



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

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

**“UTILIDADES DIAGNÓSTICAS DEL PET CON 18 F-DOPA EN EL HIPERINSULINISMO
CONGÉNITO, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL AÑO 2010 AL 2021”.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUGIA PEDITRICA

PRESENTA:

DRA. PAMELA FERNÁNDEZ ESQUIVEL

TUTOR:

DR. FRANCISCO ANTONIO MEDINA VEGA

ASESOR METODOLÓGICO

DR OSCAR ALBERTO PEREZ GONZALEZ

CIUDAD DE MEXICO.

2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



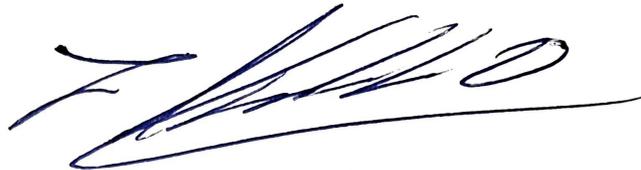
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

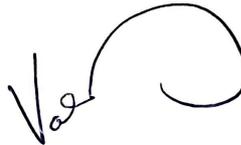
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UTILIDADES DIAGNÓSTICAS DEL PET CON 18 F-DOPA EN EL
HIPERINSULINISMO CONGÉNITO, EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRÍA DEL AÑO 2010 AL 2021.**



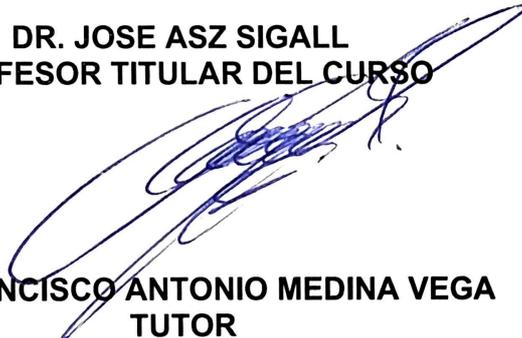
**DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. VALENTINA VEGA RANGEL
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. JOSE ASZ SIGALL
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



**DR. FRANCISCO ANTONIO MEDINA VEGA
TUTOR**



**DR OSCAR ALBERTO PEREZ GONZALEZ
ASESOR METODOLÓGICO**

FORMATO DE RESUMEN ESTRUCTURADO

Título de tesis	Utilidades diagnósticas del PET con 18 F-DOPA en el Hiperinsulinismo Congénito en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2010 al 2021.
Autor y tutor	Dra. Pamela Fernández Esquivel / Dr. Antonio Medina Vega.
Introducción	El hiperinsulinismo congénito es la causa más común de hipoglucemia persistente en recién nacidos y lactantes. Se han identificado varias mutaciones genéticas y están asociadas con 2 formas histopatológicas distintas de la enfermedad: difusa y focal. La evaluación clínica dirigida para distinguir la enfermedad médicamente tratable de la enfermedad que requiere manejo quirúrgico puede prevenir complicaciones potencialmente mortales. La detección y localización de una lesión focal curable quirúrgicamente mediante imágenes PET con 18 F-DOPA se ha convertido en el estándar de atención.
Planteamiento del problema	El hiperinsulinismo congénito tiene una incidencia de 1 en 40,000-50,000 recién nacidos vivo. Principal causa de hipoglucemia en recién nacidos y lactantes. Esto conlleva un riesgo neurológico y retraso en el desarrollo, el diagnóstico temprano y el manejo adecuado son imprescindibles para prevenir cualquier daño cerebral. En el Instituto Nacional de Pediatría, es posible realizar el diagnóstico integral y establecer el tratamiento oportuno y con ello requerir tratamientos menos costosos por el daño neurológico, que tiene un impacto negativo en la calidad de vida. Avances recientes en PET ¹⁸ F-DOPA han cambiado el abordaje quirúrgico, sensibilidad y especificidad de 89-92% y 98-100% respectivamente. Por lo que se hace necesario conocer en nuestro medio como son las utilidades diagnósticas del PET con 18 F-DOPA.
Justificación	La importancia del diagnóstico y tratamiento precoz del hiperinsulinismo congénito radica en el daño neurológico secundario a estados de hipoglucemia, que puede ser permanente. El tratamiento con fármacos es la primera opción, la falta de respuesta es frecuente. Entonces, el tratamiento quirúrgico depende del subtipo de lesión histológica del páncreas (difusa y focal). Si bien los resultados del neurodesarrollo de las formas focales y difusas son similares, la forma focal se puede curar, mientras que las formas difusas tienen riesgos continuos de hipoglucemia. En México se encuentra información limitada que nos permita conocer la utilidad diagnóstica del PET ¹⁸ F-fluoro-L-dihidroxifenilalanina preoperatorio y así poder dar un tratamiento quirúrgico adecuado para mejorar la calidad de vida de los pacientes pediátricos.
Objetivo general y específicos	General -Evaluar utilidad del PET con 18 F-DOPA en el diagnóstico del Hiperinsulinismo Congénito. Específicos -Correlacionar los resultados del PET 18-F-DOPA con los hallazgos macroscópicos e histológicos en pacientes que no respondieron a la terapia médica y se sometieron a cirugía en pacientes con Hiperinsulinismo Congénito. -Identificar el análisis genético y su asociación con el diagnóstico de hiperinsulinismo congénito en los pacientes que se sometieron a PET con 18 F-DOPA. -Describir el tipo de procedimiento quirúrgico que se realizó en los pacientes que se sometieron a PET con 18 F-DOPA. -Identificar el valor predictivo del PET con 18 F-DOPA para el diagnóstico de hiperinsulinismo congénito.
Tipo de estudio	Observacional, retrospectivo, analítico y transversal.
Criterios de selección	Pacientes que se realizó el PET con 18 F-DOPA para el diagnóstico de Hiperinsulinismo congénito, hospitalizados en el departamento de Cirugía del Instituto Nacional de Pediatría de 2010 a 2022.
Análisis estadístico	Se realizará un análisis descriptivo de las variables del estudio, se calculará la estadística descriptiva de acuerdo a las variables y se presentarán en gráficos

	<p>y tablas. Se utilizará razones y proporciones para describir las variables cualitativas y para las variables cuantitativas utilizaremos medidas de resumen y dispersión de acuerdo a su distribución. Si tienen distribución normal utilizaremos media y desviación estándar, en caso contrario utilizaremos mediana y valores mínimos y máximos. Para el análisis inferencial estimaremos sensibilidad, especificidad y valores predictivos negativo y positivo en relación a PET con 18 F DOPA y la confirmación diagnóstica de hiperinsulinismo congénito. Además, utilizaremos pruebas Chi-2 para identificar la asociación entre nuestras variables cualitativas.</p>
--	---

Utilidades diagnosticas del PET con 18 F-DOPA del Hiperinsulinismo Congénito en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2010 al 2021.

1. MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

En 1938 Laidlaw acuñó el término nesidioblastosis como una patología asociada al páncreas con una proliferación difusa de las células ducto endocrinas tipo B (1). En 1954 McQuarrie describió por primera vez el hiperinsulinismo hipoglucémico congénito como la principal causa de hipoglucemia recurrente severa en neonatos y lactantes en su trabajo "Síndrome de hipoglucemia idiopática del lactante" (2). No fue hasta 1989 que Glaser propuso el término de hiperinsulinismo hipoglucémico en el lactante, incorporando al término la diferencia entre el patrón difuso y focal del tejido pancreático asociado a hiperinsulinismo e hipoglucemia, asociando por primera vez la falta de tratamiento al daño sobre la función neurológica y muerte (3). En 1989 Brunelle fue el primero en describir los dos tipos de hiperinsulinismo congénito (difuso y focal) mediante el mapeo venoso pancreático de insulina, cambiando el panorama del tratamiento del paciente (4). Evarts Graham realizó la primera pancreatectomía exitosa en un niño con hiperinsulinismo congénito en 1934. Se exploró el páncreas en busca de un adenoma, pero no se encontró, por lo que se realizó una pancreatectomía subtotal y se resolvió la hipoglucemia del paciente. (2)

Inicialmente se creyó que era causada por una secreción excesiva de insulina secundaria a un número anormalmente alto de islotes pancreáticos como resultado de un fenómeno anómalo de gemación postnatal de células endocrinas de los conductos pancreáticos llamado nesidioblastosis (de "nesidion" = isla). Esta teoría fue elaborada en el Hospital de Niños de Filadelfia (CHOP) y se basó en el análisis histológico de muestras pancreáticas de niños hiperinsulinismo congénito teñidos con técnicas específicas de insulina. Estudios posteriores en la década de 1990 mostraron que la nesidioblastosis era un fenómeno fetal y neonatal normal, y por lo tanto el término nesidioblastosis ya no se usa. Los avances recientes en el diagnóstico molecular han demostrado que el HI no es el resultado de una anomalía del desarrollo, sino más bien de una variedad de trastornos genéticos que alteran los mecanismos reguladores de la secreción de insulina y la homeostasis de la glucosa. (5) Pero fue hasta el 2006 que gracias al estudio PET con 18F-DOPA se pudo localizar las lesiones focales y limitar el tejido a reseca durante la pancreatectomía y mejorar el pronóstico de estos pacientes. (6)

DEFINICIÓN

En un estado estacionario, las células β pancreáticas mantienen las concentraciones plasmáticas de glucosa en individuos sanos entre 3.5 y 5.5 mmol/ L. Esto se logra manteniendo un equilibrio preciso entre la utilización de glucosa tisular y los mecanismos de producción de glucosa, como la glucogenólisis y la gluconeogénesis. La integración de este proceso requiere una interacción entre un sistema endocrino que funcione adecuadamente y enzimas que son críticas para las vías metabólicas. (5)

El hiperinsulinismo congénito es causado por una secreción de insulina no regulada por las células β pancreáticas que conduce a la hipoglucemia. La secreción no regulada de insulina conduce a la supresión del gluconeogénesis y la glucogenólisis, inhibiendo así la producción de glucosa que resulta en hipoglucemia. El hiperinsulinismo congénito es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en el período neonatal, la infancia y la niñez. La tendencia natural del cerebro a usar los cuerpos cetónicos como combustible alternativo en el estado hipoglucémico se inhibe en HI ya que el alto nivel de insulina suprime la lipólisis y la cetogénesis, lo que hace que el cerebro sea más propenso a lesiones

hipoglucémicas, el hiperinsulinismo no tratado plantea un riesgo significativo de daño cerebral permanente, un diagnóstico temprano y un manejo adecuado son fundamentales para prevenir complicaciones a largo plazo como la epilepsia, la parálisis cerebral y los defectos del desarrollo neurológico.(7)

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de esta patología se estima aproximadamente de 1 en 40,000-50,000 recién nacidos vivos dentro de la población general. Un estudio reciente del Reino Unido sugirió una incidencia mínima de uno de cada 28,389 nacidos vivos. (8) Esta frecuencia aumenta ante la presencia de consanguinidad reportándose en 1 de cada 25,000 recién nacidos vivos (9).

MECANISMOS QUE REGULAN LA SECRECIÓN DE INSULINA DE LAS CÉLULAS β PANCREÁTICAS

La membrana de las células β pancreáticas alberga un canal de K (K sensible al trifosfato de adenosina (ATP)⁺_{ATP} canal) que desempeña un papel clave en la vía de secreción de insulina al vincular intrincadamente el metabolismo de la glucosa con la excitabilidad de la membrana. Anatómicamente, el canal es un complejo hetero-octámero (dispuesto en una estequiometría 4:4) compuesto por dos tipos de subunidades: cuatro subunidades formadoras de poros del canal de potasio rectificantes hacia adentro (Kir6.2) y cuatro subunidades del receptor 1 de sulfonilurea de alta afinidad (SUR 1). (10) La entrada de glucosa, el combustible más importante, en la célula β se ve facilitada principalmente por el transportador de glucosa 2 (GLUT 2). Después de su entrada, la enzima glucoquinasa (GCK) convierte la glucosa en glucosa-6-fosfato. GCK también actúa como un sensor de glucosa y su actividad es directamente proporcional a la concentración de glucosa plasmática extracelular. Cuando aumenta la concentración de glucosa plasmática, aumenta la actividad de GCK, lo que permite el transporte de glucosa a las células β a través de GLUT 2 y, en última instancia, resulta en un aumento de la secreción de insulina. Del mismo modo, cuando la concentración plasmática de glucosa está por debajo de 3 mmol / L, la actividad de GCK disminuye y el transporte de glucosa en las células β deja de hacer que la liberación de insulina disminuya. La conversión de glucosa en glucosa-6-fosfato desencadenada por la entrada de glucosa en la célula β es el paso limitante de la velocidad en la glucólisis que produce ATP causando un aumento en la relación intracitosólica ATP / adenosina difosfato (ADP) que causa el cierre de la K_{ATP} canal. El cierre de la K_{ATP} canal, a su vez, conduce a la despolarización de la membrana celular y Ca^{2+} afluencia a la célula a través de canales de calcio dependientes de voltaje. (11) El aumento de la concentración intracelular de calcio desencadena la liberación de insulina. Por el contrario, con una caída en la concentración plasmática de glucosa K_{ATP} . Los canales están abiertos y la difusión de potasio a través de estos canales mantiene el potencial de membrana en reposo a un nivel hiperpolarizado. El mecanismo de liberación de insulina y las acciones de varios genes que regulan la liberación de insulina. (12)

Estos defectos conducen a la liberación de insulina mediada por glucosa desregulada de las células β pancreáticas. Sin embargo, la etiología genética en el 45-55%. (16)

Defectos en K_{ATP} canal: mutaciones en los genes ABCC8 y KCNJ11

Las principales causas genéticas se deben a defectos en la célula K β pancreática K_{ATP} -canales sensibles debidos a mutaciones en los genes ABCC8yKCNJ11. Las mutaciones inactivantes homocigotas recesivas o heterocigotas compuestas causan las formas más graves que generalmente no responden al tratamiento con diazóxido y requieren pancreatectomía para controlar la hipoglucemia. El hallazgo de una única K heredada paternalmente K_{ATP} mutación del canal con una pérdida postcigótica concomitante de la región cromosómica materna 11p15.1-11p15.5, que codifica el K_{ATP} . Los genes supresores de canales y tumores, resultan en una hiperplasia adenomatosa focal. En estos niños, está indicado realizar pruebas genéticas seguidas de TEP/TC con 18F-DOPA. (17)

Mutaciones en el gen del glutamato deshidrogenasa 1 (GLUD1)

El gen GLUD1 codifica la enzima glutamato deshidrogenasa de la matriz mitocondrial, que se expresa en el hígado, los túbulos renales, el cerebro y las células β pancreáticas. Cataliza la oxidación reversible de glutamato a α -cetoglutarato y amoníaco. Estas mutaciones activadoras heterocigotas causan una forma sensible a la proteína (leucina): síndrome de hiperinsulinismo / hiperamonemia (HI / HA) caracterizado por secreción inadecuada de insulina pancreática y producción excesiva de amoníaco. (17)

La hiperamonemia, un marcador bioquímico característico, suele ser de leve a moderada, los niños tienen problemas neurológicos como hiperactividad / trastornos de conducta por déficit de atención, epilepsia y problemas de aprendizaje que pueden reflejar el aumento de la actividad de la enzima GDH en el cerebro. (18)

Mutaciones en el gen de la glucoquinasa (GCK)

GCK es una enzima glucolítica que funciona como un sensor de glucosa en la célula β pancreática, regulando la secreción de insulina estimulada por la glucosa. Las mutaciones activadoras heterocigotas en el gen GCK conducen a un aumento de la afinidad glucérica de la enzima, lo que resulta en un aumento de la relación ATP:ADP en las células β , cierre de la K_{ATP} canal y secreción inadecuada de insulina a bajas concentraciones de glucosa. La edad de presentación varía desde el nacimiento hasta la edad. (19)

Mutaciones en el gen de la 3-hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa (HADH)

HADH es una enzima mitocondrial que cataliza la deshidrogenación dependiente de NAD + de 3-hidroxiacil-CoA a 3-cetoacil-CoA en la β -oxidación de ácidos grasos. Se expresa altamente en las células β pancreáticas, reguladas por factores de transcripción. En la deficiencia de HADH hay una pérdida de la interacción proteína-proteína inhibitoria entre GDH y HADH, lo que provoca una sobreestimulación de GDH, un aumento en el ATP celular y una secreción de insulina regulada al alza. La presentación clínica es heterogénea, variando desde el ayuno leve o la hipoglucemia de inicio tardío inducida por proteínas/leucina hasta la hipoglucemianeonatal grave. La mayoría de los pacientes responden al diazóxido, y se recomienda realizar pruebas genéticas del gen HADH si son negativos para K_{ATP} mutaciones de canal y de familias consanguíneas. (20)

Mutaciones en el gen de la familia de portadores de solutos 16, miembro 1 (SLC16A1)

El gen SLC16A1 codifica el transportador de monocarboxilato 1 (MCT1), que transporta los monocarboxilatos como el piruvato y el lactato a las células. En condiciones fisiológicas normales, las células β pancreáticas tienen una baja expresión de MCT1, por lo que las

concentraciones intracelulares de piruvato y lactato se minimizan y no inducen la secreción de insulina. Estas mutaciones se conoce como hiperinsulinismo inducido por el ejercicio. Los individuos afectados (niños mayores y adolescentes) se vuelven hipoglucémicos dentro de los 30-45 minutos después del ejercicio anaeróbico activo debido a la acumulación de piruvato, la terapia con diazóxido puede no prevenir los episodios agudos, por lo tanto, el tratamiento depende de evitar el ejercicio extenuante y la ingestión de carbohidratos durante o después del ejercicio. (21)

Causas sindrómicas o metabólicas de la HH

Muchos síndromes del desarrollo pueden presentarse durante el período neonatal o a una edad posterior. El síndrome más común asociado es el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Casi la mitad de los pacientes con SBW desarrollan hipoglucemia, pero en la mayoría de estos niños, la HH es transitoria y se resuelve espontáneamente en unos pocos días. Sin embargo, menos de 5 % de los niños tienen HH prolongada más allá del período neonatal y, en casos raros, no hay respuesta a la terapia médica y puede ser necesaria una pancreatomecía casi total. (22) El síndrome de Kabuki es la segunda forma sindrómica más común, está causada por mutaciones inactivantes en dos genes: mutaciones autosómicas recesivas en KMT2D (70-75% de los casos) y mutaciones ligadas al cromosoma X en KDM6A, que representan el 1-9% de los casos, la mayoría de ellos son sensibles al diazóxido. (23)

Formas histológicas de HH

Se han distinguido por morfología tres patrones histopatológicos de HH congénita: difusa, focal y atípica. (24)

La forma difusa afecta a todas las células β pancreáticas con una afectación variable de los islotes. Consisten en células hiperfuncionales agrandadas con citoplasma muy abundante y núcleos anormalmente grandes que son 3-4 veces más grandes que el tamaño normal. Las causas genéticas más comunes de hiperinsulinismo difusa son mutaciones recesivas y dominantes en los genes ABCC8 y KCNJ11, así como mutaciones en GLUD1, GCK, HADH, SLC16A1 y otros genes asociados con el desarrollo de "metabolopatías". Esta forma de hiperinsulinismo representa el 60-70% de todos los casos diagnosticados. Los pacientes con una enfermedad difusa debido a mutaciones recesivas en ABCC8 y KCNJ11 generalmente no responden al diazóxido y a menudo requieren una pancreatomecía casi total. (24)

La forma focal involucra áreas pequeñas (2-10 mm de diámetro) y mal delineadas del páncreas. Estas lesiones consisten en grandes células endocrinas con un citoplasma grande y núcleos anormales dispersos de forma irregular y angular. El área de desarrollo pancreático anormal es multilobular y puede tener satélites en el tejido pancreático cercano que requieren análisis de márgenes intraoperatorios para asegurar la escisión completa y evitar la recurrencia. La herencia de la enfermedad focal es esporádica y tiene una etiología genética distintiva que implica dos eventos independientes: la herencia de una mutación paterna en los genes ABCC8 o KCNJ11 y la pérdida somática del alelo materno 11p (11p15.1-15.5) que involucra la región ABCC8 y KCNJ11 dentro de la lesión focal. (25)

Se han descrito formas atípicas relacionadas con el mosaicismo morfológico. En este tipo histológico, algunos de los islotes son hiperplásicos con células β ricas en citoplasma con núcleos agrandados, y otros están encogidos con células que muestran poco citoplasma y núcleos pequeñas. (24)

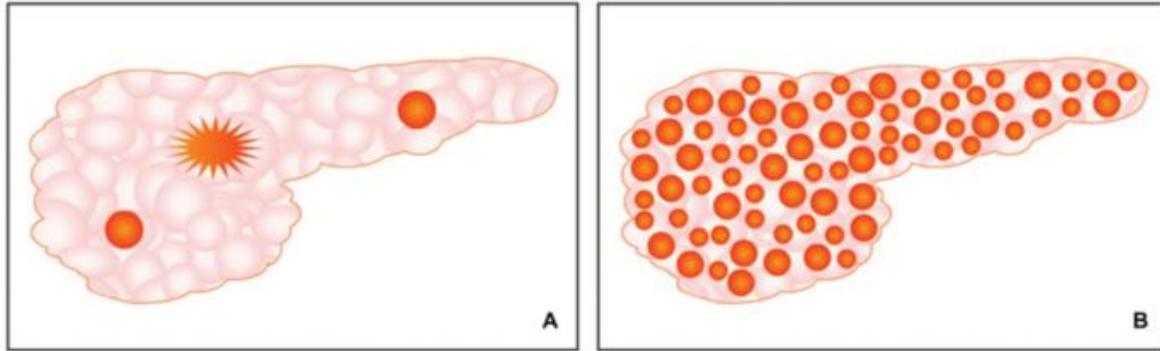


Figura 2. Representación esquemática del hiperinsulinismo congénito focal y difuso. En la enfermedad focal (A), la hiperplasia de células β se limita a un área determinada de la glándula pancreática con una localización superficial o profunda o invade en forma de tentáculo. En la enfermedad difusa (B) hay una hiperplasia global de células β en todo el páncreas.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La hipoglucemia hiperinsulinémica es una patología con una presentación heterogénea y distintos grados de severidad. Se presenta entre las primeras 24 a 48 horas de vida hasta en el 60-70% de los pacientes, aunque, en algunos casos pueden tener una presentación semanas o meses posterior al nacimiento. Se caracteriza por un cuadro de hipoglucemia sintomática con baja tolerancia al ayuno, presentándose con síntomas no específicos como: irritabilidad, pobre alimentación, letargia, apnea, nerviosismo, irritabilidad, llanto agudo, hiperreflexia, crisis convulsivas y coma. En los casos de presentaciones persistentes normalmente requieren niveles más elevados de aportes de glucosa externo para mantener adecuados niveles en sangre. En la presentación típica se describe a un recién nacido grande para la edad gestacional con requerimientos elevados de glucosa, en algunos casos se describe cardiomiopatía hipertrófica y hepatomegalia, secundario al aumento de reservas de glucagón. Sin embargo, el espectro es amplio pudiéndose presentar en pacientes con adecuado peso gestacional y sin requerimientos excesivamente elevados de glucosa (26). Algunas características clínicas pueden sugerir fenotipos específicos para guiar el estudio del paciente como en los casos de pacientes con hipoglucemia postprandial seguida de una comida alta en proteínas en los pacientes con hiperinsulinismo hiperamonémico o en la deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta en el cual se presenta un patrón mixto de hipoglucemia. (25)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, ya que es la causa más frecuente de hipoglucemia neonatal persistente o recurrente. Un alto requerimiento de glucosa intravenosa de >8 mg / kg / min (lo normal es 4-6 mg / kg / min) es esencialmente diagnóstico. (27) La confirmación bioquímica se logra mediante la obtención de muestras de sangre críticas durante los episodios hipoglucémicos que mostrarán una concentración inadecuada de insulina sérica / péptido c para el nivel de glucosa plasmática y niveles inapropiadamente bajos de cuerpos cetónicos séricos y ácidos grasos. Un nivel bajo o indetectable de insulina sérica durante la hipoglucemia no excluye necesariamente el diagnóstico. Además, no existe correlación entre la concentración sérica de insulina medida y la gravedad de la hipoglucemia. Los otros indicadores hacia el diagnóstico son los niveles séricos de péptido C ≥ 0.5 ng / ml (100% específico) o IGFBP-1 ≤ 110 ng / ml (96.6% específico) ya que la insulina suprime la transcripción del IGFBP. (28)

Un aumento en la concentración plasmática de glucosa de >1.5 mmol / L desde el inicio después de una inyección intramuscular / intravenosa de glucagón o una dosis subcutánea de octreotida en el momento de la hipoglucemia ayuda en el diagnóstico. Una vez que se confirma el diagnóstico de HI, hay algunas características bioquímicas que ayudan a

identificar el subtipo de HI. Una concentración sérica elevada de amoníaco en un paciente con HI sugiere el síndrome HI/HA. La hidroxibutirilcarnitina plasmática elevada y el 3-hidroxisuccinato urinario son diagnósticos de HI debido a la deficiencia de HADH. (29)

VALORACIÓN DE RESPUESTA A DIAZOXIDO

Posterior del diagnóstico se deberá realizar una prueba de reto terapéutico con diazóxido para determinar el manejo de estos pacientes. Se inicia a una dosis de 5mg/kg/día valorando su incremento dosis-respuesta, se valorará los niveles de glucosa en plasma posterior a su inicio hasta llegar a una dosis máxima a 15mg/kg/día durante 5 días de diazóxido, se deberá realizar un ayuno por 12 horas para valorar la respuesta y estabilidad de los niveles de glucosa. Se refiere como falta de respuesta al diazóxido cuando posterior a estos 5 días a una dosis máxima continua con altos requerimientos de glucosa por infusión o la incapacidad de mantener una glucosa plasmática más de 70mg/dl. En caso de ser negativa la prueba se deberá suspender su uso, realizar pruebas genéticas en ABCC8 y KCNJ11 ya que el 80% de las mutaciones se encuentran en estos dos genes. (30)

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN 18-FLURO-L-3,4. DIHIDROXIFENILALANINA

En los años de los ochentas se pudo identificar las lesiones focales en aquellos pacientes con hiperinsulinismo hipoglucémico severo que fueron tratados mediante pancreatomectomía parcial y se curaron posterior al tratamiento. La introducción del estudio PET con 18F-DOPA fue uno de los avances más significativos para el abordaje desde el 2003. El consumo de 18F-DOPA esta aumentado en células b pancreáticas que tienen altos niveles de insulina por lo cual nos permite diferenciar tumores pancreáticos primarios o metastásico, islotes pancreáticos hiperfuncionantes y lesiones difusas de locales (31) La sensibilidad y especificidad reportada en el diagnóstico de tumores pancreáticos es 89-92% y 98-100% respectivamente, la sensibilidad para el diagnóstico de la enfermedad focal es de 85% y una especificidad del 96%, 100% de las lesiones fueron localizadas correctamente en el páncreas. Se recomienda no realizar el estudio PET antes del mes de edad para poder excluir los pacientes con hiperinsulinismo transitorio. (32)

El ¹⁸F-FDOPA PET fue descrita por primera vez en 2003 por Otonkoski et al. y posteriormente fue reportada por investigadores en Finlandia y Francia. En 2007, ¹⁸F-FDOPA fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos para su uso en niños con hiperinsulinismo, lo que condujo a un mayor uso y al establecimiento de un estándar de atención para la localización de una lesión focal en niños con hipoglucemia grave, que no responde a la terapia médica. (34)

SELECCIÓN DE PACIENTES

La selección de pacientes debe centrarse en la elección de pacientes con una alta probabilidad de tener una lesión focal. La derivación a la TEP debe incluir la confirmación del diagnóstico de hiperinsulinismo con una muestra de sangre crítica obtenida durante la hipoglucemia que demuestre las características cardinales: insulina detectable, cetonas y ácidos grasos libres suprimidos inapropiadamente, y una respuesta glucémica inadecuada al glucagón en el momento de la hipoglucemia, información de genotipado sugestiva de enfermedad focal o no concluyente, información fenotipada que demuestra falta de capacidad de respuesta al diazóxido. (34)

Determinar la capacidad de respuesta al diazóxido es particularmente importante porque la falta de respuesta al diazóxido sugiere que el canal KATP es defectuoso, y porque la falta de respuesta al diazóxido indica que el niño puede necesitar cirugía. Por el contrario, la capacidad de respuesta al diazóxido indica un canal KATP funcional y, por lo tanto, excluye la posibilidad de focal. (33) La definición de la capacidad de respuesta del diazóxido es, por lo tanto, fundamental para esta determinación; una definición confiable de la capacidad de

respuesta al diazóxido es demostrar que la anomalía cardinal del HI, es decir, la hipoglucemia hipocetósica en ayunas, se corrige durante el tratamiento. La falta de respuesta al diazóxido inicia la búsqueda de una lesión focal. En algunos casos, la respuesta al diazóxido no puede evaluarse adecuadamente debido a los efectos secundarios graves; en estos casos, se debe considerar FDOPA-PET cuando esté indicado. Se recomienda realizar pruebas genéticas para excluir la enfermedad difusa en todos los pacientes antes de la exploración con FDOPA-PET. (34)

MECANISMO 18- FDOPA E HISTOPATOLOGÍA

La localización de una lesión focal es la información más importante que las imágenes pueden proporcionar, ya que guían el enfoque quirúrgico.¹⁸F-FDOPA PET es más precisa para detectar y localizar una lesión focal y menos invasiva que la estimulación arterial de calcio con el muestreo de insulina de la vena hepática y el muestreo de insulina venosa portal transhepática, los cuales requieren hipoglucemia durante la recolección de muestras de sangre. (35)

El mecanismo de adopción de¹⁸F-FDOPA refleja el metabolismo de la L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), un gran precursor de aminoácidos neutros para neurotransmisores como la dopamina, la norepinefrina y la epinefrina. La captación de L-DOPA se observa en las células neuroendocrinas, incluidas las células β pancreáticas. Una vez dentro de las células, la L-DOPA se convierte en L-dopamina por la L-DOPA descarboxilasa y se transporta a las vesículas para su almacenamiento.¹⁸F-FDOPA se metaboliza de manera similar y queda atrapado en vesículas, lo que permite obtener imágenes. La absorción en los islotes de Langerhans en el páncreas alcanza su punto máximo 5 minutos después de la inyección y permanece bastante constante. Otros sitios de actividad en el abdomen incluyen el hígado, la vesícula biliar, los riñones y la vejiga. La captación también se puede observar en las placas de crecimiento pediátricas. (36)

El análisis histopatológico de muestras quirúrgicas requiere un patólogo experimentado para un diagnóstico preciso. Una lesión focal se describe como un grupo de células β anormales, denominado adenomatosis de células β . Las lesiones consisten en un área localizada de proliferación de células de los islotes endocrinos dentro de lóbulos pancreáticos normales. Las células de los islotes se expanden y a menudo distorsionan los lóbulos involucrados; Sin embargo, se observan conductos y células exocrinas (acinar) dentro de las lesiones. Las lesiones pueden tener bordes bien circunscritos o bordes irregulares con tentáculos de tejido que se extienden hacia el tejido normal. La presencia de tentáculos puede conducir a una resección incompleta. La histología del HI difuso se caracteriza por un aumento del tamaño de los núcleos de células de los islotes (nucleomegalia), que mide al menos 3 veces el tamaño de los núcleos de células endocrinas vecinas y 4 veces el de los núcleos de células acinares, típicamente visto en islotes en todo el páncreas sin un aumento general en el volumen de tejido endocrino. El agrandamiento nuclear localizado de las células de los islotes es una patología atípica con características de HI difusa localizada en una porción del páncreas. (35)

PROTOCOLO Y PREPARACIÓN

En 2005, se creó una guía de protocolo estandarizada por encuesta para optimizar la calidad de imagen y minimizar la radiación. (5)

Se requiere sedación o anestesia para las imágenes. Retirada del glucagón 24 h antes de que se haya recomendado una exploración. No se cree que el diazóxido y la octreotida interfieran con la captación y pueden continuarse si es necesario. La infusión de líquidos que contienen glucosa es necesaria para el mantenimiento continuo de los niveles seguros de glucosa durante la exploración. Para evitar la interrupción de la infusión de glucosa, se

requiere una vía intravenosa separada para la inyección del marcador y la inyección de agente de contraste yodado. (5)

Una vez que el paciente está sedado o anestesiado, las imágenes se realizan en una sola cama PET sobre el abdomen. El usuario autorizado inyecta el ^{18}F -FDOPA lentamente más de 1 min. La dosis es de 0,08–0,16 mCi/kg (3–6 Mbq/kg). Esto es seguido por el explorador del abdomen y una TC de abdomen de baja dosis que se utilizará para la corrección de la atenuación. La adquisición de PET se realiza en una posición de cama individual que cubre el abdomen y comienza 10 minutos después de la inyección para obtener imágenes dinámicas continuas con adquisiciones de 10 minutos durante 50 minutos. Cinco adquisiciones de 10 minutos están disponibles para su revisión y se pueden fusionar para crear un conjunto de datos sumado de 50 minutos. Al finalizar la adquisición de PET, se realiza una TC con contraste en la fase venosa portal mediante una inyección manual. (38) Una tomografía computarizada con contraste del abdomen realizada después de completar la adquisición de PET y fusionada con los datos de PET proporciona un mapa para la planificación quirúrgica. (5)

INTERPRETACIÓN DE IMÁGENES

La revisión de imágenes comienza con la proyección de intensidad máxima (MIP) corregida por atenuación de los 50 minutos completos de datos, seguida de la visualización de los MIP de 10 minutos adquiridos secuencialmente. El MIP sumado de 50 minutos se utiliza para la fusión de imágenes con imágenes sin contraste e imágenes con contraste mejorado. La lesión a menudo se detecta mejor en las imágenes MIP en comparación con las imágenes fusionadas y debe verse en más de una imagen MIP de 10 minutos. Las lesiones focales suelen aparecer como un foco de mayor actividad mayor que la captación observada en el páncreas normal. Las primeras imágenes tendrán la mayor captación cortical renal, lo que puede ocultar una lesión en la cola. Las imágenes realizadas a los 50 min o más tarde pueden tener excreción en el conducto biliar común, que puede confundirse con una lesión focal en la cabeza pancreática. (33)

La enfermedad difusa con mayor frecuencia tendrá una captación difusa homogénea. El sitio más común para una lesión focal es en la región de la cabeza / cuello; este sitio fue visto en el 55% de los casos por Adzick et al. La dificultad en la detección de una lesión focal puede deberse al tamaño, la forma y la ubicación. La lesión más pequeña reportada como detectada fue de 4 x 5 mm. Las lesiones pequeñas en la cabeza pancreática pueden ser difíciles de identificar debido al gran volumen de tejido y la actividad de fondo en el tejido normal. A menudo, la actividad en la cabeza pancreática es ligeramente mayor que en el resto del páncreas normal; Se cree que este hallazgo se debe al volumen de tejido. El aumento de la actividad en la cabeza pancreática, típicamente no focal, se puede observar en el contexto de una lesión focal en el cuerpo o la cola y puede malinterpretarse como 2 lesiones. (33)

SEGURIDAD

^{18}F -FDOPA tiene un perfil de seguridad favorable. No se han producido acontecimientos adversos durante la administración de ^{18}F -FDOPA sintetizado por el ciclotrón de la Universidad de Pensilvania en 415 exploraciones realizadas en el Hospital de Niños de Filadelfia y el Hospital de la Universidad de Pensilvania. Los órganos que reciben la radiación más alta dentro del campo de visión son la pared de la vejiga urinaria, el páncreas, el hígado y los riñones. La hidratación es esencial para minimizar la dosis de vejiga. (37)

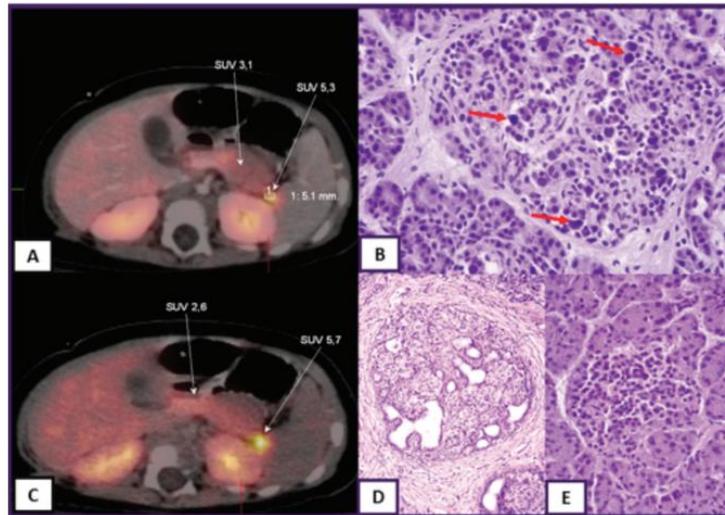


Figura 3. Imágenes de tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con 18F-fluoro-L-dihidroxifenilalanina (18F-DOPA) de hiperinsulinismo congénito focal (A y C), figura histológica de enfermedad difusa (B) y focal (D) y páncreas normal célula de los islotes (E). El valor de captación estandarizado (SUV) 5,3 y SUV 5,7 indican una captación focal de 18F-DOPA, las flechas rojas muestran grandes núcleos de células β en la enfermedad difusa.

MANEJO

Como el estado hipoglucémico en el hiperinsulinismo hace que el cerebro sea susceptible a lesiones debido a la falta de sustratos alternativos, el objetivo subyacente del manejo clínico es mantener los niveles de glucosa plasmática por encima de 3.5 mmol / L. El tratamiento se puede dividir en tratamiento agudo de la hipoglucemia y tratamiento médico o quirúrgico a largo plazo. (38)

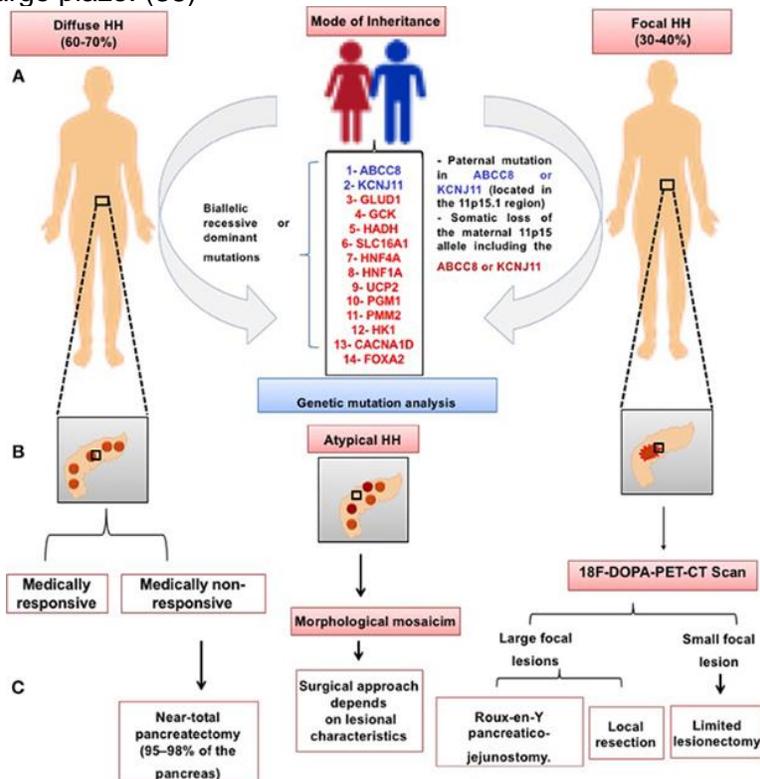


Figura 4 Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de Hiperinsulinismo Congénito.

Tratamiento agudo de la hipoglucemia

La hipoglucemia no responde a la alimentación oral o si el paciente no puede alimentarse por cualquier motivo, se debe administrar un bolo de dextrosa intravenosa de 2 ml/kg con una repetición adicional si es necesario. Es importante evitar los bolos repetidos, ya que esto podría desencadenar la secreción de insulina. Esto puede ir seguido de una infusión continua de glucosa intravenosa para mantener la normoglucemia. Con frecuencia se requiere una mayor concentración de glucosa para lograr la normoglucemia, por lo tanto, a menudo habrá una necesidad de acceso venoso central para administrar de manera segura infusiones concentradas de glucosa. El requerimiento de glucosa a veces puede llegar hasta 25 mg / kg / min para lograr la normoglucemia. (38)

El glucagón (0,5-1 mg) como inyección intramuscular o subcutánea sería útil cuando el acceso intravenoso es inadecuado y cuando persiste la hipoglucemia. Al inducir glucogenólisis, gluconeogénesis y lipólisis, el glucagón causa un aumento rápido y temporal de la glucosa plasmática a los pocos minutos de la administración. A dosis más altas, superiores a 1 mg, el glucagón puede causar un aumento paradójico de la secreción de insulina que resulta en hipoglucemia de rebote. El glucagón también es útil como infusión intravenosa o subcutánea continua a una velocidad de 5-10 mcg / kg / h para el tratamiento de la hipoglucemia durante la fase aguda. (38)

Tratamiento a largo plazo

El objetivo de la terapia farmacológica es destetar al paciente del soporte intravenoso, lograr un patrón de alimentación casi normal mientras se mantiene la normoglucemia y poder lograr una tolerancia al ayuno apropiada para la edad. (38)

Diazóxido

Fármaco de primera línea, actúa abriendo la K_{ATP} y, por lo tanto, requiere un canal funcional para que se una y actúe. En pacientes portadores de mutaciones que abolen la función de este canal, como K inactivador/recesivo $_{ATP}$ mutaciones, el diazóxido suele ser ineficaz. Las mutaciones del canal responden al diazóxido. Los pacientes con histopatología focal debido a mutaciones ABCC8 o KCNJ11 heredadas paternamente normalmente no responden al diazóxido. Se indica un análisis genético para ABCC8/KCNJ11 en pacientes con diazóxido que no responden. Para aquellos que no responden al diazóxido y portan mutaciones ABCC8 o KCNJ11 heredadas paternamente, se indica la exploración 18F-DOPA-PET / CT para especificar el tamaño y la ubicación de la lesión focal. Los efectos secundarios agudos son la retención de líquidos que puede provocar insuficiencia cardíaca. Debido a la propiedad de retención de líquidos del diazóxido, se recomienda el uso concomitante de diurético tiazídico como la clorotiazida, ya que también tiene una acción sinérgica sobre el K_{ATP} canal. El efecto a medio y largo plazo es la hipertricosis. La dosis inicial recomendada es de 5 mg/kg/día, puede aumentarse hasta una dosis máxima de 15-20 mg/kg/día. (39)

Octreotido

Análogo de la somatostatina de acción prolongada y se usa como tratamiento de segunda línea en el tratamiento médico a largo plazo. Actúa uniéndose a los receptores de somatostatina SSTR-2 y SSTR-5 que pueden disminuir la actividad promotora del gen de la insulina, inhibiendo así la secreción de insulina. En pacientes con mutaciones del canal que no responden al diazóxido, la octreotida se ha utilizado a largo plazo como una alternativa a la cirugía. En pacientes con respuesta parcial al diazóxido, octreotida se ha utilizado en combinación con diazóxido, glucagón o alimentación continua/frecuente a través de gastrostomía. Se administra inyección subcutánea de 6 a 8 horas. Se ha reportado

taquifilaxia en las primeras 48 h. Se ha demostrado que el uso prolongado de octreotida causa desensibilización del fármaco debido a la internalización de los receptores. La dosis inicial es de 5 µg/kg/día con una dosis máxima de 30-35 µg/kg/día. La octreotida debe usarse con precaución en los primeros años de vida, especialmente en bebés prematuros, debido al impacto adverso sobre la circulación esplácnica y el riesgo de enterocolitis necrosante. (40)

Análogos de la somatostatina de acción prolongada

Lanreotida y Sandostatina tienen una larga vida media que les permite administrarse mensualmente en lugar de múltiples inyecciones diarias. Se recomienda el monitoreo regular de la función hepática, el crecimiento, la función tiroidea y el abdomen por ultrasonido para detectar cálculos biliares. (41)

Nifedipina

Bloqueador de los canales de calcio. Su acción está en el canal de calcio dependiente de voltaje que tiene un papel en la secreción de insulina de las células β pancreáticas. (42)

Acarbosa

Es un inhibidor de las alfa glucosidasas intestinales. Retrasa la digestión y absorción de almidón y sacarosa del intestino. La acarbosa se ha utilizado en el tratamiento de la HH posprandial cuando falla la modificación de la dieta. Al ralentizar la absorción de glucosa, ayuda a reducir la aparición del pico glucémico que conduce a la secreción de insulina y la hipoglucemia de rebote. (42)

Inhibidores de Mtor

mTOR (diana de rapamicina en mamíferos) es una serina/treonina quinasa y tiene un papel en la regulación del crecimiento celular al aumentar la traducción del ARNm y la síntesis de proteínas. Sirolimus ha demostrado ser seguro y eficaz en pacientes con hiperinsulinismo difuso grave que no responde al diazóxido. El efecto secundario está relacionado con los efectos de la inmunosupresión como la estomatitis, aumento del riesgo de infección, sepsis y neumonitis. Es importante controlar los niveles plasmáticos de sirolimus para mantener un nivel terapéutico óptimo. (42)

Antagonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón: exendina

GLP-1 es un péptido intestinal secretado en respuesta a los nutrientes y su acción principal es el aumento de la secreción de insulina. También inhibe la producción hepática de glucosa, retrasa el vaciamiento gástrico y suprime el apetito. El mecanismo de acción está mediado por la generación de cAMP tras la activación por adenilato ciclasa. Exendin-(9-39) es un antagonista del receptor GLP-1 y se ha encontrado que es eficaz para disminuir los niveles de cAMP e inhibir la secreción de insulina en células β pancreáticas de ratón. (9)

MANEJO TERAPEUTICO QUIRURGICO

En aquellos casos que no responden o tienen una pobre respuesta al tratamiento conservador se debe considerar realizar una resección quirúrgica del tejido pancreático que nos ayude a asegurar un mejor control de los niveles de glucosa. El poder diferenciar entre lesiones focales y difusas es el factor más importante para plantear la estrategia quirúrgica y su extensión. Generalmente son de 2-10mm tamaño y aparecen en pequeñas regiones de islotes con hiperplasia nodular, se pueden curar completamente con una pancreatectomía parcial o enucleación de la lesión sin secuelas a largo plazo, en los casos que presentan largas lesiones focales en la cabeza del páncreas que no se puede realizar una resección local, se recomienda realizar una resección en Y de Roux con pancreático-

yeyuno-anastomosis (43). Obake reporta un caso con lesión focal en la cabeza del páncreas realizando una resección de la cabeza del páncreas con preservación del conducto pancreático evitando así la pancreático-yeyuno-anastomosis y las complicaciones secundarias a esta (44). En las lesiones focales proximales de la cabeza y cuello del páncreas se recomienda realizar un procedimiento abierto, una pancreato-yeyunostomía para permitir el drenaje distal del páncreas. En las lesiones de cuerpo y/o cola se recomienda realizar una pancreatectomía laparoscópica. Las lesiones superficiales se pueden enuclea vía laparoscópica. Se colocará un gancho por detrás del cuello del páncreas para facilitar la tracción del páncreas fuera de la posición normal del páncreas. Los vasos pancreáticos cortos se ligan usando un lápiz bipolar diatérmico y se dividen. La cabeza del páncreas se disecciona en dirección al duodeno, cuidadosamente evitando el conducto biliar común y se realiza pancreáticoyeyunostomía para poder drenar la porción distal del páncreas (5). Las lesiones focales del cuerpo y de la cola se puede realizar con ambas técnicas tanto abierta como laparoscópica. Al contar con la confirmación histológica completa. La disección se realiza hasta la resección completa de la lesión confirmado por un margen histológico. (42)

Las lesiones difusas requieren pancreatectomía subtotal (95-98%), en este tipo de procedimiento la cola, el cuerpo, el proceso uncinado y parte de la cabeza pancreática son resecados, dejando un borde de tejido pancreático rodeando el conducto biliar común alrededor del duodeno. En una resección del 98% solo pequeños islotes del tejido se dejan en la región de la arcada pancreático-duodenal rodeando al duodeno (45). El procedimiento en la pancreatectomía subtotal abierta, el acceso al abdomen se hace por medio de una incisión transversa supraumbilical. Se entra al saco menor por medio de omento gastrocólico, por medio de la maniobra de Kocher se retrae el duodeno para permitir una exposición completa del páncreas. La cola del páncreas se reseca para realizar estudio patológico transoperatorio y confirmar el diagnóstico de hiperinsulinismo. Se coloca una sutura para fijación a nivel de la cola del páncreas para evitar la tracción del páncreas y así su disección ya que el tejido pancreático es un órgano muy friable y presenta alto riesgo de ruptura. La cola del páncreas se disecciona con cuidado del hilio del bazo y los vasos cortos del páncreas son coagulados. La disección del páncreas se lleva a cabo en una dirección medial hacia la cabeza del páncreas. Los vasos pancreáticos derivados de los vasos esplénicos son coagulados y separados usando un lápiz diatérmico bipolar. Se realiza una disección cuidadosa de la arteria y vena esplénica que está cercana al páncreas, permitiendo así la preservación del bazo. Cuando la disección ha llegado hasta los vasos mesentéricos, se realiza movilización del proceso uncinado y se retraen los vasos mesentéricos superiores. Conforme nos acercamos a la cabeza del páncreas, se busca intencionadamente el curso del conducto biliar común, se coloca un separador alrededor del conducto biliar superior en la primera parte del duodeno. Con una pinza roma se realiza disección de área en C del duodeno en la primera porción hacia el separador del gancho, traccionándolo superior a la cabeza del páncreas. Este se vuelve la guía para la posición del conducto común, durante la disección de la cabeza del páncreas. Se moviliza la cabeza del páncreas y los vasos pancreático-duodenales superiores e inferiores se seccionan. Se liga el conducto pancreático con sutura no absorbible y se secciona. Un borde del tejido pancreático que rodea el conducto biliar común se preserva posterior a la pancreatectomía de la pared abdominal con sutura absorbible. (42,5).

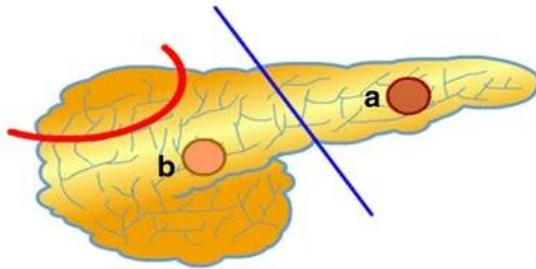


Figura 4. Una apariencia esquemática de los métodos de pancreatectomía para la cirugía de HH congénita. Mientras que para un caso focal solo la lesionectomía limitada (a y b) proporciona curación sin ninguna complicación posquirúrgica, en caso de enfermedad difusa, la escisión extensa (laparoscópica o abierta) de cierta parte del páncreas puede resultar en un continuo de la HH o desarrollar insuficiencia pancreática exocrina y endocrina.

Dentro de los cuidados postoperatorios, es elemental iniciar lo más pronto posible la alimentación enteral, si es posible desde el primer día de post operado y posteriormente progresar la dieta y así disminuir la dosis de infusión de glucosa. No es raro observar un periodo de gastroparesia, especialmente posterior a la escisión de la cabeza del páncreas o en pancreatectomía subtotal, la cual tendrá una duración de 2-3 días. El manejo de hipoglucemias posterior a la cirugía puede ser transitorias sobre todo en paciente con lesión focal (42). En algunos pacientes se tendrá que plantear un nuevo tiempo quirúrgico para resección de tejido pancreático cuando al contar con requerimientos adecuados vía alimentación enteral, continua con requerimientos de glucosa en infusión. Las complicaciones de este procedimiento se relacionan con insuficiencia pancreática exocrina y endocrina, lesión del árbol biliar y diabetes mellitus (5).

PRONOSTICO

En una revisión de 500 casos quirúrgicos del Hospital de Filadelfia para niños reportaron 246 casos de con patrón focal, 202 con patrón difuso, 37 casos atípicos y 15 insulinosomas. De los pacientes con patrón focal la mayoría requirió menos del 50% de resección pancreática, de estos el 55% involucraba la cabeza y el cuello del páncreas. Del total 44% requirió realizar una pancreatectomía en Y de Roux. Los pacientes con patrón focal el 97% se curaron posterior al procedimiento quirúrgico. Uno de los pacientes tuvo una 34 lesión del árbol biliar. A los pacientes que se les realiza una pancreatectomía focal es bajo el riesgo de presentar diabetes mellitus y disminución en la producción enzimática pancreática. De los pacientes con patrón difuso 31% tuvieron un adecuado control glucémico, 20% presentaron hiperglucemia y hasta 49% requirió tratamiento farmacológico para el control de las hipoglucemias (5).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hiperinsulinismo congénito es una enfermedad rara, se estima una incidencia aproximadamente de 1 en 40,000-50,000 recién nacidos vivos dentro de la población general. Es la principal causa de hipoglucemia no controlada debido a la secreción descontrolada de insulina por parte de las células β en recién nacidos y lactantes. Los síntomas incluyen irritabilidad, somnolencia, convulsiones, daño cerebral permanente, retraso mental y coma en casos prolongados y extremos de hipoglucemia. Esto conlleva un riesgo considerable de daño neurológico y retrasos en el desarrollo si se retrasa el diagnóstico y el tratamiento. Por lo tanto, el diagnóstico temprano y el manejo adecuado son imprescindibles para prevenir cualquier daño cerebral permanente. En el Instituto Nacional de Pediatría, un centro de tercer nivel es posible realizar el diagnóstico integral y por lo tanto establecer el tratamiento oportunamente y con ello requerir tratamientos menos costosos por el daño neurológico que implica, que tiene un impacto negativo en la calidad de vida. Anteriormente los métodos utilizados para distinguir entre estas lesiones incluían muestras de venas pancreáticas y pruebas de estimulación con calcio intraarterial. Estas pruebas eran muy invasivas, tenían baja sensibilidad y especificidad y eran precisos solo en el 80% de los casos. Avances recientes en PET 18 F-fluoro-L-dihidroxifenilalanina (18 F-DOPA) han cambiado radicalmente el abordaje quirúrgico ya que presenta una sensibilidad y especificidad de 89-92% y 98-100% respectivamente. Por lo que se hace necesario conocer en nuestro medio como son las utilidades diagnósticas del PET con 18 F-DOPA.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la utilidad del PET con 18 F-DOPA en el diagnóstico del Hiperinsulinismo Congénito?

4. JUSTIFICACIÓN

El hiperinsulinismo congénito es una enfermedad rara, es la causa más común de hipoglucemia persistente en recién nacidos y lactantes, que generalmente se presenta con hipoglucemia grave intratable. La importancia del diagnóstico y tratamiento precoz radica en el daño neurológico secundario a estados de hipoglucemia, que puede ser permanente. El tratamiento con fármacos únicos o combinados es la primera opción; sin embargo, la falta de respuesta médica es frecuente. Entonces, el tratamiento quirúrgico depende en gran medida del subtipo de lesión histológica del páncreas (forma difusa y la focal). Ambas formas son clínicamente indistinguibles, aunque diferentes desde el punto de vista anatomopatológico y molecular. El diagnóstico temprano y el tratamiento efectivo son fundamentales para prevenir el deterioro neurocognitivo, que aumenta drásticamente el costo de la atención y tiene el impacto más significativo en la vida de los pacientes y sus familias. Si bien los resultados del neurodesarrollo de las formas focales y difusas son similares, la forma focal se puede curar, mientras que las formas difusas tienen riesgos continuos de hipoglucemia. Esto sugiere que la hipoglucemia inicial antes del tratamiento puede ser el momento más importante para el daño cerebral. Además de ser muy costoso, la demora en el diagnóstico también reduce la calidad de vida de los pacientes. En México se encuentra información limitada que nos permita conocer el valor predictivo del PET 18 F-fluoro-L-dihidroxifenilalanina preoperatorio y así poder dar un tratamiento quirúrgico adecuado para mejorar la calidad de vida de los pacientes pediátricos.

5. HIPOTESIS

- El patrón observado en el PET 18 -F-DOPA correlaciona con los hallazgos histopatológicos en pacientes con Hiperinsulinismo Congénito.

- El diagnóstico de Hiperinsulinismo congénito con PET con 18 F DOPA es significativamente con las alteraciones genéticas relacionadas con la enfermedad.
- Los valores predictivos, tanto positivos como negativos para el diagnóstico de Hiperinsulinismo Congénito con PET con 18 F-DOPA son superiores al 80%.

6. OBJETIVOS

6.1 General

- Evaluar utilidad del PET con 18 F-DOPA en el diagnóstico del Hiperinsulinismo Congénito en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2010 al 2022.

6.2 Específicos

- Correlacionar los resultados del PET 18-F-DOPA con los hallazgos macroscópicos e histológicos en pacientes que no respondieron a la terapia médica y se sometieron a cirugía en pacientes con Hiperinsulinismo Congénito en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2010 al 2022.
- Identificar el análisis genético y su asociación con el diagnóstico de hiperinsulinismo congénito en los pacientes que se sometieron a PET con 18 F-DOPA.
- Describir el tipo de procedimiento quirúrgico que se realizó en los pacientes que se sometieron a PET con 18 F-DOPA.
- Identificar el valor predictivo del PET con 18 F-DOPA para el diagnóstico de hiperinsulinismo congénito.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Tipo de estudio: Observacional, retrospectivo, analítico y transversal.

7.2 Universo de estudio

7.2.1 Población Objetivo

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de Hiperinsulinismo Congénito.

7.2.2 Población Elegible

- Atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, durante el periodo del año 2010 al 2022.

7.3 Criterios de Selección

A. Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 18 años al momento del diagnóstico.
- Pacientes que se les realizó PET con 18 F-DOPA y/o prueba genética.
- Hospitalizados en el departamento de cirugía pediátrica.

B. Criterios de exclusión

- Pacientes que a pesar de presentar características mencionadas no se cuente con la información suficiente para determinar alguna o todas las variables que se pretende estudiar

8. TABLA DE VARIABLES.

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE		MEDICIÓN
EDAD	Tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha de ingreso hospitalario.	Cuantitativa	Continua	Meses
SEXO	Fenotipo del paciente.	Cualitativa	Nominal	1: Masculino 2: Femenino
TIPO DE HIPERINSULINISMO EN LA EXPLORACIÓN DEL PET CON 18 F-DOPA.	Estudio de imagen por medio el cual se realizó el diagnóstico de Hiperinsulinismo Congénito y Subgrupos histológicos.	Cualitativa	Nominal	1: Focal 2: Difusa
GENÉTICA	Las pruebas genéticas estudian sus células o tejidos para buscar cambios en genes, cromosomas o proteínas.	Cualitativa	Nominal	1: ABCC8 2: KCNJ11 3: Otros
TRATAMIENTO MEDICO	Administración de principios activos con efectos bioquímicos y fisiológicos sobre el organismo	Cualitativa	Nominal	1: Octreótide 2: Diazóxido 3: Otro
TIPO DE PANCREATECTOMIA	Intervención quirúrgica para la resección de tejido pancreático.	Cualitativa	Nominal	1: Pancreatectomía parcial abierta 2: Pancreatectomía parcial laparoscópica 3: Pancreatectomía subtotal 95% 4: Pancreatectomía subtotal 98%
HISTOPATOLOGIA DE TEJIDO PANCREATICO	Resultado histopatológico obtenido de una muestra.	Cualitativa	Nominal	1: Focal 2: Difusa

9. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

Durante el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2020 en el Instituto Nacional de Pediatría se reportan en el registro 14 casos de Hiperinsulinismo Congénito que fueron evaluados con PET con 18 F DOPA. Se incluirán todos los pacientes de la población elegible que cumplen los criterios de selección, por lo que no utilizaremos ninguno procedimiento de muestreo.

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis descriptivo de las variables del estudio, primero elaboradas en una base de datos en hoja de cálculo (Excel), la cual se exportará al programa estadístico SPSS versión 21, en donde se calculará la estadística descriptiva de acuerdo a las variables y se presentarán en gráficos y tablas. Se utilizará razones y proporciones para describir las variables cualitativas y para las variables cuantitativas utilizaremos medidas de resumen y dispersión de acuerdo a su distribución. Si tienen distribución normal utilizaremos media y

desviación estándar, en caso contrario utilizaremos mediana y valores mínimos y máximos. Para el análisis inferencia estimaremos sensibilidad, especificidad y valores predictivos negativo y positivo en relación a PET con 18 F DOPA y la confirmación diagnóstica de hiperinsulinismo congénito. Además, utilizaremos pruebas Chi- 2 para identificar la asociación entre nuestras variables cualitativas.

11. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el artículo Núm. 17 este estudio se considera sin riesgo ya que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio. Al ser un estudio sin riesgo no se requirió consentimiento informado. Se mantendrá la confidencialidad de los datos de los pacientes incluidos en el trabajo, evitando utilizar los datos sensibles y personales de los pacientes y sus familiares.

12. RESULTADOS

Características demográficas y clínicas

Tabla XX.

Características demográficas y clínicas de la población.

Variable	n (%)
Edad (meses)*	4 ± 4.89
Género	
Masculino	9 (64.3)
Femenino	5 (35.7)
Tipo de Hiperinsulinismo congénito en la exploración del PET con ¹⁸F-DOPA	
Ectópico	1 (7.2)
Difuso	10 (71.4)
Focal	2 (14.2)
Negativo	1 (7.2)
Tipo de Hiperinsulinismo Congénito en la cirugía	
Ectópico	1 (7.2)
Difuso	11 (78.6)
Focal	2 (14.2)
Histología	
Ectópico	1 (7.2)
Difuso	11 (78.6)
Focal	2 (14.2)

Tratamiento	
Diaxozido	12 (85.6)
Octreotide	1 (7.2)
Nifedipino	1 (7.2)
Cirugía**	
1	11 (78.4)
2	1 (7.2)
3	1 (7.2)
4	1 (7.2)

*Los valores presentados corresponden a media \pm DS .

**Pancreatectomía subtotal 95%, 2. Resección de cabeza pancreática + derivación enteropancreática en y de Roux, 3. Reseccion de lesión en cola, 4. Pancreatectomía 95% + resección tejido pancreático ectópico.

En lo referente al tratamiento, el diazoxido es considerado de primera elección en 12 de nuestros pacientes tuvo tratamiento de primera línea, solo 2 requirieron una terapia de segunda línea a base de octreotide y nifedipino.

Tabla XX.
Comparación del tipo de hiperinsulinismo de acuerdo al género.

Tipo de Hiperinsulinismo congénito en la exploración del PET con ¹⁸F-DOPA					
Género	Ectópico	Difuso	Focal	Negativo	<i>P</i> **
Masculino	1 (11.1)	7 (77.8)	0 (0)	1 (11.1)	0.215
Femenino	0 (0)	3 (60)	2 (40)	0 (0)	

Tipo de Hiperinsulinismo Congénito en la cirugía

Género	Ectópico	Difuso	Focal	-	<i>p</i>
Masculino	1 (11.1)	8 (88.9)	0 (0)	-	0.110
Femenino	0 (0)	3 (60)	2 (40)	-	

Tipo de Hiperinsulinismo Congénito en la histología

Género	Ectópico	Difuso	Focal	-	<i>p</i>
Masculino	1 (11.1)	8 (88.9)	0 (0)	-	0.110
Femenino	0 (0)	3 (60)	2 (40)	-	

* se describen n (%). ** Prueba exacta de Fisher.

Distribución por género

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 14 casos con Hiperinsulinismo Congénito, se encontró que el 64% fueron de sexo masculino con 9 casos y el 35% corresponde al femenino con 5 casos reportados (Gráfico 1). La edad no mostró diferencias significativas entre niños y niñas (Gráfico 2). No se encontraron diferencias entre las características clínicas e histológicas y el género Tabla XX.

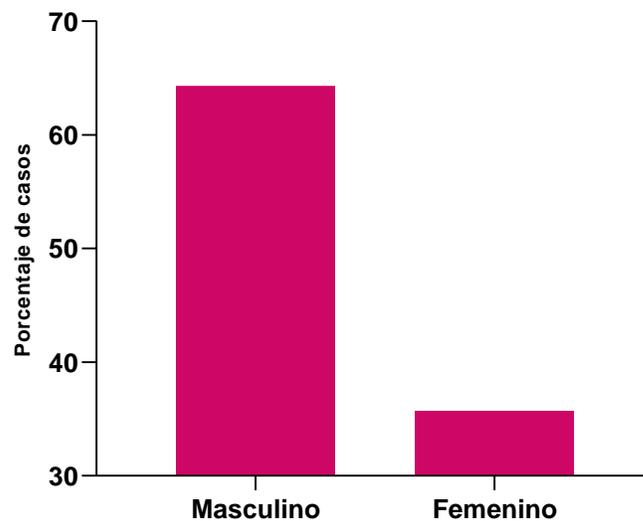


Gráfico 1. Distribución de casos respecto al sexo en pacientes con Hiperinsulinismo Congénito.

Comparación de las medias de edad

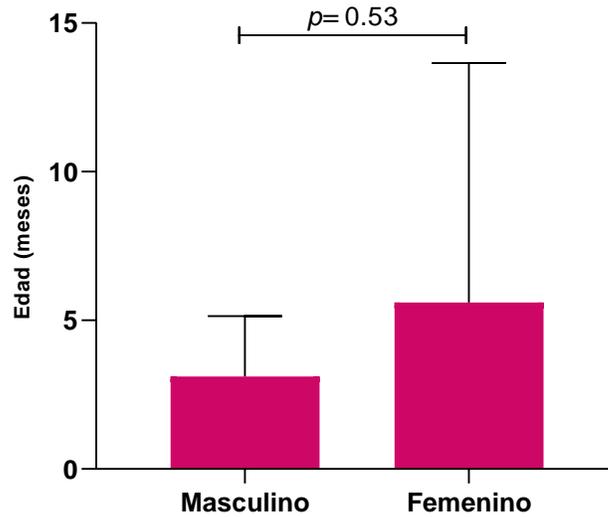


Gráfico 2. Se realizó la comparación de media de edad en los géneros masculino y femenino (prueba t-student).

Tipo de Hiperinsulinismo congénito en la exploración del PET con ¹⁸F-DOPA

De los 14 pacientes que se les realizó estudio de PET con ¹⁸F-DOPA, el diagnóstico reportado con mayor frecuencia fue la imagen compatible con patología difusa el 78% de los pacientes (Gráfico 3).

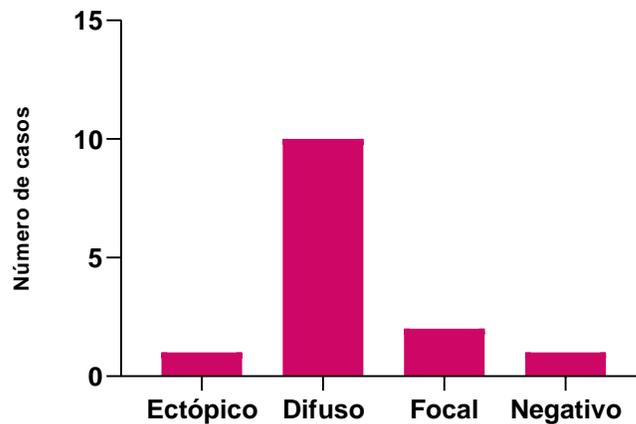


Gráfico 3. Tipo de Hiperinsulinismo congénito en la exploración del PET con ¹⁸F-DOPA

Se realizaron 14 procedimientos quirúrgicos, siendo la pancreatometomía subtotal por laparotomía abierta el procedimiento con mayor frecuencia, en 11 (78.4%) de los pacientes. Se encontró al tipo difuso como el de mayor frecuencia (Gráfico 4).

Tipo de Hiperinsulinismo Congénito en la cirugía

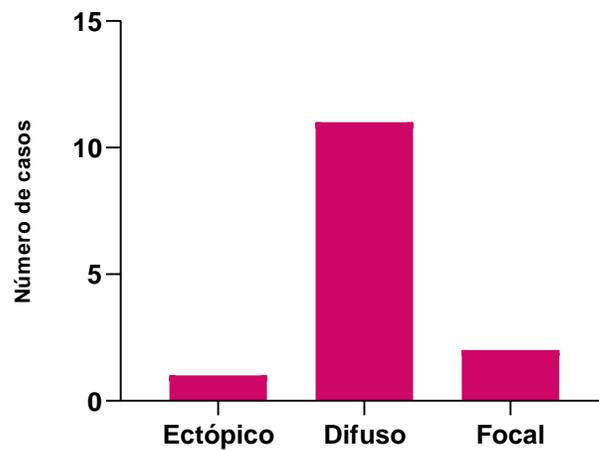
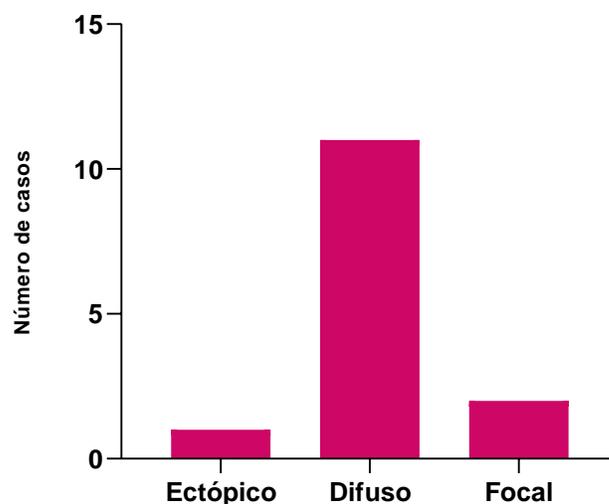


Gráfico 4. Tipo de Hiperinsulinismo congénito en la cirugía

Distribución de acuerdo a la histología



Se realizó una correlación entre el estudio histopatológico y el estudio de imagen para valorar la predicción previa al procedimiento quirúrgico, se observó que el

100% de los pacientes que se reportó por imagen un patrón difuso concordó con el diagnóstico histopatológico, este resultado no fue estadísticamente significativo por las características de la población en estudio (Tabla XX).

De los 14 pacientes se le realizó a 12 prueba genética, que se reportó la mutación ABCC8 en todos los casos.

No fue posible **construir** un modelo de regresión el tipo de hiperinsulinismo congénito por histopatología.

13. DISCUSIÓN

El hiperinsulinismo congénito es la principal causa de hipoglucemia persistente en la infancia y la niñez. La detección temprana y el manejo adecuado son cruciales para evitar complicaciones neurológicas. En pacientes que requieren cirugía, distinguir la enfermedad focal de la difusa puede cambiar fundamentalmente el manejo quirúrgico a pancreatectomía curativa focal y pancreatectomía paliativa casi total, respectivamente. Además, la localización preoperatoria de la enfermedad focal es vital para identificar la lesión focal durante la cirugía curativa.

Durante el periodo de estudio de 11 años en el Instituto Nacional de Pediatría se reportaron solo 14 pacientes con el diagnóstico de Hiperinsulinismo Congénito que se les realizó PET con ^{18}F -DOPA. En nuestra serie podemos observar dominancia de presentación en el sexo masculino, lo cual no corresponde con lo publicado a nivel mundial. En cuanto la edad al diagnóstico se realizó en promedio a los cuatro meses y medio, coincidiendo con lo reportado en la literatura con un tiempo de diagnóstico en los primeros tres meses de vida.

Nuestro estudio demostró que el diagnóstico a base de la exploración PET con ^{18}F -DOPA fue capaz de discriminar entre formas difusas y focales en el 100% de los casos. Nuestros resultados están de acuerdo con los reportados por Hardy et al en 2015. En su estudio, PET con ^{18}F -DOPA fue precisa en la discriminación entre enfermedad focal y difusa en 44 (88%) de 50 lactantes.

En lo referente al tratamiento, el diazóxido es considerado de primera elección y el único aprobado por la FDA, ya que su mecanismo de acción implica la apertura de los canales de K sensibles a ATP, 12 de nuestros pacientes tuvo tratamiento de primera línea, solo 2 requirieron una terapia de segunda línea a base de octreotide o nifedipino. Jinwen Ni. En un estudio que se realizó en un centro nacional de referencia, encontraron que solo el 12% de los pacientes eran tolerantes a los efectos secundarios del diazóxido y respondían, el 52% de los pacientes no respondían al diazóxido, sin embargo, es nuestro estudio no se revisó los efectos secundarios.

Es importante realizar un estudio genético ante la falta de respuesta al tratamiento ya que estos pacientes se asocian a mutaciones, principalmente de los canales de potasio. En los 12 pacientes **que** se encontró una mutación asociada el 100% reportó la mutación ABCC8. R. Martínez En el análisis genético reveló mutaciones en el 56% de los pacientes. Las mutaciones ABCC8 son la causa más frecuente de Hiperinsulinismo Congénito en España. El diagnóstico genético es más probable que se logre en pacientes con inicio dentro de la primera semana de vida y en aquellos que no responden al tratamiento con diazóxido.

A los pacientes con mala respuesta al tratamiento médico se solicitó estudio de imagen, el de elección fue PET con ^{18}F -DOPA observando que el 80% tenían subtipo difuso, identificado. Después de considerar el resultado de PET con ^{18}F -DOPA, los hallazgos histopatológicos fueron consistentes con los resultados de

estudio de imagen. Confirmado por el análisis histopatológico, el porcentaje de lesión focal de nuestro estudio es del 14% (2/14), difuso 78% (11/14) y ectópico 7% (1/14).

Se realizó una correlación entre el estudio histopatológico y el estudio de imagen para valorar la predicción previa al procedimiento quirúrgico, se observó que el 100% de los pacientes que se reportó por imagen un patrón difuso concordó con el diagnóstico histopatológico, este resultado no fue significativa estadísticamente por las características de la población en estudio.

En lo referente al manejo quirúrgico, Khalid Hussain en un artículo de revisión publicado en el 2000, reportó que, ante el fracaso farmacológico, el 65% se realizó pancreatectomía como la siguiente opción terapéutica. Este dato fue similar en nuestros casos que no respondieron al tratamiento farmacológico y se realizó pancreatectomía en el 76.5% de los pacientes.

La pancreatectomía subtotal para el tratamiento de hiperinsulinismo congénito se realizó por primera vez en CHOP en 1950. En 1999, informaron una experiencia de 35 años con pancreatectomía subtotal (< 95 %) y casi total (95 %–98 %) en 53 pacientes. Encontrando que el 21% de los pacientes tenían evidencia histológica de una lesión focal, lo que los llevó a considerar una estrategia de preservación del páncreas para los pacientes con hiperinsulinismo focal. Se realizaron 14 pancreatectomías, siendo la pancreatectomía subtotal por laparotomía abierta el procedimiento con mayor frecuencia, 78% de los pacientes.

Es importante resaltar que el tamaño de la muestra es una limitación en el presente estudio, por lo cual debería ser considerada la inclusión de un mayor número de pacientes en próximas investigaciones y así aumentar la robustez estadística e inferir posibles asociaciones para dar explicación al fenómeno analizado.

14. CONCLUSIONES

En conclusión, dada la alta sensibilidad y especificidad, PET con ¹⁸F-DOPA pueden considerarse los métodos de imagen de primera línea en el diagnóstico y localización del Hiperinsulinismo Congénito. Es relativamente no invasiva y los primeros resultados sugieren que es altamente precisa para diferenciar la enfermedad difusa de la focal. La localización preoperatoria precisa de la lesión focal puede ayudar a guiarnos a extirpar la lesión focal y proporcionar cura para el paciente de la hipoglucemia. De acuerdo a lo reportado en la literatura como algoritmo diagnóstico. Si hay disponible para pruebas genéticas rápidas, entonces PET con ¹⁸F-DOPA solo debe realizarse en aquellos pacientes con mutaciones ABCC8/KCNJ11 heredadas paternas (o donde no se encuentran mutaciones en estos dos genes). Sin embargo, en nuestra institución no contamos en todo momento con esta herramienta.

Finalmente, el diagnóstico temprano y el tratamiento efectivo son fundamentales para prevenir el deterioro neurocognitivo. En el INP se encuentra disponible el PET 18 F-fluoro-L-dihidroxifenilalanina preoperatorio, con lo cual es posible dar un tratamiento quirúrgico adecuado con un equipo multidisciplinario con experiencia en endocrinología, radiología, cirugía y patología, es esencial para una atención óptima de los pacientes con Hiperinsulinismo Congénito.

14. BIBLIOGRAFIA

1. Laidlaw GF. Nesidioblastoma, the islet tumor of the pancreas. *Am J Pathol.* 2020 Mar;14(2):125-134.
2. McQUARRIE I. Idiopathic spontaneously occurring hypoglycemia in infants; clinical significance of problem and treatment. *AMA Am J Dis Child.* 2021 Apr;87(4):399-428.
3. Güemes M, Rahman SA, Kapoor RR, Flanagan S, Houghton JAL, Misra S, Oliver N, Dattani MT, Shah P. Hyperinsulinemic hypoglycemia in children and adolescents: Recent advances in understanding of pathophysiology and management. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020 Dec;21(4):577-597.
4. Glaser B, Landau H, And AS, NESHER R. Persistent Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy: Long-Term Treatment With the Somatostatin Analogue Sandostatin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;31(1):71–80.
5. Adzick NS, De Leon DD, States LJ, et al. Surgical treatment of congenital hyperinsulinism: results from 500 pancreatectomies in neonates and children. *J Pediatr Surg.* 2019, 54:27–32
6. Sáez J, Pattillo J, Orellana P, et al. Hiperinsulinismo congénito del recién nacido: A propósito de un caso clínico. *Rev. chil. pediatr.* 2017; 88(3): 377-382.
7. Hussain, K, Blankenstein, O, De Lonlay, P, Christesen, HT. Hipoglucemia hiperinsulinémica: base bioquímica y la importancia de mantener la normoglucemia durante el tratamiento. *Arch Dis Child* 2007;92:568–70.
8. Yau, D, Laver, TW, Dastamani, A, Senniappan, S, Houghton, JAL, Shaikh, G, et al. Uso de las tasas de referencia para pruebas genéticas para determinar la incidencia de una enfermedad rara: la incidencia mínima de hiperinsulinismo congénito en el Reino Unido es de 1 en 28,389. *PLoS One* 2020;15 (2) 223-236.
9. Giri D, Hawton K, Senniappan S. Congenital hyperinsulinism: recent updates on molecular mechanisms, diagnosis and management. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021 Sep 21;35(3):279-296.
10. Ashcroft, FM, Harrison, DE, Ashcroft, SJ. La glucosa induce el cierre de canales únicos de potasio en células beta pancreáticas aisladas de rata. *Nature* 2020; 312:446–8.
11. Inagaki, N, Gono, T, Clement, JP, Namba, N, Inazawa, J, Gonzalez, G, et al. Reconstitución de IKATP: una subunidad rectificadora interna más el receptor de sulfonilurea. *Science* 2005; 270:1166–70.
12. Gould, GW, Thomas, HM, Jess, TJ, Bell, GI. Expresión de transportadores de glucosa humanos en ovocitos de *Xenopus*: caracterización cinética y especificidades de sustrato de las isoformas eritrocitaria, hepática y cerebral. *Biochemistry* 2011; 30:5139–45.
13. Juncal B, Oulego I, Martínez J, et al. Heterogeneidad clínica y genética del hiperinsulinismo congénito Elsevier. España. Julio 2018. 89(1):58-59.
14. Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, et al. Genetics of neonatal hyperinsulinism. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* Jerusalem, Israel 2000;82: 79–86 14.
15. Staines H, González A, Staines R, et al. Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente del neonato: Caso clínico y revisión de
16. Galcheva S, Al-Khawaga S, Hussain K. Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018 Aug;32(4):551-573.
17. Shimono D, Fujimoto S, Mukai E, Takehiro M, Nabe K, Radu RG, Shimodahira M, Kominato R, Aramaki Y, Nishi Y, et al. ATP mejora la exocitosis de los gránulos

- secretores de insulina en islotes pancreáticos bajo condición de Ca²⁺ - agotado. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;69:216–23.
18. Shimono D, Fujimoto S, Mukai E, Takehiro M, Nabe K, Radu RG, Shimodahira M, Kominato R, Aramaki Y, Nishi Y, et al. ATP mejora la exocitosis de los gránulos secretores de insulina en islotes pancreáticos bajo condición de Ca²⁺ - agotado. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;69:216–23.
 19. Molven A, Matre GE, Duran M, Wanders RJ, Rishaug U, Njolstad PR, Jellum E, Sovik O. Hipoglucemia hiperinsulinémica familiar causada por un defecto en la enzima SCHAD de la oxidación de ácidos grasos mitocondriales. *Diabetes.* 2004;53:221–7.
 20. Matschinsky FM. Regulación de la glucoquinasa de células beta pancreáticas: de lo básico a la terapéutica. *Diabetes.* 2002;51(Suppl 3):S394–404.
 21. Otonkoski T, Kaminen N, Ustinov J, Lapatto R, Meissner T, Mayatepek E, Kere J, Sipila I. La hipoglucemia hiperinsulinémica inducida por el ejercicio físico es un rasgo autosómico dominante caracterizado por la liberación anormal de insulina inducida por piruvato. *Diabetes.* 2003;52:199–204.
 22. J.M. Kalish, K.E. Boodhansingh, T.R. Bhatti, et al. Congenital hyperinsulinism in children with paternal 11p uniparental isodisomy and Beckwith-Wiedemann síndrome *J Med Genet*, 53 (2016), pp. 53-61
 23. N. Bogershausen, V. Gatinois, V. Riehmer, et al. Actualización de la mutación para los genes KMT2D y KDM6A del síndrome de Kabuki y delineación adicional del subtipo 2 del síndrome de Kabuki ligado al cromosoma X *Zumbido Mutat*, 37 (2016), pp. 847-864
 24. B.Han, M.Newbould, G.Batra, et al. La nucleomegalia mejorada de células de los islotes define el hiperinsulinismo congénito difuso en la infancia, pero no otras formas de la enfermedad *Am J Clin Pathol*, 145 (2016), pp. 757-768
 25. C.Sempoux, Y.Guiot, F.Jaubert, et al. Formas focales y difusas de hiperinsulinismo congénito: las claves del diagnóstico diferencial *Endocr Pathol*, 15 (2004), pp. 241-246
 26. C.Sempoux, C.Capito, C.Bellanné-Chantelot, et al. Mosaicismo morfológico de los islotes pancreáticos: una nueva forma anatomopatológica de hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia *J. Clin Endocrinol Metab*, 96 (2011), pp. 3785-3793
 27. Vora S, Chandran S, Rajadurai VS, Hussain K. Hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy: Current concepts in diagnosis and management. *Indian Pediatrics.* 2015;52:1051–1059.
 28. Meissner T, Wendel U, Burgard P, Schaetzle S, Mayatepek E. Seguimiento a largo plazo de 114 pacientes con hiperinsulinismo congénito. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(1):43–51.
 29. Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, Edginton M, Hussain K, Krywawych S, Datta V, Malingre HE, Berger R, van den Berg IE. El hiperinsulinismo en la deficiencia de L-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena corta revela la importancia de la beta-oxidación en la secreción de insulina. *J Clin Invest.* 2001;108:457–65.
 30. Lord K, De León. Hyperinsulinism in the Neonate. *Clin Perinatol*, 2018;45(1):61–74
 31. Yang J, Yuan L, Meeks JK, Zhang N, Li C, Hao R. 18F-DOPA positron emission tomography/computed tomography application in congenital hyperinsulinism. *J Pediatric Endocrinol Metab.* 2012;25:619–622.
 32. Yang J, Yuan L, Meeks JK, Zhang N, Li C, Hao R. 18F-DOPA positron emission tomography/computed tomography application in congenital hyperinsulinism. *J Pediatric Endocrinol Metab.* 2012;25:619–622.

33. States LJ, Becker SA, De León DD. Congenital hyperinsulinism: localization of a focal lesion with ¹⁸F-FDOPA positron emission tomography. *Pediatr Radiol*. 2022 Apr;52(4):693-701.
34. Ackermann AM, Palladino AA. Managing congenital hyperinsulinism: improving outcomes with a multidisciplinary approach. *Rep Endocr Disord*. 2015;5:103–117
35. Stanley CA, Thornton PS, Ganguly A, et al Preoperative evaluation of infants with focal or diffuse congenital hyperinsulinism by intravenous acute insulin response tests and selective pancreatic arterial calcium stimulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:288–296.
36. Garg PK, Lokitz SJ, Truong L, et al Pancreatic uptake and radiation dosimetry of 6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA from PET imaging studies in infants with congenital hyperinsulinism. *PLoS One*. 2017;12:e0186340.
37. Chondrogiannis S, Grassetto G, Marzola MC, et al ¹⁸F-DOPA PET/CT biodistribution consideration in 107 consecutive patients with neuroendocrine tumours. *Nucl Med Commun*. 2012;33:179–184
38. Demirbilek, H, Hussain, K. Congenital hyperinsulinism: diagnosis and treatment update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9:69–87
39. Maiorana, A, Barbetti, F, Boiani, A, Rufini, V, Pizzoferro, M, Francalanci, P, et al.. Focal congenital hyperinsulinism managed by medical treatment: a diagnostic algorithm based on molecular genetic screening. *Clin Endocrinol* 2014;81:679–88
40. Yorifuji, T, Kawakita, R, Hosokawa, Y, Fujimaru, R, Matsubara, K, Aizu, K, et al.. Efficacy and safety of long-term, continuous subcutaneous octreotide infusion for patients with different subtypes of KATP-channel hyperinsulinism. *Clin Endocrinol* 2013;78:891–7.
41. Dastamani, A, Guemes, M, Pitfield, C, Morgan, K, Rajab, M, Rottenburger, C, et al.. The use of a long-acting somatostatin analogue (lanreotide) in three children with focal forms of congenital hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Horm Res Paediatr* 2019;91:56–61.
42. Guemes, M, Shah, P, Silvera, S, Morgan, K, Gilbert, C, Hinchey, L, et al.. Assessment of nifedipine therapy in hyperinsulinemic hypoglycemia due to mutations in the ABCC8 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:822–30.
43. Laje P, Stanley CA, Palladino AA, Becker SA, Adzick NS. Pancreatic head resection and Roux-en-Y pancreaticojejunostomy for the treatment of the focal form of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg*. 2012;47(1):130–135.
44. Obatake M, Mochizuki K, Taura Y, Inamura Y, Nakatomi A, Kinoshita F, et al. Pancreatic head resection preserving the main pancreatic duct for congenital hyperinsulinism of infancy. *Pediatr Surg Int*. 2012;28(9):935–937.
45. Lewis Spitz AGC. *Operative Pediatric Surgery*. Coran A, editor. London, UK; 2006. 733–7338

15. CRONOGRAMA ACTIVIDADES

Actividades	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Agos	Sept	Oct	Nov	Dic	Ene
Búsqueda bibliográfica												
Marco teórico Antecedentes												
Marco teórico Planteamiento del problema												
Marco teórico Justificación y objetivos												
Material y métodos Análisis estadístico												
Entrega de protocolo												
Procesamiento de la información												
Análisis de la información												
Presentación de la tesis												