



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“REVISION DEL PACIENTE PEDIATRICO CON DIAGNOSTICO DE  
HIPERINSULINISMO CONGÉNITO CON MANEJO QUIRURGICO EN POBLACION  
MEXICANA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ENERO 2010 HASTA JULIO  
2018”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

**PRESENTA:**

**DR. THELMA GABRIELA BARRETO BAUTISTA**



**TUTOR:  
FRANCISCO ANTONIO MEDINA VEGA**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

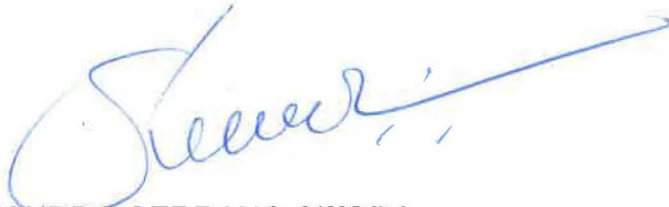
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

REVISION DEL PACIENTE PEDIATRICO CON DIAGNOSTICO DE  
HIPERINSULINISMO CONGÉNITO CON MANEJO QUIRURGICO EN POBLACION  
MEXICANA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ENERO 2010 HASTA JULIO

2018.



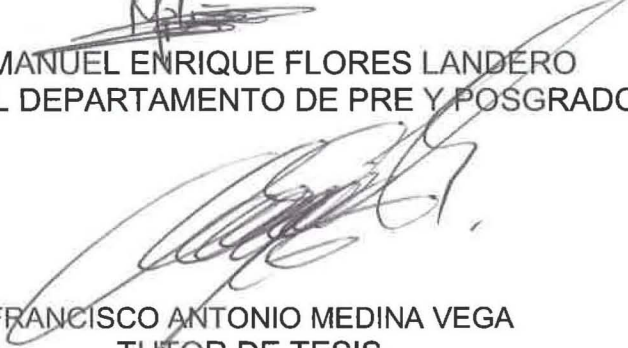
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DR. JOSE N. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



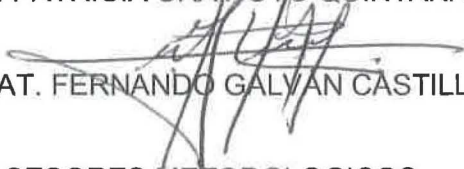
DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



FRANCISCO ANTONIO MEDINA VEGA  
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIJOTO QUINTANA



FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO

ASESORES METODOLOGICOS

# **INDICE**

MARCO TEORICO.....	1
I.    ANTECEDENTES.....	1
II.   EPIDEMIOLOGIA.....	3
III.  FISIOPATOLOGIA.....	4
IV.  TIPOS DE HIPERINSULINISMO CONGENITO.....	6
V.   GENETICA DEL HIPERINSULINISMO CONGENITO.....	7
VI.  PRESENTACION CLINICA.....	11
VII. DIAGNOSTICO.....	11
VIII.  MANEJO TERAPUETICO.....	14
IX.  TERAPIA MEDICA.....	15
X.   MANEJO QUIRURGICO.....	21
XI.  PRONOSTICO .....	29
XII. NEURODESARROLLO.....	29
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	32
PREGUNTA DE INVESTIFACI3N.....	33
JUSTIFICACION.....	33
OBJETIVOS.....	34
MATERIAL Y METODOS.....	35
ANALISIS ESTADISTICO.....	36
RESULTADOS .....	37
DISCUSION.....	84
CONCLUSIONES.....	91
BIBLIOGRAFIA.....	94

# **REVISION DEL PACIENTE PEDIATRICO CON DIAGNOSTICO DE HIPERINSULINISMO CONGÉNITO CON MANEJO QUIRURGICO EN POBLACION MEXICANA DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ENERO 2010 HASTA JULIO 2018.**

## **MARCO TEORICO**

### **ANTECEDENTES**

En 1938 Laidlaw acuñó el término Nesidioblastosis como una patología asociada al páncreas con proliferación difusa de las células ducto endocrinas tipo B. En 1954 Mc Quarrie describió por primera vez el hiperinsulinismo hipoglucémico congénito como la principal causa de hipoglucemia recurrente severa en neonatos y lactantes en su trabajo: Síndrome de hipoglucemia idiopática del lactante y fue hasta 1989 que Glaser propuso el término de hiperinsulinismo hipoglucémico en el lactante, incorporando al término la diferencia entre el patrón difuso y focal del tejido pancreático asociado a hiperinsulinismo e hipoglucemia, mencionando que sin un tratamiento adecuado tiene como resultado un daño sobre la función neurológica y muerte. Actualmente esta patología preferimos denominarla hiperinsulinismo congénito a hipoglucemia idiopática de la infancia, nesidioblastosis o hiperinsulinismo hipoglucémico persistente; ya que la patología tiene

un origen genético no idiopático, la nesidioblastosis se a encontrando que es una característica normal en el tejido pancreático en la infancia y la patología no es solo característica de la infancia ya que puede presentarse también en la vida adulta<sup>1</sup>.

El hipernisulinismo congénito se refiere a un grupo clínico, genético y morfológico heterogéneo de desordenes asociados, caracterizados por hipoglicemias severas relacionadas con una secreción inapropiada de insulina por las células  $\beta$  del páncreas, la secreción irregular de insulina inhibe la lipólisis y la síntesis de cuerpos cetónicos, inhibiendo así las fuentes secundarias de energía a nivel cerebral. Esta condición es particularmente peligrosa ya que la glucosa es el sustrato de energía más importante para el cerebro, éste, es especialmente sensible a la hipoglucemia, la neuroglucopenia puede causar crisis convulsivas si se mantiene como un episodio prologado y frecuente de disminución de glucosa, se han reportado alteraciones de predominio en el desarrollo cerebral<sup>2</sup>.

Se a reportado un mayor riesgo a largo plazo de alteraciones neurológicas, demostrado en un estudio de cohorte con seguimiento por 5 años en el que se encontró una asociación directa entre la presencia de hipoglicemias en el periodo neonatal y alteraciones motoras y visuales<sup>3</sup> por lo cual es importante su diagnóstico y control temprano para mejorar las condiciones neurológicas del paciente.

La normoglucemia se da por un equilibrio entre la secreción de insulina, la ingesta de alimentos y la respuesta de las hormonas contrarreguladoras (glucagón, hormona de crecimiento, adrenalina y cortisol) ante un evento de hipoglucemia.

La insulina promueve de manera periférica el consumo de glucosa y de las hormonas contrarreguladoras así como la salida de la glucosa por el hígado por medio de la glucogenolisis seguido por la gluconeogénesis.

Las reservas hepáticas de glucógeno en un recién nacido sano de término tienen una duración de 10-12 horas de duración. Los cambios endocrinos ocurren rápidamente posterior al nacimiento disminuyendo los niveles de insulina en plasma y aumentando el glucagón y las catecolaminas<sup>4</sup>. Los niveles de glucosa descienden en un nadir aproximado de una hora y se estabiliza para las 3 horas espontáneamente o en respuesta a la alimentación.

La producción hepática de glucosa promedio en un recién nacido de término es de 4-6 mg/kg/min, justo al momento del nacimiento, el recién nacido activa la producción endógena de glucosa hasta el momento que se inicia el suministro exógeno nutricional. El recién nacido requiere de enzimas esenciales para la gluconeogénesis desde la alanina, piruvato, glicerol y lactato. Al nacimiento por medio de la glucogenolisis se provee glucosa, mientras que la oxidación de ácidos grasos y la generación de lactato debido a la proteólisis proporcionan un sustrato adecuado para la gluconeogénesis<sup>5</sup>. Pacientes que tienen alteraciones en la glucogenolisis presentan síntomas posterior a 4-5 horas de ayuno, aquellos con alteraciones de la gluconeogénesis presentan hipoglucemia

posterior a un ayuno nocturno o más prolongado. Los casos de hiperinsulinismo presentan hipoglucemias en cualquier momento posterior a la última alimentación<sup>6</sup>.

## **EPIDEMIOLOGIA**

La incidencia de esta patología se estima aproximadamente de 1 en 40,000-50,000 recién nacidos vivos dentro de la población general<sup>7</sup>. Esta frecuencia aumenta ante la presencia de consanguinidad presentándose en 1 de cada 2,500 recién nacidos vivos<sup>8</sup>.

## **FISIOPATOLOGIA**

La hipoglucemia hiperinsulinémica es la causa más común de hipoglucemia en el lactante<sup>9</sup>, se han descrito en esta patología alrededor de 10 genes asociados a proteínas que cumplen roles importantes en la regulación de la secreción de la insulina.

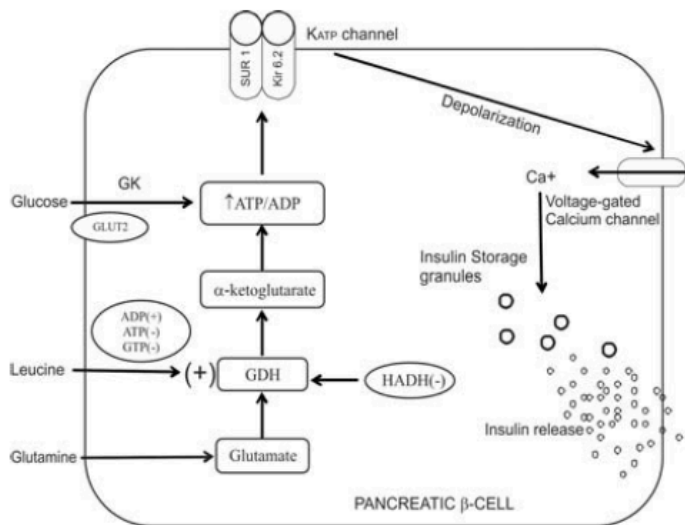
Es importante conocer los aspectos generales sobre la secreción de la insulina, la secreción inapropiada de insulina genera un aumento del consumo de glucosa, produce una supresión endógena de glucosa al inhibir la glucogenolisis y glucogénesis causando así hipoglucemia<sup>10</sup>.

El metabolismo de la glucosa, amino ácidos y ácidos grasos resulta de la generación de factores de acoplamiento como el ATP y  $\beta$  cetoglutarato, los cuales están involucrados en la regulación de la exocitosis de la insulina. Dentro de condiciones adecuadas



fisiológicas estos factores de acoplamiento juegan un papel importante en la secreción de insulina sobre todo en las situaciones de ayuno ya que permiten mantener una glucosa plasmática entre 60-100 mg/dl. Posterior a la alimentación o infusión de glucosa, se elevan los niveles de glucosa plasmática, por consiguiente estimula la secreción de insulina en las células  $\beta$  pancreáticas. El transportador de GLUT 2 presente en las células  $\beta$  pancreáticas facilitan la entrada de glucosa. La enzima glucoquinasa al realizar la fosforilación glucolítica genera una elevación de la diferencia ATP:ADP. La integridad de la función del canal de ATP sensible a potasio ( $K_{ATP}$ ) depende de la integración entre sus dos subunidades, el receptor de sulfonilureas (SUR1) y el canal de potasio rectificador interno (KIR6.2). El aumento en el citosol de la relación ATP:ADP activa a la subunidad SUR1, el cual permite el cierre del canal  $K_{ATP}$ . Esto provoca la despolarización de la membrana permitiendo el flujo al interior de la célula del calcio iónico por medio de los canales de calcio dependientes de voltaje. Por consiguientes los gránulos que almacenan la insulina sufren exocitosis y se libera al espacio extracelular. La secreción de insulina también se encuentra regulada por señales metabólicas provenientes del metabolismo de lípidos y aminoácidos mediados por el efecto del glutamato deshidrogenasa<sup>11</sup>. Una secreción inapropiada de insulina genera un aumento del consumo de glucosa, supresión endógena de glucosa al inhibir la glucogenolisis y glucogénesis causando así hipoglucemia. (Ver FIGURA 1)

FIGURA 1



**FIG. 1** Glucose and Protein mediated insulin secretion from  $\beta$ -cells of pancreas.

*GDH*: Glutamate dehydrogenase; *HADH*: L3-hydroxyacyl-CoenzymeA dehydrogenase; *GK*: Glucokinase; *SUR 1*: Sulfonylurea receptor; *Kir6.2*: Potassium channel inwardly rectifier; *GLUT2*: Glucose transporter 2

Imagen extraída del artículo Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infancy: Current Concepts in Diagnosis and Management 2015.

## TIPOS DE HIPERINSULINISMO CONGÉNITO

El hiperinsulinismo congénito se puede presentar de una forma transitoria, persistente o permanente.

En el primero se observa principalmente en pacientes con bajo peso al nacer, hijos de madres diabéticas, toxicomanías, antecedente de asfixia, policitemia e isoimmunización Rh. No existe un periodo exacto del tiempo de duración. Presentando comúnmente en las primeras horas posterior al nacimiento con una adecuada respuesta a la alimentación o aumentando los requerimientos de glucosa en soluciones hasta la normalización de la función pancreática<sup>12</sup>.

En las persistentes, se caracteriza por pacientes que requieren altas dosis de glucosa en infusión y normoglucemia en respuesta al tratamiento con diazóxido. En algunos casos esto se explica por ausencia de suministros de substrato exógeno, depleción del almacén de glucógeno hepático, defectos en la gluconeogénesis, hiperinsulinismo por alteraciones en la regulación en la secreción de insulina en las células  $\beta$  inmaduras, sensibilidad aumentada a la insulina o insuficiencia adrenocortical. No se ha encontrado asociación genética en este tipo de patología y la resolución se da en varias semanas a meses. Se ha reportado una incidencia de 1: 12,000 nacimientos<sup>13</sup>.

## **GENETICA**

Se describe que hasta el 50% de las mutaciones son asociadas a canalopatías, estas alteraciones se refieren a los canales de potasio ATPsensible de las células  $\beta$  del páncreas, encontrándose alteraciones en ABCC8 y KCNJ11, codifican las subunidad del receptor de sulfonilureas (SUR1) y el canal de potasio rectificador interno (KIR6.2)

siendo las mutaciones de SUR1 las más comunes siendo responsable de un 50% a 60% de las mutaciones descritas.

Las mutaciones en KIR6.2 se encuentra en un 10 a 15%. Este tipo de mutaciones es asociado en su mayoría a los casos no respondedores a diazóxido<sup>14,15</sup>. Se describe en estos pacientes un hipoglucemia severa, grandes para la edad gestación y requerimientos altos de glucosa. Se han descrito dos subtipos histológicos: difusa y focal. En la presentación difusa todas las células  $\beta$  del páncreas muestran signos de hiperactividad, resultado de una mutación recesiva bialélica; en contraste la presentación focal se caracteriza por la presencia de áreas discretas de proliferación de células  $\beta$  o adenomatosis<sup>16</sup>, como consecuencia de una mutación por doble golpe, primero una mutación de herencia paterna recesiva en ABCC8 o KCNJ11 y una segunda mutación de herencia materna con pérdida somática de la región cromosómica 11p15<sup>17</sup>.

En hiperinsulinismo congénito asociado a hiperamonemia es la segunda forma más común de Hiperinsulinismo, causado por una activación de una mutación de cambio de sentido en el gen GLUD1, la cual codifica la enzima mitocondrial glutamato deshidrogenada (GDH), esta se expresa en las células  $\beta$  pancreáticas, hígado, riñones y cerebro. La mutación de GLUD1 aumenta la función disminuyendo su sensibilidad a la inhibición de GTP y ADP, causando la activación de secreción de insulina por medio de los grupos amino y leucinas. El mecanismo causante de la hiperamonemia no se tiene totalmente claro, probablemente se deba al aumento de la actividad de GDH hepático y con ello la síntesis de amonio secundario a un catabolismo muscular. El grado de amonio

suele ser leve a moderado en niños y no suele asociarse a letargia o coma. Algunos de los pacientes pueden no presentar aumento del amonio debido a un mosaísmo en la mutación dentro del hígado, en el cual la mutación se encuentra en menos del 50% de los hepatocitos. Los pacientes presentan hipoglicemias durante el ayuno y postprandial posterior de la ingesta de leucina, usualmente posterior a unos cuantos meses de vida. El uso de diazóxido sigue siendo el manejo como primera línea de tratamiento <sup>11</sup>.

La mutación del gen Hidroxiacil Coenzima A Deshidrogenasa (HCAD). El gen HCAD codifica la cadena corta 3-hidroxiacil Coenzima A deshidrogenasa (CCHAD), la cual cataliza la última reacción del ciclo de la  $\beta$ -oxidación, se expresa en las células  $\beta$  del tejido pancreático cumpliendo un papel importante en la secreción de insulina. En los pacientes que presentan esta mutación pierden la interacción proteína a proteína entre HCAD y CCHAD causando hipoglucemia hiperinsulinémica inducida por leucina por una vía que no involucra a la glutamato deshidrogenasa. La presentación puede ser desde una forma leve hasta hipoglucemias severas con niveles elevados de metabolitos de los ácidos grasos respondiendo al uso de diazóxido.

La enzima citosólica glucoquinasa, juega un papel importante como un sensor de glucosa en las células  $\beta$  pancreáticas controlando la regulación de secreción de insulina regulada por glucosa. La mutación en esta enzima resulta en un aumento de afinidad de la enzima a la glucosa aumentando la respuesta de secreción de insulina aumenta la relación ATP: ADP en las células del páncreas. Los pacientes afectados presentan hipoglucemia en ayuno y pueden presentar síntomas en cualquier momento de la vida.

Este tipo de alteración responde al tratamiento con diazóxido aunque se han reportado algunos casos con uso de octreótide y realización de pancreatectomía subtotal<sup>10</sup>.

La proteína acopladora mitocondrial 2 (UCP2) actúa como regulador negativo ante la secreción de insulina en las células  $\beta$ . Se conoce que esta proteína desacopla la fosforilación oxidativa mitocondrial desde la generación de ATP. La pérdida de la función causa hiperinsulinismo hipoglucémico transitorio o algunos casos leves persistentes que responden a diazóxido.

El gen HNF4A codifica para la transcripción del factor HNF4 $\alpha$  (Factor nuclear del hepatocito 4 $\alpha$ ). Las mutaciones en este gen son una forma rara de presentación de hiperinsulinismo hipoglucémico con presentación tanto transitoria como persistente. Este gen es necesario en la célula  $\beta$  para la regulación de las vías de secreción de insulina. Algunas mutaciones en este gen de tipo heterocigotas causan diabetes tipo MODY 1<sup>18</sup>. No se conoce exactamente el mecanismo por el cual causa hiperinsulinismo hipoglucémico, la explicación probable es una reducción en la expresión de la subunidad Kir6.2 en los canales de potasio. Dentro de la misma familia se encuentran las mutaciones para HNF1A presentando una clínica similar.

El hiperinsulinismo hipoglucémico inducido por ejercicio es generado por una mutación en SLC16A1, tiene una herencia dominante caracterizado por una secreción inapropiada de insulina secundario a un aumento del ejercicio anaeróbico o aumento del piruvato. En un estado fisiológico normal el transporte de lactato y piruvato hacia la célula  $\beta$  se

encuentra mediado por el transportador monocarboxilasa 1 el cual se codifica por el gen SLC16A1. Las mutaciones en este gen permiten una entrada mayor de lactato y piruvato a las células  $\beta$ , aumentando la generación de ATP, disparando la liberación de insulina al cerrar los canales de potasio y permitiendo la despolarización de la célula. Los menores afectados presenta hipoglucemia 30-45 minutos posterior al realizar ejercicio anaeróbico intenso. Esta patología no se a encontrado reportado en neonatos y existen muy pocos casos en edad pediátrica.

Algunos otros tipos de de hiperinsulinismo hipoglucémico se asocian a síndromes de sobrecrecimiento como Beckwith Wiedemann y Sotos, así como algunas alteraciones del metabolismo como desordenes de la glicosilación y tirosinemia.

## **PRESENTACION CLINICA**

La hipoglucemia hiperinsulinemica es una patología con una presentación heterogénea y distintos grados de severidad. Normalmente se presenta entre las primeras 24.48 horas de vida, aunque algunos estudios reportan el inicio del cuadro semanas o meses posterior al nacimiento, se caracteriza por un cuadro de hipoglucemia sintomática con baja tolerancia al ayuno, presentándose con síntomas no específicos como: irritabilidad, pobre alimentación, letargia, apnea, nerviosismo, irritabilidad, llanto agudo, hiperreflexia, crisis convulsivas y coma<sup>19</sup>. En los casos de presentaciones persistentes normalmente requieren niveles mas elevados de aportes de glucosa externo para mantener adecuados niveles en sangre

## DIAGNOSTICO

En la presentación típica en el hiperinsulinismo hipoglucémico se describe a un recién nacido grande para la edad gestacional con requerimientos elevados de glucosa, aunque el espectro es amplio, pudiendo presentarse formas severas, así como paciente con adecuado peso gestacional y bajos requerimientos de glucosa. Algunas características clínicas pueden sugerir fenotipos específicos para guiar el estudio del paciente. (TABLA 1)

**TABLA 1.**

### MANIFESTACION CLINICAS EN HIPERINSULINISMO

#### ALTOS NIVELES GKM (8MG/KG/MIN)

- Todas las formas
- Mayores en  $K_{ATP}$

#### GPEG

- $K_{ATP}$  HI
- GCK HNF4 $\alpha$ / HNF1 $\alpha$  HI
- Beckwith-Wiedemann
- Soto
- Estrés perinatal

#### CARDIOPATIAS CONGÉNITAS

- Turner
- Kabuki
- Estrés perinatal



## CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICA

- $K_{ATP}$  HI

El criterio principal para el diagnóstico es poder detectar una secreción inadecuada de insulina, presentando niveles séricos de insulina elevados o de péptido C en la presencia de hipoglucemia (<45mg/dl). La insulina aumenta el consumo de glucosa y disminuye la producción de glucosa hepática y lipólisis. Por lo consiguiente disminuye la síntesis de ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos. Otro criterio es la administración de glucosa en infusión mayor de 8-10mg/kg/min para mantener niveles normales de glucosa en sangre.

Esta indicado realizar un abordaje en hipoglucemia cuando el neonato o lactantes es incapaz de mantener de manera constante concentraciones plasmáticas de glucosa mayores de 60mg/dl para el tercer día de vida. Aquellos con hipoglucemias severas sintomáticas y los que presentan factores de riesgo alto (BPEG, GPEG, síndromes congénitos o antecedentes familiares de alteración hipoglucémica)<sup>20</sup>. (ALGORITMO 1)

El diagnóstico por laboratorio se basa en una muestra crítica en sangre durante el periodo de hipoglucemia, con mediciones de hormonas reguladoras, los niveles en plasma de glucosa deberán encontrarse menores a 50mg/dl. La prueba de glucagón consiste en la administración de 1mg de este, durante hipoglucemia y la monitorización de los niveles de glucosa cada 10 minutos durante 40 minutos, en el hiperinsulinismo hipoglucémico hay un aumento de la glucosa plasmática mayor a 30mg/dl. Si los niveles de glucosa no aumentan 20mg/dl en los primeros 20 minutos la prueba se deberá suspender e iniciar

la alimentación del menor<sup>12</sup>. En algunos pacientes se pueden encontrar niveles elevados de lactato, la presencia de niveles elevados de amonio se asocia al síndrome de hiperinsulinismo/hiperamoniemia. (TABLA 2.)

<b>TABLA 1.</b>		
<b>RESULTADOS DE LABORATORIO EN HIPERINSULINISMO HIPOGLUCEMICO</b>		
	<b>HORMONA/METABOLITO</b>	<b>RESULTADO</b>
<b>TODOS LOS TIPOS DE HHI</b>	GLUCOSA	BAJO
	INSULINA	DETECTABLE/AUMENTADO
	PEPTIDO C	DETECTABLE/AUMENTADO
	BETA-HIDROXIBUTIRATO	SUPRIMIDO/BAJO
	ACIDOS GRASOS LIBRES	SUPRIMIDO/BAJO
	IGFBP-1	SUPRIMIDO/BAJO
	CORTISOL, GH, A.A, ORGANOS ACIDOS ORINA	NORMAL
<b>DEFICIENCIA HADH</b>	HIDROBUTIL-L-CARNITINA	AUMENTADO
<b>SINDROME HI/HA</b>	AMONIO	AUMENTADO/NORMAL

\*HADH L-3-HIDROXIACIL COENZIMA A DESHIDROGENASA MITOCONDRIAL \*HI/HA HIPERINSULINISMO HIPERAMONEMIA

\*IGFBP-1 PROTEINA LIGADORA DEL FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A INSULINA 1.

Tabla extraída del artículo The Diagnosis and Management of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia 2015.

## **MANEJO TERAPEUTICO**

El manejo del paciente con hiperinsulinismo hipoglucémico se puede tornar extremadamente complicada, particularmente en los casos de hipoglucemias prolongadas o persistentes. Idealmente el manejo deberá realizarse en centros especializados, multidisciplinarios y un equipo con experiencia en la patología. En 1953 McQuarrie planteo por primera vez la línea de tratamiento para este tipo de pacientes,

El gol de tratamiento es mantener una glucosa plasmática arriba de 50 mg/dl para los pacientes menores de 48 horas de vida y de 70mg/dl para los que tienen mas de 48 horas de vida, así como prevenir daño neurológico permanente<sup>20</sup>.

### **TERAPIA MEDICA**

Existen muy pocos tratamientos médicos como opciones de tratamiento para el Hiperinsulinismo hipoglucémico, lo cual hace dentro del tratamiento un reto dentro del manejo y control del paciente.

Dentro del manejo medico inicial es importante proveer al menor de una dieta con adecuado aporte de carbohidratos para mantener normoglucemias. Asegurar un alimentación regular y disminuir las horas de ayuno entre tomas, es necesario asegurar una vía de alimentación por lo cual a veces es necesario la colocación de una sonda de gastrostomía o una sonda orogástrica son necesarias para el manejo del paciente.

La hipoglucemia sintomática se maneja a base de bolos de soluciones dextrosada al 10% a razón de 2ml/kg para alcanzar valores de normales de glucosa. Es importante

evitar dosis ponderales mayores para prevenir rebotes de hipoglucemia por estimulación en la secreción de insulina.

El tratamiento de primera línea para el manejo de los pacientes es a base de diazóxido, el cual permite la apertura de los canales de  $K_{ATP}$  de las células  $\beta$ , evitando la despolarización celular como resultado la inhibición de secreción de insulina<sup>21</sup>. Se han descrito efectos adversos del diazóxido dentro de los que destaca la retención hídrica en el neonato, por lo cual el uso de diuréticos de tipo tiazidas como clorotiazida están indicados al inicio de la terapia con este medicamento. La hipertricosis es otro efecto adverso descrito el cual disminuye al suspender el tratamiento.

El octreótide es un análogo de la somatostatina y segunda línea de tratamiento en el manejo de este padecimiento. El mecanismo de acción de basa en la activación del receptor 5 de somastotatina estabilizadores de los canales de potasio e inhibiendo así la movilización de calcio. Se administra a una dosis de 10-50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  en aquellos pacientes con mala respuesta al tratamiento. La falla este tratamiento es común, y el desarrollo de taquifilaxia es alto. Dentro de los efectos adversos se ha encontrado enterocolitis necrotizante fatal por lo cual el medicamento debe evitarse las primeras 6 a 8 semanas de vida. El Lanreotide es un análogo de la somastotatina de acción prolongada con adecuados usos en pediatría sin embargo con limitación en los más pequeños<sup>22</sup>.

El nifedipino es una opción terapéutica a una dosis de 0.5-2mg/día pero la mayoría de los pacientes fallan al tratamiento<sup>15</sup>.

Como ultima opción en el manejo terapéutico médico se sugiere el uso de glucagón en infusión continua intravenosa a dosis de 1mg por día para disminuir los requerimientos de glucosa de los menores en espera de procedimiento quirúrgico.

Los bloqueadores de canales de calcio tienen un uso limitado en estos pacientes por lo que no se recomienda su uso.

Desde el 2014 se han realizado estudios con Sirolimus sin embargo el alto riesgo que confiere de infecciones asociadas a este medicamento ha limitado su uso y no esta recomendado<sup>23</sup>.

En la tabla 3 se resume los fármacos utilizados en el manejo terapéutico.

**TABLA 3. FARMACOS UTILIZADOS EN HIPERINSULINISMO CONGENITO**

FARMACO	V. ADM	DOSIS	MECANISMO DE ACCION	EFFECTOS ADVERSOS
<b>DIAZOXIDO</b>	Oral	5-20mgkgdia en tres dosis	Se une a la subunidad SUR1 del canal de $K_{ATP}$ , requiere de un adecuada actividad del canal para funcionamiento adecuado.	<b>COMUN</b> Retención de líquidos y sodio. hipertricosis, pérdida de apetito. <b>RARO</b> Falla cardiaca, hiperuricemia, discrasias sanguíneas, hipoglucemia paradójica.
<b>CLOROTIAZIDA</b>	Oral	7-10mgkgdia en dos dosis	Previene la retención hídrica, efecto sinérgico con el diazoxido en los canales de $K_{ATP}$ para inhibir la secreción de insulina.	Hiponatremia e hipokalemia
<b>NIFEDIPINO</b>	Oral	0.25-2.5mgkgdia en 2-3 dias	Inhibe los canales de Ca de la membrana de las células $\beta$	Hipotensión
<b>OCTREOTIDE</b>	SC	5-35 $\mu$ gkgdia dividido 3-4 dosis o	Activación del SSTR 5 que inhibe la movilización de calcio	<b>AGUDO</b> Anorexia, náusea, malestar abdominal, diarrea, hepatitis por

		infusión continua	y de la actividad de acetilcolina, disminuye la actividad del gen promotor de la insulina disminuyendo así la síntesis y secreción de esta.	fármaco, Síndrome de QT largo, taquifilaxia, enterocolitis necrotizante. <b>LARGO PLAZO</b> Motilidad intestinal disminuida, lodo biliar, litiasis biliar y supresión de hormonas hipofisiarias
o	°mr	0.02mgkgdo o 5-10 μgkgh infusión	Activación de la proteína G acoplada a la adenilato ciclasa, incrementa cAMP e induce la glicogenolisis y la glucogénesis.	Naúsea, vómito, rash, rebote de hipoglucemia en altas dosis (>20μkgh), por activación de la secreción de insulina

### VALORACION DE RESPUESTA A DIAZOXIDO

Posterior al contar con el diagnóstico se deberá realizar una prueba de reto terapéutico con diazóxido ya que determina el manejo de estos pacientes. Se inicia a una dosis de 5mgkgdía. Se valorara la mejoría de la glucosa en plasma posterior a algunos días, dosis máxima a 15mgkgdía. Posteriormente a una dosis estable por 5 días de diazóxido, se

deberá realizar un ayuno por 12 horas para valorar la respuesta y estabilidad de los niveles de glucosa. Se refiere como falta de respuesta al diazóxido cuando posterior a 5 días a una dosis máxima continua con altos requerimientos de glucosa por infusión o la incapacidad de mantener una glucosa plasmática de mas de 70mg/dl. En caso de ser negativa la prueba se deberá suspender su uso, realizar pruebas genéticas en ABCC8 y KCNJ11 ya que el 90% de las mutaciones se encuentran en estos dos genes.

## **DIAGNOSTICO POR IMAGEN**

### **18-FLURO-L-3,4. DIHYDROXYPHENYLALANINA**

En los años de los ochentas se pudo identificar las lesiones focales en aquellos pacientes con Hiperinsulinismo Hipoglucemico severo que fueron tratados mediante pancreatectomia parcial y se curaron posterior al tratamiento,

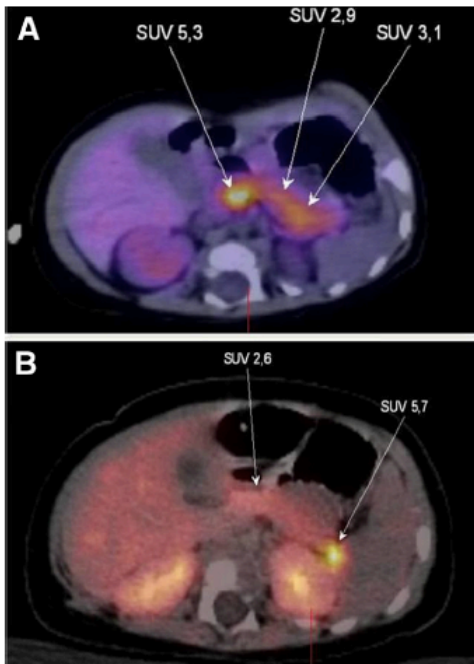
La introducción del estudio PET con  $^{18}\text{F}$ -DOPA fue uno de los avances más significativos para el abordaje desde el 2003. El consumo de  $^{18}\text{F}$ -DOPA esta aumentado en células  $\beta$  pancreáticas que tienen altos niveles de insulina por lo cual nos permite diferenciar tumores pancreáticos primarios o metástasico, islotes pancreáticos hiperfuncionantes y lesiones difusas de locales<sup>24</sup>. (FIGURA 2 Y FIGURA 3)

La sensibilidad y especificidad reportada en el diagnóstico de tumores pancreáticos es 89-92% y 98-100% respectivamente<sup>25</sup>, la sensibilidad para el diagnostico de la enfermedad focal es de 85% y una especificidad del 96%, 100% de las lesiones fueron localizadas correctamente en el páncreas<sup>12</sup>.



Se recomienda no realizar el estudio PET antes del mes de edad para poder excluir los pacientes con hiperinsulinismo transitorio.

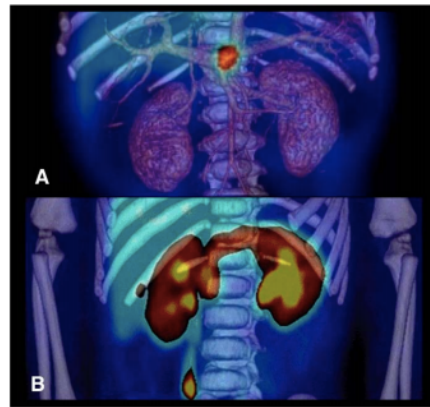
FIGURA 2.



**Figure 1** <sup>18</sup>F-DOPA-PET-CT scan, axial view. Greater standardized uptake value indicates a focal lesion. (A) Focal uptake is seen in the head of the pancreas, indicating the presence of a focal lesion. (B) Focal uptake is seen in the tail of the pancreas, indicating the presence of a focal lesion. (Used with permission from the Journal of Pediatric Surgery.) (Color version of figure is available online.)

Imagen extraída del artículo Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy 2011.

FIGURA 3.



**Fig. 4.** PET-CT with 3D construction. A: 3D fusion of PET imaging with CT angiography. The focal form appears as an isolated hot spot while the uptake of radiotracer by the rest of the pancreas is almost invisible. B: Diffuse form of HI. The uptake of radiotracer is homogenous all along the pancreas. Both kidneys and the bladder are also visible as the radiotracer is also excreted in urines.

Imagen extraída del artículo Congenital Hyperinsulinism 2010.

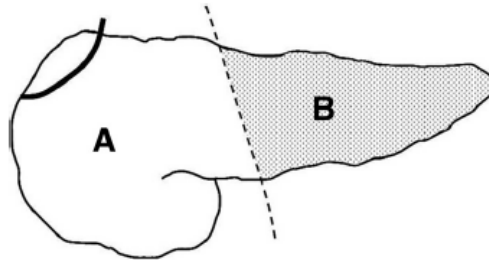
## MANEJO TERAPEUTICO QUIRURGICO

En aquellos casos que no responden o tienen una pobre respuesta al tratamiento conservador se debe considerar realizar una resección quirúrgica del tejido pancreático que nos ayude a asegurar un control en el nivel de glucosa<sup>26</sup>. El poder diferencia entre lesiones focales y difusas es el factor mas importante para plantear la estrategia

quirúrgica y su extensión<sup>27</sup>. A pesar de presentar una presentación clínica muy parecida el tratamiento difiere considerablemente.

Las lesiones focales (30-60% de los casos) antes de la cirugía se deberá realiza un estudio PET para confirmar el diagnostico asociado al estudio genético ya previamente mencionado. Generalmente son de 2-10mm tamaño y aparecen en pequeñas regiones de islotes con hiperplasia nodular, se pueden curar completamente con una pancreatectomía parcial o enucleación de la lesión sin secuelas a largo plazo, en los casos que presentan largas lesiones focales en la cabeza del páncreas que no se puede realizar una resección local, se recomienda realizar una resección en Y de Roux con pancreaticoyeyunoanastomosis<sup>28</sup>(IMAGEN 4). En un artículo por Obake<sup>29</sup> reporta un caso con lesión focal en la cabeza del páncreas sometido a resección de la cabeza del páncreas preservando el conducto pancreático evitando así la pancreaticoyeyunoanastomosis. En las lesiones focales proximales de la cabeza y cuello del páncreas se recomienda realizar un procedimiento abierto, se realiza una pancreatoyeyunostomia para permitir el drenaje distal del páncreas. En las lesiones de cuerpo y/o cola se recomienda realizar una pancreatectomia laparoscópica.

FIGURA 4.



**Figure 3** Focal CHI. (A) Lesion in the head or neck of pancreas (zone A: unshaded area). Surgery: Open excision of focal lesion and pancreaticojejunostomy. (B) Lesion in the body or tail of pancreas (zone B: shaded area). Surgery: Laparoscopic or open distal pancreatectomy.

Imagen extraída del artículo Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy 2011.

Cuando la lesión focal se encuentra en la porción de la cabeza o cuello pancreático, como previamente se menciono se deberá convertir la cirugía en un procedimiento abierto. Las lesiones superficiales se pueden enuclear vía laparoscópica. Se colocará un gancho por detrás del cuello del páncreas para facilitar la tracción del páncreas fuera de la posición normal del páncreas. Los vasos pancreáticos cortos se ligan usando un lápiz bipolar diatérmico y se dividen. La cabeza del páncreas se disecciona en dirección al duodeno, cuidadosamente evitando el conducto biliar común y se realiza rpancreaticoyeyunostomia para poder drenar la porción distal del páncreas.

Las lesiones focales del cuerpo y de la cola se puede realizar con ambas técnicas tanto abierta como laparoscópica. Al contar con la confirmación histológica completa. La disección se realiza hasta la resección completa de la lesión confirmado por un margen histológico<sup>30</sup>. (FIGURA 5)

FIGURA 5.

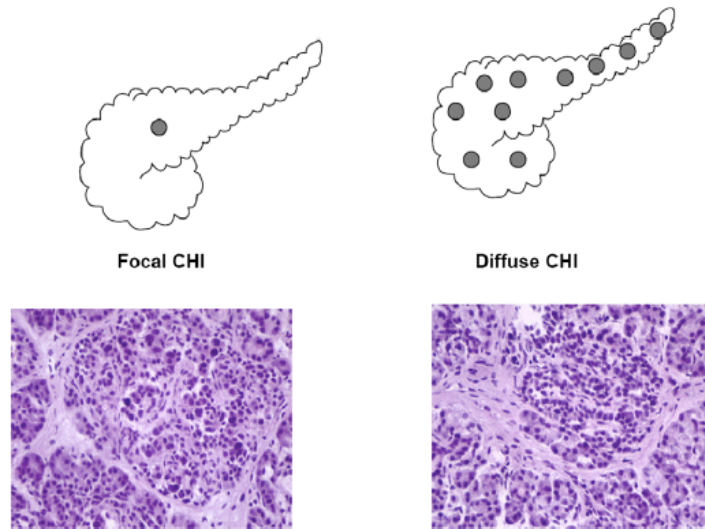
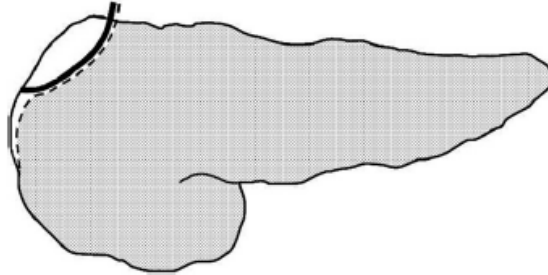


Fig. 2. (A and B) Histologic subtypes (focal and diffuse) of PHHI. (Adapted with permission from Hussain et. al. Congenital hyperinsulinism. Endocrine surgery in Children.)

Imagen extraída del artículo Persistent Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infancy 2014.

Las lesiones difusas requieren de un pancreatectomía subtotal (95-98%), en este tipo de procedimiento la cola, el cuerpo, el proceso uncinado y parte de la cabeza pancreática son resecados, dejando un borde de tejido pancreático rodeando el conducto biliar común alrededor del duodeno. En una resección del 98% solo pequeños islotes del tejido se dejan en la región de la arcada pancreaticoduodenal rodeando al duodeno<sup>31</sup>. (FIGURA 6)

FIGURA 6.



**Figure 2** Near-total pancreatectomy. The shaded area indicates the resected pancreas, leaving behind an amount pancreatic tissue around the common bile duct and along the medial border of the duodenum.

Imagen extraída del artículo Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy 2011.

El procedimiento en la pancreatectomía subtotal abierta, se accesa al abdomen por medio de una incisión transversa supraumbilical. Se entra al saco menor por medio de omento gastrocólico, por medio de la maniobra de Kocher se retrae el duodeno para permitir una exposición completa del páncreas . La cola del páncreas se reseca para realizar estudio patológico transoperatorio y confirmar el diagnóstico de hiperinsulinismo hipoglucémico congénito previo a la pancreatectomia. Se coloca una sutura para fijación a nivel de la cola del páncreas para evitar la tracción del páncreas y así su disección ya que el tejido pancreático es un órgano muy friable y presenta alto riesgo de ruptura. La cola del páncreas se disecciona con cuidado del hilio del bazo y los vasos cortos del páncreas son coagulados. La disección del páncreas se lleva acabo en una dirección medial hacia la cabeza del páncreas. Los vasos pancreáticos derivados de los vasos esplénicos son coagulados y separados usando un lápiz diatérmico bipolar. Se realiza una disección cuidadosa de la arteria y vena esplénica que esta cercana al páncreas, permitiendo así la preservación del bazo. Cuando la disección ha llegado hasta los vasos mesentéricos, se realiza movilización del proceso uncinado y se retraen los vasos mesentéricos

superiores. Conforme nos acercamos a la cabeza del páncreas, se busca intencionadamente el curso del conducto biliar común, se coloca un separados alrededor del conducto biliar superior en la primera parte del duodeno. Con una pinza roma se realiza disección de área en C del duodeno en la primera porción hacia el separador del gancho, traccionandolo superior a la cabeza del páncreas. Este se vuelve la guía para la posición del conducto común, durante la disección de la cabeza del páncreas. Se moviliza la cabeza del páncreas y los vasos pancreaticoduodenales superiores e inferiores se seccionan. Se liga el conducto pancreático con sutura no absorbible y se secciona. Un borde del tejido pancreático que rodea el conducto biliar común se preserva posterior a la pancreatectomía subtotal. Se realiza el cierre de la pared abdominal con sutura absorbible. Se reinicia la dieta enteral posterior a que la función gastrointestinal se restaura<sup>30</sup>.

La pancreatectomía subtotal por laparoscopia se realiza con un puerto umbilical de 10 mm y lente de 30° de 5mm y se añaden 3 puertos mas de 5 mm el el cuadrante izquierdo inferior, se coloca un retractor de Nathanson en el estómago. La cabeza del paciente se eleva y se coloca una sutura de fijación en la cola del páncreas la cual se usa para retraer el páncreas hacia arriba. La disección se inicia hacia la cabeza del páncreas, los vasos cortos pancreáticos pasando desde el bazo se seccionan usando un gancho diatermico 3 mm mediante coagulación, estos vasos son la principal causa de sangrado transoperatorio, el cual se puede controlar aplicando presión gentil con una pinza de intestino atraumática. Se disecciona la cola del páncreas con bisturí armónico. Se retira la cola pancreática a través de un puerto de 10mm umbilical y se envía para análisis

histopatológico. La disección consecuente se favorece al colocar un punto de fijación en el sitio de disección previo del tejido remanente, realizando una resección en segmentos de 2 cm aproximadamente. Al realizar la disección en el área de la cabeza de páncreas, se coloca una sutura de fijación en el proceso uncinado y en la cabeza del páncreas, retrayendo el tejido hacia arribaba. Se realiza una pancreatectomía subtotal dejando una cantidad adecuada de tejido sobre el borde de la porción medial del duodeno área donde se espera encontrar el conducto biliar común. Se realiza el cierre de los sitios de colocación del puerto, no requiere la colocación de drenajes<sup>31</sup>.

De los pacientes que se realizan pancreatectomía subtotal hasta el 50% de los pacientes presentan hipoglucemia por lo que el beneficio del procedimiento quirúrgico radica en disminuir la severidad de la hipoglicemia haciendo más fácil el manejo conservador<sup>32</sup>

Dentro de los cuidados postoperatorios, es elemental iniciar lo mas pronto posible la alimentación enteral, si es posible desde el primer día de postoperado y posteriormente progresar la dieta y así disminuir la dosis de infusión de glucosa. No es raro observar un periodo de gastroparesia, especialmente posterior a la excisión de la cabeza del páncreas o en pancreatectomía subtotal, la cual tendrá una duración de 2-3 días. El manejo de hipoglucemias posterior a la cirugía pueden ser transitorias sobre todo en paciente con lesión focal<sup>30</sup>. En algunos pacientes se tendrá que plantear un nuevo tiempo quirúrgico para resección de tejido pancreático cuando al contar con requerimientos adecuados vía alimentación enteral, continua con requerimientos de glucosa en infusión.

Las complicaciones de este procedimiento se relacionan con insuficiencia pancreática exocrina y endócrina, lesión del árbol biliar y diabetes mellitus<sup>33</sup>. Mc Andrew en el 2003 describió las complicaciones en 48 pacientes con diagnóstico de hiperinsulinismo hipoglucémico que requirieron pancreatectomía subtotal. Solo uno de los pacientes presentó lesión esplénica. Un paciente con lesión de intestino delgado y un paciente con obstrucción intestinal secundario a adherencias. Hubo 7 (15%) pacientes que presentaron lesión del árbol biliar. Once pacientes (23%) requirieron de tratamiento quirúrgico con diagnóstico de hiperinsulinismo hipoglucémico persistente, de los cuales 9 de ellos requirieron una resección mayor posterior del tejido pancreático, la presencia de Diabetes Mellitus se observó en 20 (42%) de los pacientes y se reportó una deficiencia exócrina requiriendo terapia enzimática en 13 (27%) pacientes<sup>34</sup>. Pierro en 2011 describe en una serie de publicaciones que el 8-21% de los pacientes requieren de pancreatectomía abierta. Se reportó lesión del árbol biliar en 2-15% de los pacientes. En 8-33% de los pacientes requirieron reintervención quirúrgica para resección de tejido pancreático, la necesidad de continuar con manejo farmacológico se reportó en 0-58%. Diabetes Mellitus postquirúrgica se encontró en 12.56% y la necesidad de remplazo enzimático de 4-37%<sup>26</sup>.

Al-Shanafey 2009 describió en un reporte 12 pacientes pediátricos a los cuales se les realizó pancreatectomía laparoscópica de los cuales 8 (67%) de los pacientes persistieron con hipoglucemia, un paciente requirió segunda resección de tejido pancreático y ningún reporte de lesiones al árbol pancreático<sup>35</sup>.



## **PRONOSTICO**

En una revisión de 223 casos quirúrgicos del Hospital de Filadelfia para niños encontraron que el 94% de los paciente con lesiones focales en hipoglucemia hiperinsulinemica y la mayoría requirió menos de 50% de resección pancreática. En contraste solo un cuarto de los pacientes con enfermedad difusa se encontraron normoglucemicos después de la pancreatectomía. El 40% de los pacientes continuaron con manejo terapéutico por presencia de hipoglucemias. A los pacientes que se les realiza una pancreatectomía casi total presentan un alto riesgo de presentar diabetes mellitus en las primeras décadas de vida, la edad media de diagnóstico de diabetes es 8 años<sup>36</sup>.

## **NEURODESARROLLO**

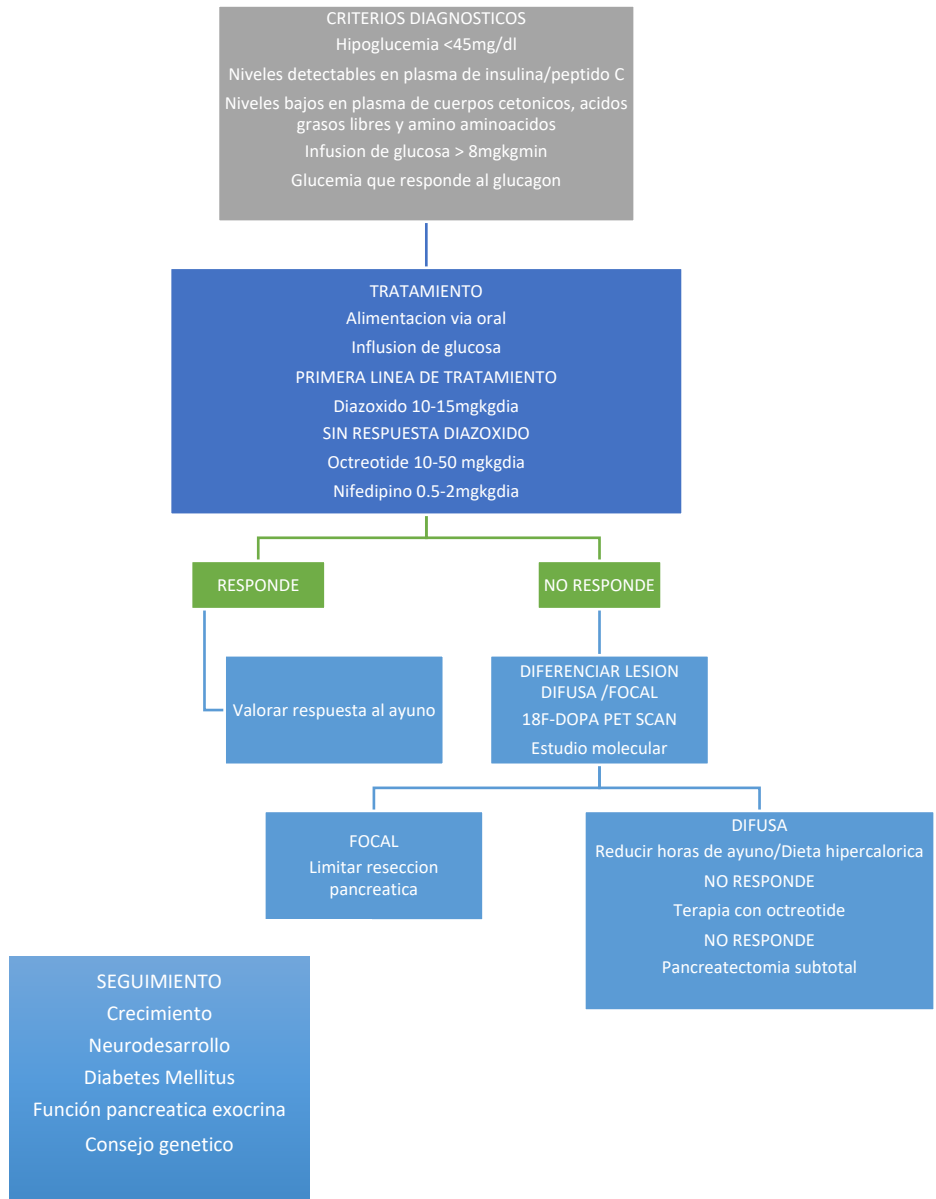
La hipoglucemia, es un marcador importante de una deficiencia energética a nivel neuronal y es la principal causa de daño cerebral. Dentro de los mecanismos por los cuales se genera lesión celular incluyen: la activación de N-metil-D-aspartato por el aumento de neurotoxinas, aumento de los radicales libres mitocondriales e inicio de la apoptosis.

Múltiples mecanismos neuroprotectores juegan un papel importante contra el daño neuronal, substituyendo o activando vías alternativas de substratos cerebrales tales como: el lactato, los cuerpos cetónicos, piruvato, aminoácidos, ácidos grasos libres y glicerol<sup>37</sup>. En los astrocitos se encuentra una reserva limitada de glucógeno que permite un adquisición inmediata de glucosa a las neuronas, este mecanismo protege al cerebro por un periodo corto de que ocurra un daño permanente<sup>38</sup>.

Los estudios han descrito 25 a 48% de los niños con hipoglucemia hiperinsulinémica presentan alteraciones neurológicas y de estos 13 al 25% presentan crisis convulsivas<sup>39</sup>. Se ha descrito un riesgo aumentado de parálisis cerebral, retraso en el neurodesarrollo y disminución en la capacidad mental a los 18 meses de vida en pacientes con hipoglucemias persistentes.

En la lesión cerebral neonatal por hipoglucemia se ha descrito cambios histopatológicos como edema de las células neuronales y de la glía, necrosis, atrofia cortical y desmielinización de la materia blanca. Afecta principalmente la región parieto-occipital observado en estudios de resonancia magnéticas de cráneo<sup>11</sup>.

ALGORITMO 1.



\*Algoritmo extraído del artículo Congenital Hyperinsulinism, Petraitiené, 2014.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El hiperinsulinismo hipoglucémico es una patología que se presenta con una incidencia de 1 en 40,000-50,000 recién nacidos vivos dentro de la población general, aumentando esta frecuencia la consanguinidad. Dentro de las complicaciones a largo plazo asociadas a esta patología se asocian alteraciones neurológicas y endocrinológicas. En la literatura se ha reportado hasta un 48% de los pacientes con complicaciones neurológicas describiendo pacientes con crisis convulsivas, retraso psicomotor, parálisis cerebral y coma asociado a cuadros de hipoglucemia. El tratamiento del paciente con hiperinsulinismo hipoglucémico se vuelve un reto ya que el manejo médico es restringido. La primera línea de tratamiento se basa en la administración de diazóxido sin embargo un 50- 60% de los pacientes presentan una mala respuesta al tratamiento disminuyendo así la calidad de vida del paciente y aumentando la incidencia de complicaciones. Desde los años 80s se planteo el manejo quirúrgico de los pacientes con hiperinsulinismo hipoglucémico persistente con mala respuesta al tratamiento farmacológico, lo cual a permitido dar una nueva opción terapéutica a estos pacientes, beneficiando a algunos pacientes con una curación completa sobre todo en los casos de hiperinsulinismo hipoglucémico focal, mejorando el control glucémico asociado al tratamiento farmacológico en pacientes con curación parcial. En nuestro país no contamos con estadísticas sobre esta enfermedad, no conocemos las características neonatales, problemas asociados, edad del diagnóstico, manejo terapéutico, desconocemos el número de pacientes que requieren de manejo quirúrgico, complicaciones asociados al procedimiento quirúrgico así como a los asociados a la patología y el total de pacientes

que requieren reintervención quirúrgica. Se desconoce la asociación genética de estos pacientes, el método de diagnóstico. No contamos con datos que nos permitan conocer la mortalidad y las causas más frecuentes asociadas. Por lo tanto, en este estudio se pretende investigar las características generales del Hiperinsulinismo Hipoglucémico, una revisión que nos permita conocer mejor la enfermedad y su evolución en el paciente mexicano.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características clínicas, bioquímicas, de imagen, así como las complicaciones del paciente con Hiperinsulinismo Hipoglucémico previo y posterior al manejo quirúrgico en el Instituto Nacional de Pediatría de enero 2010 a julio 2018?

### **JUSTIFICACION**

El hiperinsulinismo hipoglucémico es una enfermedad de la cual ha sido poco estudiada en nuestro país, la estadística es escasa, y la descripción clínica, bioquímica y por imagen de los pacientes mexicanos es nula. No contamos con estadística que nos refleje el número de pacientes con hiperinsulinismo hipoglucémico con mala respuesta al tratamiento farmacológico, los genes involucrados y la frecuencia de presentación de estos, así como muy poca referencia de los pacientes que requieran de manejo quirúrgico y las complicaciones asociadas. Es importante en el hiperinsulinismo hipoglucémico realizar un abordaje y tratamiento temprano ya que tendrá una fuerte relación con un mejor pronóstico a largo plazo en el paciente. El manejo quirúrgico de estos pacientes revolucionó el manejo terapéutico del paciente con hiperinsulinismo

hipoglucémico con mala respuesta al tratamiento, logrando disminuir los síntomas asociados, mejorando el control glucémico del paciente asociado al tratamiento farmacológico y así una repercusión en la calidad de vida del paciente, sin embargo desconocemos los datos asociados al procedimiento quirúrgico en este país, el tipo de procedimiento realizado, cantidad de resección del tejido, los resultados histopatológicos, la evolución postquirúrgica y sus complicaciones a corto y largo plazo, por este motivo surge la razón de realizar este estudio, como primer objetivo para conocer a nuestra población pediátrica, las características de presentación en el paciente mexicano, lograr un entendimiento más extenso de la presentación de esta patología, conocer el número de pacientes que requieren procedimiento quirúrgico como tratamiento de esta patología así como las características asociadas al procedimiento quirúrgico, complicaciones, causas de mortalidad y morbilidad.

Se pretende lograr exponer si en México existen datos estadísticos similares a los expresados a nivel mundial valorando nuestras deficiencias en el manejo del paciente, ya que no contamos con algún estudio de este tipo, logrando el máximo beneficio del paciente con Hiperinsulinismo Hipoglucémico en nuestro instituto y en otros sitios del país.

## **OBJETIVOS**

### **General**

Describir las características clínicas, bioquímicas y de imagen, antecedentes de importancia asociados, características al diagnóstico, marcadores genéticos, manejo terapéutico y quirúrgico, pruebas diagnósticas, evolución pre y postquirúrgica,

complicaciones asociadas a corto y largo plazo en el paciente con enfermedad Hiperinsulinismo Hipoglucemico de enero del 2010 a julio 2018.

### **Específicos**

1. Describir la edad de diagnóstico, características clínicas, bioquímicas, genéticas y de imagen del paciente con Hiperinsulinismo Hipoglucemico.
2. Describir los métodos de confirmación diagnóstica de los pacientes con Hiperinsulinismo Hipoglucémico en el periodo de estudio.
3. Describir las características de los pacientes que requieren tratamiento quirúrgico, el tipo de procedimiento, su evolución pre y postquirurgica en el periodo de estudio.
4. Describir e identificar las complicaciones asociadas a la patología y asociadas al procedimiento quirúrgico en los pacientes en el periodo de estudio.
5. Conocer la mortalidad y su causa en los pacientes con Hiperinsulinismo Hipoglucemico en el periodo de estudio.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo.

### **POBLACION**

Expedientes de pacientes pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría de enero 2010 a julio 2018.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

- Criterios de exclusión
  - Pacientes que no formen parte del Instituto Nacional de Pediatría.

- Pacientes que hayan sido atendidos fuera del periodo establecido (enero 2010- julio 2018)

## **VARIABLES**

Ver anexo 1.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Para la recolección de datos se dividirá a la muestra de interés (0 a 18 años) en 7 grupos; 0 a 2 años, 3 a 5 años, 6 a 8 años, 9 a 11 años, 12 a 14 años, 15 a 18 años. Se llevará a cabo la revisión del expediente clínico de cada uno de los sujetos y se identificaron las siguientes variables de la muestra: Edad gestacional, edad al diagnóstico, edad al realizar cirugía, peso al nacimiento, peso previo al procedimiento quirúrgico y sexo, así como las siguientes variables paraclínicas: Glucosa al diagnóstico, glucosa posterior al procedimiento quirúrgico, insulina sérica, péptido C sérico, estudio con glucagón, estudio 18 F-DOPA PET, TAC, estudio histopatológico, estudio genético. Variables quirúrgicas: tiempo entre diagnóstico y cirugía, tipo de cirugía, duración de la cirugía, duración del tiempo anestésico, sangrado durante la cirugía, complicaciones postquirúrgicas, días de estancia postquirúrgica, número de intervenciones quirúrgicas. Variables terapéuticas: diazóxido, dosis máxima de diazóxido, octreótide, dosis máxima de octreótide. Variables de evolución: Secuelas neurológicas, muerte, gastrostomía, hipoglucemias postquirúrgicas, diazóxido, octreótide, diabetes mellitus posquirúrgico, insulina, insuficiencia pancreática, enzimas pancreáticas. Tras su detección se llevará un vaciado de las mismas en el formato de recolección de datos individual que se encuentra en el



segmento de anexos, posteriormente se vaciaran los datos en la plantilla de Excel para llevar a cabo el análisis de datos mediante el Software de SPSS versión 21.

## **PROCEDIMIENTO**

Se realiza un extensa búsqueda en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría para detección de expedientes de pacientes con diagnóstico de Pancreatectomía en pacientes con Hiperinsulinismo Congénito en el periodo de Enero 2010 a Julio 2018, tras las cual se obtendrá tamaño de muestra por conveniencia con el intervalo de tiempo previamente mencionados. Posteriormente se llevará a cabo un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, Se establecerá el tipo de distribución de cada variable en el caso de las variables numéricas continuas se realizará el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución. Mientras que para variables categóricas se obtendrán proporciones, Se realizará una descripción e los valores obtenidos de las variables de desenlace.

## **RESULTADOS**

Se reporto un total de 22 pacientes dentro de la muestra que cumplían con las características para el estudio, de los cuales 12 (54.5%) de los pacientes de sexo femenino y 10 (45.5%) de los pacientes de sexo masculino.

TABLA 4.

<b>SEXO</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>FEMENINO</b>	12	54.5%
<b>MASCULINO</b>	10	45.5%
<b>TOTAL</b>	22	100%

La edad gestacional de la muestra fue principalmente pacientes de término con un total de 18 pacientes (81.8%).

TABLA 5.

<b>EDAD GESTACIONAL</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>PRETERMINO</b>	3	13.6%
<b>TÉRMINO</b>	18	81.8%
<b>POSTERMINO</b>	1	4.5%
<b>TOTAL</b>	22	100%

Se encontró que en 17 (77.3%) de los pacientes no presento patología asociada previa al nacimiento, solo uno (4.5%) de los pacientes contaba con antecedente de diabetes gestacional, en dos (9.1%) pacientes la madre presentó enfermedad hipertensiva durante el embarazo.

TABLA 6.

<b>ANTECEDENTES PRENATALES</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>NINGUNO</b>	17	77.3%
<b>DIABETES GESTACIONAL</b>	1	4.5%
<b>TOXICOMANIAS</b>	1	4.5%
<b>ENFERMEDAD HIPERTENSIVA</b>	2	9.1%
<b>TOTAL</b>	22	100%

La patología perinatal mas asociada a la patología fue asfixia perinatal reportando en dos (9.1%) pacientes, uno (4.5%) de nuestros pacientes presento cardiopatía hipertrófica y otro (4.5%) de los pacientes se reportó sepsis neonatal.

TABLA 7.

<b>PATOLOGIA PERIODO NEONATAL</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>NINGUNO</b>	18	81.8%
<b>ASFIXIA PERINATAL</b>	2	9.1%
<b>CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICA</b>	1	4.5%
<b>SEPSIS NEONATAL</b>	1	4.5%

De la muestra 11 de los pacientes presentaba peso adecuado para la edad gestacional, siendo la mayor proporción de nuestra población de estudio abarcando el 50%, siendo el peso mínimo 2310grs y un máximo de 5000grs, la media fue de 3392grs. Al menos 10 pacientes (45.4%) sobrepasaba los 3500grs.

TABLA 8.

<b>PESO AL NACIMIENTO</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>2001.00 - 2500.00</b>	1	4.5%
<b>2501.00 - 3000.00</b>	5	22.7%
<b>3001.00 - 3500.00</b>	6	27.3%
<b>3501.00 - 4000.00</b>	7	31.8%
<b>4001.00 - 4500.00</b>	2	9.1%
<b>4501.00 - 5000.00</b>	1	4.5%
<b>Total</b>	22	100.0%

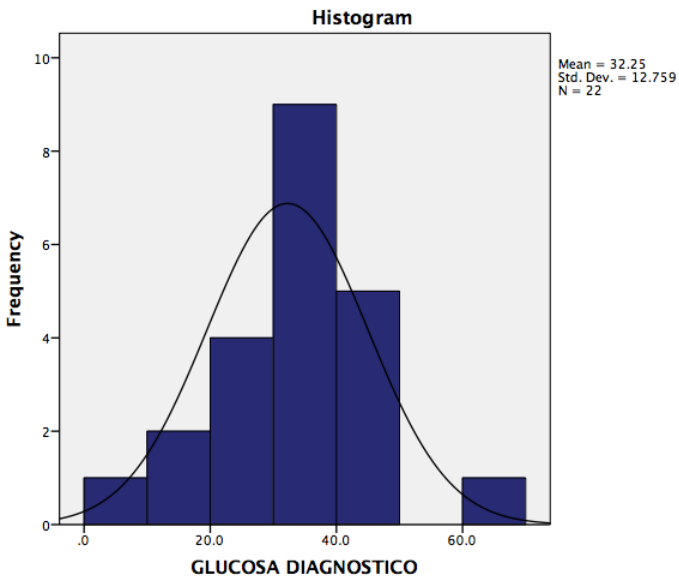
La edad mínima en la que se realizó el diagnóstico fue en el primer día de vida, con una máxima de 236 días y una media de diagnóstico a los 66 días.

TABLA 9.

<b>EDAD DIAGNOSTICO</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJES</b>
<b>0-1 mes</b>	8	36.4%
<b>1-2 meses</b>	7	31.8%
<b>2-4 meses</b>	3	13.6%
<b>4-6 meses</b>	1	4.5%
<b>6-8 meses</b>	3	13.6%
<b>Total</b>	22	100.0%

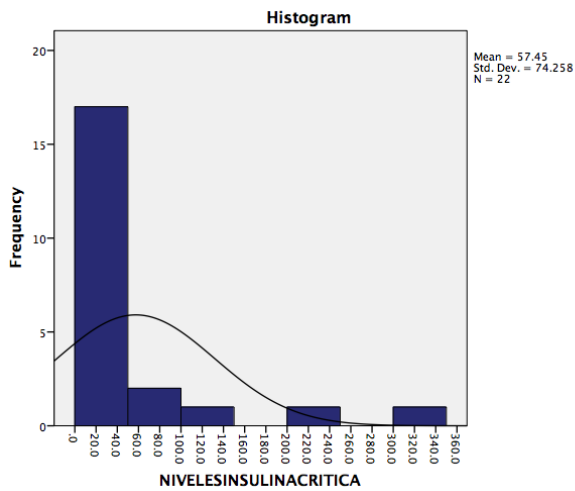
A los pacientes que presentaban hipoglucemias se les solicitó pruebas de niveles de glucosa séricos en sangre, la medición más baja obtenida fue de 3mg/dl y un máximo de 65mg/dl.

GRAFICO 1.



La medición más baja de insulina sérica al diagnóstico fue de 3.7mg/dly un máximo de 300mg/dl

GRAFICO 2.



A 21(95.5%) de los pacientes al diagnóstico se inicio manejo con diazóxido de los cuales 13(59.1%) requirieron una terapia de segunda línea a base de octreótide, solo uno de los pacientes se dio manejo exclusivo con octreótide.

TABLA 10.

<b>USO DIAZOXIDO PREQUIRURGICO</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>NO</b>	1	4.5%
<b>SI</b>	21	95.5%
<b>Total</b>	22	100.0%

TABLA 11.

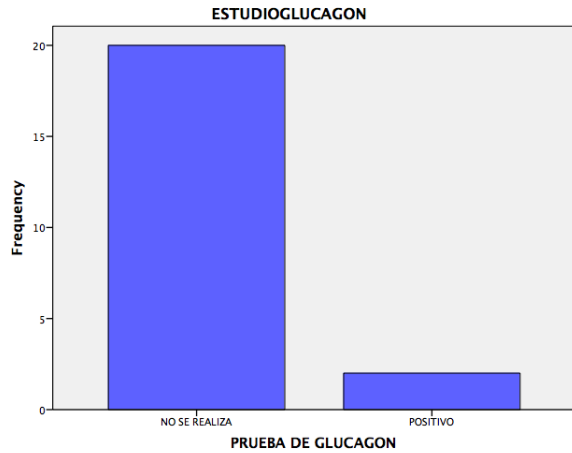
<b>USO DE OCTREOTIDE PREQUIRURGICO</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>NO</b>	13	59.1%
<b>SI</b>	9	40.9%
<b>Total</b>	22	100.0%

La prueba de glucagón se realizó en solo dos pacientes, ambas reportadas como positivas para la patología en estudio

TABLA 12.

<b>ESTUDIO DIAGNOSTICO PRUEBA DE GLUCAGON</b>			
		<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>NO SE REALIZA</b>	<b>SE</b>	20	90.9%
<b>SI SE REALIZA</b>		2	9.1%
<b>Total</b>		22	100.0

GRAFICO 3.

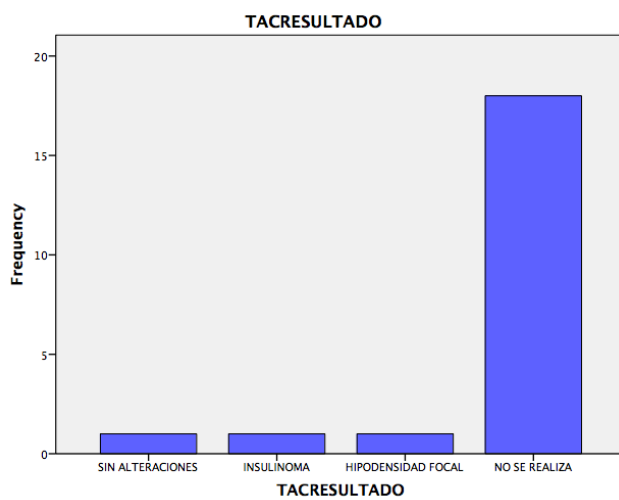


A los pacientes con mala respuesta al tratamiento médico se solicitó estudio de imagen, de los 22 pacientes a 3(13.6%) se les realizó estudio tipo TAC,

TABLA 13.

ESTUDIO DE IMAGEN TIPO TAC		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>NO</b>	19	86.4%
<b>SI</b>	3	13.6%
<b>Total</b>	22	100.0%

GRAFICO 4.

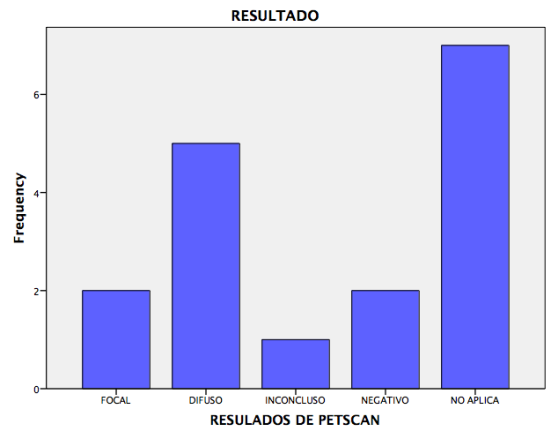


A 10(45.5%) de los pacientes se les realizó estudio tipo PETSCAN de los cuales el diagnostico más frecuente encontrado en el 22.7% de nuestra población fue una imagen compatible con patología difusa.

TABLA14.

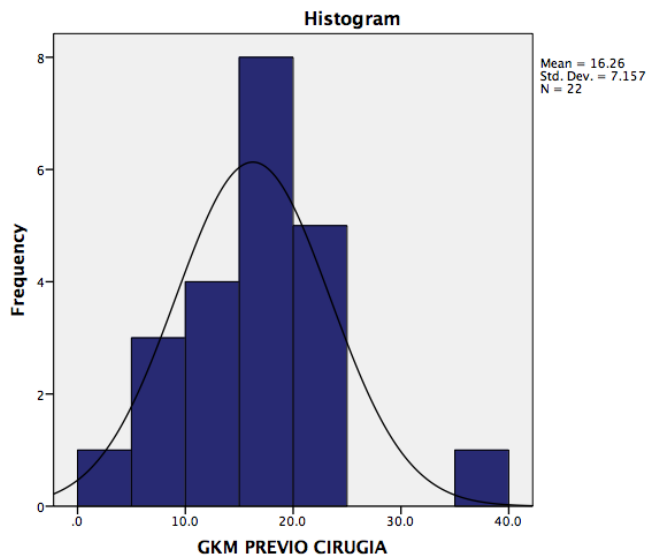
ESTUDIO DE IMAGEN TIPO PETSCAN		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>NO</b>	12	54.5%
<b>SI</b>	10	45.5%
<b>Total</b>	22	100.0%

GRAFICO 5.



Se recabaron los gramos de glucosa por minuto administrados previo al procedimiento quirúrgico en los pacientes con hiperinsulinismo congénito, encontrando un mínimo administrado de 4.2gr y un máximo administrado de 36 gr.

GRAFICO 6.





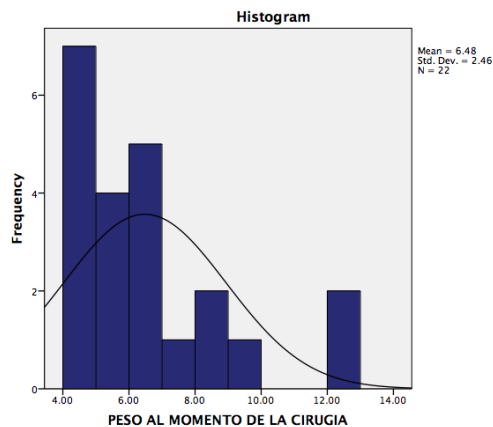
El procedimiento quirúrgico se realizó entre el primer mes de vida en el 40.9%, siendo la edad mínima al realizar la cirugía a los 21 días y 667 días máximo.

TABLA 15.

EDAD AL MOMENTO DE CIRUGIA		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>0-1 mes</b>	1	4.5%
<b>1-2 meses</b>	9	40.9%
<b>2 -4 meses</b>	7	31.8%
<b>4-6 meses</b>	2	9.1%
<b>8-10 meses</b>	2	9.1%
<b>&gt; 12 meses</b>	1	4.5%
<b>Total</b>	22	100.0%

El peso de los pacientes al momento de la cirugía se reportó con un mínimo de 5 kilos y un máximo de 13 kilos.

GRAFICO 7.



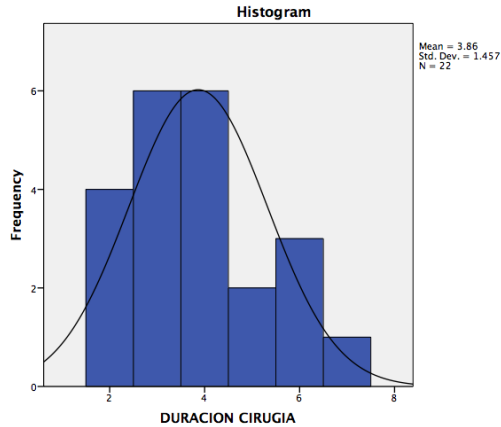
A los 22 pacientes de muestra se realizó resección pancreática siendo la pancreatometomía subtotal del 95% el procedimiento realizado en la muestra realizándose en 19 (86.4%) de los pacientes.

TABLA 16.

TIPO DE PROCEDIMIENTO QUIRURGICO		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
PANCREATECTOMIA PARCIAL ABIERTA	1	4.5%
PANCREATECTOMIA SUBTOTAL 95%	19	86.4%
PANCREATECTOMIA SUBTOTAL 98%	2	9.1%
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100.0%</b>

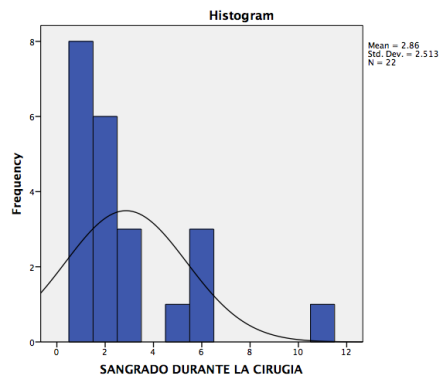
La cirugía tuvo una duración promedio de 3:30hrs, el mínimo del tiempo empleado fue de 1:30hrs y el máximo de 7:00hrs.

GRAFICO 8.



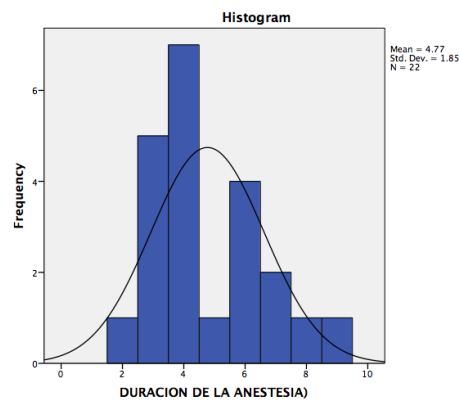
Lo mínimo reportado de sangrado fue cero mililitros con un máximo de 120 mililitros en nuestra muestra.

GRAFICO 9.



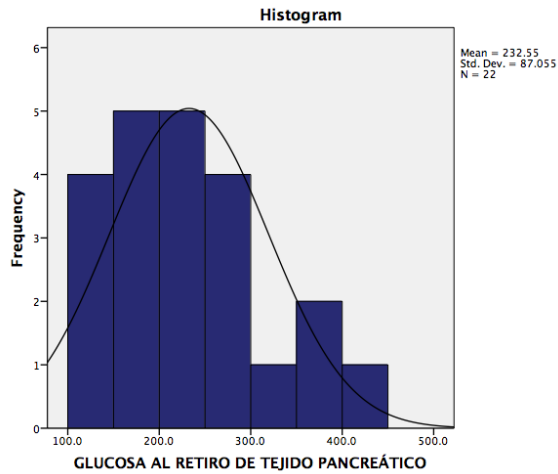
El tiempo de duración de la anestesia reportado durante el procedimiento se encontró que la media es de 4:37hrs, siendo un mínimo de 2:00hrs y un máximo de 9:00hrs

GRAFICO 10.



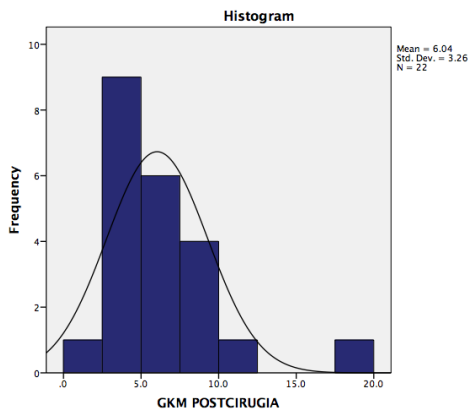
Los niveles de glucosa al momento del retiro del tejido pancreático se reportaron con un mínimo de 100mg/dl y un máximo de 425mg/dl

GRAFICO 11.



Posterior a realizar el procedimiento quirúrgico se valoró los niveles de glucosa kilo minuto administrados con una media de 6.04 mg de glucosa.

GRAFICO 12.



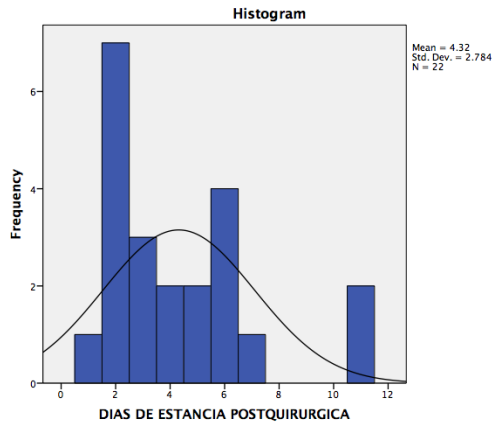
Se mando a estudio 14 muestras con sospecha de tejido pancreático ectópico, de las cuales solo dos fueron positivas para dicha patología.

TABLA 17.

TEJIDO PANCREATICO ECTOPICO		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>NO</b>	20	90.9%
<b>SI</b>	2	9.1%

Posterior al procedimiento quirúrgico la media de días de estancia fue de 40 días con un mínimo de estancia 8 días y un máximo de 127 días.

GRAFICO13.



El diagnóstico mas frecuente reportado fue de una patología difusa en 18 (81.8%) de los pacientes.

TABLA 18.

RESULTADO ANATOMOPATOLOGICO		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>FOCAL</b>	3	13.6%
<b>DIFUSO</b>	18	81.8%
<b>MIXTA</b>	1	4.5%
<b>Total</b>	22	100.0%

Se presentaron complicaciones posterior a la cirugía hasta en 15 (68.2%) pacientes, de los 22 pacientes 50% tuvieron complicacion por causa quirúrgica, siendo la más frecuente la dehiscencia de pared en un 27.3% de los pacientes. De las complicaciones no quirúrgicas la más frecuente fue infección del catéter venoso central en un 50% de los pacientes con complicaciones

TABLA 19.

COMPLICACIONES POSTQUIRURGICAS		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>NO</b>	7	31.8%
<b>SI</b>	15	68.2%
<b>Total</b>	22	100.0%

GRAFICO 14.

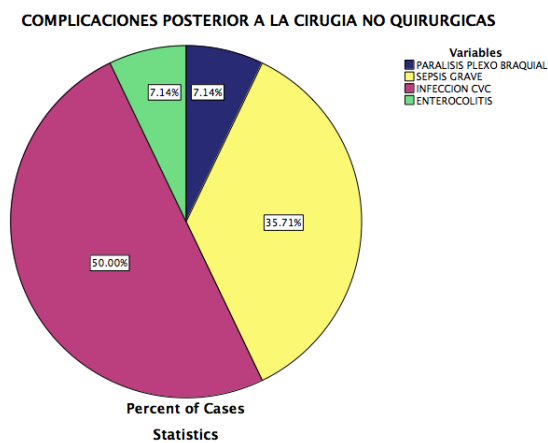
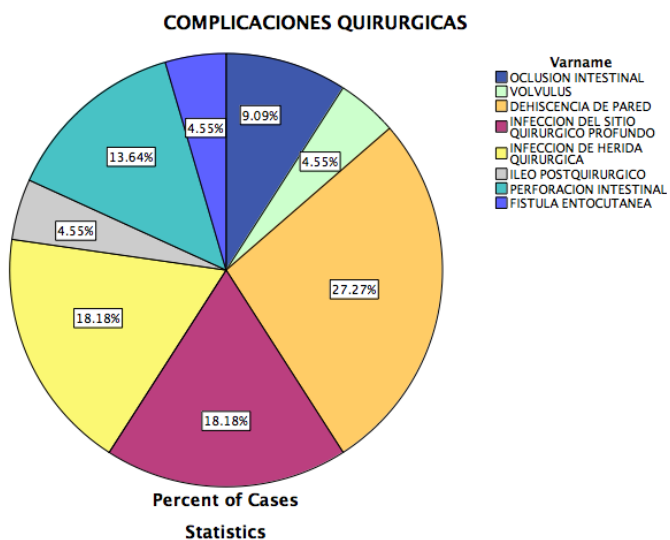


TABLA 20.

COMPLICACIONES QUIRURGICAS		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>SI</b>	11	50%
<b>NO</b>	11	50%
<b>TOTAL</b>	22	100%

GRAFICO 15.



Doce (54.5%) de los pacientes presentaron complicaciones previas a la cirugía, la más frecuente reportado fue la infección asociada al catéter (70%)

TABLA 21.

COMPLICACIONES PREQUIRURGICAS		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>NO</b>	10	45.5%
<b>SI</b>	12	54.5%
<b>TOTAL</b>	22	100%

TABLA 22.

<b>COMPLICACIONES PREQUIRURGICAS II</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>INFECCION CVC</b>	7	70%
<b>PERFORACION INTESTINAL</b>	1	10%
<b>CHOQUE SEPTICO</b>	4	40%
<b>SEPSIS</b>	2	20%
<b>NEUMONIA ASPIRACION</b>	1	10%
<b>NACS</b>	1	10%

En 20 (90.9%) de los pacientes se encontró una alteraciones neurológica al diagnóstico, de las cuales hasta el 85% de los pacientes presento crisis convulsivas y un 40% al diagnóstico ya presentaba retraso en el neurodesarrollo.

TABLA 23.

<b>ALTERACIONES NEUROLOGICAS AL DIAGNOSTICO</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>NO</b>	2	9.1%
<b>SI</b>	20	90.9%
<b>TOTAL</b>	22	100.0%



TABLA 24.

<b>ALTERACION NEUROLOGICA AL DIAGNOSTICO</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>HIPOTONIA CENTRAL</b>	4	20.0%
<b>CRISIS CONVULSIVAS</b>	17	85.0%
<b>RETRASO NEURODESAROLLO</b>	8	40.0%
<b>CUADRIPARESIA ESPASTICA</b>	2	10.0%
<b>ENFERMEDAD HIPOXICO ISQUEMICA</b>	1	5.0%

Del total de pacientes 10(45.5%) de ellos presento algún tipo de secuela neurológica, alrededor de 7 pacientes presentarán epilepsia siendo la secuela mas frecuente en nuestra serie.

TABLA 25.

<b>SECUELAS NEUROLOGICAS</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>SI</b>	10	45.5%
<b>NO</b>	12	54.5%
<b>TOTAL</b>	22	100%

TABLA 26.

<b>TIPOS DE SECUELAS NEUROLÓGICAS</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>ATROFIA CORTICOSUBCORTICAL</b>	5	50.0%
<b>RETRASO NEURODESARROLLO</b>	3	30.0%
<b>ENCEFALOPATIA HIPOXICO ISQUEMICA</b>	1	10.0%
<b>EPILEPSIA</b>	7	70.0%

Solo 3(13.6%) pacientes de los 22 de nuestra muestra fallecieron, siendo el diagnóstico común en los tres pacientes falla orgánica múltiple.

TABLA 27.

<b>MUERTES</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>NO</b>	19	86.4%
<b>SI</b>	3	13.6%
<b>Total</b>	22	100.0%

Quince (31.8%) de los pacientes requirieron de la realización de gastrostomía y Nissen.

TABLA 28.

<b>GASTROSTOMIA</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
	<b>A</b>	
<b>NO</b>	15	68.2%
<b>SI</b>	7	31.8%
<b>Total</b>	22	100.0%

Posterior al procedimiento quirúrgico el 54,2% de los pacientes presento hipoglucemias, requiriendo 9(40.9%) de los pacientes uso de diazoxido y 5 (22.7%) octreotide para mejorar los niveles de glucosa.

TABLA 29.

<b>HIPOGLUCEMIA POSTQUIRURGICA</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>NO</b>	10	45.5%
<b>SI</b>	12	54.5%
<b>Total</b>	22	100.0%

TABLA 30.

<b>DIAZOXIDO POSTQUIRURGICO</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>NO</b>	13	59.1%
<b>SI</b>	9	40.9%
<b>Total</b>	22	100.0%

TABLA 31.

<b>OCTREOTIDE POSTQUIRURGICO</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>NO</b>	17	77.3%
<b>SI</b>	5	22.7%
<b>Total</b>	22	100.0%

Ocho (36.4%) de los pacientes requirió una segunda intervención quirúrgica al continuar con sintomatología asociada.

TABLA 32.

<b>NUMERO DE INTERVENCIONES QUIRURGICAS</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>UNA</b>	14	63.6%
<b>DOS</b>	8	36.4%
<b>TOTAL</b>	22	100.0%

Posterior a la cirugía 14(63.6%) de los pacientes requirió administración de insulina, sin embargo solo 5(22.7%) presentaron diagnóstico de diabetes mellitus.

TABLA 33.

<b>INSULINA POSTQUIRURGICA</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>NO</b>	8	36.4%
<b>SI</b>	14	63.6%
<b>Total</b>	22	100.0%

TABLA 34.

<b>DIABETES MELLITUS POSTQUIRURGICA</b>		
	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>NO</b>	17	77.3%
<b>SI</b>	5	22.7%
<b>Total</b>	22	100.0%

En dos de los pacientes se reporto durante el estudio el uso de enzimas pancreáticas, solo uno de los pacientes hasta el momento del estudio requirió tratamiento con enzimas pancreáticas, sin embargo solo un paciente al año de diagnostico requirió tratamiento con enzimas pancreáticas.

TABLA 3

INSUFICIENCIA PANCREATICA POSTQUIRURGICA		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>NO</b>	20	90.9%
<b>SI</b>	2	9.1%
<b>Total</b>	22	100.0%

TABLA 36.

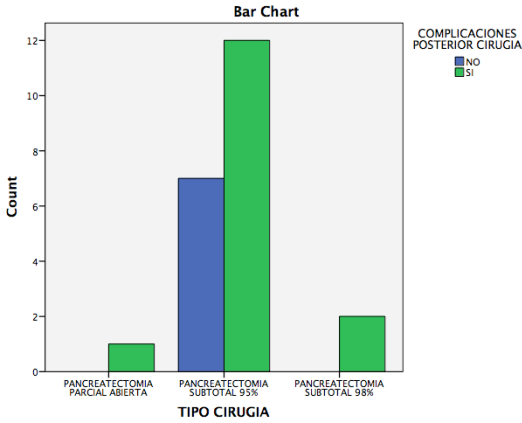
TRATAMIENTO ENZIMAS PANCREATICAS		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<b>NO</b>	21	95.5%
<b>SI</b>	1	4.5%
<b>Total</b>	22	100.0%

La cirugía que tuvo un mayor número de complicaciones fue la pancreatometría subtotal 95% presentando en 12 (63.1%) de los pacientes.

TABLA 37.

TIPO DE CIRUGIA	COMPLICACIONES POSTQUIRURGICAS		TOTAL
	NO	SI	
PANCREATECTOMIA PARCIAL ABIERTA	0 (0%)	1 (100%)	1
PANCREATECTOMIA SUBTOTAL 95%	7 (36.8%)	12 (63.1%)	19
PANCREATECTOMIA SUBTOTAL 98%	0 (0%)	2 (100%)	2

GRAFICO16.

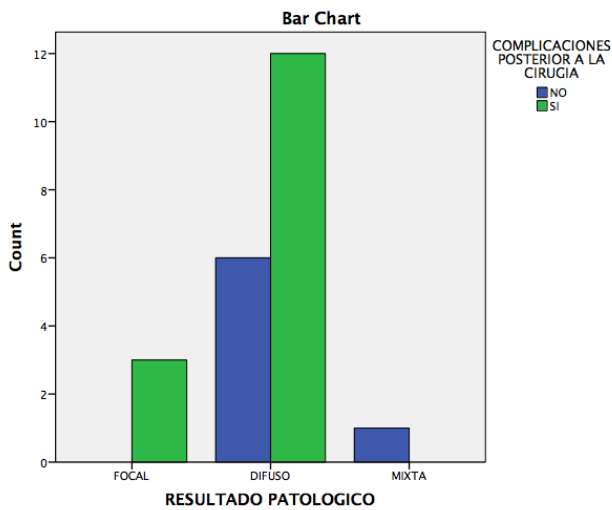


Aquellos pacientes con diagnóstico de hiperinsulinismo congénito con histología difusa 12(66.8%) de ellos presentaron complicaciones posterior a la cirugía.

TABLA 38.

		COMPLICACIONES POSTQUIRURGICAS		TOTAL
TIPO DE HISTOLOGIA		NO	SI	
	FOCAL	0 (0%)	3(100%)	3
	DIFUSO	6 (33.3%)	12 (66.6%)	18
	MIXTA	1 (100%)	0 (0%)	1

GRAFICO 17.

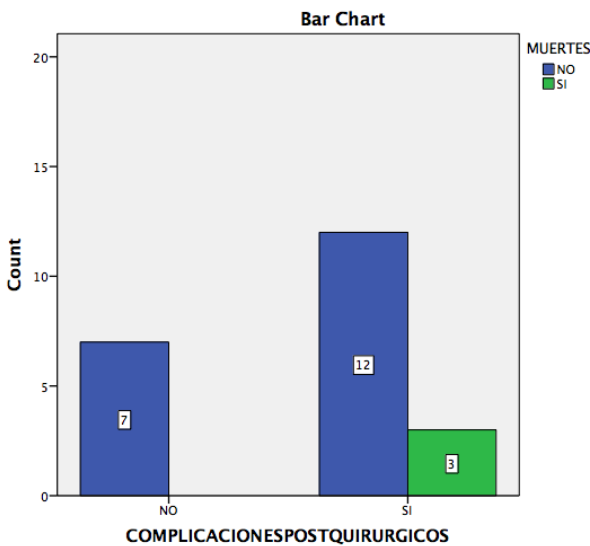


De los 15 pacientes que presentaron complicaciones posterior a la cirugía 20% de ellos fallecieron.

TABLA 39.

		MUERTES		TOTAL
COMPLICACIONES POSTERIOR A LA CIRUGIA		NO	SI	
	NO	7(100%)	0(0%)	7
	SI	12(80%)	3(20%)	15

GRAFICO 18.



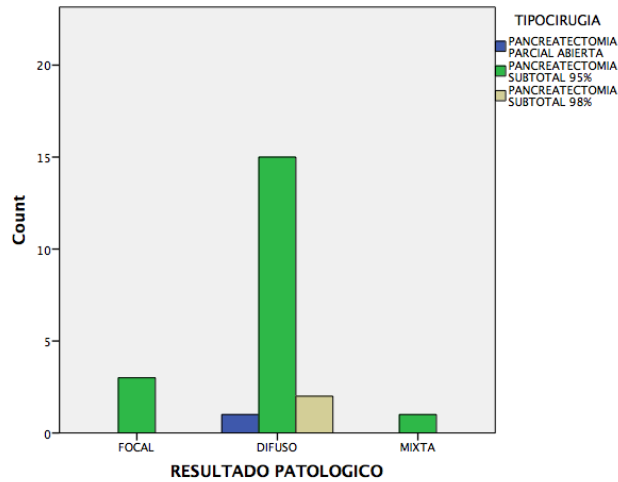
De los pacientes reportados con histología focal en 3(100%) se realizó un procedimiento subtotal del 95%, 17 (94.5%) de los pacientes con histología difusa se realizó un procedimiento subtotal, el único pacientes con histología mixta se le realizó un procedimiento subtotal.

TABLA 40.

TIPO DE CIRUGIA				TOTAL
TIPO DE HISTOLOGIA	PANCREATECTOMIA PARCIAL ABIERTA	PANCREATECTOMIA SUBTOTAL 95%	PANCREATECTOMIA SUBTOTAL 98%	

	<b>FOCAL</b>	0 (0%)	3(100%)	0(0%)	3
	<b>DIFUSO</b>	1 (5.5%)	15 (83.3%)	2(11.2%)	18
	<b>MIXTA</b>	0 (0%)	1 (0%)	0	1

GRAFICO 19.



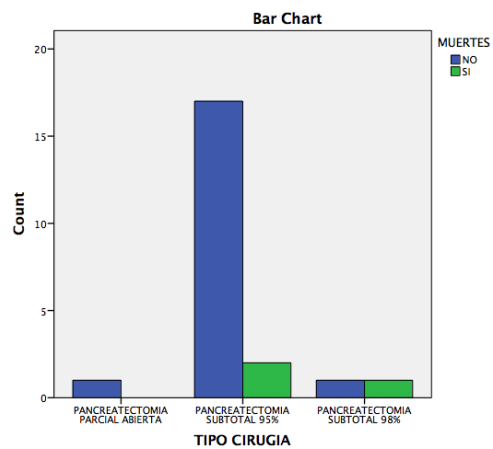
A los tres pacientes que fallecieron durante el estudio se realizó una pancreatectomía subtotal.

TABLA 41.

		MUERTES		TOTAL	
TIPO CIRUGIA	DE		NO	SI	
		PANCREATECTOMIA PARCIAL ABIERTA	1(100%)	0(0%)	1
		PANCREATECTOMIA SUBTOTAL 95%	17(89.5%)	2(10.5%)	19
		PANCREATECTOMIA SUBTOTAL 98%	1(50%)	1(50%)	2



GRAFICO 20.



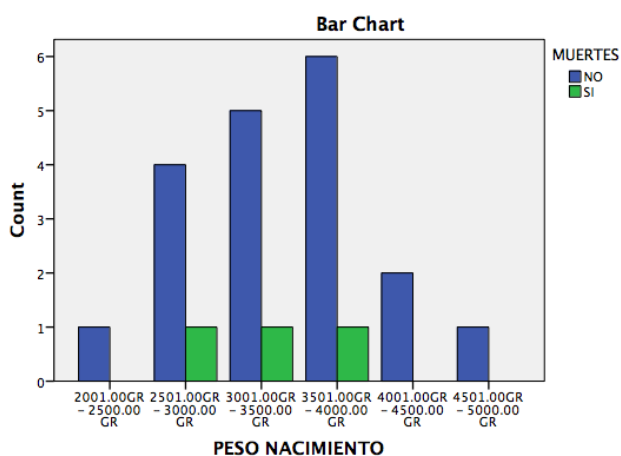
Dos de los tres pacientes fallecidos presentaron adecuado peso para la edad gestacional.

TABLA 42.

		MUERTES		TOTAL
		NO	SI	
<b>PESO AL NACIMIENTO</b>	<b>2001.00GR - 2500.00GR</b>	1(100%)	0(0%)	1
	<b>2501.00GR - 3000.00GR</b>	4(80%)	1(20%)	5

	<b>3001.00GR - 3500.00GR</b>	5(83.3%)	1(16.7%)	6
	<b>3501.00GR - 4000.00GR</b>	6(85.7%)	1(14.3%)	7
	<b>4001.00GR - 4500.00GR</b>	2(100%)	0(0%)	2
	<b>4501.00GR - 5000.00GR</b>	1(100%)	0(0%)	1

GRAFICO 21.



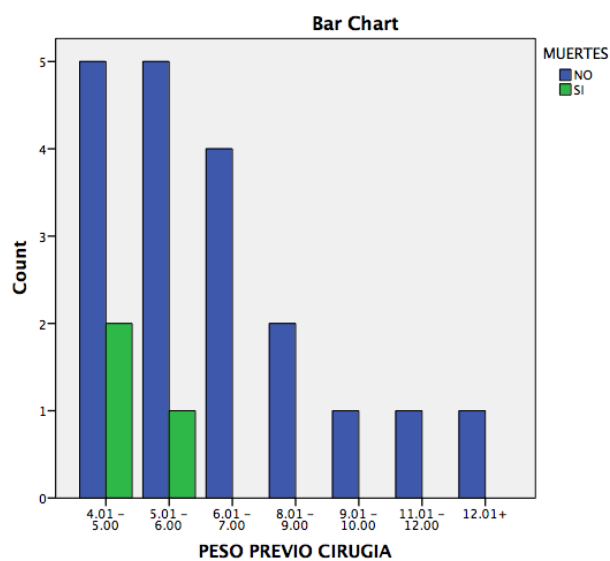
Los tres pacientes fallecidos presentaron un peso menor a 6kgs al momento de realizar la cirugía

TABLA 43.

PESO PREVIO A LA CIRUGIA		MUERTES		TOTAL
		NO	SI	
<b>4.01 - 5.00KGS</b>		5(71.4%)	2(28.6%)	7

	5.01 - 6.00KGS	-	5(83.3%)	1(16.7%)	6
	6.01 - 7.00KGS	-	4(100%)	0(0%)	4
	8.01 - 9.00KGS	-	2(100%)	0(0%)	2
	9.01 - 10.00KGS	-	1(100%)	0(0%)	1
	11.01 - 12.00KGS	-	1(100%)	0(0%)	1
	>12.00KGS	-	1(100%)	0(0%)	1

GRAFICO 22.



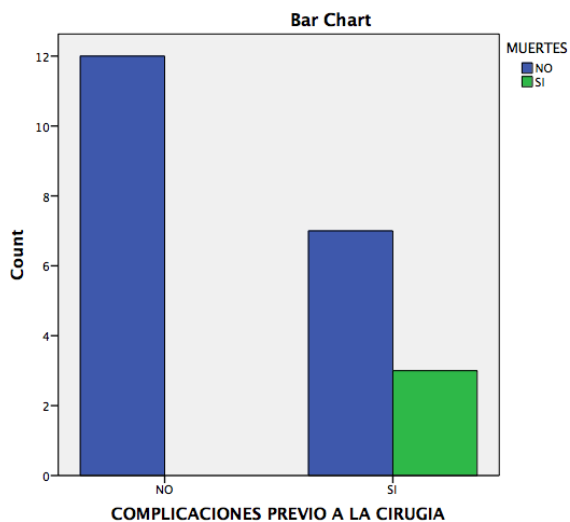
Los tres pacientes que fallecieron presentaron complicaciones previas a realizar el procedimiento quirúrgico.

TABLA 44.

MUERTES	TOTAL
---------	-------

COMPLICACIONES PREVIO A LA CIRUGIA		NO	SI	
NO		12(100%)	0(0%)	12
SI		7(70%)	3(30%)	10

GRAFICO 23.



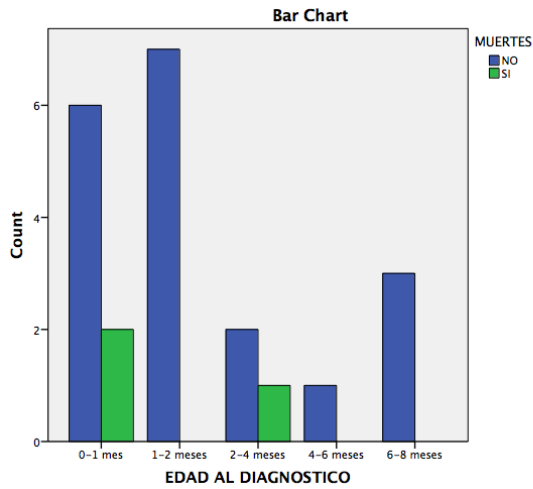
Al 66.6% de lo pacientes que fallecieron se realizo el diagnostico en el primer mes de vida.

TABLA 45.

		MUERTES		TOTAL
		NO	SI	

<b>EDAD AL DIAGNOSTICO DE PATOLOGIA</b>	<b>0-1 MESES</b>	6	2(66.7%)	8
	<b>1-2 MESES</b>	7	0	7
	<b>2-4 MESES</b>	2	1(33.3%)	3
	<b>4-6 MESES</b>	1	0	1
	<b>6-8 MESES</b>	3	0	3

GRAFICO 24.

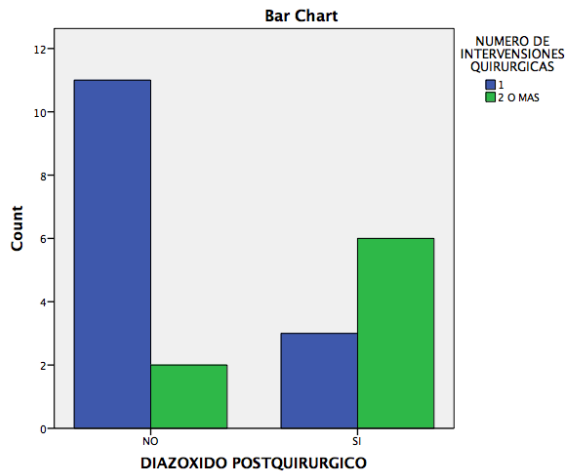


De los 8 pacientes que se les realizo una segunda intervención quirúrgica a 6 se les administro diazóxido posterior a la cirugía.

TABLA 46.

	NUMERO DE INTERVENCIONES QUIRURGICAS		TOTAL	
	1	2 O MAS		
<b>DIAZOXIDO POSTQUIRURGICO</b>	<b>NO</b>	11(84.6%)	2(15.4%)	13
	<b>SI</b>	3(33.4%)	6(66.6%)	9

GRAFICO 25.

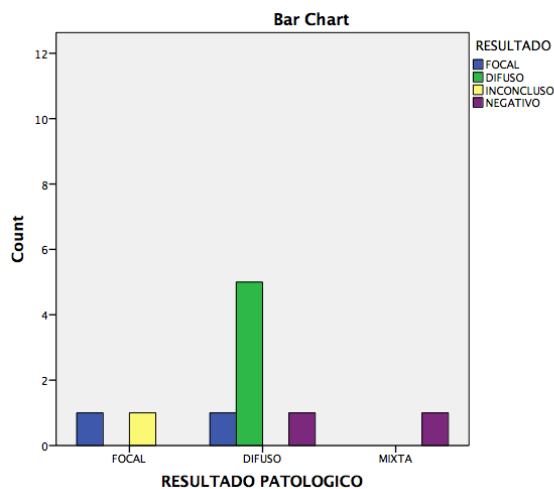


De los pacientes que se reportó una histología focal el 50% tuvo una correlación con el estudio tipo PETSCAN, el 71.4% de los pacientes con diagnostico difuso correlaciono el estudio de imagen, y el paciente que presento histología mixta el estudio se reporto como negativo.

TABLA 47.

		ESTUDIO TIPO PETSCAN				TOTAL
		FOCAL	DIFUSO	INCONCLUSO	NEGATIVO	
RESULTADO HISTOPATOLOGICO	FOCAL	1(50%)	0(0%)	1(50%)	0(0%)	2
	DIFUSO	1(14.2%)	5(71.4%)	0(0%)	1(14.2%)	7
	MIXTA	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)	1

GRAFICO 26.

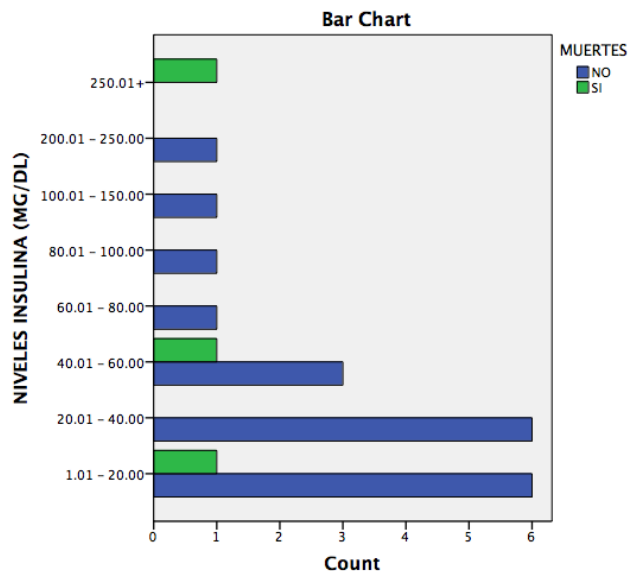


Dos (66.7%) de los pacientes fallecidos presentaron niveles de insulina al diagnostico mayores de 40mg/dl

TABLA 48.

	MUERTES		TOTAL	
	NO	SI		
<b>NIVELES DE INSULINA AL DIAGNOSTICO</b>	<b>1.01 – 20 MG/DL</b>	6(85.7%)	1(14.3%)	7
	<b>20.01 – 40 MG/DL</b>	6(100%)	0(0%)	6
	<b>40.01 – 60 MG/DL</b>	3(75%)	1(25%)	4
	<b>60.01 – 80 MG/DL</b>	1(100%)	0(0%)	1
	<b>80.01 – 100 MG/DL</b>	1(100%)	0(0%)	1
	<b>100.01 – 150 MG/DL</b>	1(100%)	0(0%)	1
	<b>200.01 – 250 MG/DL</b>	1(100%)	0(0%)	1
	<b>&gt;250 MG/DL</b>	0(0%)	1(100%)	1

GRAFICO 27.

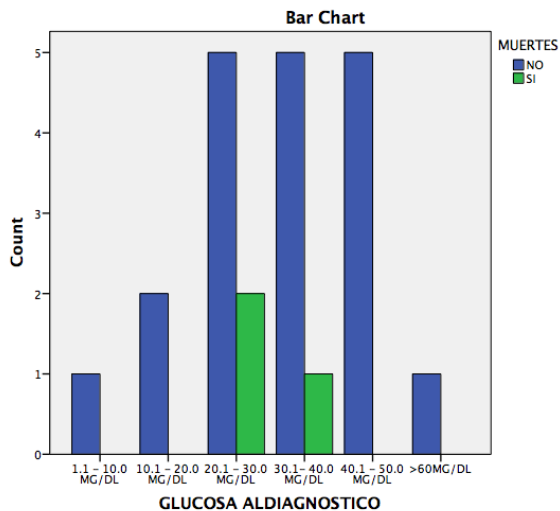


Los tres pacientes que fallecieron presentaron niveles de glucosa entre 20 y 40 mg/dl.

TABLA 49.

		MUERTES		TOTAL
		NO	SI	
NIVELES DE GLUCOSA AL DIAGNOSTICO	1.1MG/DL - 10.0MG/DL	1(100%)	0(0%)	1
	10.1MG/DL - 20.0MG/DL	2(100%)	0(0%)	2
	20.1MG/DL - 30.0MG/DL	5(71.4%)	2(28.5%)	7
	30.1MG/DL - 40.0MG/DL	5(83.3%)	1(16.6%)	6
	40.1MG/DL - 50.0MG/DL	5(100%)	0(0%)	5
	>60.1MG/DL	1(100%)	0(0%)	1

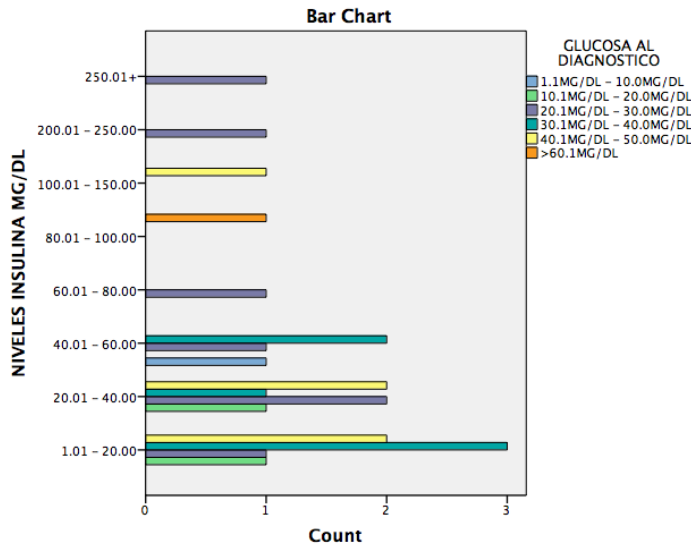
GRAFICO 28.





Pacientes con glucosa al diagnostico entre 20-30mg/dl fueron los que presentaron niveles mayores de 20omg/dl de insulina al diagnostico.

GRAFICO 29.

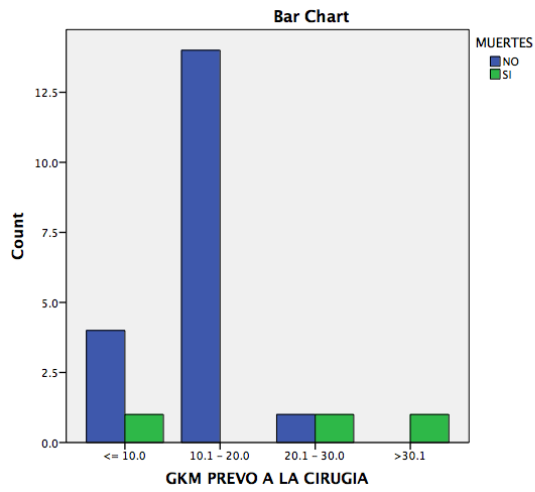


Dos (66.6%) de los pacientes fallecidos durante el estudio requirieron GKM mayores de 20mg.

TABLA 50.

GLUCOSA KILO MINUTO (GKM) PREVIO A LA CIRUGIA	MUERTES		TOTAL
	NO	SI	
<10.0	4(80%)	1(20%)	5
10.1 - 20.0	14(100%)	0(0%)	14
20.1 - 30.0	1(50%)	1(50%)	2
>30.1	0(0%)	1(100%)	1

GRAFICO 30.

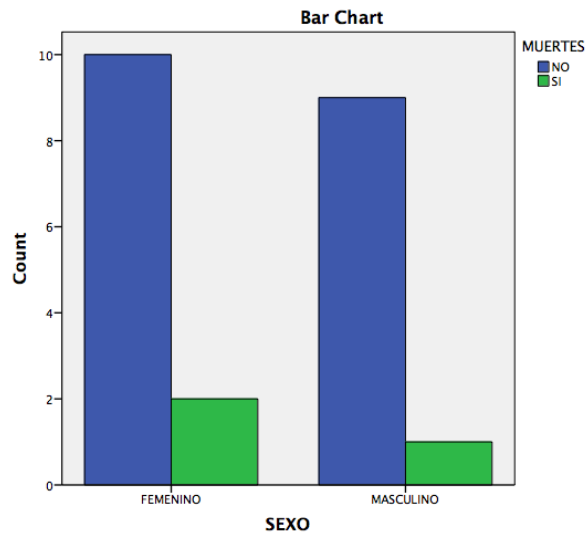


El 66.6%% de los pacientes fallecidos fueron del sexo femenino.

TABLA 51.

		MUERTES		TOTAL
SEXO		NO	SI	
	FEMENINO	10(83.355%)	2(16.7%)	12
	MASCULINO	9(90%)	1(10%)	10

GRAFICO 31.

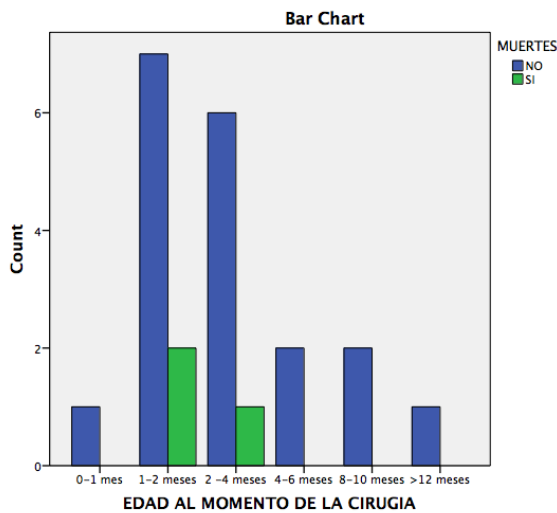


Todo los pacientes fallecidos durante el estudio tenían menos de 4 meses pero mas de un mes de vida.

TABLA 52.

		MUERTES		TOTAL
		NO	SI	
EDAD AL MOMENTO DE LA CIRUGIA	0-1 m	1(100%)	0(0%)	1
	1-2 m	7(77.8%)	2(22.2%)	9
	2-4 m	6(85.7%)	1(14.3%)	7
	4-6 m	2(100%)	0(0%)	2
	8-10 m	2(100%)	0(0%)	2
	> 12 m	1(100%)	0(0%)	1

GRAFICO 32.

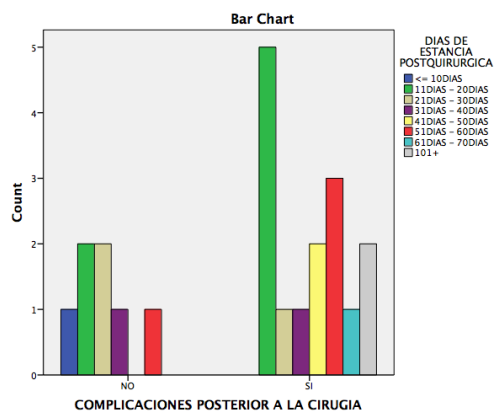


El 33.3% de los pacientes que presentaron complicaciones tuvieron una estancia menor a 20 días. Los pacientes que presentaron mayor estancia hospitalaria posterior a la cirugía fueron del grupo de pacientes con complicaciones quirúrgicas, siendo el 13.3% de este grupo. El de menor estancia intrahospitalaria fue del grupo de pacientes sin complicaciones quirúrgicas con una estancia menor de 10 días.

TABLA 53.

COMPLICACIONES POSTERIOR A LA CIRUGIA				TOTAL
DIAS DE ESTANCIA POSTERIOR A LA CIRUGIA		NO	SI	
	<10DIAS	1(14.3%)	0(0%)	1
	11-20DIAS	2(28.5%)	5(33.3%)	7
	21-30DIAS	2(28.5%)	1(6.7%)	3
	31-40DIAS	1(14.3%)	1(6.7%)	2
	41-50DIAS	0(0%)	2(13.3%)	2
	51-60DIAS	1(14.3%)	3(20%)	4
	61-70DIAS	0(0%)	1(6.7%)	1
	71-80DIAS	0(0%)	0(0%)	0
	81-90DIAS	0(0%)	0(0%)	0
	91-100DIAS	0(0%)	0(0%)	0
	>100DIAS	0(0%)	2(13.3%)	2
	<b>TOTAL</b>	<b>7 (100%)</b>	<b>15 (100%)</b>	<b>22</b>

GRAFICO 33.

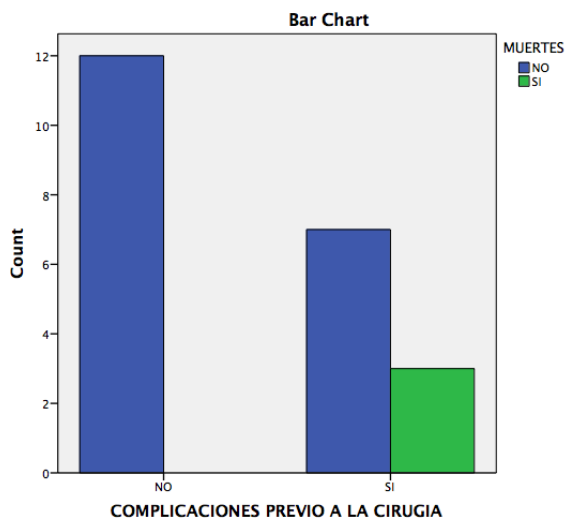


Los tres pacientes fallecidos tuvieron complicaciones previo a la cirugía.

TABLA 54.

		MUERTES		TOTAL
COMPLICACIONES PREVIO A LA CIRUGIA		NO	SI	
COMPLICACIONES PREVIO A LA CIRUGIA	NO	12(100%)	0(0%)	12
	SI	7(70%)	3(30%)	10

GRAFICO 34.

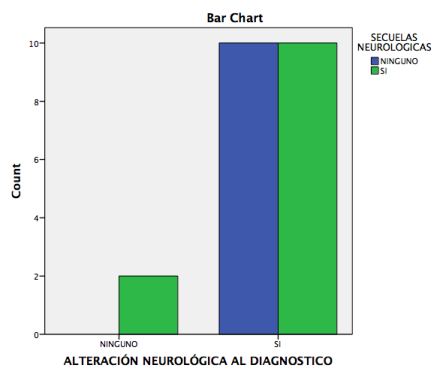


El 50% de los pacientes con alteración neurológica al diagnóstico presento secuelas neurológicas.

TABLA 55.

		SECUELAS NEUROLOGICAS		TOTAL
		NO	SI	
ALTERACION NEUROLOGICA AL DESARROLLO	NO	0(0%)	2(100%)	2
	SI	10(50%)	10(50%)	20

GRAFICO 35.



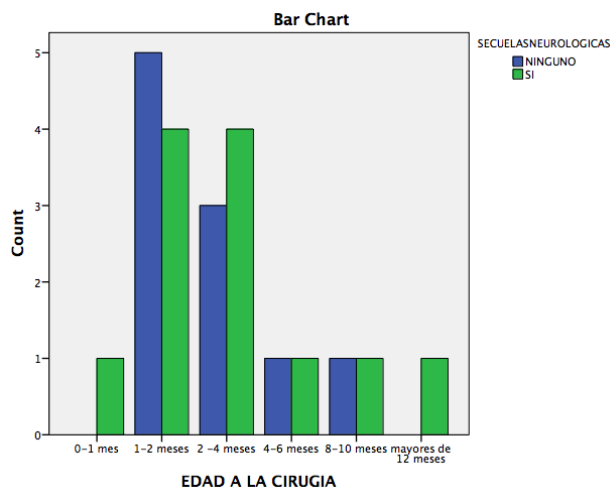
Aquellos pacientes que se realizó el procedimiento quirúrgico entre los 2 meses a 4 meses de vida fueron el grupo con mayor numero de pacientes con secuelas neurológicas, el paciente que se realizo el procedimiento mas tardío (>12 meses) presento secuelas neurológicas.

TABLA 56.

		SECUELAS NEUROLOGICAS		TOTAL
		NO	SI	
EDAD AL MOMENTO DE LA CIRUGIA	0-1 m	0(0%)	1(100%)	1
	1-2 m	5(55.6%)	4(44.4%)	9
	2 -4 m	3(42.8%)	4(57.2%)	7
	4-6 m	1(50%)	1(50%)	2
	8-10 m	1(50%)	1(50%)	2

	<b>10-11m</b>	0(0%)	0(0%)	0
	<b>11-12m</b>	0(0%)	0(0%)	0
	<b>&gt;12 m</b>	0(0%)	1(100%)	1

GRAFICO 36.

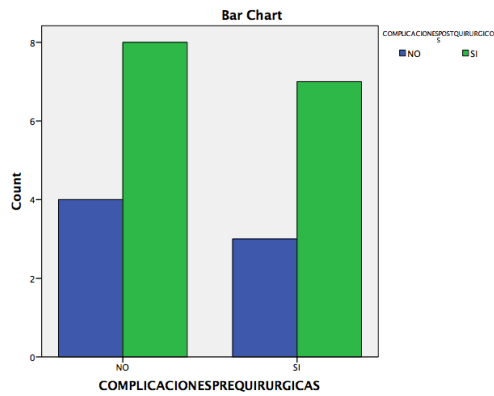


El 70% de los pacientes que presentaron complicaciones previo al procedimiento quirúrgico presentaron complicaciones posterior a la cirugía. Sin embargo fue mayor el número con complicaciones posterior a la cirugía del grupo que no cuenta con antecedentes de complicaciones previo a la cirugía.

TABLA 57.

		COMPLICACIONES POSTERIOR CIRUGIA		TOTAL
COMPLICACIONES PREVIO A LA CIRUGIA		NO	SI	
NO		4(33.3%)	8(66.7%)	12
SI		3(30%)	7(70%)	10

GRAFICO 37.



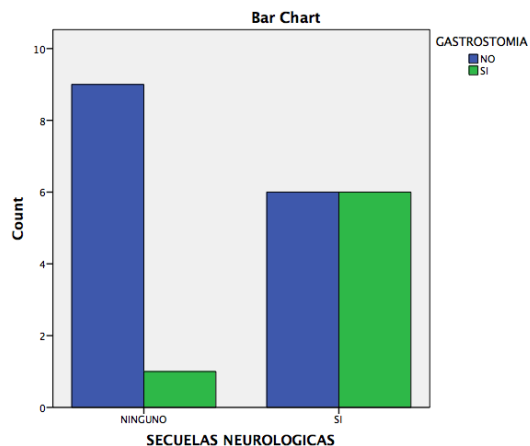
El 50% de los pacientes con secuelas neurológicas requirieron de gastrostomía a comparación de solo uno del grupo de pacientes que no presento secuelas neurológicas.

TABLA 58.

		GASTROSTOMIA		TOTAL
		NO	SI	
SECUELAS NEUROLOGICAS	NO	9(90%)	1(10%)	10
	SI	6(50%)	6(50%)	12

GRAFICO 38.



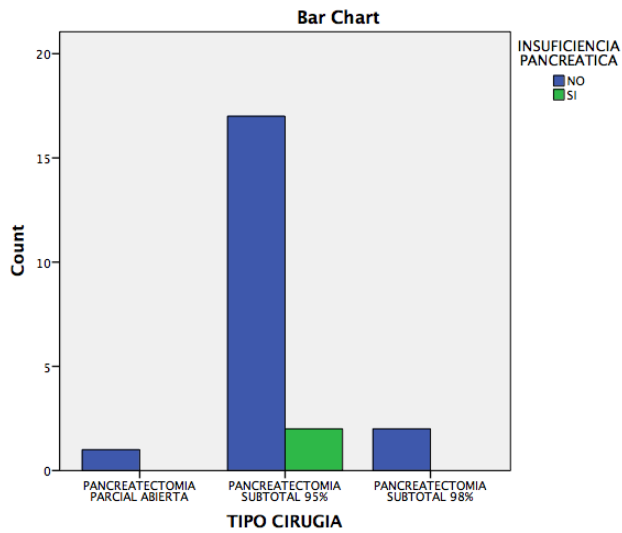


Los dos pacientes con diagnóstico de insuficiencia pancreática se realizó un procedimiento subtotal del 95%.

TABLA 59.

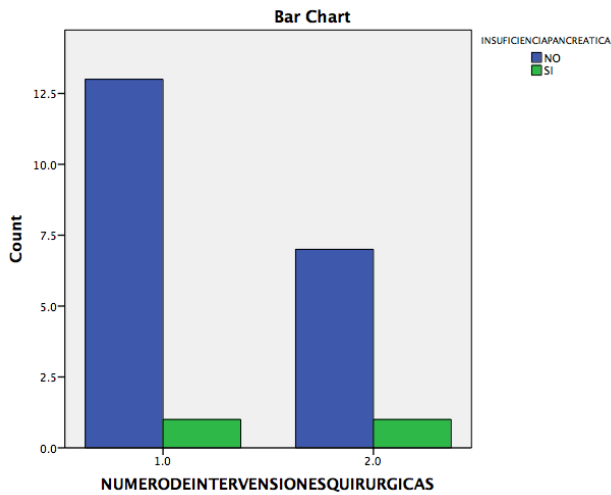
		INSUFICIENCIA PANCREATICA		TOTAL
		NO	SI	
TIPO DE PROCEDIMIENTO QUIRURGICO	PANCREATECTOMIA PARCIAL ABIERTA	1(100%)	0(0%)	1
	PANCREATECTOMIA SUBTOTAL 95%	17(89.5%)	2(10.5%)	19
	PANCREATECTOMIA SUBTOTAL 98%	2 (100%)	0 (0%)	2

GRAFICO 39.



El diagnóstico de insuficiencia pancreática se encontró tanto en el grupo de 1 sola intervención quirúrgica como en el de 2 intervenciones.

GRAFICO 40.

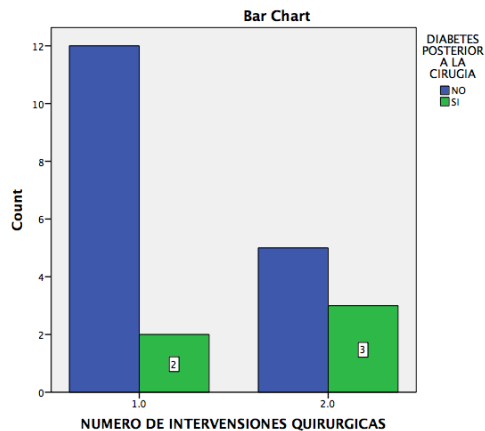


Tres de cinco de los pacientes con diabetes Mellitus posterior al procedimiento quirúrgico se encontraron en el grupo donde se realizó dos intervenciones quirúrgicas como tratamiento.

TABLA 60

		DIABETES POSTQUIRURGICA		TOTAL
NUMERO DE INTERVENCIONES QUIRURGICAS		NO	SI	
	UNA	12(70.5%)	2(40%)	14
	DOS	5(29.4%)	3(60%)	8
TOTAL		17(100%)	5(100%)	22

GRAFICO 41.

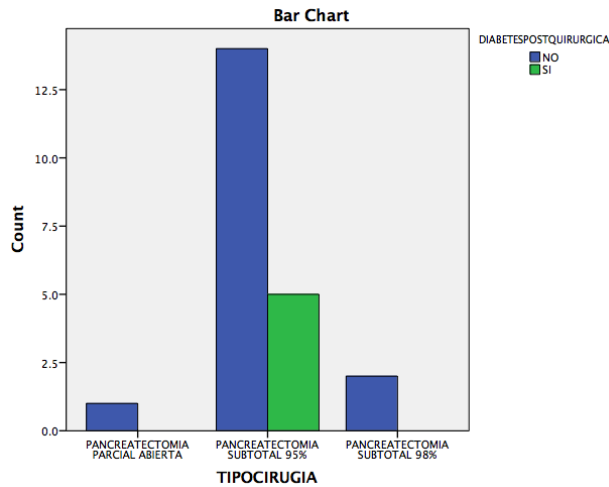


El grupo de pancreatemia subtotal del 95% fue el uno grupo donde se reporto pacientes con diagnóstico de diabetes posterior a la cirugía, con un total de 5 pacientes.

TABLA 61.

		DIABETES POSTERIOR A LA CIRUGIA		TOTAL
		NO	SI	
TIPO DE PROCEDIMIENTO QUIRURGICO	PANCREATECTOMIA PARCIAL ABIERTA	1(100%)	0(0%)	1
	PANCREATECTOMIA SUBTOTAL 95%	14(73.7%)	5(26.3%)	19
	PANCREATECTOMIA SUBTOTAL 98%	2(100%)	0(0%)	2

GRAFICO 42.

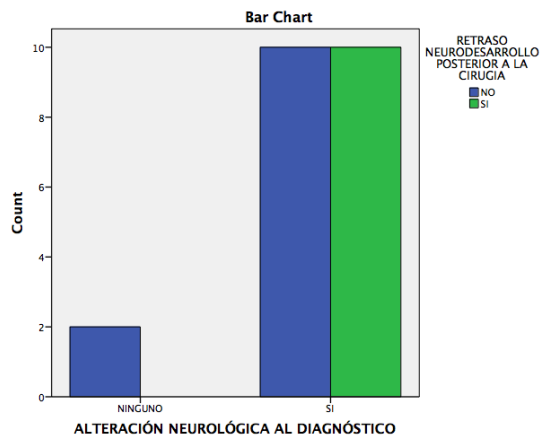


El 50% de los pacientes con alteración neurológica al diagnóstico cuenta con diagnóstico de retraso psicomotor, de los pacientes que a su diagnóstico no contaba con alteraciones neurológicas ninguno presentó retraso en el neurodesarrollo.

TABLA 62.

		RETRASO EN EL NEURODESARROLLO		TOTAL
ALTERACION NEUROLOGICA AL DIAGNOSTICO		NO	SI	
	NO	2(100%)	0(0%)	2
	SI	10(50%)	10(50%)	20

GRAFICO 43.

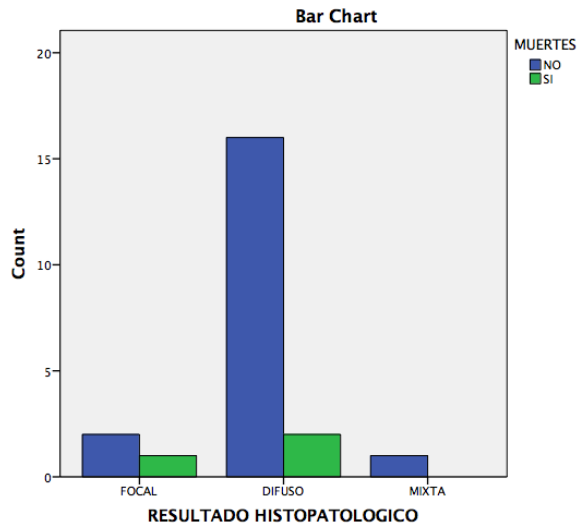


De los pacientes con histopatología con patrón difuso dos de ellos fallecieron, representando el 66.6% de los pacientes que murieron en el estudio.

TABLA 63.

		MUERTES		TOTAL
RESULTADO HISTOPATOLOGICO		NO	SI	
	FOCAL	2(66.7%)	1(33.3%)	3
	DIFUSO	16(88.9%)	2(11.1%)	18
	MIXTO	1(100%)	0(0%)	1

GRAFICO 44.

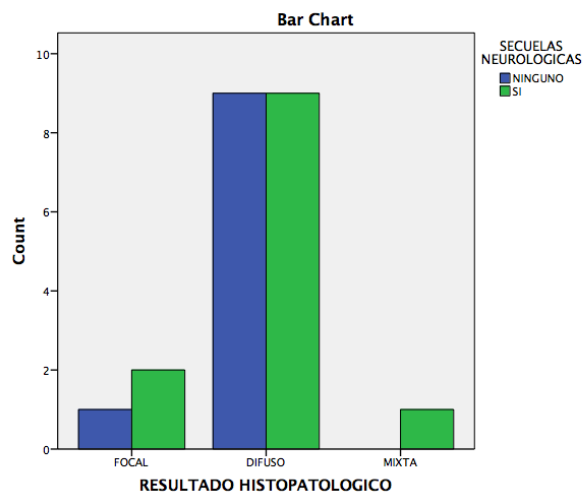


El mayor numero de pacientes con secuelas neurológicas se encuentra en el subtipo histopatológico tipo difuso.

Tabla 64.

		SECUELAS NEUROLOGICAS		TOTAL
		NO	SI	
DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO	FOCAL	1(33.3%)	2(66.7%)	3
	DIFUSO	9(50%)	9(50%)	18
	MIXTO	0(0%)	1(100%)	1

GRAFICO 45.

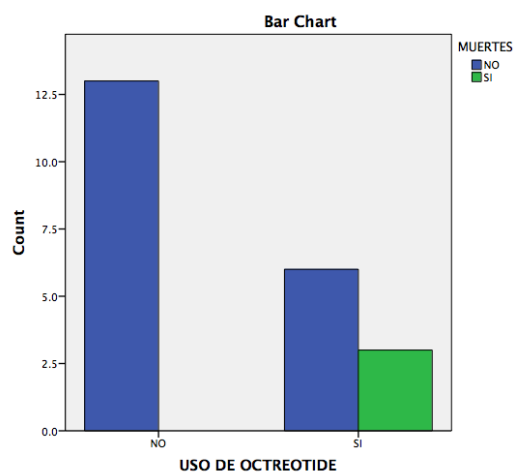


El 33.3% de los pacientes que recibieron tratamiento con octreótide fallecieron, correspondiente a los 3 pacientes finados durante el estudio.

TABLA 65.

		MUERTES		TOTAL
OCTEOTRIDE		NO	SI	
	NO	13(100%)	0(0%)	13
	SI	6(66.7%)	3(33.3%)	9

GRAFICO 46.

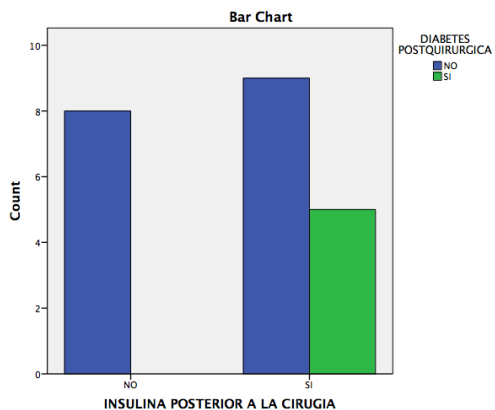


Solo el 35.8% de los pacientes que requirieron insulina posterior a la cirugía se les diagnóstico Diabetes Mellitus, sin embargo esos 5 pacientes corresponden al 100% de los pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus.

TABLA 66.

		DIABETES POSTERIOR A LA CIRUGIA		TOTAL
USO DE INSULINA POSTERIOR A LA CIRUGIA		NO	SI	
	NO	8(100%)	0(0%)	8
	SI	9(64.2%)	5(35.8%)	14

GRAFICO 47.



## DISCUSION

El hiperinsulinismo congénito se ha definido al nivel mundial como una enfermedad de baja incidencia, durante un periodo de estudio de 8 años en el Instituto Nacional de Pediatría se reportaron solo 22 pacientes con el diagnóstico y que hayan requerido de tratamiento quirúrgico. No hubo una diferencia en cuanto a la presentación relacionada con el sexo de los pacientes, encontrándose 12 mujeres y 10 hombres, lo cual corresponde con lo ya publicado a nivel mundial sobre la patología, no hubo una diferencia significativa entre sexos en los pacientes que fallecieron, con poca probabilidad de asociación sin embargo requerimos de un muestra mayor para aseverarlo. La mayor frecuencia se encontró en los pacientes de término, lo cual podría explicarlo que la mayoría de los artículos han descrito que los pacientes pretermino solo presentan una patología transitoria generalmente secundario a una inmadurez del sistema endócrino.

La mayoría de los pacientes no se asocio antecedentes prenatales de importancia, normalmente aquellos pacientes con antecedente de toxicomanías la patología suele ser transitoria y en pocos caso se ha descrito asociado a enfermedad hipertensivas y diabetes gestacional, ya que después de unos meses de vida desaparece la patología, en el primero se ha encontrado asociado en respuesta a un estado de estrés e hipoxia importante, en los pacientes con diagnóstico materno de diabetes se ha encontrado hiperplasia de las células pancreáticas por estimulo materno de los niveles elevados de



glucosa en sangre, sin embargo como se comento previamente, su predominio es una evolución transitoria, ya que al disminuir estimulo externo, disminuye la producción de insulina mejorando la clínica del paciente; su relación es mayor con pacientes hijo de madre diabética pregestacional.

De acuerdo con lo descrito en la literatura internacional la asociación con patologías del periodo neonatal es rara, en nuestra muestra 10 de los pacientes no contó con antecedentes patológicos de importancia. En aquellos subtipos con alteraciones por mutaciones genéticas se ha asociado patologías cardiacas, renales y hepáticas. Uno de nuestros pacientes desde el periodo neonatal se reportó una cardiopatía hipertrófica asociada así como durante su evolución desarrollo insuficiencia cardiaca, sin embargo no contamos con estudio genético que pudiera confirmar la etiología de la patología.

En algunos reportes de la literatura describen que el paciente presenta un peso elevado para la edad secundario a que los niveles elevados en sangre de insulina en el neonato estimulan los factores de crecimiento. En nuestra población en estudio la mitad de los pacientes presentan un peso entre 2500gr y 3500gr, 45.4% presento un peso mayor de 3500grs al nacimiento. Es importante mencionar que los pacientes fallecido durante el estudio todos presentaban adecuado peso para la edad gestacional, haciendo poco probable en nuestra muestra la relación directa con el peso del paciente y el aumento de riesgo de muerte.

El diagnóstico en nuestros pacientes se realizo en promedio a los a los dos meses y medio, coincidiendo con lo reportado en la literatura con un tiempo de diagnóstico en los primero tres meses de vida y dependiente de la severidad de los síntomas.

La media de glucosa sérica al realizarse el diagnóstico fue de 32.5mg/dl, entre menores sean los niveles en sangre mayor probabilidad de presentar alteraciones neurológicas y complicaciones, los tres pacientes que fallecieron presentaron niveles entre 20- 40mg/dl. Sin embargo tuvimos pacientes con niveles mas bajos que no fallecieron, por lo que no podríamos confirmar que haya una relación con niveles menores se asocien a una probabilidad mayor de muerte.

En un paciente sin alteraciones endocrinológicas al presentar un episodio de hipoglucemia deberá presentar niveles no detectables de péptido C ni de insulina, en nuestros pacientes la media fue de 57.45 mg/dl, en un paciente 0se reporto niveles de hasta 300mg/dl el cual falleció lo cual nos podría habla de manera indirecta de severidad en la patología.

En pacientes con valores limítrofes de las pruebas criticas al momento de la hipoglucemia, que no se cuente con estudios paraclínicos, o que perista la sospecha del diagnóstico se realiza la prueba de glucagón en dos de nuestros pacientes se realizo el estudio, con resultados positivos en los dos pacientes y confirmación del diagnóstico

Como parte del protocolo descrito para el tratamiento del hiperinsulinismo congénito se inicio en 21 de los pacientes manejo de primera línea con diazóxido, al único paciente que se inicio tratamiento de segunda línea con octreótide fue por que no se pudo conseguir diazóxido para iniciar el manejo. En todos los pacientes se uso el medicamento por mínimo de 4 días con una moda de 5 días y un máximo de 470 días, sin embargo aquellos que continuaron con sintomatología y mal control de la patología se suspendió el tratamiento y se inicio la segunda línea a base de octreótide, 40.9% requirieron manejo con segunda línea. Es importante realizar un estudio genético ante la falta de respuesta al tratamiento ya que estos pacientes se asocian a mutaciones, principalmente de los canales de potasio, este resultado seria de utilidad ya que dependiendo de la mutación se puede relacionar con una histología focal o difusa del padecimiento, en algunos pacientes se realizó el estudio genético sin embargo no contamos con el resultado del estudio, para poder correlacionar lo ya mencionado a nivel internacional.

Los pacientes con mala respuesta al tratamiento farmacológico como parte del abordaje se solicita un estudio de imagen, solo a tres pacientes se les realizo estudio tipo TAC, el estudio no fue especifico para la patología en estudio. El estudio de imagen de elección es el estudio tipo PET con alto valor para lesiones focales y tumores de páncreas, se realizo en el 45.5% de la población en estudio, algunos pacientes no se realizo el estudio

ya que el estudio tipo no se realizaba en nuestra institución los primeros años que comprenden nuestro estudio, el diagnóstico con más frecuencia reportado fue un patrón difuso, 72.4% de estos coincidieron con el estudio anatomopatológico, no se obtuvo la misma asociación con los otros subtipos histológicos, por lo cual nuestros resultados no coinciden con lo reportado en la literatura.

Esta descrito dentro del hiperinsulinismo congénito los altos niveles de glucosa kilo minuto administrado en estos pacientes, previo al procedimiento quirúrgico la media fue de 16.26mg de glucosa por kilo minuto, valores correspondientes a los descrito en la literatura. De los pacientes que fallecieron 2 de ellos requirieron aporte de glucosa kilo minuto mayores a 20mg, por lo cual entre mayor sean los requerimientos, mayor severidad de la patología que infiere una mayor probabilidad de muerte.

Previo al procedimiento quirúrgico el 54.5% de los pacientes ya presentaban complicaciones, el 70% de los pacientes curso con una infección asociada al catéter venosos central, un complicación que se puede disminuir con el uso de medidas para la prevención de enfermedades intrahospitalarias. EL 100% de los pacientes fallecidos presento complicaciones previo a la cirugía, lo cual confiere desde el punto clínico a esta variable una asociación con la muerte. Es importante mencionar de que el 70% con complicaciones previo a la cirugía también cursaron con complicaciones posterior a la cirugía, la prevención de complicaciones posterior a la cirugía y evolución tórpida esta directamente relacionado con la disminución de las complicaciones previas al procedimiento quirúrgico.

Todos nuestros pacientes requirieron de manejo quirúrgico, la media de la edad en la que se realizo el procedimiento quirúrgico fueron 3.8 meses, de los pacientes que fallecieron los tres tenían una edad menor de 4 meses al realizarse la cirugía, esto podría asociarse a la severidad de la patología y un diagnóstico más temprano.

El peso de los pacientes al momento de la cirugía tuvo una media de 6.48 kg, sin embargo los tres pacientes que fallecieron presentaron un peso menor a los 6 kg, por lo

cual en futuros procedimiento será importante evaluar las características nutricionales de nuestros paciente para mejorar las condiciones previo al realizar el procedimiento.

Como manejo quirúrgico, se realizo la resección de tejido pancreático, el 86.4% de los pacientes se realizo una pancreatectomia subtotal 95% de primera instancia procedimiento que conforme a la literatura es el que se realiza en la mayoría de los pacientes con predominio de patología difusa, al grupo que se le realizo pancreatectomia subtotal 95%-el 10.5% de ellos falleció equivalente a 2 de los tres pacientes. Esto podría explicarse ya que fue el procedimiento que se realizo con una mayor frecuencia en nuestra muestra no encontrando asociación como factor de riesgo para muerte dentro de la patología ya que no contamos con una muestra que sea significativa para valorar este riesgo adecuadamente.

En cuanto al procedimiento quirúrgico la media de duración de la cirugía fue de 3:30hrs, se encontró que el grupo con menor complicaciones fueron los que tuvieron una duración de 6hrs, sin embargo no podríamos asegurar una asociación directa entre complicaciones posterior a la cirugía y la duración del procedimiento, esto podría ser explicado por múltiples factores como la severidad de la enfermedad, complicaciones previas al procedimiento, entre otros. La media de sangrado durante la cirugía de 27.86, la repercusión hemodinámica es dependiente del peso del paciente al momento del procedimiento quirúrgico, sin embargo no se encontró asociación con complicaciones o muerte. La duración promedio de la anestesia fue de 4:37hrs dependiente en su totalidad del tiempo quirúrgico. Se valoró los niveles de glucosa al momento de retirar el páncreas, encontrando una media de 232mg/dl lo cual es esperado y justificado por la fisiopatología de la patología, por lo cual es importante en estos pacientes tener una vigilancia estrecha del control glucémico posterior al procedimiento y valorar los requerimientos de insulina para llevar al paciente a la normoglucemia. Los requerimientos de glucosa kilo minuto disminuyeron posterior al procedimiento en una media de 6mg kilo minuto, corroborando que el procedimiento quirúrgico mejora lo niveles de glucosa en sangre en estos pacientes como lo descrito en la literatura.

El diagnóstico histopatológico reportado mas frecuente en nuestra muestra fue de 81.8% de los casos que concuerda con lo descrito a nivel internacional. Se describe como manejo quirúrgico que en las lesiones focales se realice una pancreatectomía parcial y para los patrones difusos una pancreatectomía subtotal, los tres pacientes diagnosticados con patrón focal se realizó un procedimiento con resección subtotal y uno de los pacientes con patrón difuso se manejo con pancreatectomía parcial; la toma de decisión sobre el tipo de procedimiento se ve relacionada con el resultado de los estudios de imagen como con la severidad de la patología, se describe que los patrones difusos se presentan con mayor severidad y difícil manejo de la patología, lo que nos podría explicar porque no en todos los casos se realizo el procedimiento descrito en la literatura. El patrón difuso se asocio a 66.6% de las complicaciones posterior a la cirugía, sin embargo lo tres pacientes con diagnostico de patrón focal el 100% presento complicaciones posterior a la cirugía, con esto podríamos decir que los pacientes con un diagnostico histológico focal presentan mayor probabilidad de complicaciones y que el predominio de pacientes complicados en el grupo de patrón difuso podría encontrar sesgado por que es el tipo histológico mas frecuente, por lo que se tendría que hacer una valoración posterior.

Una de las causa de mala respuesta al tratamiento o de reintervención de los pacientes es el hallazgo quirúrgico de tejido ectópico, se tomaron 14 muestras como sospecha de probable tejido pancreático ectópico de los cuales solo el 14.2% se reporto como positivo para la patología, en uno de ellos se encontró al realizar el segundo proceso quirúrgico a nivel de epiplón, es importante por lo tanto sospechar en paciente que pese al tratamiento quirúrgico y médico no presenten una mejoría la búsqueda de este tipo de tejido fuera del páncreas podría ser la explicación de un mal control del paciente.

El 68.2% de los pacientes presentaron complicaciones posterior al procedimiento quirúrgico, de los cuales 73.3% fueron por complicaciones quirúrgicas, dentro de las que destacan la dehiscencia de pared, la infección de herida quirúrgica y del sitio quirúrgico, en nuestra muestra ninguno de nuestros pacientes presento lesión del árbol biliar como esta descrito en la literatura. Los tres pacientes que fallecieron en la muestra tuvieron

complicaciones posterior a la cirugía por lo cual podemos afirmar que hay una relación directa entre estas variables.

La estancia hospitalaria posterior al procedimiento fue de una media de 40 días, los pacientes con mas de 60 días de internamiento presentaron asociado complicaciones posterior a la cirugía, por lo que el tiempo en el hospital se ve afectado por la evolución del paciente.

En la literatura se describe de un 60-70% requieren de una segunda reintervención quirúrgica, más de 50% de nuestros pacientes presentaron hipoglucemias posterior al tratamiento quirúrgico, en estos se inicio en el 40.9% diazóxido y 22.7% requirió de manejo con octreótide sin embargo al persistir con la sintomatología el 36.4% requirieron una segunda reintervención quirúrgica un porcentaje mucho menor al descrito en reportes previos. Los tres pacientes que requirieron manejo con diazóxido y octreótide fallecieron durante el estudio. Por lo que el uso de una segunda línea de tratamiento posterior al procedimiento quirúrgico se ve asociado clínicamente con aumento de la mortalidad de los pacientes.

La incidencia de diabetes mellitus posterior al tratamiento quirúrgico se describe en un 12.56% hasta 42% de los pacientes, en nuestra población se refiere un porcentaje del 22.7, el 9.1% de nuestra población se diagnóstico una insuficiencia pancreática 9.1% contra un 27% reportado en la literatura y el requerimiento de reemplazo enzimático fue de 4.5 % siendo similar a otros artículos donde se refiere un porcentaje de 4-37%

Uno de los puntos mas importantes relacionados con el hiperinsulinismo congénito es la prevención de patologías neurológicas asociadas, el 90.9% de nuestros pacientes cursaron con alteraciones neurológicas al diagnóstico que conforme a los descrito en la literatura universal, el síntoma mas frecuente asociado fue la presencia de crisis convulsivas hasta en un 85%, algunos presentaron mas de un evento previo a la sospecha de la patología, el 54.5% de nuestros paciente presento un tipo de secuela neurológica de los cuales el 50% ya presentaban patología neurológica al diagnóstico,

reportando como la patología mas frecuente la epilepsia, y el 50% de los pacientes con el antecedente previo al diagnóstico presentaron un grado de retraso en el neurodesarrollo. De los pacientes que presentaron secuelas neurológicas el 50% de ellos presentaron un patrón histológico difuso, una vez mas sugiriéndonos que este su tipo histológico se relaciona con una severidad mayor de la patología. Definiremos que la presencia de alteraciones al diagnóstico tiene una relación importante con la presencia de secuelas neurológicas y retraso en el neurodesarrollo.

Como parte del manejo del paciente con hiperinsulinismo congénito es importante valorar el requerimiento de gastrostomía, el 68.2% de nuestros pacientes no requirieron de este procedimiento, sin embargo el 50% de los paciente que presentaron secuelas neurológicas se les realizo gastrostomía y Nissen por lo que la principal indicación en nuestra muestra fue por alteración neurológica y no por cuestión nutricional.

## **CONCLUSIONES**

El hiperinsulinismo congénito en la población mexicana sigue siendo una patología de rara incidencia. Es importante sospechar el diagnóstico en todo paciente neonatal o lactante con presencia de crisis convulsivas, y realizar estudio de glucemia capilar o sérica dentro de su abordaje ya que esto incrementaría el diagnóstico temprano de esta patología.

Sospechar la patología en pacientes no solo con peso elevado para la edad gestacional si no también en pacientes con adecuado peso sin antecedentes perinatles asociados.

Se recomienda en todo paciente con sospecha de hiperinsulinsmo persistente la toma de muestras criticas ya que estas con la clave para el diagnóstico y el inicio temprano de tratamiento.

Se recomienda como primera línea el uso de diazóxido para el manejo de la patología y solo como segunda línea el uso de octreótide.

El estudio tipo TAC se recomienda como estudio complementario y no como diagnóstico. El estudio de imagen de elección es el estudio tipo PETSCAN 17-dopa ya que cuenta con una alta especificidad y sensibilidad al diagnóstico.

Poder realizar un estudio genético de las principales mutaciones relacionadas nos permitiría contar con un abordaje más completo previo al procedimiento quirúrgico.

El seguimiento de las medidas para evitar enfermedad nosocomiales disminuirá de manera importante las complicaciones asociadas a infección de catéter y así disminuir la probabilidad de evolución tórpida.

La pancreatometomía subtotal sigue siendo la recomendación en todo paciente con sospecha de patrón difuso.

Es importante llevar control nutricional de los pacientes previo al procedimiento quirúrgico y valorar la realización del procedimiento quirúrgico con pacientes con pesos menores de 6 kilos.

Dentro de las complicaciones posterior a la cirugía las secundarias a infecciones del sitio quirúrgico y de herida quirúrgica presentaron un alta frecuencia en nuestra muestra, por lo que es importante disminuir el riesgo de procesos infecciosos en nuestra institución.

Es importante continuar con revisiones periódicas del paciente con hiperinsulinismo congénito ya que no todas las complicaciones son inmediatas o mediatas, ya sean quirúrgicas o endocrinológicas.

La mayor incidencia de diabetes mellitus e insuficiencia pancreática ocurre hasta etapas escolares o adolescencia y no en los primeros años de vida.



El hiperinsulinismo congénito en nuestra población tiene una alta relación con alteraciones neurológicas, la presencia de secuelas y retraso en el neurodesarrollo, el conocimiento de la existencia de la patología, el diagnóstico y abordaje temprano nos ayudaran a reducir el daño neurológico en estos pacientes para mejorar la calidad de vida posterior al manejo quirúrgico´

## BIBLIOGRAFIA

1. Redkar R, Karkera P, Krishnan J. Subtotal Pancreatectomy for Congenital Hyperinsulinism: Our Experience and Review of Literature. 2013; 77(3): S778-S82.
2. Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Horm Res* 2008;69(1):2–13. 3. 5.
3. McKinlay CJD, Alsweiler JM, Anstice NS, et al. Association of neonatal glycemia with neurodevelopmental outcomes at 4.5 years. *JAMA Pediatr* 2017;171(10): 972–83.
4. Hawdon J. Glucose homeostasis in the healthy fetus and neonate. In: Rennie JM, editor. *Metabolic and Endocrine Disorders. Textbook of Neonatology*. London: Elsevier, Churchill Livingstone. 2005;851-52.
5. Henquin JC. Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose. *Diabetes*. 2000;49:1751-60.
6. Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: Current status and future prospectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;19:57-68.
7. James C, Kapoor RR, Ismail D, et al. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet* 2009;46(5):289–99.
8. Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, Junien C. Genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82(2):F79–86.
9. Dekelbab BH, Sperling MA. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: the challenge continues. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20(3):189–95.
10. Hussain K, Blankenstein O, De Lonlay P, Christesen HT. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: biochemical basis and the importance of maintaining normoglycaemia during management. *Arch Dis Child*. 2007;92(7):568–570.
11. Vora S, Chandran S, Samuel V, et al. Hyperinsulinemic Hypoglycemia in infancy: Current Concepts in Diagnosis and Management. *Indian Pediatr* (2015) 52: 1051.
12. Vanhaltren K, Malhotra A. Characteristics of infants at risk of hypoglycaemia secondary to being 'infant of a diabetic mother'. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;26:861-5.

13. Chong JH, Chandran S, Agarwal P, Rajadurai VS. Delayed presentation of prolonged hyperinsulinaemic hypoglycaemia in a preterm small-for-gestational age neonate. *BMJ Case Rep*. 2013. Doi:10.1136/bcr-2013-200920.
14. Lord K, De León D. Hyperinsulinism in the Neonate. *Clin Perinatol* 2018; 45: 61-74.
15. Dekelbab BH, Sperling MA. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: the challenge continues. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20(3):189–95.
16. Rahier J, Falt K, Muntefering H, et al. The basic structural lesion of persistent neonatal hypoglycaemia with hyperinsulinism: deficiency of pancreatic D cells or hyperactivity of B cells? *Diabetologia* 1984;26(4):282–9.
17. Verkarre V, Fournet JC, De Lonlay P, et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J Clin Invest* 1998;102(7):1286–91.
18. Gupta RK, Vatamaniuk MZ, Lee CS, Flaschen RC, Fulmer JT, Matschinsky FM, et al. The MODY1 gene HNF 4alpha regulates selected genes involved in insulin secretion. *J Clin Invest*. 2005;115:1006 15.
19. Petraitiénė I, Barauskas G, Gulbinas A, et al. Congenital hyperinsulinism. *J. Medici* 2014;50 (3): 190-195.
20. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, et al. Recommendations from the pediatric endocrine society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr* 2015;167(2):238–45.
21. Dayton PG, Pruitt AW, Faraj BA, et al. Metabolism and disposition of diazoxide. A minireview. *Drug Metab Dispos* 1975;3(3):226–9.
22. Kuhnen P, Marquard J, Ernert A, et al. Longterm lanreotide treatment in six patients with congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr* 2012;78(2):106–12.109.
23. Banerjee I, De Leon D, Dunne MJ. Extreme caution on the use of sirolimus for the congenital hyperinsulinism in infancy patient. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):70.
24. Yang J, Yuan L, Meeks JK, Zhang N, Li C, Hao R. 18F-DOPA positron emission tomography/computed tomography application in congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25(7/8):619–22.

25. Treglia G, Mirk P, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. *Pediatr Radiol* 2012;42(11):1372–9.
26. Pierro A, Nah SA. Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy. *Semin Pediatr Surg* 2011;20(1):50–3.
27. Brunelle F, Ribeiro M, Boddaert N, Nihoul-Fekete C, Jaubert F, Rahier J, et al. Hyperinsulinism in children: new concepts the role of imaging. *Bull Acad Natl Med* 2008;192 (1):59–70. discussion 1–2.
28. Laje P, Stanley CA, Palladino AA, Becker SA, Adzick NS. Pancreatic head resection and Roux-en-Y pancreaticojejunostomy for the treatment of the focal form of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg*. 2012;47(1):130–135.
29. Obatake M, Mochizuki K, Taura Y, et al. Pancreatic head resection preserving the main pancreatic duct
30. Pierro A, Nah S, et al. Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy. *SemPedSurg* 2011;20 (1), 50-53.
31. Spitz L. Surgery for hyperinsulinemic hypoglycaemia. In: Spitz L, Coran AG, eds *Operative Pediatric Surgery*, 6th edn London: Hodder Arnold, 2006:733-8.
32. Shah P., Demirbilek H., Hussain K. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infancy. *J.Sempedsurg* 2014;23 (3) 76-82.
33. Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray JM, Nihoul-Fekete C, De Lonlay-Debeney P, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82(2):F98–107.
34. McAndrew HF, Smith V, Spitz L. Surgical complications of pancreatectomy for persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *J Pediatr Surg* 2003;38:13-6.
35. Al-Shanafey S, Habib Z, AlNassar S. Laparoscopic pancreatectomy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Surg* 2009;44:134-8.
36. Beltrand J, Caquard M, Arnoux JB, et al. Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care* 2012;35(2):198–203.
37. Vannucci RC, Vannucci SJ. Hypoglycemic brain injury. *Semin Neonatol*. 2001;6:147-55.

38. Chandran S, Rajadurai VS, Alim AH, Hussain K. Current perspectives on neonatal hypoglycemia, its management, and cerebral injury risk. *Research and Reports in Neonatology*. 2015;5:17-30.
39. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001;107(3):476–9.

## ANEXO 1

VARIABLE	DEFINICION	CATEGORIA	UNIDAD DE MEDICION
<b>EPIDEMIOLOGICOS</b>			
<b>EDAD AL DIAGNOSTICO</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico	Cuantitativa discreta	Número de días, meses, años.
<b>GENERO</b>	Acorde a genitales externos del paciente	Cualitativa nominal	1= Femenino 2=Masculino
<b>EDAD GESTACIONAL</b>	Periodo de tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento de un bebé	Cualitativa nominal	1= Pretermino 2= Termino 3= Posttermino
<b>PESO AL NACIMIENTO</b>	Peso de un recién nacido al momento de nacimiento dependiente de la edad gestacional	Cualitativa nominal	1= Bajo peso al nacer 2= Adecuado peso al nacer 3= Alto peso al nacer
<b>CLINICOS Y DIAGNOSTICO</b>			
<b>PESO AL DIAGNOSTICO</b>	Peso del paciente al momento de realizar el diagnóstico	Cualitativa nominal	1=Peso bajo para la edad 2= Peso adecuado para la edad 3=Peso alto para la edad

<b>EDAD MOMENTO CIRUGIA</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de realizar procedimiento quirúrgico	Cuantitativa discreta	Número de días, meses, años.
<b>SINTOMAS NEUROLOGICOS</b>	Síntomas secundarios a alteración del Sistema Nervioso	Cualitativa nominal	0=Ausente 1=Crisis convulsivas 2= Hipotonía 3= Apnea 4= Coma
<b>RETRASO DEL NEURODESARROLLO</b>	Atraso en el desarrollo esperado para un niño de edad determinada	Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 2= No
<b>MANIFESTACIONES CLINICAS</b>	Conjunto de características clínicas que se presentan en una enfermedad determinada	cualitativa nominal dicotómica	
<b>HIPERAMONEMIA</b>	Nivel sérico de amonio mayor al esperado para grupo etario	Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 2= No
<b>INSULINA CRITICA</b>	Nivel sérico de insulina al momento de presentar evento hipoglucemia al diagnostico	Cuantitativa discreta	mg/dl
<b>PEPTIDO C</b>	Nivel sérico de Peptido C al momento de presentar evento de hipoglucemia al diagnostico	Cuantitativa discreta	mg/dl
<b>RELACION INSULINA/PEPTIDO C</b>		Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 2= No
<b>PRUEBA DE GLUCAGON</b>		Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 2= No
<b>HIPOGLUCEMIA AL DIAGNOSTICO</b>	Nivel de glucosa sérica menor de 46mg/dl en neonatos y menor de 69mg/dl en pacientes mayores al realizar el diagnostico	Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 2= No

<b>GLUCOSA AL DIAGNOSTICO</b>	Nivel de glucosa sérica al momento de realizar el diagnostico de la patología	Cuantitativa discreta	Miligramos por decilitro.
<b>ESTUDIO DIAGNOSTICO</b>	Estudio por medio del cual se integró el diagnóstico de hiperinsulinismo hipoglucémico	Cualitativa nominal	1= 18F-DOPA PET 2=TAC
<b>ESTUDIO DE IMAGEN</b>	Estudio de imagen por medio del cual se realizó el diagnostico de hiperinsulinismo hipoglucémico	Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 2= No
<b>ESTUDIO GENETICO</b>		Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 2= No
<b>ESTUDIO PATOLOGICO</b>	Estudio celular para valoración de las características histopatológicas del tejido pancreático	Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 2= No
<b>DIAGNOSTICO PATOLOGICO</b>	Resultado histopatológico obtenido de una muestra de tejido celular pancreático	Cualitativo nominal	1= Difuso 2= Focal
<b>QUIRURGICOS</b>			
<b>GLUCOSA POSTQUIRURGICA</b>	Niveles de glucosa sérica antes de salir de sala quirófano posterior al procedimiento quirúrgico	Cuantitativa discreta	Gramos.
<b>GKM POSTQUIRURGICA</b>	Gramos de glucosa administrados en infusión continua antes de salir de sala quirofono	Cuantitativa discreta	Gramos
<b>GKM PREQUIRURGICA</b>	Gramos de glucosa administrados en infusión continua necesario para mantener normoglucemia	Cuantifica discreta	Gramos.
<b>TRATAMIENTO CON DIAZOXIDO</b>	Activador de los canales de potasio , primera línea de tratamiento en Hiperinsulinismo Hipoglucémico	Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 2= No
<b>DOSIS MAXINA DIAZOXIDO</b>	Dosis de Diazoxido más alta administrada durante el	Cuantitativa discreta	Miligramos.



	manejo farmacéutico del paciente.		
<b>TIEMPO DE USO DIAZOXIDO</b>	Tiempo transcurrido desde el inicio de administración de diazoxido hasta la suspensión del tratamiento	Cuantitativa discreta	Días.
<b>OCTREOTIDE</b>	Octapetido sintético cíclico análogo de la somatostatina, segunda línea de tratamiento en el manejo farmacéutico del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 2= No
<b>DOSIS MAXIMA OCTREOTIDE</b>	Dosis de Octreotide más alta administrada durante el manejo farmacéutico del paciente	Cuantitativa discreta	Microgramos
<b>TIEMPO DE USO OCTREOTIDE</b>	Tiempo transcurrido desde el inicio de administración de octreotide hasta la suspensión del tratamiento	Cuantitativa discreta	Días.
<b>TIEMPO DE DIAGNOSTICO/PANCREATECTOMIA</b>	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico del paciente hasta la realización de pancreatectomía	Cuantitativa discreta	Días.
<b>TIPO PANCREATECTOMIA</b>	Intervención quirúrgica realiza para resección de tejido pancreático.	Cualitativa nominal	1= Pancreatectomía parcial abierta 2= Pancreatectomía parcial laparoscópica 3= Pancreatectomía subtotal 95% 4= Pancreatectomía subtotal 98%
<b>TIEMPO QUIRURGICO</b>	Tiempo transcurrido desde el inicio del procedimiento quirúrgico hasta el final de la misma.	Cuantitativa discreta	Minutos, horas.
<b>SANGRADO TRANSQUIRURGICO</b>	Volumen intravascular de sangre pérdida durante el procedimiento quirúrgico	Cuantitativa discreta	Mililitros.

<b>TIEMPO ANESTESICO</b>	Tiempo transcurrido desde el inicio de la sedación hasta el termino de la misma.	Cuantitativa discreta	Minutos, horas.
<b>TEJIDO PANCREATICO ECTOPICO</b>	Tejido de características celulares pancreáticas fuera de la posición anatómica habitual	Cuantitativa discreta	1= Si 2= No
<b>PATOLOGIA DE TEJIDO PANCREATICO ECTOPICO</b>	Resultado histopatológico obtenido de una muestra concordante con tejido celular pancreático fuera de la posición anatómica habitual	Cuantitativa discreta	1=Si 2=No
<b>SEGUNDO TIEMPO RESECCION PANCREATICA</b>	Procedimiento quirúrgico con el objetivo de resección de tejido pancreático residual posterior a un primer tiempo quirurgico	Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 2= No
<b>TIEMPO DE ESTANCIA POSTQUIRURGIC A</b>	Tiempo transcurrido desde el procedimiento quirúrgico hasta su egreso.	Cuantitativa discreta	Días, meses, años.
<b>GASTROSTOMIA</b>	Intervención quirúrgica que consiste en la apertura de un orificio en la pared anterior del abdomen para introducir una sonda de alimentación en el estómago.	Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 2= No
<b>EVOLUCION</b>			
<b>DEFUNCION</b>	Proveniente de la raíz etimológica se halla en el vocablo latino defunctio, alude al fallecimiento de un individuo.	Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 2= No
<b>CAUSA DE DEFUNCION</b>	Todas aquellas enfermedades, estados morbosos o lesiones que produjeron la muerte o contribuyeron a ella, y las circunstancias del accidente o de la violencia que produjo dichas lesiones	Cualitativa nominal dicotómica	1=Quirurgica 2=Sepsis

<b>COMPLICACIONES PREQUIRURGICAS</b>	Dificultad añadida que surge en el proceso de consecución de una meta determinada previo al procedimiento quirúrgico	Cualitativa nominal	1= Hipoglucemia sintomática 2= Alteraciones neurológicas 3= Infecciones
<b>COMPLICACIONES POSTQUIRURGICAS</b>	Dificultad añadida que surge en el proceso de consecución de una meta determinada posterior al procedimiento quirúrgico	Cualitativa nominal	1= Oclusión intestinal 2=Adherencias 3=Parálisis plexo braquial derecho 4= Volvulus 5=Sepsis grave 6=Infección de catéter 7=Dehiscencia de pared 8= Lesión árbol biliar
<b>SECUELAS NEUROLOGICAS</b>	Alteraciones neurológicas secundarias a patología de base y complicaciones durante su evolución	Cualitativa nominal	1=Epilepsia 2=Atrofia corticosubcortical 3=Retraso neurodesarrollo
<b>DIABETES POSTQUIRURGICA</b>	Enfermedad crónica endocrinológica en la que se produce un exceso de glucosa es debida a una disminución de la secreción de la hormona insulina o a una deficiencia de su acción posterior a pancreatemia	Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 2= No

<b>INSULINA POSTQUIRURGIC A</b>	Requerimiento de unidades de insulina exógena posterior a pancreatectomía	Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 2= No
<b>HIPOGLUCEMIA POSTQUIRURGIC A</b>	Nivel de glucosa sérica menor de 46mg/dl en neonatos y menor de 69mg/dl en pacientes mayores posterior a realizar pancreatectomía	Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 2= No
<b>INSUFICIENCIA PANCREATICA POSTQUIRURGIC A</b>	La incapacidad del <b>páncreas</b> de producir y/o transportar suficientes enzimas digestivas para la fragmentación de los alimentos en el intestino y permitir su posterior absorción	Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 2= No
<b>ENZIMAS PANCREATICAS</b>	Las enzimas pancreáticas administrados de manera exógena que ayudan a descomponer grasas, proteínas y carbohidratos	Cualitativa nominal dicotómica	1= Si 2= No