

## Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia en pacientes atendidos en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

Claudia E. Peña-Varela<sup>1,2,#</sup>, Nancy L. Salazar-Flores<sup>1,#\*</sup>, Reyna G. Ramos-Porras<sup>1</sup>,  
Karina A. Martínez-Cervantes<sup>3</sup>, Lilia T. Avena-Portillo<sup>3</sup> y Luisa B. Gámez-González<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua; <sup>2</sup>Departamento de Pediatría; <sup>3</sup>Departamento de Endocrinología; <sup>4</sup>Departamento de Inmunología. Hospital Infantil de Especialidades del Estado de Chihuahua, Chihuahua, Chih., México

#Estos autores contribuyeron equitativamente como coautores.

### Resumen

**Introducción:** La hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia (HHPI) afecta al 0.5-5% de los pacientes pediátricos. Esta condición se debe a una disfunción de las células  $\beta$  del páncreas, lo que provoca tumores e hiperinsulinismo, causando hipoglucemias persistentes. Estas hipoglucemias suelen ser resistentes al tratamiento convencional y requieren intervenciones para reducir la producción de insulina y aumentar los niveles de glucosa, restaurando así el equilibrio metabólico. **Casos clínicos:** Se describen tres casos de HHPI. El primero es un paciente rarámuri de cuatro días con hipoglucemias persistentes, diagnosticado tras una pancreatectomía y biopsia. El segundo caso es un paciente de tres días, también de etnia rarámuri, con hipoglucemias persistentes y una lesión pancreática detectada por gammagrafía, confirmándose el diagnóstico de HHPI tras la pancreatectomía. El tercer caso es una paciente de tres días con hipoactividad e hipoglucemias persistentes, quien también fue diagnosticada con HHPI después de una pancreatectomía. **Conclusiones:** Aunque la presentación clínica y los resultados bioquímicos generan una alta sospecha diagnóstica, es fundamental la confirmación histopatológica. Un diagnóstico temprano es clave para prevenir secuelas a largo plazo. La HHPI debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial de hipoglucemias hiperinsulinémicas en casos como prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, diabetes materna, tirosinemia tipo 1 o síndrome de Beckwith-Wiedemann. Estos casos destacan la complejidad de la HHPI y su presentación inusual en la etnia rarámuri, subrayando la importancia de una atención médica culturalmente sensible.

**Palabras clave:** Nesidioblastosis. Pediatría. Hipoglucemia. Hiperinsulinismo. Reporte de caso.

### Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy treated at the Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua

### Abstract

**Background:** Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (PHHI) affects between 0.5% and 5% of pediatric patients. This condition is caused by a dysfunction of pancreatic  $\beta$ -cells, leading to tumors and hyperinsulinism, which result in persistent hypoglycemia. These episodes are often resistant to conventional treatment and require interventions to reduce insulin production and increase glucose levels, thereby restoring metabolic balance. **Clinical cases:** We present three cases of

**\*Correspondencia:**

Nancy L. Salazar-Flores  
E-mail: a328131@uach.mx

Fecha de recepción: 08-08-2024  
Fecha de aceptación: 08-11-2024  
DOI: 10.24875/BMHIM.24000102

Disponible en internet: 14-08-2025  
Bol Med Hosp Infant Mex. 2025;82(4):258-262  
www.bmhim.com

1665-1146/© 2024 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*PHHI. The first is a four-day-old Rarámuri patient with persistent hypoglycemia, diagnosed after a pancreatectomy and biopsy. The second case is a three-day-old Rarámuri patient with persistent hypoglycemia and a pancreatic lesion detected by scintigraphy, with PHHI confirmed after pancreatectomy. The third case is a three-day-old female patient with hypoactivity and persistent hypoglycemia, who was also diagnosed with PHHI after a pancreatectomy. **Conclusions:** While clinical presentation and biochemical findings raise high diagnostic suspicion, histopathological confirmation is essential. Early diagnosis is key to preventing long-term sequelae. PHHI should be considered in the differential diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia, such as prematurity, intrauterine growth restriction, low birth weight, maternal diabetes, tyrosinemia type 1, or Beckwith-Wiedemann syndrome. These cases highlight the complexity of PHHI and its unusual presentation in the Rarámuri ethnic group, underscoring the importance of culturally sensitive medical care.*

**Keywords:** Nesidioblastosis. Pediatrics. Hypoglycemia. Hyperinsulinism. Case report.

## Introducción

La hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia (HHPI), antes conocida como nesidioblastosis<sup>1</sup>, fue descrita por primera vez por George Laidlaw en 1938<sup>2</sup>. Es una enfermedad poco frecuente que provoca hipoglucemia hiperinsulinémica (HH) de origen pancreático en un 0.5 a 5% de los pacientes pediátricos<sup>3</sup>, generalmente causando hipoglucemia posprandial e hiperinsulinismo endógeno<sup>4</sup>.

Los síntomas resultan de una respuesta neurogénica con activación simpática o parasimpática. En lactantes incluyen hipotonía, palidez, apneas, llanto débil, temblores e irritabilidad<sup>5</sup>. En niños mayores, mareos, sudoración fría, pérdida de consciencia, memoria y capacidad de reacción<sup>6</sup>.

El diagnóstico se establece con niveles de glucosa persistentes por debajo de 50 mg/dl. Tras el nacimiento, la glucosa desciende a 56 mg/dl a las 2 horas, aumenta a 63 mg/dl entre las 2 y 24 horas, y alcanza 68 mg/dl a las 24 horas, para luego disminuir a 67 mg/dl a las 48 horas<sup>7</sup>. Los pacientes muestran niveles elevados de insulina, que normalmente se suprime con hipoglucemia<sup>8</sup>, y se vuelve indetectable cuando la glucosa cae por debajo de 54 mg/dl<sup>9</sup>. También presentan niveles altos de péptido C (VN 0.5-2 ng/ml)<sup>6</sup>.

La HHPI se caracteriza por hallazgos histológicos típicos, como hipertrofia e hiperplasia de los islotes pancreáticos y la formación de nuevos islotes a partir del epitelio ductal<sup>3</sup>.

Es crucial identificar las diversas causas de HH para un diagnóstico diferencial preciso. Entre las más comunes se encuentran la restricción del crecimiento intrauterino, eritroblastosis fetal, asfixia perinatal, diabetes materna y ciertos medicamentos, como las sulfonilureas, que provocan hipoglucemia transitoria. Las formas congénitas de HH, de origen genético, incluyen mutaciones que alteran los canales de potasio en las células  $\beta$  pancreáticas o la sobreexpresión de la enzima

glutamato deshidrogenasa, afectando la secreción de insulina. Es esencial descartar estas causas para un diagnóstico y tratamiento adecuado<sup>10</sup>.

En estos pacientes, los tratamientos incluyen diazóxido, análogos inhibidores del crecimiento, antagonistas de canales de calcio e inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa<sup>6</sup>.

La nesidioblastosis se diagnostica erróneamente como insulinoma nodular<sup>6</sup>. Un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno son esenciales para prevenir retrasos en el desarrollo y daños neurológicos<sup>11</sup>.

Los rarámuri, también conocidos como tarahumaras, son un pueblo indígena que habita principalmente en la Sierra Tarahumara, Chihuahua, México. Esta región remota y montañosa, caracterizada por profundos cañones y mesetas, ha permitido la preservación de su cultura y tradiciones a lo largo del tiempo. Su lengua principal, el rarámuri, pertenece a la familia lingüística uto-azteca. Son ampliamente reconocidos por su fuerte identidad cultural y su notable resistencia frente a la colonización, lo que les ha permitido mantener sus costumbres y estilo de vida por generaciones.

## Casos clínicos

### Caso 1

Paciente de sexo masculino de 4 días, perteneciente a la etnia rarámuri, sin antecedentes familiares relevantes. Es el tercer embarazo de la madre, sin control prenatal, y nació por cesárea debido a compromiso fetal, con un peso de 3,850 g y una puntuación de la escala de APGAR (apariencia, pulso, gestos, actividad y respiración) de 8/8. Fue ingresado en la unidad de cuidados neonatales (UCIN) por dificultad respiratoria e hipoglucemias graves (< 20 mg/dl), y posteriormente trasladado al Hospital Infantil de Especialidades (HIE) con diagnóstico de neumonía y para el manejo de

hipoglucemias refractarias, presentando una glucemia de 20 mg/dl.

Exploración física: peso 4,290 g, talla 54 cm, frecuencia cardíaca 147 lpm, frecuencia respiratoria 62 rpm y temperatura de 36.8 °C, sin otras alteraciones.

Resultados de laboratorio: hemoglobina 12.9 g/dl, hematocrito 36.3%, leucocitos  $21.7 \times 10^3/\mu\text{l}$ , plaquetas  $200 \times 10^3$ , ácido úrico 2.7 mg/dl, nitrógeno ureico 1.8 mg/dl, creatinina 0.4 mg/dl, glucosa 27 mg/dl. Tamiz metabólico ampliado normal, cortisol 9.9  $\mu\text{g/ml}$ , hormona del crecimiento 4.9 ng/ml, insulina 79.6  $\mu\text{U/ml}$  y péptido C 5.2 ng/ml.

Se inició tratamiento con solución glucosada a 12 g/kg/min, además de alimentación con fórmula y maicena (4 g/kg/dosis). Se realizó una pancreatectomía subtotal del 90%, con biopsia intraoperatoria, que confirmó el diagnóstico de HHPI (Fig. 1).

El paciente fue dado de alta con octreótida (12.5  $\mu\text{g}$  cada 6 horas) por episodios leves de hipoglucemia (40-48 mg/dl). Actualmente, se encuentra estable.

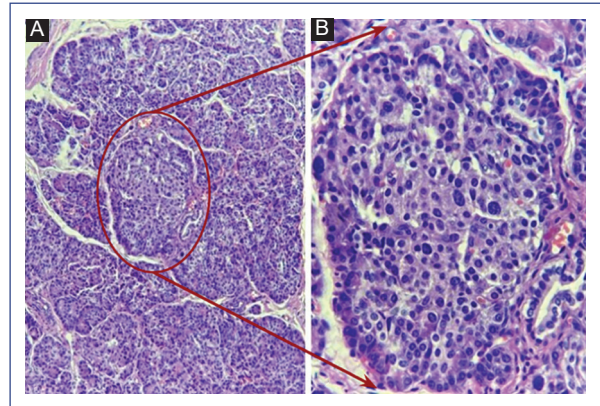
## Caso 2

Paciente de sexo masculino de 3 días, también de la etnia rarámuri, sin antecedentes familiares relevantes. Nació por cesárea debido a preeclampsia materna, con una puntuación de la escala de APGAR de 7/9 y necesidad de un ciclo de ventilación por presión positiva. El Capurro indicó 41 semanas de gestación. Ingresó al HIE por hipoglucemias recurrentes desde el nacimiento, con valores tan bajos como 18 mg/dl.

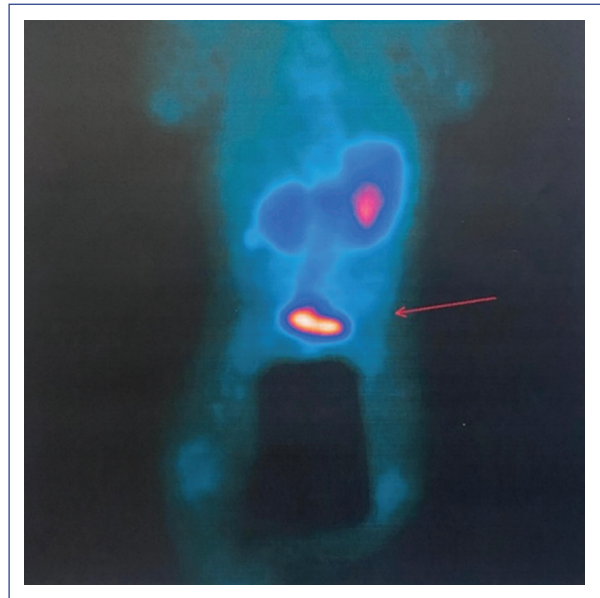
Exploración física: peso 4,100 g, talla 52 cm, glucosa 207 mg/dl, tensión arterial 88/65 mmHg, frecuencia cardíaca 153 lpm, sin otras alteraciones.

Resultados de laboratorio: hemoglobina 20 g/dl, hematocrito 67.1%, plaquetas  $39 \times 10^3$ , leucocitos  $9.04 \times 10^3/\mu\text{l}$ , ácido úrico 3.4 mg/dl, nitrógeno ureico 4.67 mg/dl, creatinina 0.60 mg/dl, glucosa < 20 mg/dl, insulina 20.4  $\mu\text{U/ml}$ , cortisol 0.80  $\mu\text{g/ml}$ , péptido C 5.1 ng/ml, hormona del crecimiento 4.4 ng/ml, prolactina 21.45 ng/ml. Los niveles elevados de insulina y la glucosa baja, junto con un cortisol bajo, indicaron la necesidad de hidrocortisona. La gammagrafía reveló una lesión compatible con insulinoma (Fig. 2).

Se inició tratamiento con solución glucosada a 14 g/kg/min y octreótida. Se realizó una pancreatectomía subtotal del 95%, con biopsia confirmando el diagnóstico de HHPI difusa. El paciente actualmente se encuentra estable, bajo tratamiento con octreótida y



**Figura 1.** Biopsia de pancreatectomía y reporte histopatológico. **A:** corte histológico del páncreas teñido con hematoxilina y eosina 10x; se observan islotes de Langerhans aumentados de tamaño (círculo rojo) y unidades ductoinsulares ocasionales. **B:** corte histológico del páncreas 40x (aumento de imagen A); islotes de Langerhans aumentados de tamaño con células insulares afectadas de manera difusa.



**Figura 2.** Gammagrafía pancreática. Se identificó un patrón anómalo en la región mesogástrica, donde se observó un aumento en la captación y metabolismo del marcador.

alimentación complementada con maicena, mostrando una respuesta parcial al tratamiento. Se capacitó a la madre para el cuidado del paciente.

## Caso 3

Paciente de sexo femenino de 3 días, segunda gestación, nacida por cesárea, con un peso de 3,240 g.

Fue trasladada a la UCIN por hipoactividad y rechazo de la vía oral. Al ingresar a urgencias del HIE, presentaba una glucemia capilar de 15 mg/dl, sin otras alteraciones.

Exploración física: peso 3,240 g, talla 51 cm.

Resultados de laboratorio: hemoglobina 16.80 g/dl, hematocrito 55.60%, plaquetas  $263 \times 10^3$ , leucocitos  $10.71 \times 10^3/\mu\text{l}$ , ácido úrico 6.7 mg/dl, nitrógeno ureico 23.83 mg/dl, creatinina 1 mg/dl, glucosa 15 mg/dl. Perfil tiroideo normal, cortisol 8.1  $\mu\text{g/ml}$ , ACTH 58 pg/ml, insulina 34  $\mu\text{U/ml}$ , péptido C 5.4 ng/ml.

Se inició tratamiento con solución glucosada a 10 g/kg/min, además de alimentación con fórmula, tolerando hasta 168.16 ml/kg/día. Se realizó una pancreatomecía del 65%, confirmando el diagnóstico de HHPI mediante biopsia. Fue dada de alta por mejoría clínica con tratamiento de diazóxido a 5 mg/kg/día. Actualmente, se encuentra estable sin episodios de hipoglucemia.

## Discusión

El término HHPI describe todas las formas de hiperinsulinismo congénito persistente en niños, asociadas a anomalías congénitas y enfermedad pancreática. En neonatos y lactantes, los síntomas comunes son hipotonía, palidez, apneas, llanto débil, temblores e irritabilidad<sup>5</sup>. En niños mayores, los síntomas incluyen ansiedad, temblor, palpitaciones, debilidad, fatiga, visión borrosa, confusión, convulsiones, déficit neurológico y coma<sup>12</sup>. En nuestros pacientes se presentaron hipoglucemia, debilidad y convulsiones.

Los pacientes con HHPI suelen presentar un tamaño superior al promedio debido al efecto promotor del crecimiento de la insulina<sup>13</sup>. En dos de nuestros casos, los pacientes tenían un peso al nacer que superaba el percentil 75.

El diagnóstico de HHPI es principalmente histológico, con criterios que incluyen aumento en el tamaño y número de células  $\beta$  en los islotes de Langerhans, incremento en islotes periductales, núcleos hipercromáticos, citoplasma claro y exclusión de insulinoma por microscopia e inmunohistoquímica<sup>14</sup>. En nuestros casos, los reportes histopatológicos describen islotes de Langerhans hipertróficos y unidades ductoinsulares afectadas. Sin embargo, las pruebas de imagen no detectaron la lesión; solo en un paciente se identificó una lesión por gammagrafía, mientras que en los demás no hubo anomalías.

Las pruebas de laboratorio muestran niveles de glucosa en sangre  $< 50 \text{ mg/dl}$ , acompañados de síntomas de hipoglucemia, con insulina plasmática  $> 6 \mu\text{U/ml}$ <sup>14</sup>

y péptido C elevado ( $> 2 \text{ ng/ml}$ )<sup>15</sup>. Normalmente, los niveles de insulina disminuyen cuando la glucosa plasmática cae  $< 80\text{-}85 \text{ mg/dl}$  y se detienen entre 45 y 54 mg/dl<sup>7</sup>. En nuestros pacientes, todos presentaron glucosa  $< 20 \text{ mg/dl}$ , insulina  $> 20 \mu\text{U/ml}$  y péptido C alrededor de 5.1 ng/ml.

El tratamiento de la HHPI comienza con manejo médico, que incluye glucosa y medicamentos como diazóxido, análogos del crecimiento, antagonistas de canales de calcio e inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa. La mayoría requiere cirugía, con pancreatomecía casi total recomendada por su bajo riesgo de recidiva<sup>16</sup>. En nuestros pacientes se utilizó glucosa intravenosa, alimentación oral y medicamentos como octreótida y diazóxido. Como las hipoglucemias no se controlaron completamente, se realizó una pancreatomecía subtotal en los tres casos, y los pacientes continúan con medicamentos a dosis bajas.

El diazóxido es el tratamiento de primera línea en neonatos y lactantes, con una dosis inicial de 5 mg/kg/día, y los valores objetivo no deben exceder los 20 mg/kg/día<sup>17</sup>.

Hasta ahora no se han reportado casos de HHPI en pacientes de la etnia rarámuri en la literatura médica, lo que resalta la importancia de divulgar estos casos clínicos en poblaciones vulnerables. La difusión de estos casos clínicos es fundamental para facilitar diagnósticos tempranos y oportunos en pacientes con hipoglucemias refractarias.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

### Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

## Referencias

1. Staines-Orozco H, González-Aguirre A, Soto-Germes S, Staines-Alarcon R. Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente del neonato: caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Mex Cir Pediátrica*. 2005;12:90-8.
2. Laidlaw G. Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *Am J Pathol*. 1938;14:125-34.
3. Lopes AA, Miranda AC, Maior MS, De Mello RV, Bandeira FA. Nesidioblastosis associated with pancreatic heterotopia as a differential diagnosis of hypoglycemia: a literature review and case report. *Am J Case Rep*. 2020;21:e922778.
4. Thapa S, Kaur K, Yadav GK, Kumari D, Phulware RH. Non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome (NIPHS)/Nesidioblastosis as the underlying cause of recurrent hypoglycemia in a diabetic adult. *Autopsy Case Rep*. 2023;13:e2023451.
5. Leiva Gea I, Ramos JM, Borrás Pérez V. Hipoglucemia. *Asoc Esp Pediatr*. 2019;1:171-82.
6. Zhu G, Xie L, Hu X. Diagnosis of pancreatic focal nesidioblastosis assisted by dual-nuclide tracer positron emission tomography/computed tomography: A case report. *Exp Ther Med*. 2023;27:42.
7. Sperling M, editor. *Pediatric endocrinology*. Fourth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014.
8. Sáez J, Pattillo JC, Orellana P, Godoy C. Hiperinsulinismo congénito del recién nacido: A propósito de un caso clínico. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88:377-82.
9. Demirbilek H, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: diagnosis and treatment update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(Suppl 2):69-87.
10. Güemes M, Rahman SA, Kapoor RR, Flanagan S, Houghton JAL, Misra S, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia in children and adolescents: Recent advances in understanding of pathophysiology and management. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21:577-97.
11. Yousuf MS, Butt MN, Khan FA. Anaesthetic management of nesidioblastosis in two infants. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2017;29:689-91.
12. Turcios Tristán SE, de la Cruz CY, Hernández O, Yanes Quesada M, Cepero Valdés M, Reyes Cruz AJ, et al. Hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno. *Rev Cubana Endocrinol*. 2020 Mar 4;31:e237.
13. Rohatgi M, Gupta DK, Menon PSN, Mishra D, Verma IC. Nesidioblastosis in infants: report of two cases and review of the literature. *Pediatr Surg Int*. 1991;6:365-7.
14. Almánzar R, Rosario A, Díaz Z, Figueroa J, Segura M. Nesidioblastosis en una escolar, a propósito de un caso. *Cienc Salud*. 2018;2:63-8.
15. Chen J, Huang Y, Liu C, Chi J, Wang Y, Xu L. The role of C-peptide in diabetes and its complications: an updated review. *Front Endocrinol*. 2023;14:1-10.
16. Gouta EL, Jerraya H, Dougaz W, Chaouech MA, Bouasker I, Nouira R, et al. Endogenous hyperinsulinism: diagnostic and therapeutic difficulties. *Pan Afr Med J*. 2019;33:57.
17. Krawczyk S, Urbanska K, Biel N, Bielik MJ, Tarkowska A, Piekarski R, et al. Congenital hyperinsulinaemic hypoglycaemia—A review and case presentation. *J Clin Med*. 2022;11:6020.