



BUAP

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

**TESIS PARA OBTENER DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA**



**EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE HIPERINSULINISMO
CONGENITO QUE RECIBIERON TRATAMIENTO QUIRURGICO ATENDIDOS EN EL
HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO EXPERIENCIA 2015-2021**

PRESENTA

VALERIA MATEOS DOMINGUEZ

CVU 1316985

ASESORES EXPERTOS:

DR. JUAN DOMINGO PORRAS HERNANDEZ

DRA. CARLA JEORGINA BORDA RIVEROS

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. MARICRUZ GUTIERREZ BRITO

PUEBLA, PUEBLA ENERO 2023

INDICE

AGRADECIMIENTOS

APARTADO II INDICE

APARTADO III Antecedentes

APARTADO IV Planteamiento del problema

APARTADO V Justificación

APARTADO VI Objetivos

APARTADO VII Hipótesis

APARTADO VIII Material y métodos

-VIIIa Tipo de estudio

-VIIIb Diseño de estudio

-VIIIc Población

-VIIId Muestra

-VIIIe Unidades de análisis

-VIIIf Criterios de selección

-VIIIg Variables

-VIIIh Estrategia de trabajo

-VIIIi Ubicación espacio temporal del estudio

-VIIIj Prueba piloto

-VIIIk Técnicas y procedimientos

-VIII l Recolección de información

-VIIIm Análisis de información

APARTADO IX Aspectos éticos

APARTADO X Aspectos financieros

APARTADO XI Cronograma de actividades

APARTADO XI Anexos

APARTADO XII Referencias

AGRADECIMIENTOS

Principalmente quiero agradecer a mi familia por ser mi pilar y motor en todo momento, el mejor equipo que la vida me pudo dar, gracias por apoyarme, motivarme y acompañarme por este largo camino.

Quiero agradecer a todos los grandes maestros que he tenido en este largo camino, de todos me llevo una enseñanza y recuerdos que guardo con mucho cariño. Gracias por su paciencia, por sus regaños necesarios y por la pasión hacia su trabajo ya que siempre fue una fuente de motivación.

Gracias a mis compañeros residentes, mi familia por tres años, mis amigos y hermanos. Gracias por aligerar estos años y por acompañarme, ayudarme y sacarme una sonrisa cuando más lo necesitaba. Fue un placer recorrer estos tres años a su lado y aprender de ustedes.

Gracias a las tres personas que fueron un gran apoyo con mi trabajo de tesis Dr. Porras, Dra. Borda y Dra. Maricruz. Gracias por su apoyo, paciencia, tiempo y dedicación con algo tan importante para mí. Gracias por guiarme y enseñarme tanto con su conocimiento y pasión. Completar este trabajo no lo hubiera logrado sin su guía y apoyo

Gracias Hospital para El Niño Poblano por ser mi hogar estos tres años, gracias por tus enseñanzas y por hacerme crecer imaginablemente tanto en lo personal como en lo profesional, me siento orgullosa de ser parte de esta gran familia HNP.

-APARTADO III

ANTECEDENTES GENERALES

Definición:

El hiperinsulinismo congénito es el término que se ha adoptado para agrupar una gran variedad de desórdenes genéticos que se caracterizan por una regulación anómala de la secreción de insulina. (1) Es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en recién nacido y se debe a una falta de regulación de la secreción de insulina en presencia de hipoglucemia severa. (1)

Incidencia:

Aunque su frecuencia es baja (1/25,000-50,000), el diagnóstico temprano es fundamental para evitar las secuelas neurológicas que pueden ser irreversibles como retraso en el neurodesarrollo. (1)

Se calcula que la incidencia mundial es de 1 por cada 50.000 nacidos vivos, sin embargo en regiones con altas tasas de consanguinidad la incidencia puede ascender hasta 1 de cada 2.500 nacidos vivos (2). La hipoglucemia congénita es una importante causa de morbilidad en neonatos, lactantes y niños. Cerca del 50% de los niños con desórdenes que producen hipoglucemia congénita desarrollar alteraciones a largo plazo en el neurodesarrollo. (2)

Etiología:

Hoy en día se conocen principalmente 5 diferentes alteraciones genéticas como la causa de esta alteración en la secreción de insulina y la presentación clínica de cada una de estas alteraciones genéticas. (2) Existen estudios moleculares para determinar la mutación del gen que permiten conocer el pronóstico de estos pacientes. Algunos autores han considerado al estudio molecular como un estándar para el cuidado de los pacientes. (2)

Estas mutaciones afectan a los genes de las enzimas glutamato deshidrogenasa (GDH) , glucocinasa (GK) y L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD) , así como a los genes del canal de K⁺ ATP-dependiente de la célula beta, un complejo octamérico compuesto de 2 proteínas distintas: el receptor sulfonilurea 1 (SUR1) y la subunidad KIR6.(3) (6)

El daño estructural de las 3 últimas proteínas (SUR1, KIR6.2 y SCHAD) y la hiperfunción de las dos primeras (GDH y GK) determinan un estado de despolarización permanente de la célula beta y, consecuentemente, una secreción insulínica continua que no responde a la concentración de glucemia. (3)(6) De todas las variedades genéticas en el hiperinsulinismo congénito la mutación de inactivación del canal K ATP es la forma más frecuente en un 60% y en el 85% de los casos este tipo de mutaciones no responden al tratamiento de primera línea que es el diazóxido. (2)

Presentación clínica:

Clínicamente, los síntomas de hipoglucemia varían según el período de la vida en que aparezcan, y son tanto más inespecíficos cuanto menor sea la edad. El inicio neonatal es más frecuente, pues cerca del 60% de los pacientes presentan síntomas antes de las 72 h de vida. Aproximadamente el 35% de los pacientes presentan síntomas después del primer mes de vida y sólo el 5 % desarrolla síntomas después del primer año. (1)

Las manifestaciones principales en el período neonatal son convulsiones en aproximadamente el 50% de los casos, síntomas no específicos (cianosis, palidez e hipotonía) en el 30 %, e hipoglucemia asintomática en el 20 %. (1) Los pacientes con esta patología tienen poca tolerancia a períodos cortos de ayuno, precisan mayores aportes de glucosa intravenosa (un paciente que requiere infusiones de glucosa mayores a 8 mg/kg/min es subjetivo de hipoglucemia congénita) y, en general, tienen mala respuesta al tratamiento farmacológico. (1)

Histopatología:

Histológicamente el hiperinsulinismo congénito se divide en tres subgrupos: difuso, focal y atípico. La forma difusa es secundaria a una alteración en la línea germinal, afectando a todas las células beta del páncreas y representa el 60 % de los casos de HC, estos

pacientes normalmente tienen mala respuesta a tratamiento farmacológico y requieren tratamiento quirúrgico con pancreatectomía subtotal- total (95-98%) con gran riesgo de presentar insuficiencia pancreática exocrina o diabetes, requiriendo terapia con enzimas o insulina por el resto de sus vidas. (1) (6)

Por otro lado la forma focal es debida a una alteración genética heredada del alelo paterno donde se compromete un alelo en la línea somática, lo que lo restringe a un foco de células beta del páncreas, presentándose como lesiones de 2-10 mm que aparecen en forma de islotes de adenomatosis. El F-DOPA-PET scanning es actualmente la única forma por estudio de imagen de localizar las lesiones, la mayoría de los pacientes con hiperinsulinismo focal no tienen adecuada respuesta al tratamiento médico y requieren de tratamiento quirúrgico. (1) (6)

Se han descrito también formas atípicas en las que islotes con signos de hiperplasia se intercalan con islotes histológicamente normales (1) (6)

Es importante recalcar que los subtipos histológicos mencionados previamente son clínicamente y bioquímicamente indistinguibles, por lo que su diferenciación a nivel histológico es sumamente importante para el plan terapéutico. (1)

Abordaje diagnóstico:

El grupo de desórdenes es amplio y complicado, siendo clave un adecuado abordaje diagnóstico. Idealmente, el diagnóstico debe basarse en la confirmación genética, si bien esto no es posible en todos los medios, como no lo es en el nuestro. Debemos basarnos entonces en el diagnóstico bioquímico, que requiere de varios criterios. Bioquímicamente pacientes con HC, tienen una concentración inapropiada de insulina/ péptido c sérico para el nivel plasmático de glucosa. Valores bajos o indetectables de insulina sérica durante hipoglucemia no excluye el diagnóstico de HC. (1)

Tabla 1 Criterios diagnósticos hiperinsulinismo congénito

<p>Criterios cardinales:</p> <ul style="list-style-type: none">- Hipoglucemia (< 54 mg/dl) con valores de insulina no suprimidos (> 2 mU/l) y péptido C > 0.5 ng/ dl <p>Criterios sobre alteraciones bioquímicas secundarias al efecto de la insulina:</p> <ul style="list-style-type: none">- Ácidos grasos libres en plasma, en valores normales o bajos- Cuerpos cetónicos negativos en orina y plasma
<p>Criterios de evidencia clínica:</p> <ul style="list-style-type: none">- Infusión de glucosa / kg/ minuto > 8- Respuesta favorable al glucagón (aumento de más de 30 mg/dl de glucosa ante la administración de 0.5-1 mg de glucagón)
<p>Criterios de apoyo en caso de un diagnóstico dudoso:</p> <ul style="list-style-type: none">- Adecuada respuesta de los valores de glucosa con posterior a la administración IV/ SC de ocreotide.- Valores normales de amonio- Valores normales de ácido láctico- Adecuada respuesta de las hormonas contrarreguladoras- Cortisol > 20 mcg/ dl (la confiabilidad de los niveles de cortisol depende del uso de esteroides como manejo dela hipoglucemia).- Hormona del crecimiento > 7 ng/ ml

Aparte del cumplir con los criterios bioquímicos y lograr realizar el estudio genético; el siguiente paso es realizar un estudio de imagen. El F-DOPA-PET scanning es actualmente

la única forma por estudio de imagen de localizar las lesiones focales y poder diferenciar entre el tipo focal y difuso. (1)

Tratamiento:

El objetivo primordial del tratamiento es mantener la normoglucemia para prevenir el daño neurológico. En los pacientes con hipoglucemias graves durante el período neonatal los requerimientos de glucosa pueden llegar hasta 25-30 mg/kg/día, distribuidos en forma de alimentación frecuente y fluidoterapia intravenosa de glucosa. A la vez, deben emplearse fármacos como el glucagón, la somatostatina, el diazóxido, el octreótide o el nifedipino. También se han empleado tratamientos de corto plazo con hidrocortisona y corticotropina para estimular la gluconeogénesis. (4)

Algunos factores que pueden afectar el resultado son: la edad, comorbilidades agregadas, la severidad del primer episodio de hipoglucemia, la duración y frecuencia de los siguientes episodios de hipoglucemia. Los tratamientos deben ser individualizados buscando la meta de mantener una glucosa de 60. 70 mg/dl. (4)

Una vez que se tiene el diagnóstico de hiperinsulinismo y de manera ideal el estudio genético, se procede a realizar una prueba con diazóxido para evaluar la respuesta del paciente al tratamiento, donde se tendrán dos panoramas:

- 1) Evaluar la tolerancia y egresar al paciente para continuar su seguimiento por consulta externa vigilando, el crecimiento y desarrollo, evaluación neurológica, consejería genética y valorar la necesidad de una pancreatectomía parcial o total.
- 2) En caso de no mostrar buena respuesta al tratamiento con diazóxido y no poder realizar toda la evaluación genética, realizar PET-18 –DOPA, de observarse hiperinsulinismo difuso considerar pancreatectomía subtotal, alineación con alto aporte energético, tratamiento con octreotide y seguimiento del paciente.

A largo plazo, el fármaco de elección es el diazóxido por vía oral, el cual un medicamento que permite la apertura de los canales de potasio dependientes de voltaje, inhibe la secreción de insulina. Cabe mencionar que dentro de los efectos adversos que deben

vigilarse de encuentra: retención de líquidos, hipertriglicemias, disminución del apetito y supresión de la médula ósea. La dosis recomendada es de 5-15 mg/kg/día dividido en dos tomas al día. (5)

Como terapia de rescate se utiliza el ocreotide, sin embargo presenta con mayor frecuencia taquifilaxia, lo que lo vuelve un fármaco con mayor riesgo de falla terapéutica. Su dosis es de 2-25 mcg/kg/día subcutáneo y se debe de vigilar la elevación de enzimas hepáticas, diarrea, hipotiroidismo y enterocolitis necrotizante. (5)

El hiperinsulinismo congénito plantea riesgos potencialmente mortales al recién nacido y al lactante afectados. El objetivo de la terapia es eliminar la hipoglucemia, minimizando así el riesgo de daño neurológico. Si un paciente no responde al tratamiento médico, está indicado la realización de una pancreatectomía para reducir la sobreproducción de insulina y su riesgo inherente de hipoglucemia persistente. (7)

Las formas difusas requieren de una pancreatectomía subtotal (95-98%) mientras que las focales podrían beneficiarse de una pancreatectomía selectiva que minimizaría el riesgo de diabetes mellitus tras la misma. En las formas difusas, sin embargo, no es infrecuente que la pancreatectomía resulte insuficiente y precise continuar con el tratamiento médico lo cual ocurre en el 5-25 % de los casos, o, incluso, obligue a una segunda intervención en la cual se extirpe el 99% del páncreas. Por este motivo, la pancreatectomía subtotal inicial recomendada debe ser del 95%. (4) Las complicaciones severas asociadas a una pancreatectomía subtotal son: persistencia de la hipoglucemia requiriendo un segundo procedimiento quirúrgico, lesión de la vía biliar e insuficiencia pancreática endocrina y exocrina. (5)

Uno de los principales avances en la última década fue el desarrollo del F- DOPA PET SCAN que ayuda a localizar lesiones focales diferenciar entre un hiperinsulinismo focal o difuso. Con esto el tratamiento quirúrgico puede ser mejor guiado, realizando procedimientos quirúrgicos menos invasivos. (2) En los pacientes que presentan el tipo histológico focal, existe la posibilidad de realizar una pancreatectomía parcial y preservar

el tejido pancreático sano. Los focos de hiperplasia no suelen visualizarse macroscópicamente durante la cirugía, y la eliminación de la lesión requiere una microdissección intraoperatoria y un examen histopatológico inmediato. El tratamiento quirúrgico de las formas focales generalmente es curativo. (9)

En los pacientes con formas difusas como ya se mencionó previamente está indicada la pancreatectomía subtotal (95% del órgano). Estas resecciones amplias se asocian con riesgo de hipoglicemia recurrente o persistente, diabetes mellitus (95% de los casos) o intolerancia a la glucosa. La descripción original de pancreatectomía subtotal en el manejo del hiperinsulinismo congénito recomendado era del 75% a 85% resección de la glándula. Pero en varios estudios a lo largo de los años se observó que la hipoglicemia reaparece en casi dos tercios de los pacientes que se someten a una resección del 80% al 90%. Como resultado, la mayoría de los centros recomiendan ahora el 95% pancreatectomía como procedimiento de elección, aunque algunos especialistas han cuestionado recientemente sus riesgos y beneficios. (7)

ANTECEDENTES ESPECIFICOS

En 1998 se realizó por el servicio de Endocrinología y Cirugía Pediátrica del Children's Hospital of Filadelfia, una importante revisión, donde se observaron todos los casos atendidos de hiperinsulinismo congénito en un periodo de tiempo de 35 años, con un total de 101 casos estudiados, de los cuales el 50% requirió (53 pacientes) tratamiento quirúrgico. El 23% se los pacientes en los que se realizó procedimiento quirúrgico tuvieron una resolución completa de la patología, ocurriendo este gran resultado en el 50% de los pacientes que se sometieron a una pancreatectomía >95% y en el 19% de los pacientes que se sometieron a una pancreatectomía con resección <95% de la glándula. (7). En los 53 paciente en los que se realizó tratamiento quirúrgico, histopatológicamente el 79% de los casos se clasificó como forma difusa y el 21 % tipo lesiones focales. Una resolución completa de la patología se observó en el 82% de los casos tipo focal y únicamente en el 33 % de los casos tipo difuso. En 8 pacientes (15%) se requirió segundos tiempos quirúrgicos por hipoglicemia persistente, de los cuales 7 eran del tipo histológico difuso y 1 tipo focal. (7)

Se observó en este estudio que en todos los casos en los que se realizó una resección del 95% de la glándula pancreática, se obtuvo mejor resultado que en los que la resección fue menor, con mejores cifras de glicemia posterior al procedimiento, menores complicaciones quirúrgicas y menores casos de diabetes mellitus. (7)

En un estudio prospectivo realizado en el Hospital Infantil La Paz de Madrid que evaluó la evolución de 22 niños con hiperinsulinismo congénito, de los cuales 16 debieron someterse a pancreatometomía subtotal, dentro de los resultados del estudio se obtuvo que cuatro pacientes desarrollaron intolerancia a la glucosa, tres de ellos evolucionaron a diabetes mellitus y seis desarrollaron insuficiencia pancreática exocrina. (6).

El riesgo de desarrollar la diabetes se ha atribuido a la pancreatometomía subtotal y al número de procedimientos quirúrgicos. En una serie realizada de 114 pacientes con hiperinsulinismo congénito, la incidencia de diabetes fue tan alta como del 27% después de la pancreatometomía, y la tasa más alta (71%) fue en pacientes quienes habían experimentado más de una resección quirúrgica. (9)

En un estudio realizado en 2003, Mc Andrew et al reportó las complicaciones presentadas en 48 pacientes con hiperinsulinismo congénito que se sometieron a una pancreatometomía subtotal. Un paciente presentó lesión en bazo, 1 paciente presentó una lesión pequeña en intestino, 1 paciente presentó obstrucción por adhesión. Siete pacientes (15%) presentaron lesión de la vía biliar, 11 pacientes (23%) requirieron tratamiento por continuar con hipoglucemia persistente, de los cuales 9 tuvieron que someterse a procedimiento quirúrgico por segunda ocasión. Diabetes mellitus se observó en 20 pacientes (42%) y deficiencia pancreática exocrina requiriendo terapia enzimática se presentó en 13 paciente (23%). (5)

En nuestro país no contamos con revisiones significativas de la evolución clínica de los pacientes con hiperinsulinismo congénito, en el Hospital General La Raza se realizó una revisión de 5 pacientes que requirieron terapia quirúrgica por hipoglucemias persistentes a pesar de tratamiento médico. Se incluyeron cinco pacientes, en cuatro se realizó pancreatometomía del 95% y en un paciente del 80%, el cual requirió reintervención por persistencia de la hipoglucemia. Actualmente los cinco pacientes se encuentran normoglucémicos sin manejo médico.

En un estudio realizado en el 2008 por el servicio de Anestesiología del Hospital Infantil Federico Gómez, se realizó una revisión retrospectiva de 35,631 procedimientos de cirugía mayor realizados en el período de 1991-2005, en donde solo se identificaron 7 niños que cumplieron con los criterios de diagnóstico de hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia sometidos a pancreatectomía. En esta revisión se encontró un predominio del sexo masculino en comparación con el femenino (2.5-1), se presentó un rango de edades que comprendieron entre 20-240 días. Estos pacientes recibieron tratamiento médico agresivo incluyendo aporte alto de glucosa, diazóxido, hidrocortisona, ocreotide y tratamientos combinados. Todos los casos presentaron manifestaciones neurológicas, secundarias a hipoglucemia desde las primeras horas de vida y recibieron tratamiento con fenobarbital y aporte alto de glucosa para manejo de hipoglucemia. Los siete casos presentaron patologías agregadas, tres de ellos presentaban miocardiopatía hipertrófica. Se realizaron pancreatectomías mayores de 90% en los 7 casos. (8)

Como se comentó previamente la pancreatectomía es necesaria cuando la terapia médica fracasa. Una cirugía exitosa depende de una adecuada valoración preoperatorio, lo que conlleva análisis genético, PET CT SCAN, realizar un estudio histopatológico en el momento intraoperatorio y una adecuada técnica quirúrgica. La extensión de la cirugía y el tipo de procedimiento será determinado por el tipo histológico y el sitio en el que se encuentre la lesión; esto puede ser desde realizar una pancreatectomía parcial para lesiones focales o realizar una pancreatectomía subtotal para un hiperinsulinismo congénito difuso. (5) El seguimiento de estos pacientes a nivel del desarrollo neurológico, crecimiento y desarrollo, vigilancia de complicaciones como diabetes mellitus, insuficiencia pancreática, hipoglucemias persistentes, entre otras. Es de gran importancia para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

-APARTADO IV

PLANTEAMIENTO EL PROBLEMA

El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en recién nacido y lactantes. Aunque su frecuencia es baja (1/25,000-50,000), el diagnóstico temprano es fundamental para evitar las secuelas neurológicas que pueden ser irreversibles como retraso mental. Esto es prevenible, por lo que es necesario que el pediatra tenga el conocimiento para poder reconocer la enfermedad e iniciar el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente. Aproximadamente el 60% de los casos se diagnostican en el primer mes de vida, agregado a un 30% que se diagnostica durante el primer año de vida. El diagnóstico precoz y el inicio del tratamiento adecuado pueden prevenir complicaciones severas para el resto de la vida del paciente y con un buen apego al tratamiento se puede lograr una gran calidad de vida en el paciente. A pesar de su baja incidencia, en nuestra institución al ser un hospital de tercer nivel y contar con las subespecialidad de Endocrinología y Cirugía Pediátrica somos centro de referencia para este tipo de patología.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál fue la evolución clínica de los paciente con hiperinsulinismo congénito antes y después del tratamiento quirúrgico atendidos en el Hospital para el Niño Poblano en el periodo de tiempo del 2015-2021?

APARTADO V

Justificación

Como previamente ya lo mencionamos, el hiperinsulinismo congénito es la principal causa de hipoglucemia persistente en el recién nacido y aunque su incidencia es baja a nivel mundial, las complicaciones neurológicas en caso de no diagnosticarlo e iniciar tratamiento a tiempo son severas e irreversibles.

En los últimos 7 años en el Hospital para el Niño Poblano se han realizado 10 pancreatomecías en pacientes con diagnóstico de hiperinsulinismo congénito, comparando los casos presentados en nuestra institución con los casos en otras instituciones donde se

realizaron revisiones sobre esta patología como por ejemplo el Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Infantil La Paz. Madrid, en donde se realizó un estudio retrospectivo de la evolución de todos los casos de hiperinsulinismo congénito durante 22 años de 1982-2004, con un total de 22 casos; podemos ver como es significativo el número de casos de pacientes con esta patología que revisaremos en este estudio.

Este estudio es una revisión descriptiva y retrospectiva de los 10 casos tratados en nuestro centro. En donde se revisará la presentación clínica de esta enfermedad, los criterios bioquímicos que se cumplieron en nuestros 10 casos, el abordaje diagnóstico con estudios de imagen y estudios moleculares, el tratamiento farmacológico utilizado en nuestro hospital, el tipo de procedimiento quirúrgico realizado, la incidencia histopatológica y las complicaciones tanto agudas como crónicas posteriores al procedimiento quirúrgico.

Es un estudio viable ya que en nuestra unidad contamos con las dos principales subespecialidades que tratan de forma conjunta a estos pacientes, las cuales son el servicio de endocrinología y cirugía pediátrica.

La información obtenida en este estudio tendrá un impacto de forma directa o indirecta con los pacientes con hiperinsulinismo congénito que lleven seguimiento en este hospital, ya que podremos conocer mejor el perfil clínico-evolutivo de estos pacientes, mejorando la calidad de nuestra atención tanto en el abordaje diagnóstico como en el terapéutico. De la misma forma, podremos puntualizar en los errores o déficits de nuestra atención, creando áreas de mejora de una forma más objetiva.

Es un estudio clínico e epidemiológico nunca antes realizado en nuestra institución, donde se podrá evaluar de forma retrospectiva la evolución de estos pacientes, con especial atención en el tratamiento quirúrgico que se les realizó y la evolución postquirúrgica tanto durante su hospitalización como las complicaciones posteriores a largo plazo. Al ser una cantidad pequeña de pacientes por la baja incidencia de la patología, se nos permitió poder valorar a fondo los 10 casos estudiados en el periodo prequirúrgico, transquirúrgico y postquirúrgico. Se pretende que este estudio sea de gran utilidad para médicos pediatras

y subespecialistas de nuestra institución y que sea el inicio de nuevas líneas de investigación, con la finalidad del aprendizaje mediante la observación, revisión y análisis.

En nuestra revisión de 6 años estudiamos a profundidad los 10 casos tratados en nuestro centro, en un futuro se podría hacer un estudio con muchos casos nuevos, ya que somos un hospital de referencia en donde día con día nos llegan patologías que requieren del manejo conjunto de diferentes subespecialidades. Continuando con esta línea de investigación y haciendo una revisión cada cierto periodo de tiempo, se podría crear un algoritmo institucional acerca del manejo de esta patología. La revisión más grande realizada a nivel mundial es la realizada en el 2013 por el Servicio de Endocrinología pediátrica del Children's Hospital Philadelphia, centro especialista en hiperinsulinismo congénito, en donde en 8 años estudiaron el perfil clínico evolutivo de 223 casos, este estudio ha sido un punto de referencia para para mejorar el abordaje y manejo de esta patología a nivel mundial.

APARTADO VI

Objetivos

Generales

- Definir la evolución clínica de los paciente con hiperinsulinismo congénito antes y después del tratamiento quirúrgico atendidos en el Hospital para el Niño Poblano en el periodo de tiempo del 2015-2021

Específicos

- Determinar la edad y presentación clínica de esta patología en nuestros pacientes
- Determinar el manejo farmacológico más utilizado en nuestro hospital.
- Describir los estudios bioquímicos utilizados como apoyo para el diagnóstico de nuestros pacientes.

- Determinar el uso de estudios de imagen y moleculares como apoyo del abordaje diagnóstico.
- Determinar el procedimiento quirúrgico más empleado en nuestro hospital.
- Describir las principales complicaciones tanto agudas como crónicas presentadas en nuestros pacientes.
- Determinar la mortalidad posterior a la cirugía.
- Determinar la calidad de la vida posterior a la cirugía.

APARTADO VII

Material y métodos

-Tipo de estudio: Descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal, unicéntrico y homodémico

GRUPO DE ESTUDIO

Grupo problema: Se revisaron los expedientes de los 10 pacientes atendidos en el Hospital Para el Niño Poblano entre el 2015-2021, con diagnóstico de hipoglucemia secundaria a hiperinsulinismo congénito que recibieron manejo quirúrgico.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes hospitalizados con reporte de diagnóstico hipoglucemia secundaria de hiperinsulinismo congénito que hayan sido sometidos pancreatomecía durante el transcurso del 2015 al 2021.
- Expedientes de pacientes de edades comprendidas desde el nacimiento hasta 17 años 11 meses, en el momento de la cirugía

- Pacientes de cualquier sexo.

Criterios de exclusión

- Pacientes con formas transitorias de hipoglucemia (hijo de madre diabética, síndrome de Beckwith-Wiedeman, etc.)

Criterios de eliminación

- Pacientes en los que el tratamiento quirúrgico no se hubiera realizado en nuestra institución.
- Expedientes de pacientes hospitalizados con reporte de diagnóstico hipoglucemia secundaria de hiperinsulinismo congénito que hayan sido sometidos a pancreatometomía, que no cuenten con al menos 80% de la información necesaria para el análisis de las variables.

DESCRIPCIÓN DE CADA VARIABLE

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN
Sexo	Cualitativa dicotómica	-Femenino -Masculino
SDG al nacimiento	Cuantitativa continua	Semanas de gestación
Zcore peso al nacimiento	Cuantitativa discreta	Desviaciones estándar
Comorbilidades	Cualitativa dicotómica	-Si -No
Edad de presentación de los síntomas	Cuantitativa continua	Días
Síntomas	Cualitativa policotómica	-Adrenérgicos -Neuroglucopénicos -Asintomático
Edad de presentación de crisis convulsivas	Cuantitativa continua	Días
Niveles de insulina	Cuantitativa discreta	>2 Uu/ml < 2Uu/ ml
Niveles de Peptido C	Cuantitativa discreta	>0.5 ng/dl < 0.5 ng/dl

Niveles de glucosa	Cuantitativa discreta	>54 mg/dl <54 mg/dl
Niveles de amonio	Cuantitativa discreta	>115mcg/dl <115 mcg/dl
Presencia de cetonas	Cualitativa nominal	Presentes Ausentes
Niveles de cortisol	Cuantitativa discreta	>20 mcg/dl < 20 mcg/ dl
Niveles de hormona del crecimiento	Cuantitativa discreta	>7 ng/ ml < 7 ng/ ml
Tratamiento farmacológico utilizado previo al procedimiento quirúrgico	Cualitativa nominal	-Ocreotide -Diazóxido -Esteroides
GKM	Cuantitativa discreta	> 8 mg/kg/min < 8 mg/kg/min
PET SCAN	Cualitativa dicotómica	-Se realiza -No se realiza
Estudio molecular	Cualitativa dicotómica	-Se realiza -No se realiza
Tipo de procedimiento quirúrgico	Cualitativa dicotómica	-Pancreatectomía parcial -Pancreatectomía subtotal
Tipo histopatológico	Cualitativa nominal	-Focal -Difuso -Atípico
Segunda intervención quirúrgica	Cualitativa dicotómica	-Se realiza -No se realiza
Complicaciones postquirúrgicas	Cualitativa dicotómica	-Si -No
Complicaciones crónicas	Cualitativa dicotómica	-Si -No
Tratamiento médico posterior al procedimiento quirúrgico	Cualitativa policotómica	-No utiliza -Ocreotide -Diazóxido -Esteroides
Neurodesarrollo	Cualitativa policotómica	-Normal -Retraso del lenguaje -Retraso psicomotor
Mortalidad	Cualitativa dicotómica	-Si -No
Valoración neurología	Cualitativa dicotómica	-Si -No
Valoración rehabilitación	Cualitativa dicotómica	-Si -No

Estrategia de trabajo

CALENDARIO DE ACTIVIDADES (GRÁFICA DE GANTT)

ACTIVIDAD	SEPT 2020	OCT 2020	NOV 2020	DIC 2020	2021 ENERO- FEBRE RO	2021 MARZO - ABREL	2021 MAYO JUNI O	2021 JULIO - AGOS TO	2021 SEPTI EMBR E- OCT	J2021 NOV- DIC	2022 ENER O - FEB	2022 MARZO - ABRIL	2022 MAYO- JUNIO
Investigación bibliográfica													
Elaboración de protocolo de tesis													
Revisión de protocolo de tesis													
Recolección de datos													
Análisis de resultados													
Elaboración de discusión y conclusiones													
Avance preliminar 80% de investigación													
Elaboración de documento final													
Entrega de tesis													

Ubicación en espacio temporal:

Será realizado en la ciudad de Puebla, Puebla en el Hospital Para El Niño Poblano, durante el año 2015 y 2021.

Recolección de información

Se revisara el expediente clínico electrónico de cada paciente con hiperinsulinismo congénito operados de pancreatoclectomía en el HNP en el periodo de tiempo del 2015 al 2021.

Se revisara expediente electrónico, revisando historia clínica, notas de endocrinología, notas de cirugía, notas postoperatorias, resultados de histopatología y resultados de laboratorio.

La información recopilada será vertida en una hoja de Excel, de la paquetería Office.

Se realizará un análisis con estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión (promedio y desviación estándar) Se realizará estadística epidemiológica obteniendo el porcentaje y frecuencia del perfil clínico evolutivo de estos pacientes.

Análisis de la información

Se utilizará el software IBM SPSS Statistics. Para la descripción de variables se empleará estadística epidemiológica y descriptiva.

APARTADO IX.

Aspectos éticos

El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado. Esta revisión es de carácter retrospectivo observacional, por lo que no representa ningún riesgo para el paciente. Se guarda el anonimato de los pacientes asegurando la identidad de los sujetos. Se conservará la confidencialidad de la información, basándonos en la Ley General de Salud en materia de investigación, prevaleciendo el respeto a la dignidad de los pacientes y la protección de sus derechos y bienestar.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

APARTADO X

Recursos

Humanos

- Residente de tercer año de pediatría: Valeria Mateos Domínguez
- Asesor experto: Dr. Juan Domingo Porras Hernández Subdirector y Médico adscrito al Servicio de Cirugía Pediátrica.
- Asesor experto: Dra. Carla Jeorgina Borda Riveros Médico adscrito al Servicio de Endocrinología Pediátrica.
- Asesor metodológico: Dra. Maricruz Gutiérrez Brito Médico adscrito al Servicio de Epidemiología Pediátrica y Maestra en ciencias.

Materiales:

- Computadoras
- Expediente clínico electrónico

Financieros:

- Los recursos económicos serán proporcionados por el médico residente y por la institución mediante la autorización para el manejo de la base de datos del expediente clínico.

Tecnológicos:

- Equipo de cómputo e impresora del alumno tesista.

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Realizamos un estudio retrospectivo observacional con un total 10 casos de hiperinsulinismo congénito en los que se realizó una pancreatectomía en un periodo de tiempo comprendido de enero 2015 a diciembre 2021 (7 años). Estudiamos 30 variables en cada uno de los pacientes, de las cuales se obtuvo principalmente la frecuencia y porcentaje, así como mínima, máxima, media, moda y desviación estándar de algunas variables.

-Sexo: Durante un período de 7 años desde 2015 a 2021, hemos revisado un total de 10 pacientes con hiperinsulinismo congénito, 7 niños y 3 niñas atendidos en el Hospital para el Niño Poblano.

Tabla 1. Sexo			
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	FEMENINO	3	30.0
	MASCULINO	7	70.0
	Total	10	100.0

-Edad en semanas de gestación: El 70% de los pacientes fueron RN a termino (37-41.6 SDG) y 30% prematuros tardios (34-36 SDG)

Tabla 2. Edad gestacional.					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	RN PRE TERMINO	3	30,0	30,0	30,0
	RN TERMINO	7	70,0	70,0	100,0
	RN POST TERMINO	0	0		
	Total	10	100,0	100,0	

La edad promedio fueron 38 semanas de gestación +/- 1.91 semanas, con un mínimo de 36 y un máximo de 41 SDG.

Tabla 3. Frecuencias, edad gestacional.		
		SDG
N	Válido	10
	Perdidos	0
Media		38.3400
Mediana		38.5000
Moda		36,00 ^a
Desv. Desviación		1.91903
Mínimo		36.00
Máximo		41.00
Percentiles	100	41.0000

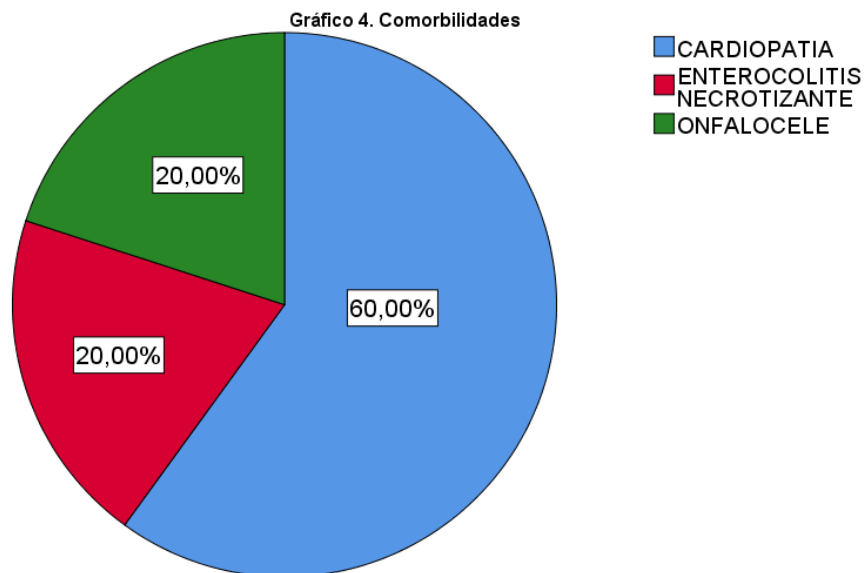
- **Z Score:** De los 10 casos estudiados, 70% de los pacientes presentaban un peso adecuado para la edad gestacional, el 30 % restante se encontraba en un peso elevado para la edad gestacional + 2 DE.

Tabla 5. Zcore al nacimiento					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	PESO ADECUADO	7	70,0	70,0	70,0
	PESO ELEVADO	3	30,0	30,0	100,0
	PESO BAJO	0	0		
	Total	10	100,0	100,0	

-**Comorbilidades:** El 50% de los pacientes tuvieron una comorbilidad asociada, de este grupo el 30 % tenía una cardiopatía asociada, 10% enterocolitis necrotizante y un 10% onfalocele.

Tabla 6. Comorbilidad asociada					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SÍ	5	50,0	50,0	50,0
	NO	5	50,0	50,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

Tabla 7. Tipo de comorbilidad					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	CARDIOPATIA	3	60,0	60,0	60,0
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE	1	20,0	20,0	80,0
	ONFALOCELE	1	20,0	20,0	100,0
	Total	5	100,0	100,0	



-Edad de presentación de los síntomas: En el 70% de los casos, los pacientes presentaron sintomatología en el primer día de vida. La edad máxima en la que se inició la

presentación de síntomas fue a los 4 días de vida y únicamente un paciente fue reportado como asintomático.

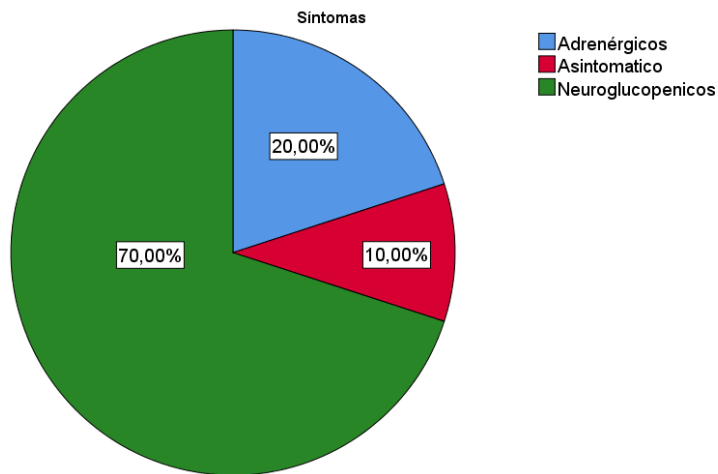
Tabla 8. Frecuencias, edad de presentación.		
Edad de presentación síntomas		
N	Válido	9
	Perdidos	1
Media		1,56
Mediana		1,00
Moda		1
Desv. Desviación		1,130
Mínimo		1
Máximo		4
Percentiles	100	4,00

Tabla 9. Edad de presentación síntomas					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1 día	7	70,0	77,8	77,8
	3 días	1	10,0	11,1	88,9
	4 días	1	10,0	11,1	100,0
	Total	9	90,0	100,0	
Perdidos	0	1	10,0		
Total		10	100,0		

-Tipo de síntomas presentados por los pacientes: En esta variable dividimos la presentación clínica en dos grupos, síntomas neuroglucopénicos (irritabilidad, estupor, convulsiones) y síntomas adrenérgicos (diaforesis, temblores, taquipnea) . El 70 % de los pacientes presentaron síntomas del tipo neuroglucopénicos y el 20% adrenérgicos.

Tabla 10. Síntomas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Adrenérgicos	2	20,0	20,0	20,0
	Asintomatico	1	10,0	10,0	30,0
	Neuroglucopénicos	7	70,0	70,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	



-Edad de presentación de crisis convulsivas: Unicamente en el 60 % de los pacientes presentaron crisis convulsivas como parte de la sintomatología del cuadro.

Tabla 21. Frecuencias, edad de presentación de crisis convulsivas.		
Edad presentación de crisis convulsivas		
N	Válido	6
	Perdidos	4
Media		123.8333
Mediana		5.0000
Moda		3.00
Desv. Desviación		292.07562
Mínimo		1.00
Máximo		720.00
Percentiles	100	720.0000

Tabla 22. Edad presentación de crisis convulsivas					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1° día	1	10,0	16,7	16,7
	3° día	2	20,0	33,3	50,0
	7° día	1	10,0	16,7	66,7
	9° día	1	10,0	16,7	83,3
	720° día (2 años)	1	10,0	16,7	100,0
	Total	6	60,0	100,0	
Perdidos	,00	4	40,0		
Total		10	100,0		

-Niveles de insulina: El 100% de los pacientes cumplieron el criterio bioquímico de valores de insulina mayores a 2 mcg/ ml.

Tabla 12. Niveles de insulina.					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<2 mcg/ml	0	0		
	>2 mcg/ml	10	100,0	100,0	100,0

-Niveles de péptido C: El 60% de lo pacientes cumplió el criterio bioquímico de valores de péptido C por arriba de 0.5 ng/ dl.

Tabla 14. Niveles péptido C ng/dl

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	>0.5ng/dl	6	60,0	100,0	100,0
	<0.5 ng/dl	0	0	0	0
	Total	6	60,0	100,0	
Perdidos	,00	4	40,0		
Total		10	100,0		

-Niveles de glucosa: El 100% de los pacientes cumplió el criterio bioquímico de hipoglucemia con un nivel por debajo de 54 mg/dl.

Tabla 15. Niveles de glucosa-

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	<54 mg/dl	10	100,0	100,0	100,0
	>54 mg/dl	0	0	0	

-Niveles de cetonas: En este estudio medimos la presencia de cetonas en orina, la cual no fue detectada en ningún paciente.

Tabla 18. Cetonas

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	10	100,0	100,0	100,0
	Si	0	0		

-: Niveles de cortisol: El 10% de los pacientes cumplió el criterio de niveles por arriba de 20 mcg/dl, es importante mencionar que esta variable no es confiable por el uso de esteroides como tratamiento farmacológico de los pacientes.

Tabla 17. Niveles cortisol

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	>20 mcg/dl	1	10,0	20,0	20,0
	<20 mcg/dl	4	40,0	80,0	100,0
	Total	5	50,0	100,0	
	No se realizó	5	50,0	0	0
	Total	10	100,0	100,0	

- Hormona del crecimiento: El 30% de los pacientes cumplieron el criterio de valores por arriba de 7 uIU/ ml de esta hormona contrarreguladora.

Tabla 19. Niveles de hormona del crecimiento. uIU/ ml

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	>7 uIU/ ml	3	30,0	60,0	60,0
	<7 uIU/ ml	2	20,0	40,0	100,0
	Total	5	50,0	100,0	
Perdidos	,00	5	50,0		
Total		10	100,0		

-Niveles de amonio: El amonio se encontró en rangos normales en el 90% de los pacientes, unicamente un paciente presento un tipo de hiperinsulinismo con hiperamonemia.

Tabla 19. Niveles de amonio.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	>115 mcg/ dl	1	10,0	11,1	11.1
	<115 mcg/ dl	8	80,0	88.9	100,0
	Total	9	90,0	100,0	
	Perdidos	1	10,0		
Total		10	100,0		

-Tratamiento farmacológico previo al procedimiento quirúrgico: El 100% de los pacientes tuvieron tratamiento farmacológico previo a la cirugía. El 40 % de los pacientes utilizó diazóxido, 60% ocreotide y 90% esteroide (hidrocortisona).

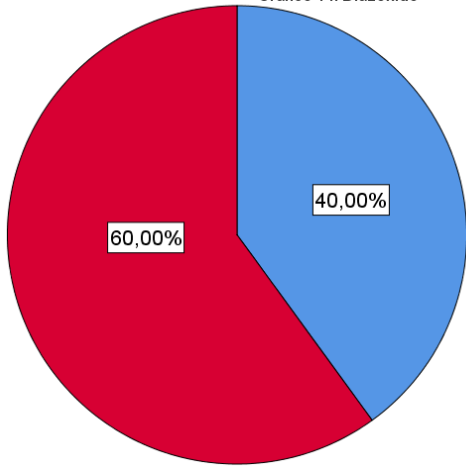
Tabla 23. Tratamiento farmacológico previo a procedimiento quirúrgico					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sí	10	100,0	100,0	100,0
	No	0	0	0%	0%

Tabla 24. Diazóxido					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sí	4	40,0	40,0	40,0
	No	6	60,0	60,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

Tabla 25. Ocreotide					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sí	6	60,0	60,0	60,0
	No	4	40,0	40,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

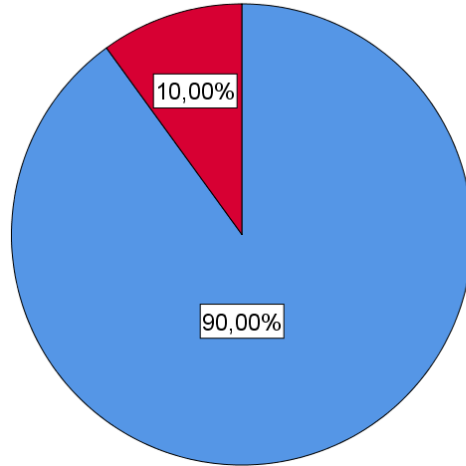
Tabla 26. Esteroide					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sí	9	90,0	90,0	90,0
	No	1	10,0	10,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

Gráfico 14. Diazoxido



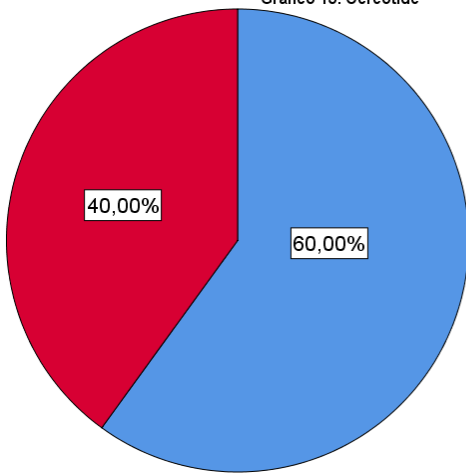
■ Sí
■ NO

Gráfico 16. Esteroides



■ Sí
■ No

Gráfico 15. Ocreotide



■ Sí
■ NO

Tabla 27. Frecuencias, dosis de medicamentos.				
		DOSIS mg/kg/dia diazoxido	Dosis mcg/kg/dia ocreotide	Dosis mgm2dia esteroide
N	Válido	4	6	9
	Perdidos	6	4	1
Media		15.7500	20.0000	63.1111
Mediana		17.5000	20.0000	75.0000
Moda		20.00	20.00	75.00
Desv. Desviación		5.67891	3.16228	40.91590
Mínimo		8.00	15.00	20.00
Máximo		20.00	25.00	150.00
Percentiles	100	20.0000	25.0000	150.0000

-Infusión de glucosa/ kilo/ minuto: El 100% de los pacientes cumplió el criterio que apoya al diagnóstico de hiperinsulinismo congénito de requerir una infusión de GKM mayor a 8mg/kg/ min. En nuestros 10 casos revisados se tuvo una mínima de 10 mgkgmin y una máxima de 25 mgkgmin, con una dosis media de 17 mgkgmin.

Tabla 30. Niveles glucosa kilo minuto					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	>8 gkm	10	100,0	100,0	100,0
	<8 gkm	0	0		

Tabla 28. Frecuencias glucosa kilo minuto.

Glucosa kilo minuto

N	Válido	10
	Perdidos	0
Media		17.70
Mediana		17.00
Moda		16
Desv. Desviación		4.270
Mínimo		10
Máximo		25
Percentiles	100	25.00

-PET SCAN: Por su alto costo únicamente en un solo paciente se pudo realizar PET SCAN de forma externa, en el cuál no se utilizó el contraste indicado y el resultado fue no concluyente.

Tabla 31. PET SCAN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No se realiza	9	90,0	90,0	90,0
	Se realiza	1	10,0	10,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

- Estudio molecular: No se realizó en ningun paciente.

Tabla 32. ,Estudio molecular

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No se realiza	10	100,0	100,0	100,0
	Se realiza	0	0	0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

-Edad del paciente al momento del procedimiento quirúrgico: La edad mínima en la que se realizó la primera pancreatectomía fue a los 23 días de vida, la edad máxima a los 960 días de vida y la moda a los 23 días de vida.

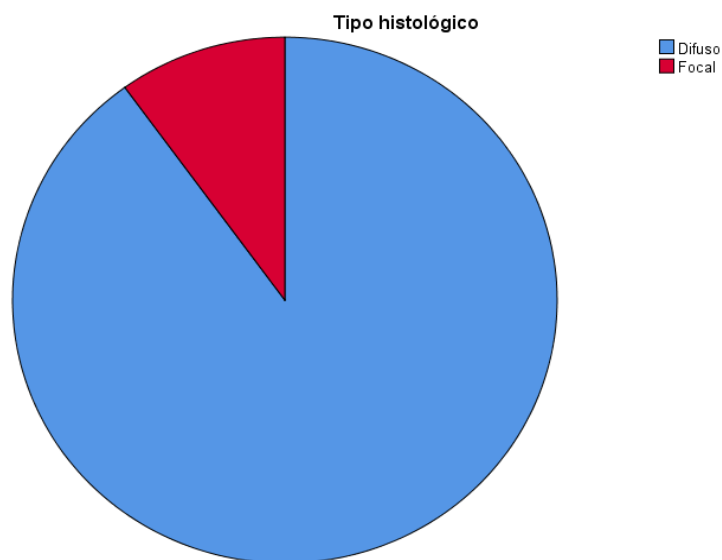
Tabla 33. Estadísticos		
Edad a la que se realiza el procedimiento quirúrgico (días)		
N	Válido	10
	Perdidos	0
Media		133.40
Mediana		41.50
Moda		23 ^a
Desv. Desviación		290.662
Mínimo		23
Máximo		960
Percentiles	100	960.00
a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.		

Procedimiento realizado: Tomando como criterio una resección del 95% de pancreas como pancreatectomía subtotal, en nuestro 10 pacientes estudiados, se realizaron 2 pancreatectomías parciales y 8 subtotales .

Tabla 35. Procedimiento realizado.					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Pancreatectomía parcial	2	20,0	20,0	20,0
	Pancreatectomía subtotal	8	80,0	80,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

Tipo histológico: .En el 90% de los pacientes de tuvo un tipo histológico difuso, únicamente se reporto un caso tipo focal. Como se menciona en la literatura revisada, el tipo difuso es el tipo histológico más frecuente de hiperinsulinismo congénito.

Tabla 36. Tipo histológico					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Difuso	9	90,0	90,0	90,0
	Focal	1	10,0	10,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	



-Segunda intervención quirúrgica para resección de páncreas: Únicamente en 2 casos se realizó una segunda resección de páncreas, la cual fue reportada como de 1 cm.

Tabla 37. 2da Intervención quirúrgica para resección de páncreas.					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sí	2	20,0	20,0	20,0
	No	8	80,0	80,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

-Pacientes que requirieron tratamiento farmacológico posterior al procedimiento quirúrgico: En e 60% de los casos se requirió tratamiento farmacológico posterior a la cirugía. A estos pacientes los dividimos en 2 grupos: tratamiento farmacológico inmediato (1er mes posterior a la cirugía) y tratamiento farmacológico crónico (>1 mes posterior a la cirugía). Dos pacientes tuvieron tratamiento farmacológico inmediato con esteroides y 5 pacientes requirieron tratamiento crónico: 1 con diazóxido, 3 con ocreotide, 1 con ocreotide y diazóxido combinado.

Tabla 38. Requirió tratamiento farmacológico posterior a la cirugía					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SÍ	6	60,0	60,0	60,0
	No	4	40,0	40,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

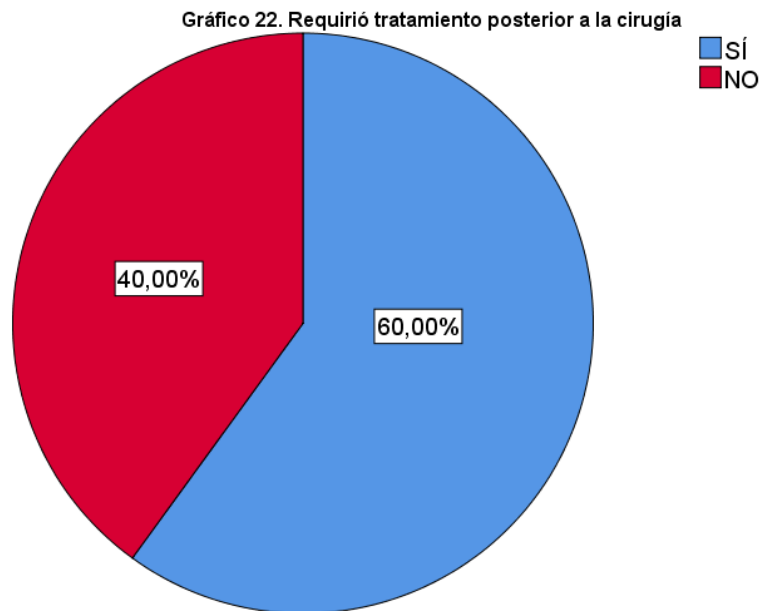


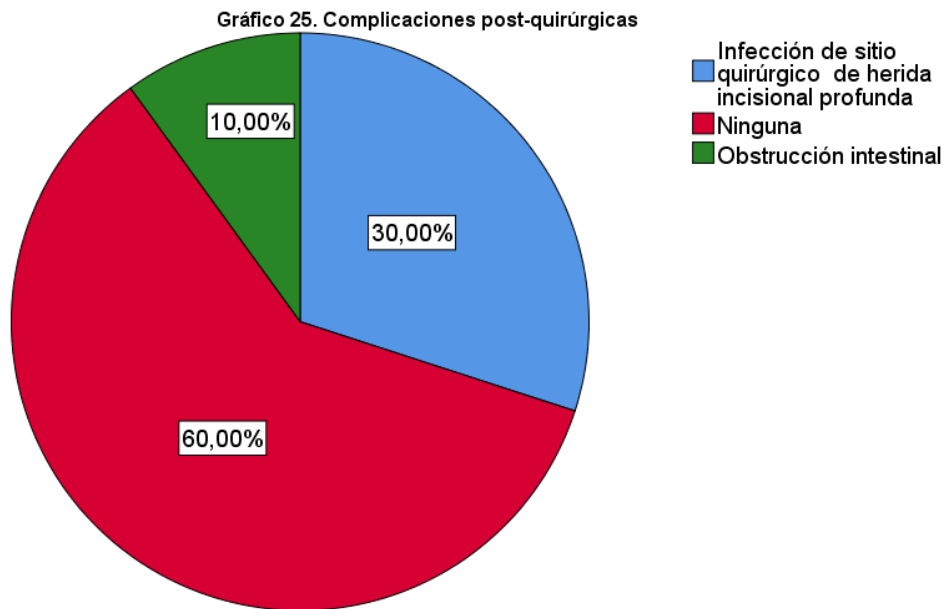
Tabla 39. Tratamiento farmacológico inmediato.					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Esteroide	2	20,0	20,0	20,0
	No	8	80,0	80,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

Tabla 40. Tratamiento crónico.					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Diazoxido	1	10,0	10,0	10,0
	No requirió	5	50,0	50,0	60,0
	Ocreotide	3	30,0	30,0	90,0
	Ocreotide/diazoxido	1	10,0	10,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

-Complicaciones postquirúrgica: El 40 % de los pacientes presentaron complicaciones postquirúrgicas que les llevo a un segundo procedimiento quirúrgico. Un caso de obstrucción intestinal y 3 casos de infección de sitio quirúrgico incisional profunda.

Tabla 41. Complicaciones postquirúrgicas.					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Si	4	40,0	40,0	40,0
	No	6	60,0	60,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

Tabla 42. Complicaciones post-quirúrgicas					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Infección de sitio quirúrgico de herida incisional profunda	3	30,0	30,0	30,0
	Ninguna	6	60,0	60,0	90,0
	Obstrucción intestinal	1	10,0	10,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	



-Complicaciones crónicas: El 50% de los pacientes desarrollaron complicaciones a largo plazo a largo plazo, de las cuales las más frecuentes fueron epilepsia con 3 casos y diabetes mellitus con 2 casos.

Tabla 43. Persistencia de hipoglucemias					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sí	1	10,0	10,0	10,0
	No	9	90,0	90,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

Tabla 44. Epilepsia.					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sí	3	30,0	30,0	30,0
	No	7	70,0	70,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

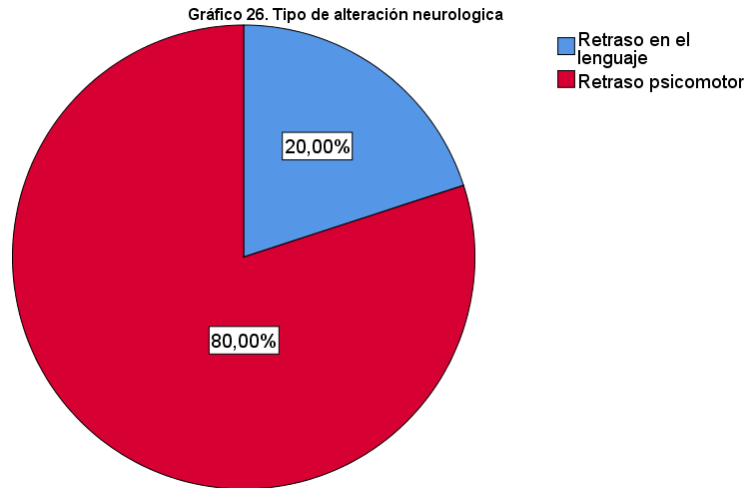
Tabla 45. Insuficiencia pancreatica					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sí	2	20,0	20,0	20,0
	No	8	80,0	80,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

Tabla 46. Diabetes Mellitus					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sí	2	20,0	20,0	20,0
	No	8	80,0	80,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

-Desarrollo neurológico: Se realizó evaluación del desarrollo neurológico mediante el análisis de los hitos del desarrollo psicomotor (test de Denver) e intelectual (grado de escolarización), no se realizó la prueba de Evaluación del Desarrollo Infantil (EDI), la cual es una herramienta de tamizaje diseñada y validada en México para la detección temprana de problemas del neurodesarrollo en menores de 5 años de edad. En nuestra revisión el 50% de los pacientes presentaron alteración en el desarrollo neurológico. A los pacientes con alteración en el desarrollo neurológico decidimos dividirlos en dos grupos: pacientes con retraso psicomotor 40% y pacientes con retraso en el lenguaje.

Tabla 47. Desarrollo neurológico					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Alterado	5	50,0	50,0	50,0
	Sin alteración	5	50,0	50,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

Tabla 48. Tipo de alteración neurológica					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Retraso en el lenguaje	1	10,0	20,0	20,0
	Retraso psicomotor	4	40,0	80,0	100,0
	Total	5	50,0	100,0	
Perdidos	0	5	50,0		
Total		10	100,0		



-Defunciones: De los 10 pacientes estudiados, únicamente se obtuvo 1 defunción secundario a choque séptico a los 2 meses 19 días de vida en la terapia intensiva de la institución.

Tabla 49. Defunción

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SÍ	1	10,0	10,0	10,0
	NO	9	90,0	90,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

Discusión

Comparando nuestros resultados con los obtenidos en los dos estudios base (Hospital La Paz Madrid y Hospital Pediátrico de Filadelfia) podemos encontrar varias similitudes al igual que grandes diferencias y encontrar áreas de mejora en el plan diagnóstico y terapéutico de nuestros pacientes.

La macrosomía aunque se ha descrito como un hallazgo característico en neonatos que cursan con hiperinsulinismo, sólo unos pocos recién nacidos con hiperinsulinismo congénito son macrosómicos. Este hecho coincide con nuestro estudio, en la que sólo el 30 % de los pacientes tenían un peso elevado para la edad gestacional al momento del diagnóstico.

El 50% de nuestros pacientes tuvieron una comorbilidad asociada, de este grupo el 30 % tenía una cardiopatía asociada con miocardiopatía hipertrofica, la cual se menciona en la literatura es muy frecuente encontrarla en estos pacientes; 10% de los pacientes presentaron enterocolitis necrotizante y un 10% onfalocele.

Clínicamente, los síntomas de hipoglucemia varían según el período de la vida en que aparezcan. En base a la bibliografía consultada, el inicio neonatal es más frecuente, cerca del 60 % de los pacientes presentan síntomas antes de las 72 hrs de vida. En nuestro estudio el 70% de los pacientes presentaron sintomatología desde el primer día de vida y la edad máxima de presentación de sintomatología fue a los 5 días de vida.

Los síntomas de presentación en el periodo neonatal son convulsiones en el 70 % de los casos o equivalente convulsivo y en el 20 % signos inespecíficos tales como temblores, irritabilidad, palidez o alteraciones de conducta en el 10%. La sintomatología predominante de nuestros casos fueron 70 % de nuestros pacientes presentaron sintomatología del tipo neuroglucopénico que va de acorde a lo revisado en la literatura médica.

Para establecer el diagnóstico de hipoglucemia de origen hiperinsulinémico deben cumplirse los criterios bioquímicos anteriormente mencionados y en caso de persistir, hay que sospechar hiperinsulinismo congénito.

En nuestro estudio pudimos obtener el resultado de los criterios bioquímicos cardinales que marcan las guías, los cuales son:

- Hipoglucemia (< 54 mg/dl) con valores de insulina no suprimidos (> 2 mU/l) y péptido C > 0.5 ng/ dl, el 100% de nuestros pacientes cumplieron con los parámetros de estos criterios.

Como se mencionó previamente, los criterios bioquímicos son bastantes; los criterios cardinales y más importantes son los anteriormente mencionados, pero aparte existen otros criterios que nos ayudan a apoyar nuestro diagnóstico.

Los criterios sobre alteraciones bioquímicas secundarias al efecto de la insulina valoran los ácidos grasos libres en plasma normales o bajos y cuerpos cetónicos negativos en orina y plasma. En este apartado nosotros pudimos evaluar el criterio de cuerpos cetónicos negativos en orina en el cual el 100% de nuestros pacientes lo cumplieron.

En los criterios de evidencia clínica, pudimos evaluar el criterio de infusión de glucosa / kg/ minuto > 8 . En nuestro estudio de los 10 casos estudiados, todos requirieron una infusión de glucosa kilo minuto de más de 8 mgkgmin, con una dosis mínima utilizada de 10 mgkgmin y una máxima de 25 mgkgmin, con una dosis media de 17 mgkgmin, lo cual va de acuerdo a la literatura revisada.

De los criterios de apoyo en caso de un diagnóstico dudoso valoramos la respuesta de las hormonas contra reguladoras: cortisol > 20 mcg/ dl y hormona del crecimiento > 7 ng/ ml como muestras críticas. El 30% de los pacientes cumplieron el criterio de valores por arriba de 7 uIU/ ml de hormona del crecimiento y : El 10% de los pacientes cumplió el criterio de niveles por arriba de 20 mcg/ dl. Es importante mencionar que esta variable no se pudo medir en todos los pacientes por la falta de reactivos de laboratorio en el hospital ,de igual forma es muy importante mencionar que esta variable no es confiable por el uso de esteroides como tratamiento farmacológico en estos pacientes. La mayor parte de los pacientes valorados en este estudio fueron pacientes referidos de un segundo nivel de atención, en donde iniciaron tratamiento para la hipoglucemia persistente con esteroides y de esta forma se modifican los resultados de la variable de hormonas contrareguladoras.

En nuestro estudio a ningún paciente se le realizó el estudio molecular por su alto costo y dificultad para realizarlo en nuestro medio. Este estudio requiere un periodo de tiempo de 1-2 semanas para obtener resultados y no está disponible en muchos países. En el estudio realizado en el hospital La Paz Madrid, de los 22 casos estudiados únicamente en 5 pacientes se realizó el estudio molecular todos ellos presentan alteración del gen de la subunidad SUR1, que como lo dice la literatura es la mutación más frecuente.

La identificación preoperatoria de formas focales de hiperinsulinismo congénito resulta necesario, ya que su manejo posterior así como su pronóstico son muy diferentes a los de la forma difusa. Recientemente, la tomografía de emisión de positrones con F-fluoro- L-dopa, ha demostrado un avance crucial en el apoyo diagnóstico de estos pacientes. En nuestro estudio pudimos observar que por su alto costo únicamente se pudo realizar de forma subrogada en un paciente, durante su realización se utilizó un medio de contraste diferente a F-fluoro- L-dopa, por lo que el resultado fue no concluyente.

En el estudio realizado en el 2013 por el Hospital Pediátrico de Filadelfia, se estudiaron 223 casos presentados en un periodo de tiempo de 8 años, en donde se buscó comparar la presentación clínica del hiperinsulinismo congénito focal (51%) del difuso (44%), buscando diferencias en la presentación clínica significativas que nos ayuden diferenciarlos únicamente con la clínica. En este estudio se pudo observar que si existen diferencias estadísticamente significativas como por ejemplo: los pacientes con HC tipo difuso tiene un hiperinsulinismo más severo, con pesos más elevados al nacimiento, concentraciones de insulina mayores y requerimientos mayores de glucosa en infusión. Por la severidad del cuadro el diagnóstico se hace de forma más rápida comparado con los pacientes con HC focal, en los cuales normalmente tienen un diagnóstico tardío, tienen mayor exposición a las hipoglucemias, por lo tanto mayor presentación de crisis convulsivas, pero en ellos la cirugía puede ser curativa. La conclusión de este estudio mostró que si existen diferencias clínicas importantes pero aun con ellas es necesario realizar un estudio genético y estudio de imagen con 18F DOPA PET SCAN para diferenciarlas y dar un adecuado tratamiento.

(5)

En los pacientes con hiperinsulinismo congénito difuso la cirugía es paliativa, la mayoría de los pacientes continuaran teniendo un metabolismo de la glucosa anormal posterior a

la cirugía. A diferencia de los pacientes con hiperinsulinismo congénito focal en donde la cirugía puede ser curativa; para que esto se logre se requiere referir a un centro especializado donde se realice una tomografía por emisión de positrones marcada con 18-Fluor-dihidroxifenilalanina (18F DOPA PET SCAN) para identificar y localizar la lesión antes de realizar el procedimiento quirúrgico. Por la diferencia en el resultado quirúrgico y complicaciones a largo plazo, el distinguir entre la forma difusa y focal es crucial para el pronóstico del paciente. (6)

El objetivo del tratamiento en estos pacientes es mantener la normoglucemia para prevenir el daño neurológico. En los pacientes con hipoglucemias graves durante el período neonatal los requerimientos de glucosa pueden llegar hasta 25-30 mg/kg/día, distribuidos en forma de alimentación frecuente y fluidoterapia intravenosa de glucosa. Deben emplearse fármacos como el glucagón, la somatostatina, el diazóxido, el octreotide o el nifedipino como parte del tratamiento médico. A largo plazo, el fármaco de elección es el diazóxido por vía oral que, acoplado al receptor SUR1, permite la apertura del canal de K⁺ y el mantenimiento de la glucemia, si bien, la mayor parte de los casos graves neonatales no responden al mismo por requerirse de la integridad de dicho canal. Como terapia de rescate se emplea el octreotide por vía subcutánea aunque, debido a su eficacia transitoria, que responde a un fenómeno de taquifilaxia, suele emplearse mientras se procede a investigaciones que diferencien el tipo de hiperinsulinismo congénito y previo a la pancreatectomía.

En nuestra revisión únicamente en 4 pacientes con diagnóstico de hiperinsulinismo congénito se utilizó el tratamiento de elección diazóxido como el medicamento de primera línea, de los cuales en ninguno se tuvo una adecuada respuesta al medicamento con hipoglucemias persistentes, como apoyo de tratamiento farmacológico tuvimos el uso de octreotide en 6 pacientes. Al tener una mala respuesta al tratamiento farmacológico en nuestros pacientes, todos se sometieron a procedimiento quirúrgico. En comparación con la literatura revisada, encontramos en esta variable una gran diferencia con otros centros como Hospital La Paz en Madrid o el Hospital Pediátrico de Filadelfia, en donde a todos sus pacientes se les inició diazóxido como tratamiento de primera línea.

Cuando la terapia médica no permite un control seguro de las glucemias, el siguiente paso es la cirugía pancreática. Las formas difusas requieren de una pancreatectomía subtotal mientras que las focales podrían beneficiarse de una pancreatectomía selectiva que

minimizaría el riesgo de diabetes mellitus tras la misma (3). En las formas difusas, sin embargo, no es infrecuente que la pancreatectomía resulte insuficiente y precise continuar con el tratamiento médico (5-25 % de los casos) o, incluso, sea necesario a una segunda intervención en la cual se extirpe el 99 % del páncreas. (6)

En nuestro estudio en dos pacientes se realizó pancreatectomía parcial (resección del 85%) y en el resto de pacientes se realizó una pancreatectomía subtotal (resección 90-95%). La primera pancreatectomía se realizó a una edad mínima de 23 días y máxima de 960 días (2 años 6 meses). Dos de nuestros pacientes por la mala evolución requirieron una segunda intervención quirúrgica para reseca mayor porcentaje del páncreas.

En comparación con la literatura revisada, por ejemplo en el Hospital La Paz Madrid, todos los pacientes estudiados en un periodo de 22 años con hiperinsulinismo congénito en los que no se obtuvo buena respuesta al tratamiento farmacológico (16 pacientes), se les realizó una pancreatectomía subtotal 90-95%. La primera pancreatectomía se realizó a una edad mínima de 13 días y máxima de 4 años. De los 16 pacientes, 7 pacientes requirieron una segunda intervención por persistir con hipoglucemias y únicamente en un paciente se requirió una tercera intervención quirúrgica. A diferencia de nuestro estudio, todas las pancreatectomías iniciales fueron subtotales (90-95%), no se realizó ninguna parcial.

En nuestro estudio posterior al procedimiento quirúrgico el 50% de los pacientes continuaron con tratamiento farmacológico de forma crónica por persistir con episodios de hipoglucemias. En esta variable obtuvimos un resultado similar con la revisión realizada por el Hospital La Paz en Madrid, en donde el 50% de sus pacientes posterior al primer procedimiento quirúrgico requirieron continuar con tratamiento farmacológico.

Hasta ahora se ha recalcado la importancia de un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz para evitar el daño cerebral que con frecuencia se ve en los pacientes con hiperinsulinismo congénito en forma de retraso psicomotor y/o epilepsia. Se ha comprobado una mayor tasa de tales complicaciones en aquellos casos que comenzaron las manifestaciones clínicas durante la primera semana de vida y no respondieron adecuadamente al tratamiento médico (5). El porcentaje de retraso psicomotor encontrado en las distintas series es en promedio del 30-40 %, esta proporción asciende, según Rother et al, al 50 % en los niños que precisaron de pancreatectomía; en nuestra serie el 50% de los pacientes presentaron alteraciones neurológicas. (22). En el estudio realizado en el Hospital La Paz Madrid, las

secuelas neurológicas se presentaron en el 28% de los pacientes. Entre esas alteraciones mencionadas en ese estudio se observaron alteraciones como retraso motor fino, déficit de atención, hiperactividad, retraso escolar y retraso del lenguaje(6) . En nuestro estudio en El Hospital para El Niño Poblano de los 5 pacientes que tuvieron alteraciones en el desarrollo neurológico, únicamente dos pacientes tuvieron valoración y seguimiento por el servicio de neurología y 4 pacientes tuvieron valoración y seguimiento por el servicio de rehabilitación.

De acuerdo a la información revisada en la literatura médica, dentro de las complicaciones crónicas más frecuentes en estos pacientes, la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono es una de ellas, se observa en aproximadamente el 30% de los pacientes con pancreatectomía subtotal desarrollan diabetes mellitus años después de la remisión clínica, esta cifra alcanza el 70 % en los casos reoperados. (23). En nuestra serie el 20% de los pacientes presentaron diabetes mellitus como complicación a largo plazo en un promedio de 4-5 años posteriores al procedimiento quirúrgico.

Otra complicación de la pancreatectomía es la insuficiencia pancreática exocrina. Se ha demostrado, al realizar estudios de secreción pancreática, que todos presentan una insuficiencia exocrina subclínica, sin embargo, sólo el 10 % de los niños con pancreatectomía subtotal necesitan suplementos enzimáticos. (23) En nuestro estudio 2 pacientes presentaron insuficiencia pancreática exocrina y tuvieron tratamiento con suplementos enzimáticos por parte del servicio de gastroenterología, ésta complicación se presentó en el primer año posterior al procedimiento quirúrgico. Comparando nuestros resultados con el estudio realizado en el Hospital La Paz Madrid, en donde tuvieron 6 casos de insuficiencia pancreática exocrina, de los cuales cinco de ellos habían sido operados por segunda o tercera vez.

El 20% de los casos continúan en seguimiento actualmente de forma externa por parte del servicio de endocrinología, con actualmente 7 años de seguimiento y justamente esos dos pacientes fueron los que presentaron la complicación de diabetes mellitus. La mayor parte de pacientes (40%) tuvieron seguimiento únicamente por uno a dos años posterior al procedimiento quirúrgico y posteriormente ya no acudieron a consulta externa de endocrinología ni cirugía pediátrica. Esto es importante, ya que la mayor parte de las complicaciones crónicas posteriores a la cirugía se presentan de cuatro a cinco años

posteriores al tratamiento quirúrgico, lo que refleja que si tuviéramos aun en seguimiento a estos pacientes es muy probable que nuestras cifras de complicaciones crónicas fueran mayores.

En nuestra revisión únicamente se presentó una defunción a los 2 meses 19 días de vida, debido a choque séptico.

Conclusión

El diagnóstico y tratamiento del hiperinsulinismo congénito ha tenido un gran progreso en los últimos 20 años, lo que se traduce a un mejor resultado con disminución de secuelas neurológicas en estos pacientes.

Este progreso ha sido posible gracias al estudio de las bases moleculares e histopatológicas de esta enfermedad y al desarrollo de modalidades que ayudan a decidir en el plan terapéutico adecuado para cada paciente. A pesar de estos avances aún estamos lejos de un panorama ideal, sobre todo en nuestro país México.

Las recomendaciones para el pediatra es investigar y guiar nuestro abordaje diagnóstico en pacientes con hipoglucemia congénita en neonatos que: 1) han tenido un episodio de hipoglucemia sintomática: o han requerido infusión intravenosa de glucosa por arriba de 8 mg/kg/min para tratar al hipoglucemia, 2) los neonatos que continúan con valores de glucosa plasmática preprandial menor de 54 mg/ dl pasando las primeas 48 hrs de vida de transición y por ultimo 3) aquellos con riesgo genético.

Esta evaluación la debemos estar realizando después de las primeras 48 hrs de vida, cuando el periodo de adaptación de la regulación de la glucosa se ha resuelto, y una muestra tomada en el momento de la hipoglucemia puede ayudar para interpretar y determinar la causa de esta.

Actuar rápido e iniciar un tratamiento adecuado es de suma importancia para el pronóstico de vida del paciente, tanto a corto plazo, así como en su calidad de vida a largo plazo.

Como podemos ver, en nuestro país el abordaje diagnóstico hablando específicamente del estudio molecular y el PET SCAN son raramente utilizados por su alto costo. Realizar

estos dos estudios tendría un cambio significativo en el pronóstico de los pacientes, ya que ayudaría a guiar el tratamiento tanto farmacológico como quirúrgico de cada uno de los pacientes y disminuir las complicaciones crónicas a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Demirbilek H, Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017 Dec 30;9(Suppl 2):69-87. doi: 10.4274/jcrpe.2017.S007. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29280746; PMCID: PMC5790328.
2. De Leon DD, Stanley CA. Congenital Hypoglycemia Disorders: New Aspects of Etiology, Diagnosis, Treatment and Outcomes: Highlights of the Proceedings of the Congenital Hypoglycemia Disorders Symposium, Philadelphia April 2016. *Pediatr Diabetes*. 2017 Feb;18(1):3-9. doi: 10.1111/pedi.12453. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27753189; PMCID: PMC5473026
3. Lord K, Dzata E, Snider KE, Gallagher PR, De León DD. Clinical presentation and management of children with diffuse and focal hyperinsulinism: a review of 223 cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):E1786-9. doi: 10.1210/jc.2013-2094. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24057290; PMCID: PMC3816257.
4. Yorifuji T. Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014 Jun;19(2):57-68. doi: 10.6065/apem.2014.19.2.57. Epub 2014 Jun 30. PMID: 25077087; PMCID: PMC4114053
5. Pascale de Lonlay, Guy Touati, Jean-Jacques Robert, Jean-Marie Saudubray, Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia, *Seminars in Neonatology*, Volume 7, Issue 1, 2002, Pages 95-100, ISSN 1084-2756, <https://doi.org/10.1053/siny.2001.0090> (consultado en mayo 2021)
6. J. Guerrero-Fernández, I. González Casado, L. Espinoza Colindres, R. Gracia Bouthelie, Hiperinsulinismo congénito. Revisión de 22 casos, *Anales de Pediatría*, Volume 65, Issue 1, 2006, Pages 22-31, ISSN 1695-4033, <https://doi.org/10.1157/13090894>. (consultado en mayo 2021)
7. Harold N. Lovvorn, Michael L. Nance, Robert J. Ferry, Linda Stolte, Lester Baker, James A. O'Neill, Louise Schnauer, Charles A. Stanley, N. Scott Adzick, Congenital hyperinsulinism and the surgeon: Lessons learned over 35 years, *Journal of Pediatric Surgery*, Volume 34, Issue 5, 1999, Pages 786-793, ISSN 0022-3468, [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(99\)90374-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(99)90374-3).
8. García-Domínguez AM, Ramírez-Mora JC. Manejo anestésico de hipoglucemia hiperinsulinémica persistente en niños del Hospital Infantil de México «Federico Gómez». *Serie de casos. Rev Mex Anest*. 2009;32(3):196-200.

9. Cresto JC, Abdenur JP, Bergada I, Martino R. Long-term follow up of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Arch Dis Child*. 1998 Nov;79(5):440-4. doi: 10.1136/adc.79.5.440. PMID: 10193260; PMCID: PMC1717747.
10. Duckworth WC, Bennett RG, Hamel FG. Insulin degradation: progress and potential. *Endocr Rev*. 1998 Oct;19(5):608-24. doi: 10.1210/edrv.19.5.0349. PMID: 9793760.
11. Redkar R, Karkera PJ, Krishnan J, Hathiramani V. Subtotal Pancreatectomy for Congenital Hyperinsulinism: Our Experience and Review of Literature. *Indian J Surg*. 2015 Dec;77(Suppl 3):778-82. doi: 10.1007/s12262-013-0999-9. Epub 2013 Oct 31. PMID: 27011456; PMCID: PMC4775638.
12. Pierro A, Nah SA. Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy. *Semin Pediatr Surg*. 2011 Feb;20(1):50-3. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2010.10.009. PMID: 21186005.
13. Mazor-Aronovitch K, Landau H, Gillis D. Surgical versus non-surgical treatment of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2009 Mar;6(3):424-30. PMID: 19396028
14. Ludwig A, Ziegenhorn K, Empting S, et al. Glucose metabolism and neurological outcome in congenital hyperinsulinism. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2011 Feb;20(1):45-49. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2010.10.005. PMID: 21186004
15. Beltrand J, Caquard M, Arnoux JB, Laborde K, Velho G, Verkarre V, Rahier J, Brunelle F, Nihoul-Fékété C, Saudubray JM, Robert JJ, de Lonlay P. Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care*. 2012 Feb;35(2):198-203. doi: 10.2337/dc11-1296. Epub 2011 Dec 21. PMID: 22190679; PMCID: PMC3263917.
16. Pedraza-Flechas, Paola V., Pereira-Ospina, Rocío P., Molinares-Mejía, Juan S., Suescún-Vargas, José M., & Pinzón-Salamanca, Javier Y. (2020). Hiperinsulinismo congénito: caracterización de pacientes atendidos en un hospital universitario pediátrico en Colombia. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 77(2), 94-99. Epub 25 de septiembre de 2020. <https://doi.org/10.24875/bmhim.19000133>
17. Aynsley-Green A, Polak JM, Bloom SR, Gough MH, Keeling J, Ashcroft SJ, Turner RC, Baum JD. Nesidioblastosis of the pancreas: definition of the syndrome and the management of the severe neonatal hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child*. 1981 Jul;56(7):496-508. doi: 10.1136/adc.56.7.496. PMID: 7023389; PMCID: PMC1627357.
18. Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray JM, Nihoul-Fékété C, De Lonlay-Debeney P, Brunelle F, Otonkoski T, Thornton P, Lindley KJ. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000 Mar;82(2):F98-F107. doi: 10.1136/fn.82.2.f98. PMID: 10685981; PMCID: PMC1721064.

19. Senniappan S, Arya VB, Hussain K. The molecular mechanisms, diagnosis and management of congenital hyperinsulinism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013 Jan;17(1):19-30. doi: 10.4103/2230-8210.107822. PMID: 23776849; PMCID: PMC3659902.
20. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, Touati G, Peigné C, Barbier V, Nihoul-Fékété C, Saudubray JM, Robert JJ. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics.* 2001 Mar;107(3):476-9. doi: 10.1542/peds.107.3.476. PMID: 11230585.
21. Lindley KJ, Dune MJ. Contemporary strategies in the diagnosis and management of neonatal hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Early Hum Dev.* 2005;81:61-72.
22. Rother KI, Matsumoto JM, Rasmussen NH, Schwenk WF. Subtotal pancreatectomy for hypoglycaemia due to congenital hyperinsulinism: Long-term follow-up of neurodevelopmental and pancreatic function. *Pediatr Diabetes.* 2001;2:115-22.
23. Meissner T, Wendel U, Burgard P, Schaetzle S, Mayatepek E. Long-term follow-up of 114 with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:43-51.

