alteraciones en los receptores de la sulfonilurea y en los canales K ATP. Los pacientes no son grandes para su edad gestacional y cursan con hipoglucemias asintomáticas hasta la infancia tardía o la vida adulta.(9).

SÍNDROME HIPERINSULINISMO/HIPERAMONEMIA:

Varios pacientes han sido identificados con esta forma genética diferente de hiperinsulinismo, la característica fundamental es la hipoglucemia de severidad intermedia con elevaciones de amonio de 100 a 200mcmmol/L, no se ha asociado a anomalías de los aminoácidos y aparentemente la anomalía se encuentra en las enzimas del ciclo de la urea. El defecto genético no se ha establecido y los pacientes no han respondido al diazóxido, solamente la dieta fraccionada parece mejorar su evolución.(29)

LESIONES PANCREÁTICAS FOCALES EN HIPERINSULINISMO CONGÉNITO:

En diversas series de pacientes con hiperinsulinismo congénito en donde se incluyeron niños se han referido lesiones pancreáticas localizadas. Estas lesiones tienen apariencia histológica de un adenoma del islote aislado o de hiperplasia focal o adenomatosis del islote. La importancia de este tipo de lesiones es que pueden ser extirpadas quirúrgicamente. Desafortunadamente hasta el momento no existen métodos para distinguir la disfunción pancreática focal o generalizada. En general, se asume que la lesión focal es menos común cuando la hipoglucemia se presenta desde el nacimiento que en aquellos pacientes que presentan sintomatología después del primer o segundo año de vida. Varios pacientes con lesiones focales presentan hipoglucemias severas similar a aquellos con mutaciones de los receptores de sulfonilurea y no responden al tratamiento médico, en pacientes mayores se ha descrito una buena respuesta al diazóxido. La tomografía computada, la ecografía de alta resolución y la resonancia magnética nuclear pueden servir para localizar un adenoma pancreático, pero no un tumor discreto.(9-27)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE HIPERINSULINISMO:

La característica primaria del hiperinsulinismo son episodios recurrentes de hipoglucemia. En los casos severos como en los neonatos con hiperinsulinismo congénito, este ocurre inmediatamente después de la alimentación. En pacientes con casos moderados, la hipoglucemia se desarrolla después de un ayuno de 12 a 24 hrs. Los síntomas en neonatos y lactantes usualmente incluyen convulsiones, temblor, irritabilidad, taquicardia, somnolencia y ocasionalmente hipotermia. La triada de Whipple para diagnóstico de hiperinsulinismo incluye síntomas típicos de hipoglucemia, glucosa en sangre menor de 50 mg/dL durante la presencia de la sintomatología y resolución de esta después de recibir tratamiento con niveles de glucosa en sangre normales.

La hipoglucemia severa y prolongada puede causar en los pacientes daño cerebral permanente similar al causado por la asfixia severa.

DIAGNOSTICO DE HIPERINSULINISMO:

El diagnóstico debe de ser sospechado ante características clínicas como peso al nacimiento (PGE), asfixia perinatal o altos requerimientos de glucosa. El diagnóstico solo se puede establecer mediante la determinación de insulina circulante durante el periodo de hipoglucemia, encontrando en esta muestra de plasma niveles de insulina de 2 a 30mcU/mL. Otras determinaciones de ayuda para el diagnóstico son: Beta-hidroxibutarato menor 1mmol/L. Acidos grasos libre menor 1mmol/L. Respuesta glucémica al glucagón mayor a 30 mg/dL. Niveles bajos de cetonas, niveles bajos de factores de crecimiento similares a la insulina. Se debe de excluir la deficiencia de cortisol o de hormona de crecimiento. La relación normal insulina (mcU/mL) /glucosa (mg/mL) es de 0.4 o menor, cualquier nivel arriba de este sugerirá hiperinsulinismo, debiendose de realizar varias determinaciones. (30) Tabla 1.

TRATAMIENTO DEL HIPERINSULINISMO:

El tratamiento debe ser agresivo aplicado a prevenir la posibilidad de daño cerebral. Debe ir encaminado a mantener niveles de glucosa séricos durante los periodos de ayuno en un rango de 75-95 mg/dL.

Se implementaran horarios de alimentación según lo requiera la edad del paciente y en casos de hipoglucemia en un paciente que sus condiciones permitan el uso de la vía oral se darán carbohidratos por esta vía.

INFUSIÓN DE GLUCOSA:

En los pacientes a los cuales se les ha documentado que cursan con hipoglucemias secundarias a hiperinsulinismo se deben manejar inicialmente con infusión continua de glucosa con requerimientos que van de 10 a 20mg/kg/min, aportando la cantidad de glucosa necesaria para mantener al paciente con niveles de glucosa en sangre dentro de límites normales y tratando de ajustarla junto con el tratamiento médico, en ocasiones cuando se requiere de glucosa con una concentración por arriba del 12% se necesita de una vía central

DIAZÓXIDO:

El diazóxido fue la primera droga utilizada para el manejo del hiperinsulinismo, con una buena respuesta en la mayoría de los pacientes en los cuales se pudo mantener la droga por varios meses o años. Los efectos secundarios que limitan su uso son: hiperuricemia, trombocitopenia, hipertricosis y la rara posibilidad de hiperglucemia aguda y cetoacidosis durante una enfermedad intercurrente. El diazóxido actúa mediante la inhibición de las células beta bloqueando los receptores de sulfonilurea disminuyendo la secreción de insulina, esto explica por que en los pacientes con mutaciones en los receptores de la sulfonilurea falla este tratamiento.

El diazóxido tiene una vida media de 48 horas aproximadamente, puede ser iniciado a altas dosis probando con esto su efectividad (10-15 mg /día) por vía oral. El control de la hipoglucemia es usualmente dentro de las primeras 24-48 horas. Algunos pacientes responden bien a dosis de 10mg/kg/día dividido en dos a tres dosis. Dosis mayores no han mostrado ser mas efectivas. Otros pacientes que requieren dosis menores se han manejado 5 a 10mg/kg.

Se puede predecir la retención de agua y sal como otro efecto secundario del diazóxido requiriendo de pequeñas dosis de diurético en algunas ocasiones.(26,27)

OCTREOTIDE:

El Octreotide es un análogo de la somatostatina de larga acción, que suprime la liberación de la insulina por las células beta bloqueando los receptores de la sulfonilurea. La droga se ha utilizado para el manejo de la hipoglucemia a corto plazo, ya que causa problemas como taquifilaxia.(12) En un número limitado de pacientes con hiperinsulinismo severo el Octreotide ha sido útil en el tratamiento crónico. En los pacientes tratados por 5 años hay poca evidencia de problemas causados por supresión de la hormona del crecimiento o de la estimulación de las hormonas tiroideas.(13).

Se inicia a dosis de 2-10 mcg/kg/día en tres a cuatro dosis subcutáneas, o por infusión intravenosa continua. Dosis de 40 mcg/kg/día han sido utilizados en lactantes y niños mayores.(5,10,11,13,15-16).

Los efectos secundarios del Octreotide básicamente son disminución del tránsito y secreción intestinal, náuseas, malabsorción y se discute su uso a largo plazo ya que se podría ocasionar taquifilaxia y favorecer a la disminución de los factores de crecimiento similares a la insulina. (5,13-26)

GLUCAGÓN

El glucagón fue descubierto por Murlin y Kimball en 1923, pero no se reconoció de su importancia hasta 40 años después. Es un polipeptido formado por una cadena simple de 29 aminoácidos. Es utilizado para el manejo a corto plazo de la hipoglucemia(26)

Es obtenido de fuentes animales, este ha sido utilizado ya por varios años para revertir la hipoglucemia, su administración intravenosa o subcutánea va seguido de un rápido aumento de glucosa en sangre sin ser significativa la diferencia entre la ruta de administración. El aumento de glucosa en sangre usualmente ocurre a los 5 a 20 minutos después de la inyección. En pacientes que no responden a la dosis inicial esta se puede repetir sin retrasar la

infusión de glucosa mientras se espera el efecto del glucagón. Cuando el paciente puede ingerir alimentos se pueden dar carbohidratos vía oral.

El uso de glucagón en el tratamiento de la hipoglucemia puede tener como efectos colaterales náuseas y vómitos especialmente si se usan dosis altas.

En niños las dosis recomendadas para hipoglucemia son: niños menores de 10 kg. 0.1mg/kg por dosis, hasta 1mg cada 30 minutos. En niños mayores de 10 kgs. 1 mg por dosis cada 30 minutos.(26)

CIRUGÍA:

La cirugía es frecuentemente necesaria en niños con hiperinsulinismo en los cuales el control médico ha fallado, actualmente se recomienda la pancreatometomía subtotal del 95% en una primera intervención. (17-14)

Si después de realizada la cirugía y a pesar del tratamiento médico se continua con presencia de hipoglucemias la opción quirúrgica es el realizar pancreatometomía total o duodeno-pancreatometomía total. (19-27)

La cirugía obviamente tiene el riesgo de conducir a diabetes secundaria.

La ultrasonografía intraoperatoria puede ser utilizada para detectar lesiones focales como adenomas. Se reporta una falla en la cirugía de un 33% requiriendo una cirugía posterior o tratamiento médico (14)(15).

PRONOSTICO:

En el pasado se especuló sobre una remisión espontánea del hiperinsulinismo congénito o que este desorden podría evolucionar a diabetes mellitus. Esto desafortunadamente llevo a retardar la terapia causando un riesgo elevado para daño cerebral por inadecuado control de la hipoglucemia. Basado en el incremento de las evidencias de defectos en la regulación de las células beta como responsable de mas casos, es poco probable la remisión espontánea del hiperinsulinismo congénito. Esto ha llevado a mejorar los programas del tratamiento con la finalidad de mantener niveles adecuados de glucosa en

sangre para que el niño presente un crecimiento adecuado durante sus primeros años de vida. En algunos pacientes en los cuales se les ha realizado pancreatometomía subtotal del 95% han desarrollado diabetes durante la adolescencia, no se ha determinado si la diabetes es consecuencia natural de los defectos en los receptores de sulfonilurea o causada por la cirugía.(27)

FUTURAS DIRECCIONES:

El incremento de la evidencia de mas casos de hiperinsulinismo congénito por bases genéticas es importante, se puede determinar que en familias afectadas se pueden observar recurrencias en un 25%. La información sobre los defectos genéticos es importante para así poder determinar un adecuado tratamiento a este grupo de padecimientos. Solo los padecimientos recesivos inherentes a los receptores de sulfonilurea ha sido claramente definido, pero otros defectos probablemente sean reconocidos en un futuro cercano. Mejores técnicas quirúrgicas son indispensables para resección de lesiones pancreáticas, y mejores modalidades de terapia médica para pacientes con lesiones no focales. El Octreotide y diazóxido han sido utilizados para el tratamiento médico de la hiperinsulinemia, actualmente se realizan investigaciones en la producción de una bomba subcutánea en miniatura para la liberación continua de Octreotide y el uso de bloqueadores de canales de calcio para suprimir la secreción de insulina. Algunos autores consideran que es preferible una terapia agresiva con Octreotide que el realizar una pancreatometomía subtotal, sin embargo si el control de la glucemia no es óptimo se puede aumentar el riesgo de lesión cerebral.(12-27)

OBJETIVOS:

- 1.-Determinar la causa de más frecuente de hipoglucemia secundaria a hiperinsulinismo en los pacientes que ingresaron al Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo de Enero de 1992 a Octubre de 1998 con el diagnóstico de hipoglucemia.
- 2.- Revisar los antecedentes de los pacientes con hiperinsulinismo así como las principales manifestaciones clínicas que presentaron al momento del diagnóstico.
- 3.- Evaluar el abordaje diagnóstico y terapéutico de los niños con hiperinsulinismo.
- 4.- Analizar el tratamiento utilizado en los pacientes con diagnóstico de hipoglucemia secundaria a hiperinsulinismo, tanto médico como quirúrgico.
- 5.- Revisar el diagnóstico patológico en los pacientes en los cuales se les realizó pancreatectomía.
- 6.- Revisar el estado actual de los niños que han sido intervenidos quirúrgicamente.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño: Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

Sujetos: Pacientes que ingresaron al Hospital Infantil de México "Federico Gómez" de Enero de 1992 a Octubre de 1998 con el diagnóstico de hipoglucemia secundaria a hiperinsulinismo.

Criterios de inclusión:

1.- Se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron al Hospital Infantil de México "Federico Gómez" de Enero de 1992 a Octubre de 1998 con el diagnóstico de hipoglucemia secundaria a hiperinsulinismo, considerando hiperinsulinismo como la determinación de la relación insulina /glucosa mayor de 0.4.

Criterios de exclusión:

1.- Pacientes con el diagnóstico de hipoglucemia a los cuales no se les documento hiperinsulinismo.

2.- Pacientes cuyos datos no estuvieran completos.

MÉTODOS:

Se revisaron expedientes clínicos en el archivo del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" de pacientes que ingresaron al hospital de enero de 1992 a octubre de 1998 con el diagnóstico de hipoglucemia. En los que se encontró cursaron con hiperinsulinismo se revisaron datos como edad al ingreso, sexo, edad de inicio de la sintomatología, antecedentes de importancia, peso al nacimiento, determinaciones séricas de insulina y glucosa, así como relación insulina/glucosa, manifestaciones clínicas, manejo médico antes y después de implementar tratamiento quirúrgico, hallazgos patológicos y evolución del los pacientes.

RESULTADOS:

Durante el presente estudio se revisaron 67 expedientes de pacientes que ingresaron con el diagnóstico de hipoglucemia al Hospital Infantil de México "Federico Gómez" de enero de 1992 a octubre de 1998. Solo se corroboró hiperinsulinismo en 11 casos (16.4%) Tabla 2. El diagnóstico se basó en la relación insulina/glucosa mayor de 0.4 en varias determinaciones. Se encontró que en 7 casos (63.64%) el diagnóstico de hiperplasia difusa de células beta del páncreas. En 2 pacientes (18.18%) el diagnóstico fue policitemia. Un paciente (9.09%) con diagnóstico de Sx de Beckwith-Wiedemann. En otro caso (9.09%) el diagnóstico fue adenoma de células insulares y nesidioblastosis.

Para su estudio se dividió a los pacientes de acuerdo al diagnóstico. En los niños con diagnóstico de nesidioblastosis la edad de inicio de la sintomatología vario desde las 5 horas de vida al mes de edad con un promedio de edad de 12 días. El paciente con diagnóstico de adenoma de células insulares la sintomatología inicio a los 9 años de edad. En los dos niños con diagnóstico de policitemia la sintomatología inicio a las 24 y 48 horas de vida. El paciente con diagnóstico de Sx de Beckwith-Wiedemann inició la sintomatología a los 4 días de vida. Tabla 3. El sexo que predomino en los pacientes con diagnóstico de nesidioblastosis fue el femenino que se presentó en 4 casos y 3 para el sexo masculino, con una proporción de 1.3-1. Gráfica 1.

El paciente con adenoma de células insulares pancreáticas fue del sexo masculino. El paciente con diagnóstico de Sx de Beckwith-Wiedemann fue del sexo masculino. Los dos pacientes con diagnóstico de policitemia eran del sexo femenino.

Entre los antecedentes de importancia en los niños con diagnóstico de nesidioblastosis se encontró que 3 de ellos tenían antecedentes de diabetes mellitus en la familia, uno de estos niños con antecedente de madre hipotiroidea. Solo un paciente se encontró con antecedentes de diabetes materna. En los últimos tres pacientes de los siete no se encontraron antecedentes de importancia. Tabla 4.

En los pacientes con diagnóstico de policitemia, Sx de Beckwith-Wiedemann y adenoma de células insulares pancreáticas no se encontró ningún antecedente de importancia.

El peso al nacimiento de los pacientes con diagnóstico de nesidioblastosis osciló entre los 3.000kgs a los 4.200kgs con un promedio de 3.685kgs en los 7 pacientes. Los pacientes con diagnóstico de policitemia al momento del nacimiento tenían peso de 3.000 y 4.000 kgs. El paciente con diagnóstico de Sx de Beckwith-Wiedemann con peso de 4.4000kgs. El paciente con diagnóstico de adenoma de células insulares pancreáticas con peso de 3.200kg al momento del nacimiento. Gráfica 2.

Los síntomas más frecuentes fueron crisis convulsivas en 9 pacientes, irritabilidad y temblores en 2 pacientes, hipoactividad, rechazo a la vía oral, somnolencia, bradicardia y cianosis.

En los pacientes con diagnóstico de hiperplasia de células beta del páncreas se encontró la mayor incidencia de crisis convulsivas como signo inicial.

Los niños con policitemia presentaron rechazo a la vía oral, temblores, irritabilidad y uno de ellos crisis convulsivas. Gráfica 3

Se realizó cirugía en los pacientes con diagnóstico de hiperplasia de células beta del páncreas, en 4 de ellos se les realizó pancreatectomía del 90%, uno de ellos se reintervino 23 días después de la cirugía inicial por persistir con hipoglucemias e hiperinsulinismo a pesar del tratamiento médico, encontrando determinaciones de la relación insulina/glucosa por arriba de 0.4 completando el 98% de la resección. En los 3 pacientes restantes se realizó inicialmente pancreatectomía del 95%, a uno de ellos se reintervino a los 29 días por persistir con hipoglucemias, relación insulina/glucosa elevada a pesar del tratamiento médico resecando el 100% del páncreas, teniendo necesidad de una tercera cirugía 12 días después por persistencia de la sintomatología realizando duodenectomía parcial. Tabla 5. Gráfica 4.

Al paciente con diagnóstico de adenoma de células insulares pancreáticas se le realizaron tres cirugías, en la primera se realizó pancreatectomía del 70%, en la segunda se completo la resección al 90% y en la tercera al 99%, en la tercera cirugía se demostró la presencia del adenoma pancreático ya que por estudios de gabinete habiéndola buscado intencionadamente no se encontró.

Los hallazgos anatomopatológicos de los siete pacientes operados mostraron hiperplasia difusa de las células beta, en dos de ellos se encontró displasia endocrina de las células beta.

En el paciente con diagnóstico de adenoma de células insulares los hallazgos anatomopatológicos fueron adenoma de células insulares y displasia difusa de células endocrinas del páncreas.

El diagnóstico de hiperinsulinismo se realizó mediante la determinación del índice insulina/glucosa por arriba de 0.4 encontrándose que los pacientes con hiperplasia de células endocrinas del páncreas la relación siempre estaba elevada en rangos de 0.6 a 4.4. Las determinaciones de insulina de estos pacientes que se realizaron durante periodos de hipoglucemia siempre fueron elevadas.

En todos los pacientes la necesidad de infusión de soluciones con concentración altas de glucosa fue necesaria para evitar los periodos de hipoglucemia, observándose que el grupo de pacientes con hiperplasia de células endocrinas del páncreas una necesidad mayor de concentración de glucosa en las soluciones. En 10 de los pacientes se utilizó tratamiento farmacológico y solamente en un paciente con diagnóstico de policitemia no fue necesario.

Los glucocorticoides (prednisona e hidrocortisona) se utilizaron en 8 pacientes(80%), Diazóxido en 8 pacientes (80%), Octeotride en 4 pacientes (40%) y Glucagón en 3 pacientes(30%).

A los pacientes con nesidioblastosis se les maneja con tratamiento farmacológico combinado en 6 de ellos con diazóxido, glucocorticoides en 5 octeotride en 4 y glucagón en 3 pacientes, todo esto antes de la primera cirugía. Posterior a la primera cirugía se utilizaron tratamientos en base a dieta y farmacológico con tratamientos combinados con diazóxido y Octreotide. Tabla 6.

Posteriormente a la primera cirugía se utilizó tratamiento médico en todos los pacientes por persistir con hipoglucemias. Dos pacientes desarrollaron diabetes mellitus posterior a la segunda cirugía. (Un paciente con adenoma de células insulares y un paciente con displasia endocrina de células beta).

Uno de los pacientes fue intervenido quirúrgicamente en otra institución resecando el 100% del páncreas y a la fecha persiste con hiperinsulinismo a

pesar del manejo con Octreotide y diazóxido, se sospecha de páncreas ectópico sin embargo no se ha confirmado por rastreo con isótopos marcados. Cinco de los pacientes con nesidioblastosis dejaron de asistir al hospital y se desconoce su evolución. Los dos pacientes con diagnóstico de policitemia revirtieron el hiperinsulinismo. El paciente con Sx de Beckwith-Wiedemann no acudió a sus citas de control en la consulta externa.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

El 16.4% de los pacientes con diagnóstico de hipoglucemia atendidos en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" de enero de 1992 a octubre de 1998 se corroboró hiperinsulinismo.

La causa más frecuente de este fue la displasia endocrina de células beta del páncreas.

En este grupo de pacientes se presentaron síntomas severos de hipoglucemia a más temprana edad.

Los pacientes con displasia endocrina de células beta ofrecieron más dificultades de manejo, requiriendo en todos los casos pancreatectomía y tratamiento médico agresivo.

Actualmente se describe en la literatura la realización de pancreatectomía del 95% para los casos de hiperplasia de células beta del páncreas, en nuestros resultados encontramos que en 4 pacientes se les realizó pancreatectomía del 90% y en 3 del 95% en la primera cirugía, uno de cada grupo fue reintervenido.

Posterior a la cirugía se debe de continuar con el tratamiento farmacológico de acuerdo a las condiciones del paciente, por lo que se deben ajustar las dosis y medicamentos para mantener dentro límites normales la glucosa

Aunque no tenemos un seguimiento de los pacientes para determinar el daño neurológico y las consecuencias de los periodos de hipoglucemia sugerimos establecer un diagnóstico lo más tempranamente posible y tomar la decisión quirúrgica a fin de evitar periodos de hipoglucemia y consecuentemente daño neurológico.

Se encontró en a tres pacientes se les realizó pancreatometomía del 95%, uno fue reintervenido (33.3%). A cuatro pacientes se les realizó pancreatometomía del 90%, uno fue reintervenido (25%). Aunque nuestra muestra son pequeña encontramos que no difieren de lo descrito en la literatura.

Se describen en la tabla 1 los criterios de laboratorio para el diagnóstico de hiperinsulinismo y en el esquema 1 proponemos la ruta para el diagnóstico de los pacientes que presentan con hipoglucemia.

En base a lo anterior sugerimos la siguiente ruta terapéutica para la hipoglucemia secundaria a hiperinsulinismo: iniciar manejo con infusión de glucosa según sea el requerimiento para mantener una glucemia adecuada junto con Diazóxido (10-15 mg/kg/día) en caso de no tener mejoría iniciar Octreotide (2-10 mcg/kg/día). Después de combinar estos tres puntos y continuar con hipoglucemia se debe de valorar la pancreatometomía del 95%.

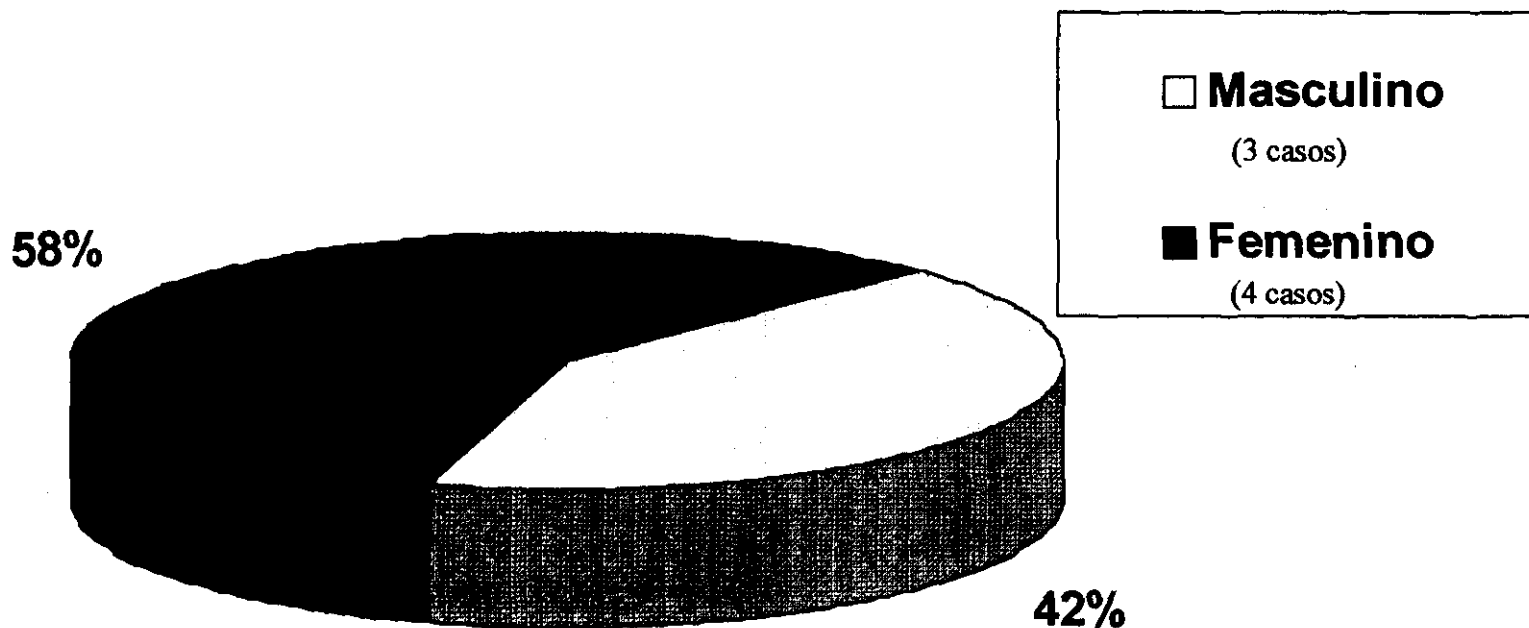
Una vez realizada la cirugía y en caso de persistir con periodos de hipoglucemia se debe manejar nuevamente con tratamiento médico con Diazóxido y según sea la gravedad de la hipoglucemia y la recurrencia de los episodios deberá combinarse con Octreotide.

En caso de nuevamente encontrarse con periodos de hipoglucemia se debe de realizar la pancreatometomía total, si persiste con hipoglucemias se manejará con Octreotide y se buscará la posibilidad de páncreas ectópico, Se complementa el tratamiento quirúrgico con duodenectomía.

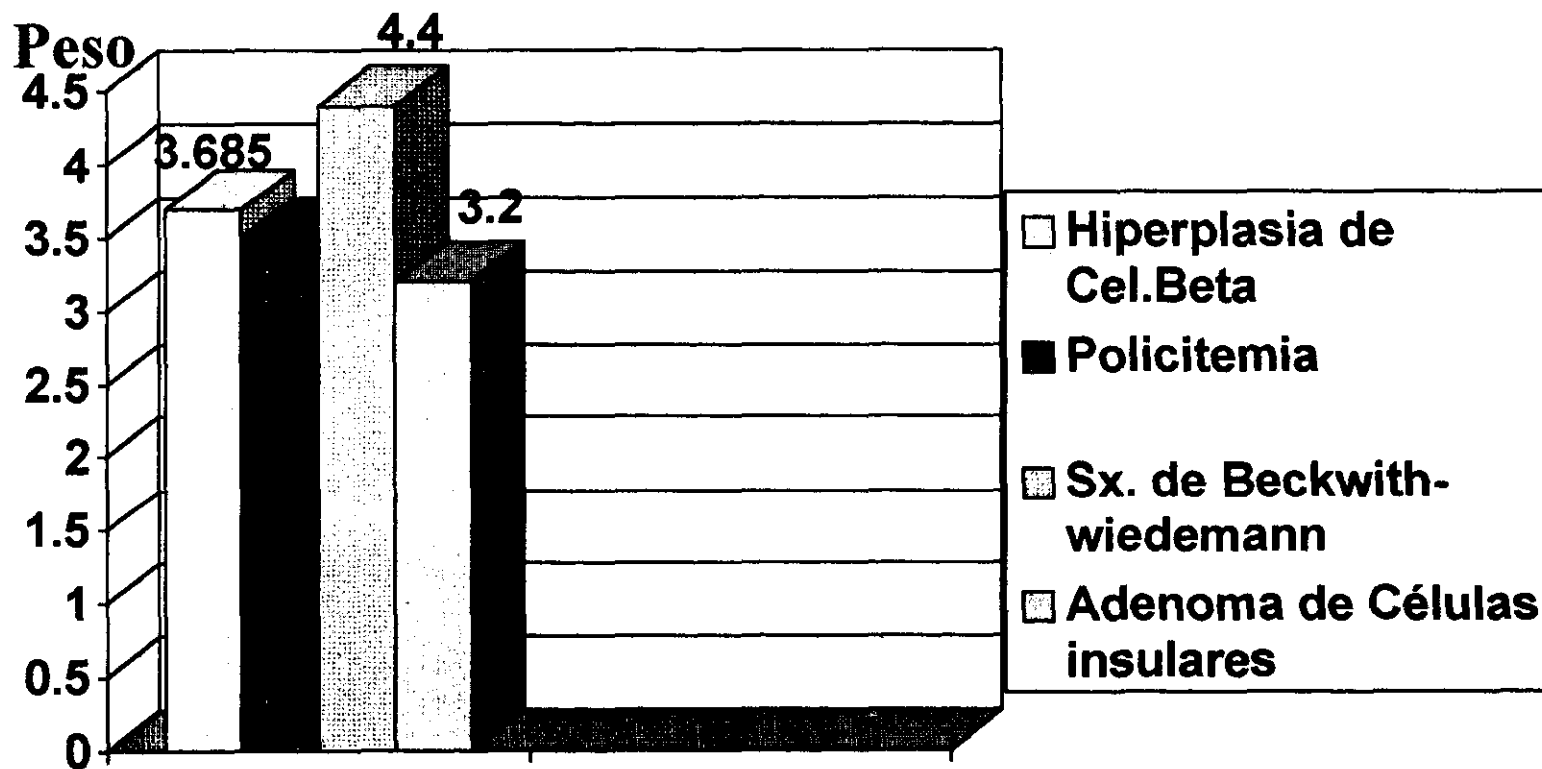
Después de estas cirugías siempre existe el riesgo de desarrollar diabetes secundaria.

ESTO NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

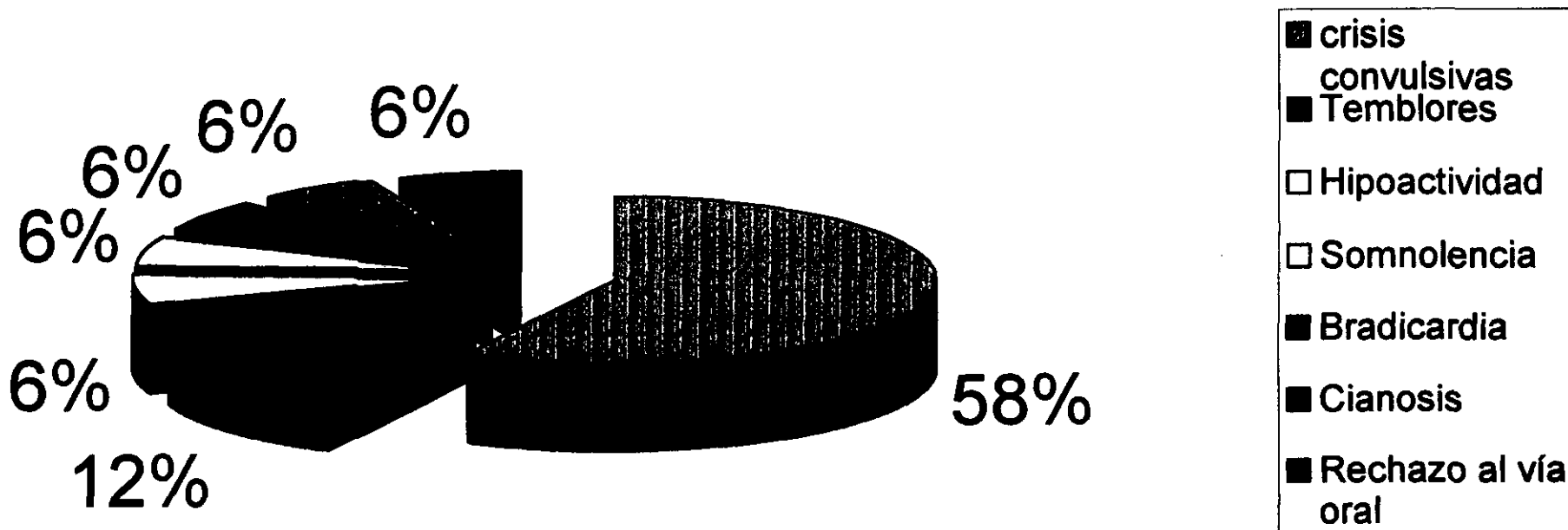
Gráfica 1: Sexo de los pacientes con diagnóstico de hiperplasia de células beta del páncreas



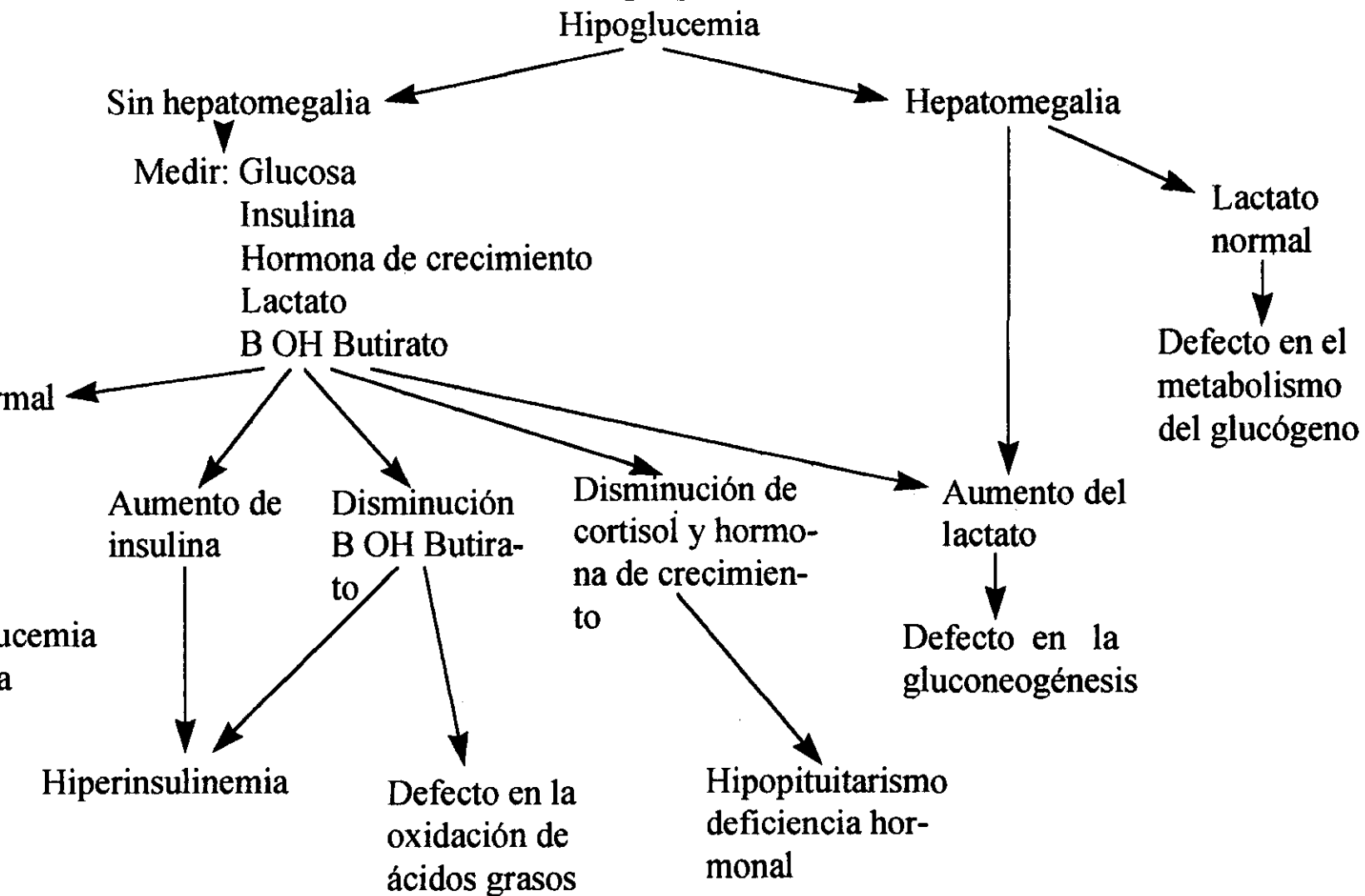
Gráfica 2: Promedio de peso al nacimiento de los pacientes con hiperinsulinismo. Enero 1992- Octubre 1998



GRAFICA 3: FRECUENCIA DE LA SINTOMATOLOGIA EN PACIENTES CON HIPERINSULINISMO



Esquema 1: Diagrama de flujo para el diagnóstico de hipoglucemia.



Gráfica 4: Porcentaje del páncreas resecado en los pacientes con hiperplasia de células beta

Tabla 5:

	1ra.Cirugía	2a.Cirugía	3ra.Cirugía
1.	90%*		
2.	90%*		
3.	95%*		
4.	90%*		
5.	90%*	98%*	
6.	95%*		
7.	95%*	100%*	Duodenectomía

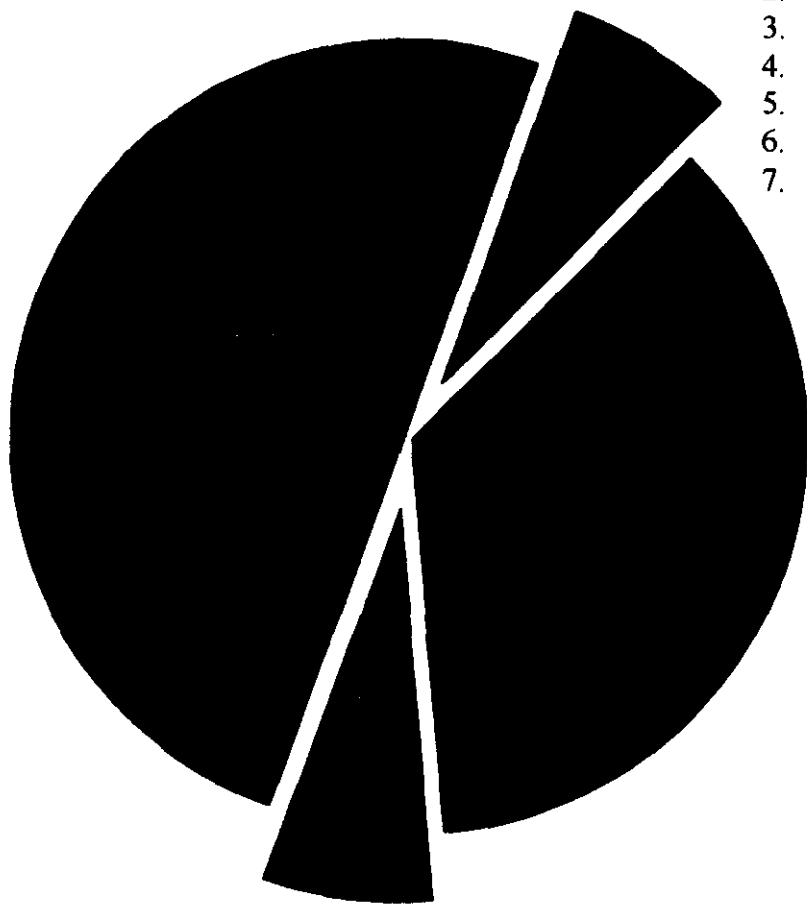


Tabla 1: Criterios laboratoriales diagnósticos de hiperinsulinismo.

	Normal	Hiperinsulinismo
Beta-hidroxibutarato	>2 mmol/L	<1.0 mmol/L
Ácidos grasos libres	>1.5 mmol/L	< 1.0 mmol/L
Insulina	<2 mcU/L	2-30 mcU/L
Respuesta de la glucosa al glucagón	<30 mg/dL	>30 mg/dL

**Tabla 2:
Número de casos según su etiología con hiperinsulinismo en pacientes con diagnóstico de hipoglucemia, Enero 1992-Octubre 1998.**

Hiperplasia de células beta del páncreas	7
Policitemia	2
Sx de Beckwith-Wiedemann	1
Adenoma de células insulares	1
Total	11

Tabla 3: Edad de inicio de la sintomatología de acuerdo con el diagnóstico.

Pacientes con hiperplasia de células beta de páncreas.

1	30 días	5	24 horas
2	30 días	6	12 horas
3	24 días	7	5 horas
4	24 horas		

Paciente con diagnóstico de Sx de Beckwith-Wiedemann.

1	4 días
---	--------

Pacientes con diagnóstico de policitemia.

1	24 horas
2	2 días

Paciente con diagnóstico de adenoma de células insulares de páncreas.

1	9 años
---	--------

Tabla 4: Antecedentes familiares de importancia en pacientes con diagnóstico de hiperplasia de células beta del páncreas.

Antecedentes familiares de diabetes mellitus	3
Madre diabética	1
Madre hipotiroidea	1*
Sin antecedentes	3

*El paciente hijo de madre hipotiroidea también tenía antecedentes de diabetes en la familia.

Tabla 6 : Tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de hiperplasia de células beta del páncreas.

	Antes de la 1ra cirugía				Después de la primera cirugía			
	Glucocorticoide	glucagòn	Octreotide	Diazóxido	Glucocorticoide	Glucagòn	Octreotide	Diazóxido
1	X			X				X
2	X		X	X			X	X
3	X				X			X
4		X	X	X				
5	X	X	X	X				X
6	X			X			X	X
7		X	X	X				X

REFERENCIAS

- 1.- Williams AF. Hypoglycaemia Of The Newborn. Bull World Health Organ. 1997; 75(3) : 261-90.
- 2.- Aynley-Green A. Hawdon JM. Hipoglycemia In The Neonate: Current Controversies. Acta Paediatr Jpn. 1997 Apr; 39 Suppl 1 : 12-6.
- 3.- Sempoux C. Poggi F. Brunelle F. Saudubray JM. Fekete C. Rahier J. Nesidioblastosis And Persistent Neonatal Hyperinsulinism. Diabetes Metab. 1995 Dec; 21(6): 402-7.
- 4.- Pryds OA. Petersen S. Neonatal Hypoglycemia- New Limits For Treatment?. Ugeskr Laeger. 1995 aug; 157 (33) : 4563-7.
- 5.- Tauber MT. Harris AG. Rochiccioli P. Clinical Use Of The Ling Acting Somatostatin Analogue Octreotide In Pediatrics. Eur J Pediatr. 1994; 153(5): 304-10.
- 6.- Gregory JW. Aysley-Green A. Hipoglycaemia In The Infant And Child. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1993; 7(3): 683-704.
- 7.- Platt MP. Hawdon JM. Hypoglycaemia In The Neonate. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1993; 7(3): 669-82.
- 8.- Cornblanth M. Schwartz R. Hypoglycemia In The Neonate. J Pediatr Endocrinol Metab. 1993; 6(2): 113-29.
- 9.- Lasztity N. Balonh L. Familial Hyperinsulinism. Orv Hetil. 1995; 136(30): 1611-3.
- 10.- Barrons RW. Octreotide in Hyperinsulinism. Ann of Pharmacother. 1997; 31(2): 239-41.
- 11.- Fernandes J. Berger R. Hipoglycaemia: Principles Of Diagnosis And Treatment In Children. Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1993; 7(3): 591-609.
- 12.- Glaser B. Hirsch HJ. Landau H. Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia Of Infancy: Long Term Octreotide Treatment Without Pancreatectomy. J Pediatr. 1993; 123(4): 644-50.

- 13.-Thorntan PS. Alter CA. Katz LE. Baker L. Stanley CA. Short-And Long-Term Use Of Octreotide In The Treatment Of Congenital Hyperinsulinism. *J Pediatr*. 123(4): 637-43.
- 14.- Bellwoar C. Schwartz R. Stayer S. Anaesthetic Management Of a Neonate With Nesidioblastosis. *Paediatr Anaesth*. 1996; 6(1): 61-3.
- 15.- Shilyansky J. Cutz E. Filler RM. Endogenous Hyperinsulinism Management And Long-Term Follow-up. *Semin Pediatr Surg*. 1997; 6(3): 115-20.
- 16.- Steven W. J. Lamberts M.D. Platt M.P. y Col. Octreotide. *N Engl J Med*. 1996; 334: 246-53.
- 17.- de Lonlay P. Pournet JC. Rahier J. y col. Somatic Deletion Of The Imprinted *11p15* Region In Sporadic Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia Of Infancia Is Specific Of Focal Adenomatous Hyperplasia And Endorses Partial Pancreatectomy. *J Clin Invest*. 1997; 100(4): 802-7.
- 18.- Thomas P.M. Cote G.J. Persistent Hiperinsulinemic Hypoglycemia Of Infancy. *Cancer Treat Res*. 1997; 89: 347-63.
- 19.- Shilyansky J Fisher S. Cutz E. Perlman K. Filler RM. Is 95% Pancreatectomy The Procedure Of Choice For Treatment Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia Of The Neonate. *J Pediatr surg*. 1997; 32(2): 342-6.
- 20.- Shilyansky J. Cutz E. Filler RM. Endogenous Hyperinsulinismo: Diagnosis, Management And Long Term Follo-up. *Semin Pediatr Surg*. 1997; 6(3): 115-20.
- 21.- Dunne MJ. Kane C. Shepherd RM.Sanchez JA. James RF. Jhonson PR. Familial Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia Of Infancy And Mutations In The Sulfonylurea Receptor. *N Engl J Med*. 1996; 336 (1): 703-6.
- 22.- Baker L. Stanley CA. Neonatal Hypoglucemia. *Curr Ther Endocrinol Metab*. 1997; 6: 409-6.

- 23.- Kalhoff H. Vorkamp R. Hoffman G. Diekmann L. Neonatal Hypoglycemia In Congenital Isolated Aplasia Of The Adenohypophysis. *Klin Padiatr* 1996; 298 (1): 35-8.
- 24.- Gruppuso P. A, Schwartz. Hypoglycemia in Children. *Pediatr Rew* 1989; 11 (4) : 117-24.
- 25.- Lubchenco L. Band H. Incidence Of Hypoglycemia In Newborn Infant Classified By Weight And Gestacional Age. *Pediatr* 1971 ; 47: 831.
- 26.- Godman & Gilmans. *The Pharmacological Basis Of Therapeutics*. Ninth Edition; McGraw Hill. 1996.
- 27.- Stanley A. Hyperinsulinism In Infants And Children. *The Pediatric Clin North Am*. 1997; 44 (2) : 363-74.
- 28.- La Franchi. Hipoglycemia of Infancy and Childhood. *Pediatr Clin North Am* 1982, Interamericana; 34: 961
- 29.- Weiinzimer-SA. Staley-CA. Berry-GT y Cols. A Syndrome of Congenital Hyperinsulinism and Hyperammonemia. *J Pediatr*. 1997, 130 (4): 661-4.
- 30.- Shilyansky J; Cutz E; Filler R . Endogenous Hyperinsulinism: Diagnosis, Management, And Long Term Follow-Up. *Semin Pediatr Surg*. 1997; 6 (3): 115-20.