

Cirugía y Cirujanos

Volumen **72**
Volume

Número **5**
Number

Septiembre-Octubre **2004**
September-October

Artículo:

Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente. Informe de dos casos

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente. Informe de dos casos

Acad. Dr. Norberto Sotelo-Cruz,* Dr. Andrés Cordero-Olivares,** Dr. Carlos Ramírez-Rodríguez,***
Dr. Guillermo López-Cervantes,****, Dr. Jaime Hurtado-Valenzuela,*
Dra. Brenda Ma. López-Cervantes*****

Resumen

Se presentan dos casos de lactantes que cursaron con crisis convulsivas e hipoglucemia persistente de difícil control; en ambos se estableció el diagnóstico de hipoglucemia hiperinsulinémica persistente, por encontrarse una relación insulina/glucosa mayor de 0.3. No se demostraron alteraciones del páncreas por otros métodos. El tratamiento médico se llevó a cabo con hidrocortisona, diazóxido y octreotida, sin obtener respuesta. El tratamiento quirúrgico consistió en pancreatometomía subtotal y la evolución postoperatoria fue satisfactoria. El informe histopatológico mostró islotes de Langerhans de tamaño variable y distribución irregular, así como grupos de células endocrinas de aspecto similar al de los islotes; el diagnóstico fue nesidioblastosis. Se concluye que ante hipoglucemia persistente y un índice insulina/glucosa mayor de 0.3 no debe retardarse el tratamiento mediante pancreatometomía.

Palabras clave: hipoglucemia, hiperinsulinismo, nesidioblastosis.

Summary

We report two cases of infants who presented seizures and persistent hypoglycemia. In both infants, we established diagnosis of persistent hypoglycemia by hyperinsulinism (PHH); glycemic/insulinic ratio was > 0.3 , and we found no pancreatic changes by means of other diagnostic procedures. The medical treatment consisted of hydrocortisone, diazoxide, and octreotide without response. Definitive treatment made was sub-total pancreatectomy; postoperative evolution was satisfactory, and the histologic report showed changes in Langerhans islet of nesidioblastosis. We conclude that PHH and glucose/insulin ratio > 0.3 indicates that surgical treatment with pancreatectomy should not be delayed.

Key words: Hypoglycemia, Hyperinsulinism, Nesidioblastosis.

Introducción

La hipoglucemia es un trastorno metabólico común en la etapa de lactancia y primer año de vida que puede ser transitorio o persistente. La causa más común de hipoglucemia

persistente en los primeros 12 meses de la vida es la hiperinsulinemia. Se ha indicado desde un caso anual por cada 250 mil en población general, uno por cada 50 mil recién nacidos vivos y en poblaciones con alto grado de consanguinidad, 1 por cada 2,500^(1,2).

El descenso de los niveles de glucosa sanguínea a límites inferiores a 40 mg/dl es capaz de provocar daño irreversible en el sistema nervioso central, con las consecuentes secuelas si no es identificado y tratado con rapidez.

Para considerar hipoglucemia persistente deberá haber disminución de glucemia a pesar de la infusión de glucosa de manera continua por vía endovenosa a una concentración de 6 a 8 mg/kg/minuto.

La hipoglucemia hiperinsulinémica persistente es conocida como nesidioblastosis y comprende una gama de diversas entidades clínicas con etiopatogenia, herencia y manifestaciones variables, aunque con un mecanismo fisiopatogénico común: la hipersecreción de insulina por las células beta del páncreas, que provoca hipoglucemia persistente sintomática severa, la cual representa un problema ya que los pacientes requieren soluciones endovenosas con concentraciones elevadas de glucosa (en-

* Servicio de Medicina Interna.

** Servicio de Cirugía.

*** Servicio de Neonatología.

**** Servicio de Patología.

***** Residente de Pediatría Médica.

Hospital Infantil del Estado de Sonora

Solicitud de sobretiros:

Acad. Dr. Norberto Sotelo-Cruz,
Jefatura de Medicina Interna,
Reforma Norte 355, entre 8 y 11,
83100 Hermosillo, Sonora.
Tel.: (01 66) 2213 6682.

E-mail: nsotelo@hmo.megared.net.mx

Recibido para publicación: 21-04-2004.

Aceptado para publicación: 02-06-2004.

tre 25 y 50%) en infusiones continuas de 10 a 15 mg/kg/minuto y, por lo general, adicionalmente es necesaria la aplicación de hidrocortisona. El tratamiento conservador con medicamentos no suele ser suficiente y debe optarse por la pancreatometomía subtotal (90 a 95%)^(3,4).

En este trabajo presentamos los casos de dos lactantes con hiperinsulinemia.

Casos clínicos

Caso 1

Niño de un día de edad, producto de la primera gestación a término, madre con preeclampsia; fue obtenido por cesárea y tuvo un peso de 4,120 g. Antecedentes heredofamiliares de importancia: abuelos paternos con diabetes mellitus tipo 2. Ingresó el 31 de enero de 1999 a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales por crisis convulsivas, letargo e hipoglucemia de difícil control, entre 40 y 5 mg/dl. El paciente requirió infusiones de glucosa en dosis de 14 mg/kg/minuto, con respuestas parciales. Se tuvo dificultad para incrementar la glucemia a 70 mg/dl, por lo que se agregó hidrocortisona a razón de 10 mg/kg/día cada 8 horas, vía intravenosa. En cuanto las condiciones lo permitieron, fue alimentado mediante sonda orogástrica con fórmula maternizada.

Dos meses después fue valorado conjuntamente con el Servicio de Medicina Interna y se realizaron los siguientes estudios de laboratorio para tratar de identificar el origen de la hipoglucemia persistente: biometría hemática, determinación de glucemia, electrolitos séricos, calcio, fósforo, magnesio, examen de orina (cetonuria negativa), determinación de hormonas tiroideas, pruebas de función hepática, cromatografía de aminoácidos en sangre y orina, prueba de cloruro férrico en orina. La determinación de glucagón indicó 8 pg/ml, insulina en sangre 42 μ U/ml, dos determinaciones de hormonas del crecimiento: 29.2 y 3 mg/ml; calcitonina 4 pg/ml; ultrasonido abdominal y tomografía computarizada de páncreas, normales; índice de glucosa/insulina (glucemia 32 mg/dl \div insulina 42 μ U/ml), 0.76.

Con base en lo anterior se decidió tratamiento con diazóxido a razón de 4 mg/kg, sin respuesta satisfactoria. Posteriormente se agregó octreotida a razón de 10 μ g/kg, dividida en tres dosis diarias. Al principio se apreció mejoría, con posterior recurrencia de la hipoglucemia. El paciente cursó con proceso séptico que fue corregido. Permaneció con octreotida durante tres meses y medio, además de 5 mg/kg de fenobarbital. Se decidió tratamiento quirúrgico bajo anestesia general con fentanil y tiopental sódico, manteniendo los niveles de glucosa transoperatoria entre 100 y 110 mg/dl. Se efectuó pancreatometomía de 80%, conservando cabeza del páncreas, y pancreatoyeyunoanastomosis en "Y" de Roux en asa distal, a 65 cm del ángulo de Treitz, efectuando yeyuno-yeyuno-anasto-

mosis latero-lateral para dar continuidad a la derivación pancreática y digestiva. Se tomó biopsia de hígado y muestra de intestino. La evolución postoperatoria fue buena, aunque a la semana el paciente cursó con datos de septicemia que cedieron al tratamiento con dicloxacilina, ceftazidima, cefotaxima y vancomicina. El paciente fue transferido al Servicio de Medicina Interna donde permaneció con oscilaciones de la glucemia hasta la normalización. La cicatriz quirúrgica cerró sin evidencia de fístulas y la glucemia permaneció entre 70 y 100 mg/dl. El estudio histopatológico reveló normalidad en intestino y moderada esteatosis en hígado; en páncreas se encontraron numerosos islotes de Langerhans, algunos poco delimitados, con complejos conducto-insulares, otros con morfología irregular y pleomorfismo nuclear (Figuras 1 y 2).

Por solicitud de la familia, el paciente fue trasladado a otra institución. A los ocho meses falleció por proceso neuromónico que se complicó con septicemia.

Caso 2

Niña de cuatro meses de edad procedente de medio urbano (Hermosillo), con antecedentes heredofamiliares de importancia: padre de 23 años con alcoholismo ocasional y portador de hipertensión arterial; abuela materna hipotiroidea y con artritis reumatoide; abuelo materno fallecido por cáncer no especificado; abuelos paternos con diabetes mellitus, además, abuelo paterno hipotiroideo; tío paterno finado por infarto del miocardio; tío materno con marcapasos por arritmia. Antecedentes personales no patológicos: producto de la segunda gesta, cesárea por doble circular, tamiz neonatal negativo, vacunación completa.

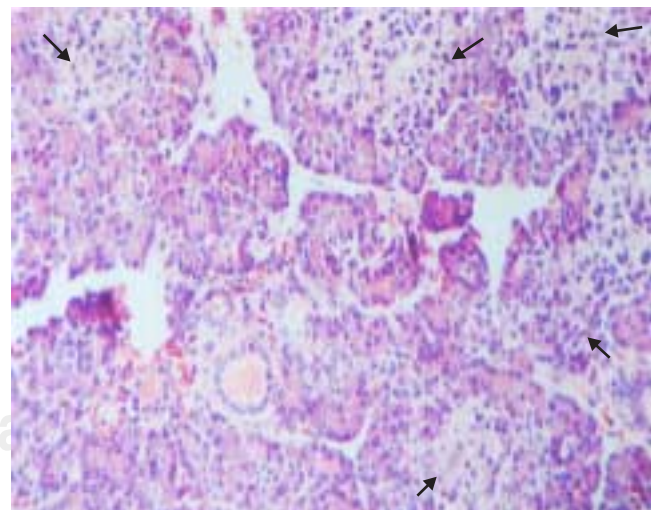


Figura 1. Corte histológico de páncreas del caso 1, donde se observan numerosos islotes de Langerhans (flechas). H/E 10x.

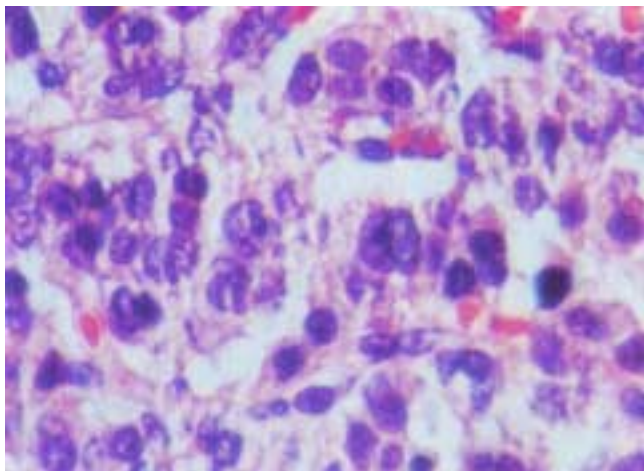
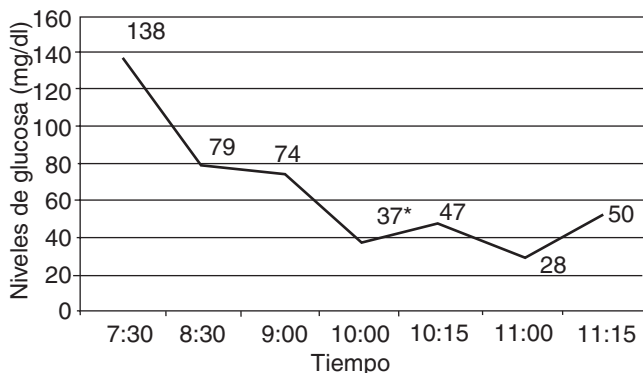


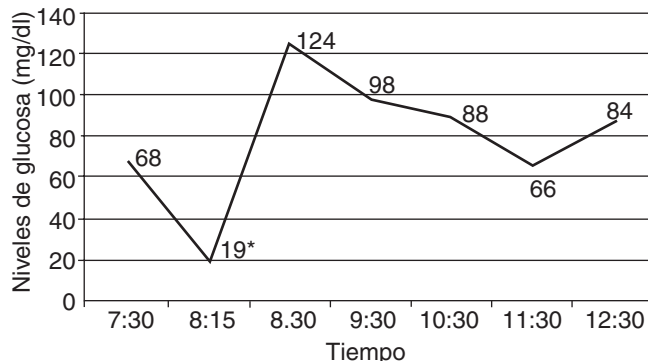
Figura 2. Acercamiento a un islote del caso 1, donde se observan células con pleomorfismo nuclear. H/E 40 x.



* Insulina 17 μ U/ml

* Índice insulina/glucosa =0.45

Figura 3. Curva para determinación de insulina en una primera ocasión. Caso 2.



* Insulina 13 μ U/ml

* Índice insulina/glucosa=0.68

Figura 4. Curva para determinación de insulina en una segunda ocasión. Caso 2.

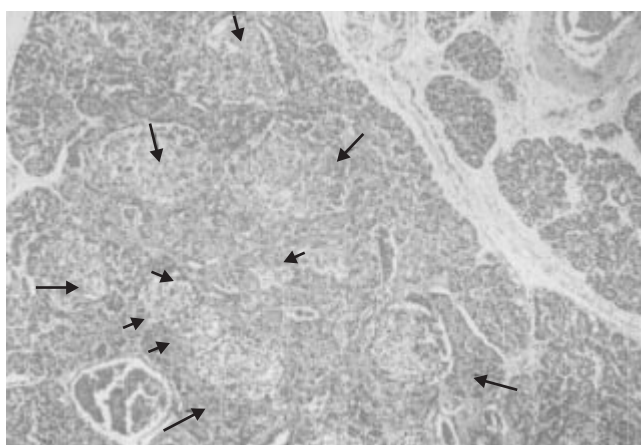


Figura 5. Vista panorámica histológica del páncreas del caso 2, en la que se observan múltiples islotes (flecha larga) y nidos (flecha corta) de células endocrinas. H/E 10 x.

Antecedentes personales patológicos: infección de vías respiratorias un mes antes.

Ingresó al Servicio de Medicina Interna el 14 de febrero de 2004. Desde los tres meses de edad presentó crisis parciales localizadas en piernas y brazos sin pérdida de la conciencia ni desviación de la mirada (no se dio tratamiento). Cuatro días antes del ingreso había tenido cuatro episodios de inquietud, flacidez, movimientos tónico-clónicos con pérdida del conocimiento y desviación de la mirada hacia arriba, crisis tónico-clónicas seguidas de letargia. Aunque al principio la llevaron a médico particular quien solicitó encefalograma, ante nuevo cuadro los padres acudieron a Urgencias del Hospital Infantil del Estado de Sonora, donde la niña presentó otro episodio convulsivo.

Se encontró glucemia central de 10 mg/dl, por lo que se administró glucosa 10 mg/kg/minuto. A pesar del adecuado aporte calórico con fórmula maternizada fraccionada, la niña continuó con hipoglucemia. Se administraron esteroides (hidrocortisona 10 mg/kg/día) y la paciente fue transferida a Medicina Interna el mismo día de su ingreso. Dos días después se encontró hepatomegalia 5 x 5 x 5 cm debajo del reborde central derecho. Se consideraron las siguientes posibilidades: nesidioblastosis, glucogenosis, insulinoma.

Se realizó biometría hemática, examen de orina (sin cetonuria), colesterol, triglicéridos, glucemia, electrolitos séricos, sodio, potasio, cloro, calcio, cloruro férrico en orina; no se solicitó examen de hormonas tiroideas ni otras pruebas por encontrar tamiz neonatal negativo. El ultrasonido de abdomen y la tomo-

grafía de páncreas fueron normales. Con las determinaciones de insulina con glucemia crítica menor (< 40 mg/dl) en dos oportunidades, se encontraron índices de 0.68 y 0.45, respectivamente (Figuras 3 y 4), con lo cual se consideró hiperinsulinismo. Se continuó con glucosa a 13 mg/kg/ minuto en vena central, a la que se accedió por punción subclavia y después por venodisección, así como con hidrocortisona y fórmula maternizada fraccionada. Se decidió intervenir quirúrgicamente 20 días después de su admisión en el servicio. Antes de la cirugía se aplicó octreotida a 10 μ g/kg, dos dosis. Bajo anestesia general con fentanil y tiopental sódico y controles transoperatorios de glucemia, se realizó pancreatometomía subtotal de 90 a 95%, respetando el árbol biliar en cabeza de páncreas. Se utilizó bisturí armónico, no se tuvo sangrado ni se efectuaron derivaciones pancreáticas.

El espécimen quirúrgico fue enviado a patología; el reporte histopatológico indicó islotes de Langerhans de tamaño variable y distribución irregular, así como pequeños grupos de células de aspecto similar al de los islotes, distribuidos irregularmente dentro de las ácino (Figura 5).

A diez semanas del postoperatorio la paciente cursaba con normoglucemia (70 a 100 mg/dl de glucosa), estaba asintomática y había incrementado su peso; recibía, además, enzimas pancreáticas (pancrease 2,000 U) por cada toma de fórmula maternizada. En el actual seguimiento en consulta ambulatoria se encuentra sin problemas.

Discusión

La hipoglucemia es un evento metabólico particularmente frecuente en lactantes y niños menores de dos años; en su génesis intervienen factores de diversa índole, predominando causas transitorias en más de 70% de los casos⁽⁵⁾. Diversos autores refieren que el hiperinsulinismo es el principal motivo cuando se trata de hipoglucemia refractaria⁽¹⁻⁶⁾.

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora el mayor número de casos de hipoglucemia secundaria a alteraciones metabólicas está ligado a prematuridad, procesos sépticos y en hijos de madres diabéticas; en este grupo la frecuencia es de 1 por cada 308 nacimientos⁽⁷⁾. En esa misma institución, en 26 años de labores se han identificado sólo dos casos de hipoglucemia hiperinsulinémica persistente, motivo de esta presentación.

No se encontró referencia de antecedente de hipoglucemia en familiares directos, por lo que se considera que la presentación es esporádica, como generalmente acontece en más de 90% de los casos⁽⁸⁾.

En estudios recientes se ha demostrado que algunos de estos pacientes presentan alteraciones del canal de potasio en la célula beta, que la conduce a su despolarización con el ingreso de calcio y la consiguiente liberación de insulina. El canal de potasio + adenosintrifosfato está formado por dos

pares de proteínas denominadas sulfonilureas (Sur-1) y Kir-6.2; estas cuatro subunidades forman un canal de potasio que se cierra en presencia de Atp. Dicha relación de defectos del receptor de sulfonilureas en la membrana de las células beta, con la consecuente alteración del flujo de potasio ya mencionado y el incremento de insulina no regulada por los mecanismos habituales de retroalimentación, da como consecuencia la hipoglucemia persistente⁽⁹⁾.

Adicionalmente, hay informes acerca de que existen mutaciones del gen de la glutamato deshidrogenasa que se acompañan de hipoglucemia, por lo general asociada a hiperamoniemia. Lo anterior probablemente se deba al aumento de la relación de adenosintrifosfato y adenosindisfosfato que cierra el canal de potasio y aumenta la insulina⁽¹⁰⁾.

También es conocido que el antecedente de diabetes familiar condiciona mayor riesgo para el desarrollo de hipoglucemia hiperinsulinémica persistente; en la literatura se ha reportado hasta 63%^(2,9). En los dos pacientes aquí presentados se encontró el antecedente de diabetes en familiares directos de los padres. El peso al nacer suele ser más alto que en el promedio poblacional, tal como se apreció en nuestros casos, lo cual sugiere actividad insulínica notable desde la gestación^(1,4).

El cuadro clínico descrito para pacientes con hipoglucemia hiperinsulinémica persistente que incluye irritabilidad, palidez, temblor, sudoración, hipotonía muscular, cianosis, apnea, letargia y crisis convulsivas, también fue observado en los dos pacientes⁽⁴⁾.

Respecto a la forma de establecer el diagnóstico, ninguno de los procedimientos utilizados en ambos niños, que incluyeron estudios de imagen, mostró evidencia de alteración. Fue la prueba insulina/glucosa con muestra crítica la que indicó que el índice fue mayor de 0.3, considerándose positivo⁽⁴⁾.

El tratamiento médico en el primer paciente incluyó hidrocortisona y diazóxido, sin obtenerse respuesta satisfactoria a estos dos fármacos. Si bien el más accesible es la hidrocortisona, su uso a largo plazo no es recomendable y sólo se emplea en las fases iniciales hasta establecer el diagnóstico. Respecto al diazóxido se ha recomendado en la primera semana a dosis de 10 mg/kg/día, en tres dosis, que pudiera incrementarse en las siguientes dos semanas a 20 mg/kg/día. En algunos pacientes con dosis inferiores a 10 mg/kg se han presentado efectos indeseables como hipertensión, retención hídrica y encefalopatía hipertensiva. Además, en México es difícil la adquisición de este medicamento. Por otro lado, se recomienda optar por otro fármaco o decidir cirugía alrededor de la tercera semana de su uso^(4,6).

También un análogo de la somatostatina (octreotida) se ha utilizado a dosis de 6 a 10 μ g/kg/día por vía subcutánea, dividido en tres o cuatro dosis, aunque algunos autores recomiendan su empleo en infusión a una sola dosis antes de la cirugía, para bloquear la acción de la insulina y mejorar los niveles de glucosa durante el procedimiento^(4,6,11,12).

Recientemente se ha propuesto la nifedipina a dosis inicial de 0.3 mg/kg/día hasta llegar a 0.8 mg/kg/día. Dicho esquema terapéutico se basa en que el ingreso del calcio produce secreción de insulina y en estos pacientes el cierre del canal de potasio despolariza la célula permitiendo el ingreso del calcio con la consiguiente secreción de insulina; los antagonistas del calcio podrían permitir el tratamiento incluso en etapa neonatal⁽¹³⁾.

En el segundo paciente informado se utilizó hidrocortisona a 10 mg/kg, cada 8 horas, y octreotida 10 µg/kg, cada 6 horas, antes de la cirugía, esta última más bien en etapa preoperatoria con el propósito de bloquear la acción insulínica y mantener niveles adecuados de glucemia.

En el tratamiento quirúrgico se ha sugerido que en casos de hiperplasia focal la resección sea de la zona afectada, y en los casos de hiperplasia difusa la resección sea total o al menos de 90 a 95%. También se ha propuesto identificar preoperatoriamente si se trata de hiperplasia focal o difusa, cateterizando por vía transhepática la vena pancreática duodenal y obteniendo muestras de sus diversas afluentes, de tal forma que se obtenga sangre de los diversos segmentos pancreáticos (cabeza, istmo, cuerpo y cola). En caso de hiperplasia difusa todas las muestras de sangre contienen altos niveles de insulina. Se ha señalado que este procedimiento tiene una correlación notable con los hallazgos de biopsias transoperatoria y con él podría elegirse de manera más precisa el tipo de resección (parcial o total), evitando residuos o la consecuente insuficiencia pancreática endocrina y exocrina; la desventaja es que requiere un equipo de expertos, además, es un procedimiento invasivo cruento. Otros autores se inclinan por el muestreo transoperatorio, que también requiere técnicas histológicas precisas y experiencia de los patólogos para decidir el tipo de resección, lo cual prolongaría el acto operatorio^(4,6,14).

Respecto a la conducta terapéutica decidida (pancreatectomía) en ambos pacientes, ésta se basó en la demostración de hipoglucemia severa persistente sintomática, potencialmente capaz de condicionar daño neurológico irreversible, y en el índice de insulina/glucosa mayor de 0.3.

En nuestro medio hasta ahora difícilmente pueden hacerse los procedimientos de estudio transoperatorios de muestreo regional y biopsias, y el sondeo pancreato-duodenal no es accesible, por lo tanto se decidió pancreatectomía de 80% en el primer caso y de 90% en el segundo.

Los pacientes reportados constituyen los dos primeros diagnosticados y tratados en la institución referida en 26 años de actividades.

Los hallazgos histopatológicos en la hiperplasia difusa se caracterizan por proliferación de células endocrinas en toda la extensión del páncreas, puede observarse hipertrofia de islotes de Langerhans con tamaño mayor a 250 micras de diámetro, número de islotes aumentado, variaciones en tamaño, células con núcleos gigantes, las pruebas de inmunohistoquí-

mica muestran tinciones positivas a anticuerpos antiinsulina que se marcan con técnica de peroxidasa^(2,4,6).

En los casos que referimos se encontraron los elementos que definen esta patología. Aunque no se realizó técnica de inmunoperoxidasa, los elementos histológicos en el microscopio de luz fueron característicos.

Respecto a la evolución que siguen estos pacientes, los riesgos a largo plazo son persistencia de hiperinsulinismo que obliga a una segunda o tercera reintervención, tal como lo describen Anzoátegui y colaboradores⁽⁴⁾, y, más tardíamente, diabetes mellitus y trastornos de absorción intestinal^(6,15,17).

En los casos que se describen hubo buen control en los meses siguientes, con glucemia en límites normales, sin embargo, el primer paciente falleció en otra institución por causas ajenas a su trastorno metabólico. En la paciente diagnosticada y tratada posteriormente hubo buena evolución, por lo que recibió dieta normal con adición de enzimas pancreáticas.

Las recomendaciones en pacientes con hipoglucemia sintomática persistente, útiles en diferentes medios serían^(4,6,9,12):

1. Realice índice glucemia/insulina; si es mayor a 0.3, identifique cetonuria; si es negativa, las posibilidades de hiperinsulinemia son altas. Repita por segunda vez la prueba dejando un período de ayuno de seis horas; si el índice permanece mayor de 0.3, se confirma hiperinsulinismo.
2. Según posibilidades y circunstancias del área de trabajo, procure determinar cetonuria y ácidos grasos libres en sangre; si la cetonuria es negativa y ácidos grasos libres bajos, hay alta probabilidad de hiperinsulinismo.
3. De ser posible realice pruebas de estimulación de glucagón y administración de leucina vía bucal 150 mg, con la cual se esperaría reducción de la glucemia que confirmaría hiperinsulinismo.
4. Tratar de mantener niveles de glucemia entre 50 y 60 mg/dl, máximo 90 a 100 mg/dl, evitando el estímulo de células pancreáticas.
5. Fraccione la dieta en 10 o más tomas al día y use hidratos de carbono complejos como maizena; disminuya proteínas a 2.5 g/kg/día.
6. Use hidrocortisona 10 mg/kg/día, cada 8 horas, en episodios iniciales y después cambie a prednisona.
7. Puede utilizar prednisona 1 o 2 mg/kg, vía bucal, y diazóxido de 10 a 15 mg/kg/día, dividido en tres dosis, sin llegar a 20 mg/kg/día; valore si es prudente rebasar las tres semanas de tratamiento. Vigile efectos colaterales, especialmente del diazóxido.
8. Puede utilizar octreotida 8 a 10 µg/kg/día, subcutánea, cada seis horas.
9. No retrase el tratamiento quirúrgico si no puede mantener la normoglucemia.

10. Si persiste hipoglucemia e hiperinsulinismo y no identificó la causa, es otra razón más para decidir pancreatomectomía, de preferencia 90 a 95%.

Referencias

1. Cryer PE. Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: Wilson JD, Foster DW, editors. Williams' textbook of endocrinology. 8th ed. Philadelphia, PA, USA: W.B. Saunders Co.; 1992. pp. 1223-1253.
2. Dacou-Voutetakis C, Psychou F, Maniati-Cristidis M. Persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy: long term results. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:131-141.
3. Lee PJ, Leonard JV. Hypoglycaemia. In: Brook GD, editor. Clinical pediatric endocrinology. 3rd ed. London: Blackwell Science; 1995;35: 677-693.
4. Anzoátegui-Espínola RE, Dorantes-Álvarez LM, García-Morales L, Bracho-Blanchet E, Garibay-Nieto GN, Sadowinski-Pine S. Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia; revisión de casos en un período de 10 años. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2000;57: 383-389.
5. Glasgow AM. Hipoglucemia. En: Hung W, editor. Endocrinología pediátrica clínica. San Louis, MO, USA: Mosby Year Book; 1992; 10:332-354.
6. Camberos MC, Abendur J, Cresto JC. Hipoglucemia. En: Pombo M, editor. Endocrinología pediátrica. 3ra ed. Madrid, España: McGraw-Hill Interamericana; 2002. pp. 1103-1121.
7. Tiznado-Ortega G. Recién nacido hijo de madre diabética. Análisis retrospectivo de dos años en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Tesis. México: Facultad de Medicina, UNAM; 1999.
8. Pascale L, Fournet JC, Rahier J. Somatic deletion of the imprinted 11p15 region in sporadic persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy is specific of focal adenomatous hyperplasia and endorses partial pancreatectomy. *J Clin Invest* 1997;100:802-807.
9. Stanley C. Hiperinsulinismo en lactantes y niños. *Clin Pediatr Norteam* 1997;2:385-396.
10. Weinsimer SA, Stanley CHA, Berry GT, Yudkoff M, Tuchman M, Thorn Ton PS. A syndrome of congenital hyperinsulinism and hyperammonemia. *J Pediatr* 1997;130:661-664.
11. Glaser B. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term octreotide treatment without pancreatectomy. *J Pediatr* 1993; 123:644-650.
12. Anil-Apak R. Preoperative use of octreotide in a newborn with persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia of infancy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:143-145.
13. Bas F, Daremdeliler F, Demirkol D, Bunkak R, Saka N, Gunoz H. Successful therapy with calcium channel blocker (nifedipine) in persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:873-878.
14. Rahier J. Partial or near-total pancreatectomy for persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycaemia: the pathologist's role. *Histopathology* 1998;32:15-19.
15. Baker L. Management of hyperinsulinism in infants. *J Pediatr* 1991; 119:755-757.
16. Leibowitz G, Glaser B. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (nesidioblastosis) in clinical remission: high incidence of diabetes mellitus and persistent B-cell dysfunction at long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:386-392.
17. Naon H, Thomas DW. Secretory neoplasms of the pancreas. In: Wyllie R, Hyams J, editors. Pediatric gastrointestinal disease. Philadelphia, PA, USA: W.B. Saunders Co.; 1999. pp. 695-701.

