

FACULTAD DE CIENCIAS
GRADO EN BIOLOGÍA
TRABAJO FIN DE GRADO
CURSO ACADÉMICO [2023-2024]

TÍTULO:

**HIPERINSULINISMO CONGÉNITO: UNA REVISIÓN DE LOS
TRATAMIENTOS MÁS RECIENTES Y POTENCIALES EN
DESARROLLO**

AUTOR:

RAFA SANCHIS CAMBRA

RESUMEN

El hiperinsulinismo congénito es una patología asociada en un gran número de casos a alteraciones de los canales K_{ATP} , en la que se libera de forma desmesurada insulina, provocando así una grave hipoglucemia que puede afectar al desarrollo de los niños que la padecen, e incluso puede ser mortal. El diazóxido, el fármaco usado por excelencia como tratamiento de dicha patología en muchos de los casos es ineficaz llegando a tener que recurrir a medidas drásticas como lo es la pancreatectomía, en la que se extirpa parte del páncreas y que puede llegar a causar patologías derivadas de dicha intervención quirúrgica como la incorrecta función exocrina del páncreas o incluso que posteriormente se derive a una diabetes. En este contexto, la necesaria búsqueda de nuevos tratamientos que medien la enfermedad es algo indispensable. En esta revisión bibliográfica se analizan algunos de los fármacos actuales, recientes y potencialmente aplicables a los pacientes que no responden a diazóxido y que suponen avance en la clínica de la enfermedad. Entre los fármacos analizados destacan la exendina (9-39), el CRN02481, el lanreótido, el sirolimus, la nifedipina, el octreótido, los anticuerpos TB-222-023 y TB-001-003, el HM15136 y el dasiglucagón, cada uno de naturaleza y mecanismos de acción distintos, y cuyos puntos a analizar incluyen la efectividad del tratamiento y la aparición de efectos adversos. También se ha realizado un análisis bibliométrico con tal de conocer el interés y los recursos invertidos en la investigación de las diferentes terapias. Además, se ha investigado acerca de las terapias no farmacológicas como la edición genética mediante el uso de CRISPR-Cas9, que supone una prometedora línea de investigación y que pese a estar lejos de poder ser aplicada a la clínica ha mostrado buenos resultados en ratones. Todas estas opciones abren un amplio abanico de tratamientos que puedan remediar la hipoglucemia que padecen los pacientes y suponen una potencial línea de investigación.

Palabras clave: *ABCC8*; *KCNJ11*; Hipoglucemia hiperinsulinémica; Terapia génica; Análogos de la somatostatina

ABSTRACT

Congenital hyperinsulinism is a pathology associated in a large number of cases with alterations of the K_{ATP} channels, in which insulin is released in an excessive manner, thus causing severe hypoglycemia that can affect the development of children who suffer from it, and can even be fatal. Diazoxide, the drug used par excellence as a treatment for this pathology, is ineffective in many cases, leading to the need to resort to drastic measures such as pancreatectomy, in which part of the pancreas is removed and which can cause pathologies derived from this surgical intervention, such as incorrect exocrine function of the pancreas or even subsequent diabetes. In this context, the necessary search for new treatments to mediate the disease is indispensable. In this bibliographic review we analyze some of the current and recent drugs that are potentially applicable to patients who do not respond to diazoxide and that represent an advance in the clinical management of the disease. The drugs analyzed include exendin (9-39), CRN02481, lanreotide, sirolimus, nifedipine, octreotide, antibodies TB-222-023 and TB-001-003, HM15136 and dasiglucagon, each with a different nature and mechanism of action, and whose points to be analyzed include the effectiveness of treatment and the appearance of adverse effects. A bibliometric analysis has also been carried out in order to ascertain the interest and resources invested in research on the different therapies. In addition, research has been carried out on non-pharmacological therapies such as gene editing through the use of CRISPR-Cas9, which is a promising line of research and which, although far from being applied to the clinic, has shown good results in mice. All these options open up a wide range of treatments that can remedy the hypoglycemia suffered by patients and represent a potential line of research.

Keywords: *ABCC8*; *KCNJ11*; Hyperinsulinemic hypoglycemia; Gene therapy; Somatostatin analogues.

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN	7
<i>1.1. Canal de potasio dependiente de ATP (K_{ATP})</i>	7
<i>1.2. Funciones del canal K_{ATP} en el páncreas</i>	9
<i>1.3. Hiperinsulinismo congénito</i>	11
2. ANTECEDENTES	14
3. OBJETIVOS	14
4. METODOLOGÍA	15
<i>4.1. Análisis bibliográfico</i>	15
Estrategias de búsqueda	15
Criterios de selección	16
Análisis de los datos	16
<i>4.2 Análisis bibliométrico</i>	17
<i>4.3. Cronograma</i>	18
5. RESULTADOS	19
<i>5.1. Resultados del análisis bibliográfico</i>	19
<i>5.2. Resultados del análisis bibliométrico</i>	27
6. DISCUSIÓN	29
<i>6.1. Discusión del análisis bibliográfico</i>	29
<i>6.2. Discusión del análisis bibliométrico</i>	31
7. CONCLUSIONES	33
8. CONCLUSIONS	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura proteica del K_{ATP} presente en células β pancreáticas.....	7
Figura 2. Representación gráfica de los diferentes dominios transmembrana de las subunidades SUR1 y Kir6.2. Estructura del canal con sus dominios de unión al ATP.....	8
Figura 3. Esquema ilustrativo del papel del K_{ATP} en la liberación de insulina.	10
Figura 4. Número de publicaciones por año relacionadas con terapias para el CHI d.....	28
Figura 5. Número de citas totales en publicaciones relacionadas con terapias para el CHI.....	28

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tabla resumen con la descripción de los pacientes, tratamientos y dosis aplicadas de cada fármaco y resultados de cada ensayo o caso clínico en humanos.....	20
Tabla 2. Tabla resumen con la descripción de los modelos, tratamientos y dosis aplicadas de cada fármaco y resultados de cada estudio realizado en animales.	24
Tabla 3. Tabla resumen de los efectos adversos y certezas de seguridad observados en los diferentes fármacos de los ensayos clínicos.	26

TABLA DE ABREVIACIONES

Cas	Proteína asociada a CRISPR.
CCDV	Canal de Ca^{2+} dependiente de voltaje.
CHI	Hiperinsulinismo congénito.
CRISPR	Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas.
GLP-1	Péptido similar al glucagón 1.
GLUT	Transportador de glucosa .
iPSC	Células troncales pluripotentes inducidas.
K_{ATP}	Canal de potasio ATP dependiente.
Kir6.2	Rectificador interno de canales de ion K^+ .
SSTR	Receptores de somatostatina.
SUR1	Receptor de sulfonilurea 1.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Canal de potasio dependiente de ATP (K_{ATP})

Los canales de potasio dependientes de ATP (K_{ATP}) se encuentran en las células de multitud de órganos, como las pancreáticas, del intestino, corazón o sistema nervioso, donde desempeñan una gran variedad de funciones en distintos procesos fisiológicos. Éstos son fundamentales en ciertos procesos celulares dado que conectan y regulan el metabolismo celular con la actividad eléctrica gracias a su capacidad de dejar paso o no a los iones K^+ , hecho que permite controlar el potencial de acción celular (Ashcroft, 2005).

Los canales K_{ATP} de células pancreáticas endocrinas constan de complejos octaméricos (**Figura 1**) que forman poros en la membrana compuestos por cuatro subunidades Kir6.2 (*Inward-Rectifier potassium ion channel*; rectificador interno de canales de ion K^+), cada una asociada a una subunidad reguladora SUR1 (*Sulfonylurea Receptor 1*; receptor de sulfonilurea 1), cuyas proteínas son expresadas a partir de los genes *KCNJ11* y *ABCC8*, respectivamente (Remedi y Nichols, 2016).

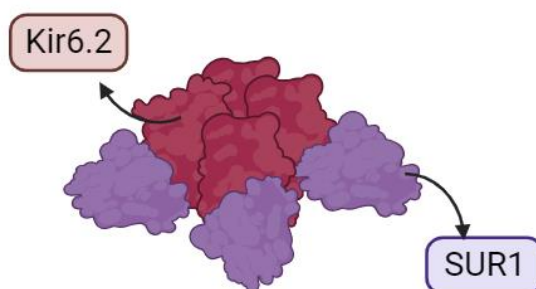


Figura 1. Estructura proteica del K_{ATP} presente en células β pancreáticas en la que se ilustran las subunidades y la disposición de los complejos formados. [Imagen creada con la plataforma BioRender].

Las subunidades Kir6.2 constan de dos hélices transmembrana M1 y M2 unidas por un bucle extracelular (**Figura 2A**), y también presentan un dominio de unión al ATP formado por un conjunto de residuos en los extremos C y N del citoplasma (I182, R50, R201, K185 y G334) cuya estructura terciaria formada permite la regulación de la interacción con el ATP controlando la afinidad por éste (Nichols, 2006; Remedi y Nichols, 2016). Además, el poro formado por estas subunidades presenta dos tipos de compuertas independientes que controlan la permeabilidad del canal. Una de estas, formada por el bucle extracelular que une M1 y M2, es de tipo rápido, independiente del ligando y

voltaje-dependiente, y permite seleccionar específicamente los iones K^+ , sin embargo, hay otra compuerta de tipo lento, dependiente de ligando cuyo estado vendrá regulado por la unión de ATP, ADP y PIP_2 . Respecto a este mecanismo, la unión del ATP a la subunidad ya sea en presencia o ausencia de Mg^{2+} , inhibe la actividad del canal mediante cambios conformacionales de la compuerta, mientras que la unión de PIP_2 facilita que dicha compuerta se encuentre abierta mediante su unión a cuatro sitios específicos situados en las colas citoplasmáticas de Kir6.2 (Gil-Rivera *et al.*, 2021; Nichols, 2006) (**Figura 2B**).

Por otro lado, las subunidades SUR1 constan de dos dominios formados por seis segmentos transmembrana (TMD1 y TMD2), cada uno de los cuales contiene, orientados hacia el citosol, dos dominios de unión de nucleótidos (NBD1 y NBD2). Estos dominios actúan en conjunto como un dímero de cabeza a cola y están implicados en la unión y la hidrólisis de los nucleótidos de adenina (NBF1 y NBF2) (Rorsman y Ashcroft, 2018). Además, existe un dominio TMD0 N-terminal formado por cinco hélices transmembrana que se encuentra estrechamente relacionado con la subunidad Kir6.2 de forma que la apertura del poro se produce por la unión de estos dominios NBF al ATP y ADP en presencia de Mg^{2+} (Nichols, 2006).

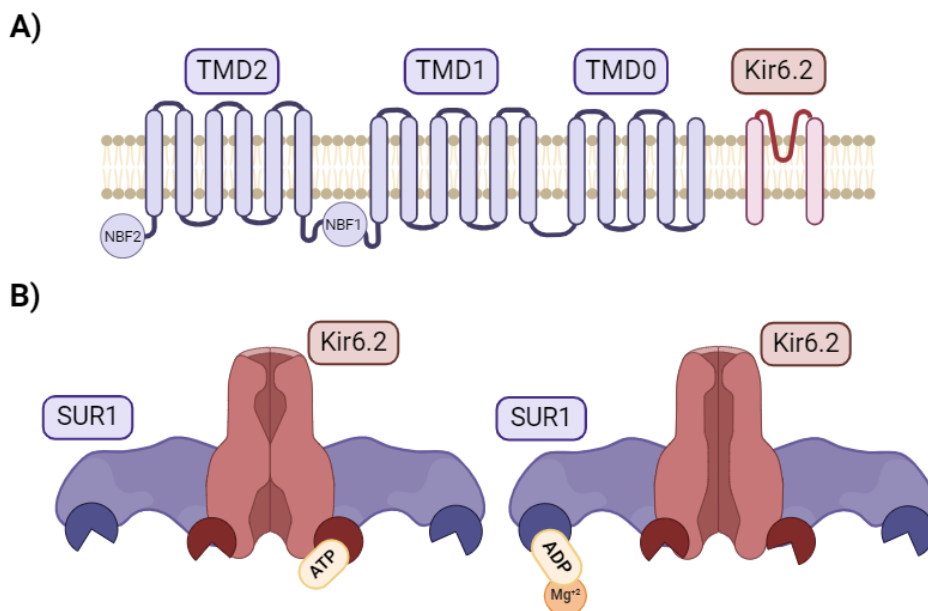


Figura 2. (A) Representación gráfica de los diferentes dominios transmembrana de las subunidades SUR1 y Kir6.2 del canal K_{ATP} . NBF1 y NBF2 forman un dímero donde se unirá el Mg-ADP. (B) Estructura del canal con sus dominios de unión al ATP en las subunidades Kir6.2 y de unión al Mg-ADP en las subunidades SUR1. [Imagen creada con la plataforma BioRender].

1.2. Funciones del canal K_{ATP} en el páncreas

El páncreas es un órgano ubicado cerca del duodeno con funciones mixtas, ya que se trata de una glándula con propiedades exocrinas y endocrinas, desempeñando funciones digestivas, metabólicas y de reserva de nutrientes (Raff *et al.*, 2013). La parte exocrina está formada por acinos y conductos donde las células liberan enzimas digestivas entre otras moléculas responsables de la digestión y absorción de los alimentos consumidos (Leung, 2010). Por otro lado, las funciones endocrinas vienen dadas por los islotes de Langerhans, que constan de pequeñas agrupaciones de hasta 5 tipos de células endocrinas encargadas de secretar hormonas peptídicas relacionadas con la homeostasis de la glucemia (Leung, 2010; Raff *et al.*, 2013). En estos islotes predominan tres tipos de células, las β pancreáticas encargadas de liberar insulina, las células α pancreáticas que secretan glucagón y en mucha menor proporción las δ pancreáticas que secretan somatostatina.

Las células β del páncreas principalmente liberan insulina ante un aumento de nutrientes en la sangre como la glucosa, aminoácidos y ácidos grasos tras la ingesta de alimentos (Leung, 2010). Sin embargo, hormonas intestinales como el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1, por sus siglas en inglés), el péptido inhibitor gástrico, la secretina o la CCK también pueden incrementar su producción (Leung, 2010). Los canales K_{ATP} presentes en las células β tienen un papel fundamental en el mecanismo de liberación de la insulina (**Figura 3**). Con niveles basales de glucosa en estas células, los canales K_{ATP} mantienen el potencial de membrana en reposo a través del flujo constante de iones K^+ hacia el exterior, hecho que mantiene los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje cerrados (Ashcroft, 2005; Gil-Rivera *et al.*, 2021). Sin embargo, ante un incremento de la entrada de glucosa extracelular en la célula mediante los transportadores de glucosa independientes de insulina GLUT2, y debido a su posterior oxidación metabólica, se produce un incremento del ATP citosólico provocando el cierre del canal K_{ATP} y la despolarización de la célula a causa del aumento de los iones K^+ en el interior (Remedi y Nichols, 2016). Dicha despolarización favorece la apertura de canales Ca^{2+} dependientes de voltaje aumentando la concentración de Ca^{2+} en el interior celular y desencadenando el mecanismo de exocitosis de los gránulos de insulina, liberándose ésta a la circulación (Rorsman y Ashcroft, 2018).

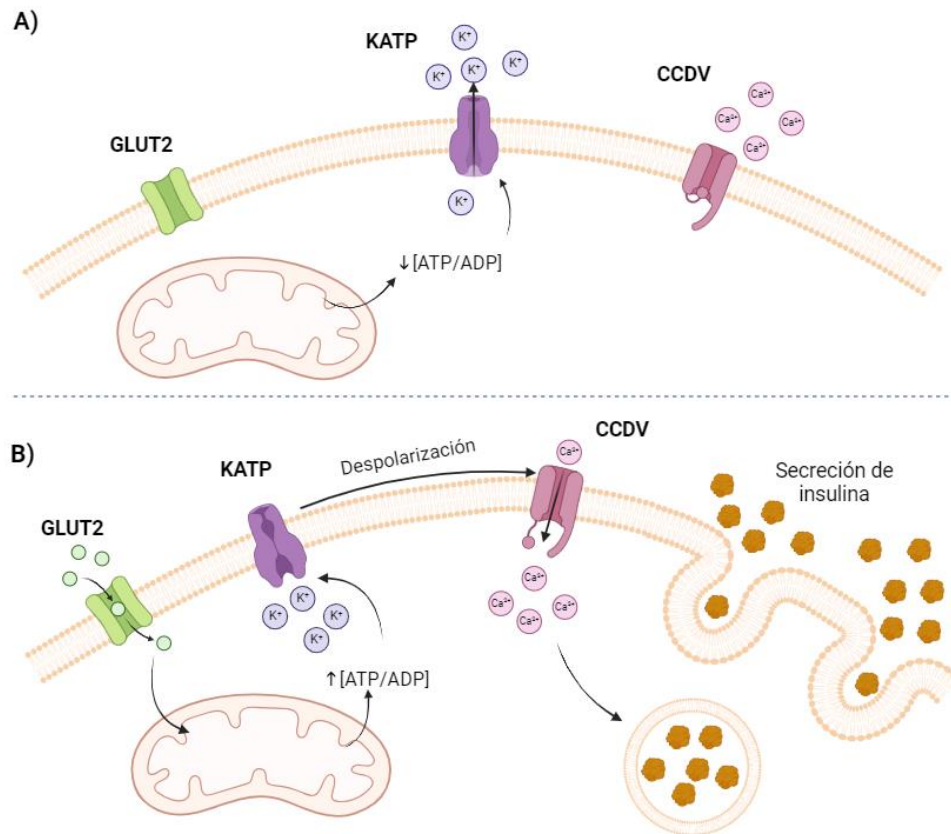


Figura 3. Esquema ilustrativo del papel del K_{ATP} en la liberación de insulina en respuesta a baja concentración de glucosa extracelular (A) y elevada concentración de glucosa extracelular (B). GLUT2: Transportador de glucosa 2; K_{ATP}: Canal de K⁺ ATP dependiente; CCDV: Canal de Ca²⁺ dependiente de voltaje [Imagen creada con la plataforma BioRender].

La insulina es una hormona polipeptídica que surge de la modificación estructural en la que la proinsulina, un estado previo e inactivo de la insulina, pierde un fragmento de péptido, el péptido C, dando lugar a la estructura final que permite la interacción con el receptor de la insulina (Raff *et al.*, 2013). Dicha unión de la insulina con su receptor desencadena, entre otros efectos fisiológicos, la unión a la membrana de vesículas citosólicas que poseen transportadores de glucosa GLUT4, facilitando así la entrada de glucosa al interior celular y por ende la disminución de la glucemia plasmática (Raff *et al.*, 2013).

1.3. Hiperinsulinismo congénito

El hiperinsulinismo congénito (CHI, de sus siglas en inglés) es un trastorno genético poco común en el que fallan los mecanismos de regulación de la liberación de la insulina provocando una producción desmesurada de ésta por parte del páncreas (Remedi y Nichols, 2016; Banerjee *et al.*, 2019). Esta liberación excesiva de insulina conlleva al desarrollo de una hipoglucemia grave, siendo ésta la forma más frecuente y persistente en neonatos, lactantes y niños (Sikimic *et al.*, 2020), aunque también viene acompañado de la supresión de la lipólisis y reducción de cetonas, que actúan como fuente de energía alternativa para mantener la función neuronal cerebral siendo un claro perjuicio para el desarrollo neurológico de los niños durante la infancia (Banerjee *et al.*, 2019).

El CHI presenta una incidencia aproximada de 1/50.000 nacimientos, aunque en zonas con alta tasa de consanguinidad como es el caso de Arabia Saudí asciende a 1/2.500 (Arnoux *et al.*, 2011). El diagnóstico en muchas ocasiones se hace complejo llegando a casos en los que se diagnostica la enfermedad muy tarde y que resulta en una mortalidad significativa (Fernández Lorenzo *et al.*, 2009). Actualmente se conocen 14 genes distintos causantes de hiperinsulinismo congénito (Gillis, 2019). Respecto a los genes *KCNJ11* y *ABCC8*, responsables de la expresión de Kir6.2 y SUR1, respectivamente, se conocen más de 200 mutaciones de pérdida de función responsables de dicha enfermedad, siendo el 40-45% de las variantes genéticas asociadas al gen *ABCC8* y aproximadamente el 5% de las variantes al gen *KCNJ11* (Gillis, 2019). Estas presentan un modo de herencia autosómica recesiva o, de forma menos común, autosómica dominante, siendo estas últimas formas de la enfermedad más leves o sensibles a los medicamentos (Gillis, 2019; Remedi y Nichols, 2016).

Existen tres tipos de hiperinsulinismo congénito descritos según las diferencias histológicas que presenten determinadas por el modo de herencia, el hiperinsulinismo focal (CHI-F), el hiperinsulinismo difuso (CHI-D) y el hiperinsulinismo atípico o en mosaico (CHI-A) (Mitrofanova *et al.*, 2021). El CHI-F, presente en el 30-40% de los casos, es causado por la herencia paterna de la mutación y la pérdida somática de la región 11p15.5 del cromosoma materno que conduce a que solo se expresen los genes heredados por parte paterna (De Franco *et al.*, 2020; Ismail *et al.*, 2011). En éste la lesión se limita a una región concreta del páncreas donde aparecen fusiones de islotes de Langerhans (Gillis, 2019). Por otro lado, el CHI-D aparece en el 60-70% de los casos, proviene de mutaciones dominantes o recesivas en los genes *ABCC8/KCNJ11* (Rosenfeld *et al.*, 2019), y se caracteriza por presentar por todo el páncreas células β afectadas con núcleos

y citoplasmas más grandes (Gillis, 2019). Por último, el CHI-A, se asocia a aquellos casos en los que se desconoce la base genética, hay una sensibilidad decreciente a las terapias y la histopatología del páncreas presenta ambos tipos de islotes formados por células β con citoplasma y en ocasiones núcleos agrandados, limitados a unos pocos lóbulos, junto con células β con núcleos pequeños y escaso citoplasma (Gillis, 2019; Mitrofanova *et al.*, 2021; Sempoux *et al.*, 2011).

Las principales mutaciones en el canal son responsables de defectos biosintéticos o de transporte, lo que conlleva a que no se expresen las proteínas que forman el canal o se expresen de forma reducida. Por otro lado, puede que se trate de mutaciones de pérdida de función ante la unión de Mg-ADP, lo que revela fallos en la hidrólisis de ATP, en la unión de ADP en los NBF, o defectos en la apertura del canal (Nichols, 2006). Esta pérdida de función del canal conlleva que permanezca cerrado y por lo tanto se mantenga el potencial de membrana que desencadena la entrada de Ca^{2+} necesario para la liberación continuada y excesiva de insulina, y por lo tanto hipoglucemia.

A pesar de que las alteraciones que causan el CHI están presentes en el canal, muchos de los fármacos existentes, según su naturaleza, presentan diferentes dianas y métodos de acción para remediar la enfermedad. El principal fármaco usado es el diazóxido, cuyo método de actuación es mediante su unión al canal provocando su apertura, permitiendo así el cese de la liberación de la insulina. Sin embargo, pese a ser el fármaco usado en primera línea de terapia, la presencia de mutaciones de pérdida de función en las que se impida que el canal llegue a la membrana suele hacer que el tratamiento con esta molécula se vuelva ineficaz en el 50% de los casos porque depende de la unión al canal (De Franco *et al.*, 2020; Giri *et al.*, 2022; Salomon Estebanez *et al.*, 2024). Es por eso por lo que existen algunos fármacos, de distinta naturaleza, como los análogos de la somatostatina, que actúan uniéndose a los receptores de la somatostatina 2 o 5 (SSTR2 o SSTR5), desencadenando una regulación negativa del gen de la insulina y por lo tanto de la expresión de ésta (Giri *et al.*, 2022). También existen opciones como los inhibidores de mTOR, que actúan anulando las funciones en las que está implicada esta proteína como la vía que media el crecimiento de las células β y la secreción alterada de insulina, y de esta forma, la inhibición de mTOR produce la disminución de ambas, mejorando la hipoglucemia eficazmente y en especial en casos con CHI difusa grave (Chen *et al.*, 2021; Giri *et al.*, 2022). Asimismo, también destacan los antagonistas del receptor del GLP-1, cuyo mecanismo de acción se centra la vía de secreción de insulina independiente del canal K_{ATP} y que actúan disminuyendo el AMP cíclico que en esta vía estimula la

exocitosis de los gránulos de insulina (De León *et al.*, 2008). Otra posible línea de tratamiento es el uso del glucagón, que se ha visto que puede frenar la hipoglucemia ya que actúa mediando la liberación de glucosa a la sangre, sin embargo, se ve limitado al uso a corto plazo y presenta diversos efectos secundarios, y es por eso por lo que se están estudiando análogos del glucagón que puedan reducir la hipoglucemia mediante el mismo mecanismo de actuación (Giri *et al.*, 2022; Thornton *et al.*, 2024). Por otro lado, existen fármacos bloqueadores de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, que actúan inhibiendo la entrada de Ca^{2+} en la célula de forma que se impide la secreción de insulina compensando así las alteraciones del canal K_{ATP} (Giri *et al.*, 2022; Güemes *et al.*, 2017).

De la misma manera, en cuanto a terapias no farmacológicas, las más común es la pancreatectomía, es decir, una intervención quirúrgica en la que se extirpa una región extensa del páncreas. La intervención quirúrgica supone una opción viable en pacientes con un tipo de CHI-F permitiendo así la cura de la enfermedad eliminando la región concreta afectada (Gillis, 2019). Sin embargo, los individuos con CHI-D requieren de una extirpación más extensa (80-95%) lo que supone un riesgo para los pacientes de presentar hipoglucemia seguida de diabetes mellitus, además de poder causar una insuficiencia en las funciones pancreáticas exocrinas requiriendo así de suplementos enzimáticos, por lo que solamente se opta a esta medida en casos de resistencia al diazóxido (Banerjee *et al.*, 2019; Gillis, 2019; Saint-Martin *et al.*, 2011).

Por otro lado, la terapia de edición genética, cada vez más común y prometedora, supone otra estrategia de tratamiento no farmacológica. El descubrimiento de la herramienta de edición genética precisa basada en repeticiones palindrómicas agrupadas e interespaciadas (CRISPR-Cas9) supone un avance tanto en la corrección de mutaciones como en la reducción de las limitaciones experimentales (Cheng *et al.*, 2023; Hsu *et al.*, 2014). A pesar de que esta estrategia todavía no es aplicable a la práctica clínica y que puede dar lugar a alteraciones genéticas, entre ellas el cáncer, existen evidencias en líneas celulares de que sea posible la corrección de mutaciones que permitan la resolución de enfermedades (Balboa y Otonkoski, 2015; Cheng *et al.*, 2023).

2. ANTECEDENTES

En los últimos años los principales tratamientos para el CHI incluyen terapia farmacológica con abridores de canales de K^+ para regular la liberación de insulina y ayudar a controlar la hipoglucemia. Las opciones farmacológicas más comunes para afrontar el CHI a largo plazo comprenden el tratamiento con diazóxido, sin embargo, solamente la mitad de los pacientes responden correctamente, por lo que se recurre, entre otros, al uso de análogos de la somatostatina, que, aunque da buenos resultados clínicos, también puede tener efectos adversos (De Franco *et al.*, 2020; Welters *et al.*, 2015). En caso de que no haya respuesta farmacológica se recurre a la terapia quirúrgica en la que se extirpa parte del páncreas de forma abundante en la enfermedad difusa o de forma más localizada en la enfermedad focal, siendo ésta una medida drástica que puede derivar en una diabetes mellitus posterior, que requiere de diagnóstico y localización de las zonas afectadas y de las que se desconocen con certeza los efectos a largo plazo (Remedi y Nichols, 2016; Gillis, 2019; Sikimic *et al.*, 2020). Todo esto redundando en la relevancia de entender la importancia de las alteraciones del canal K_{ATP} y sus mecanismos para comparar y entender los diferentes fármacos y medidas terapéuticas que remedien esta enfermedad.

3. OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo de fin de grado es revisar las diferentes estrategias terapéuticas más actuales para tratar el CHI derivado de mutaciones en el canal de potasio dependiente de ATP (K_{ATP}) de las células β -pancreáticas. De forma más detallada los diferentes objetivos son:

- Explorar e investigar los distintos fármacos y tratamientos más recientes frente a las alteraciones del canal K_{ATP} que provocan hiperinsulinismo congénito.
- Descubrir los avances más recientes acerca de la terapia génica y el uso de la herramienta de edición genética CRISPR-Cas9 como posible solución no farmacológica frente a las alteraciones del canal K_{ATP} .
- Conocer las tendencias y el interés invertido en los últimos años en la investigación de las terapias que remedien el CHI.

4. METODOLOGÍA

De acuerdo con Cué Brugueras *et al.* (2008), una revisión bibliográfica es una recopilación de la información obtenida acerca de un mismo tema para analizar, sintetizar y discutir los resultados. Asimismo, en este trabajo se ha realizado un análisis bibliográfico con el fin de indagar y recopilar información sobre las diferentes estrategias terapéuticas potenciales frente al CHI causa de mutaciones del canal K_{ATP} y poder analizarla. Además, se ha realizado un análisis bibliométrico con el fin de conocer el estado de la investigación acerca de los tratamientos del CHI.

4.1. Análisis bibliográfico

Como es común en revisiones bibliográficas, para poder hacer una exploración y análisis primero se debe definir correctamente el tema a investigar y establecer un plan de trabajo adecuado (Cué Brugueras *et al.*, 2008). Tras definir la temática a investigar se debe establecer una estrategia de búsqueda y unos criterios de selección con tal de obtener aquellos documentos adecuados al tema que posteriormente serán analizados y sintetizados (Cué Brugueras *et al.*, 2008).

Estrategias de búsqueda

De forma coherente con los objetivos del estudio, el análisis bibliográfico ha tenido una estrategia de búsqueda en la que se han explorado y revisado los diferentes estudios y ensayos clínicos en relación con el CHI causado por mutaciones en el canal K_{ATP} .

Asimismo, se observaron previamente revisiones sobre el tema a tratar con el fin de familiarizarse y tomar una base de conocimiento sobre la estructura del canal, su fisiología y genética, así como las mutaciones que pueden provocar patologías como el CHI. Esta búsqueda inicial permitió definir los términos que han sido usados posteriormente para la búsqueda de aquellas investigaciones que se han revisado para el desarrollo de este trabajo.

Para la búsqueda bibliográfica se han usado las bases de datos PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), que permite el libre acceso a multitud de bibliografía médica, y ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>), que permite el acceso a publicaciones de tipo médico y científico. Para la búsqueda se han aplicado términos relacionados con el tema, algunos de los cuales se les ha delimitado que se encuentren en título y resumen con tal de evitar publicaciones que se alejen del tema buscado. De esta forma, los principales términos usados para la búsqueda en este estudio son: “Congenital

Hyperinsulinism [Title/Abstract]”, “ABCC8 protein, human [Supplementary Concept]”, “KCNJ11 protein, human [Supplementary Concept]”, “Drug Therapy [Title/Abstract]”, “KATP channel [Title/Abstract]”, “CRISPR Cas9”. También se ha usado el operador booleano básico “AND”.

Criterios de selección

Con el propósito de conocer las terapias más actuales la búsqueda se limitó a los últimos diez años. Se excluyeron las revisiones, priorizando los artículos, y los ensayos y casos clínicos. Además, no se ha aplicado ningún filtro de lenguaje, aunque los artículos revisados estaban escritos en inglés. Principalmente se han observado aquellos estudios en humanos, pero dada su potencial importancia se han incluido también estudios con ratones.

Posteriormente se realizó una primera lectura de los resúmenes de numerosas publicaciones seleccionando aquellas que se ajustaban al tema. Tras esta primera selección se procedió a una lectura de los estudios completos focalizando el interés en los apartados de materiales y métodos, resultados y discusión con los que se ha desarrollado la tabla realizada en los resultados de esta revisión.

Por último, se han referenciado debidamente los artículos y publicaciones usados en estilo Harvard con ayuda de la herramienta de gestión de referencias bibliográficas Mendeley.

Análisis de los datos

Tras la recopilación y análisis de los datos se ha realizado una tabla comparativa con características de cada fármaco a estudiar con distintos parámetros a analizar como dosis aplicada, número y características de los pacientes y resultados de la eficacia de cada fármaco. Además, se ha realizado una tabla con los mismos parámetros para analizar los investigaciones con animales y otra tabla en la que se han descrito los efectos adversos observados.

4.2 Análisis bibliométrico

Con el objetivo de observar las tendencias de la investigación de posibles estrategias terapéuticas que remedien el CHI causado por alteraciones del canal K_{ATP} y el interés invertido en estos en los últimos años se ha realizado un análisis bibliométrico en el que se han recopilado datos acerca de las publicaciones en cada año en el periodo de tiempo desde el año 2003 hasta el 2023 (últimos veinte años), excluyendo el año 2024 debido a que todavía no ha finalizado y por lo tanto los datos no serían representativos.

Para ello se ha efectuado una búsqueda en las bases de datos de Scopus y Pubmed con los términos “Congenital Hyperinsulinism”, “KATP channel” y “Therapy” usando el operador booleano “AND”. Tras exportar los datos de cada base de datos, se han procesado con ayuda del software de hojas de cálculo Excel, de Microsoft Office, con el que se han podido eliminar las publicaciones duplicadas y se han podido realizar dos gráficos. En ellos se puede observar visualmente tanto el número de publicaciones como el número de citas cada año.

4.3. Cronograma

Fecha de inicio:	01/02/2024			FEBRERO				MARZO				ABRIL				MAYO			
TAREA	INICIO	FIN	Nº SEMANA	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Elección del tema y bibliografía																			
Lectura e investigación sobre el tema	1-2-24	8-2-24		■															
Definir objetivos	4-2-24	13-2-24		■	■														
Establecer la estrategia de búsqueda	8-2-24	15-2-24			■														
Selección de publicaciones	15-2-24	29-2-24				■	■												
Obtención y análisis de datos																			
Recopilación de resultados	16-2-24	20-3-24				■	■	■											
Realización de tabla de resultados	7-3-24	21-3-24							■	■									
Análisis bibliométrico	21-3-24	31-3-24								■	■								
Redacción del trabajo																			
Introducción	1-3-24	31-3-24						■	■	■	■								
Antecedentes	21-3-24	31-3-24									■								
Metodología	15-3-24	30-3-24								■	■	■	■	■					
Resultados	1-4-24	30-4-24										■	■	■	■				
Discusión y conclusiones	10-4-24	30-4-24												■	■				
Resumen (Abstract) y palabras clave	23-4-24	30-4-24													■				
Últimas rectificaciones																			
Corrección del trabajo	1-5-24	31-5-24																	■

5. RESULTADOS

5.1. Resultados del análisis bibliográfico

Tras la búsqueda bibliográfica en las bases de datos y la lectura completa de los diferentes estudios cuyos resultados se centraban en las respuestas a distintas terapias frente al hiperinsulinismo provocado por defectos en el canal K_{ATP} , se ha agrupado y analizado toda la información. Los estudios elegidos son recientes, abarcando el periodo de tiempo entre los años 2014 y 2023, e incluyen en su mayoría ensayos clínicos y en menor medida casos clínicos. Una gran parte de ellos han sido llevados a cabo en Filadelfia (EEUU), aunque también se incluyen regiones como China, Reino Unido, Emiratos Árabes, Japón, Alemania e Israel. En total se han escogido doce estudios en los que se observa el efecto de nueve fármacos diferentes que incluyen, la exendina (9-39) (Ng *et al.*, 2018; Stefanovski *et al.*, 2022), el agonista no peptídico del SST5 CRN02481 (Juliana *et al.*, 2023), los anticuerpos TB-222-023 y TB-001-003, que actúan frente al receptor de GLP-1 (Peterson *et al.*, 2023), el sirolimus (Chen *et al.*, 2021; Senniappan *et al.*, 2014), el lanreótido (Cuff *et al.*, 2022), la nifedipina (Güemes *et al.*, 2017), el octreótido (Hasan *et al.*, 2023; Hosokawa *et al.*, 2017), el dasiglucagón (Thornton *et al.*, 2024) y el análogo del glucagón HM15136 (Heo *et al.*, 2022) (**Tabla 1**). Atendiendo al fármaco se usaron diferentes dosis administradas durante el tiempo indicado y se fueron modificando con la finalidad de ver la respuesta de los pacientes. En la gran mayoría de ensayos clínicos los pacientes han sido niños, aunque en general se han abarcado rangos de edad diversos desde las 7 semanas de vida a los 47 años. Excepto el CRN02481, cuya vía de administración es de forma oral, el resto de los fármacos observados se administraron por perfusión.

Tabla 1. Tabla resumen con la descripción de los pacientes, tratamientos y dosis aplicadas de cada fármaco y resultados de cada ensayo o caso clínico en humanos. [M: mujeres; H: hombres].

Fármaco/ Naturaleza	Ubicación/ Paciente/s	Tratamientos	Resultados	Ensayo/ Caso
Exendina (9-39) Agonista del receptor de GLP-1.	Filadelfia (EEUU). Estudio clínico: 26 pacientes, tres grupos: adultos, niños y neonatos.	Los grupos de adultos y neonatos recibieron dosis progresivas de 0,02 mg/kg/h hasta los 0,1 mg/kg/h o vehículo (NaCl 0,9%) durante 6 h en total en 2 días. El grupo de niños recibió dosis de 0,06 a 0,1 o 0,2 y luego 0,06 mg/kg/h durante 6 h en total en 2 días.	Los adultos mostraron un aumento de glucemia en ayunas respecto al vehículo, pero en neonatos probablemente se requiera de dosis superiores a la aplicada dado que presentan un fenotipo más grave y por lo tanto una relación exposición/respuesta diferente a los otros grupos.	(Ng <i>et al.</i> , 2018)
Exendina (9-39) Agonista del receptor de GLP-1.	Filadelfia (EEUU). 16 niños (6M, 10H), 10-15 años.	Tras 12 h de ayunas se administró el vehículo (NaCl 0,9%) durante 1 h. Seguidamente, o bien el vehículo durante 6 h o exendina (9-39) durante 2 días. Las dosis cada 2 h de exendina (9-39) se dividieron en 3 grupos: 1) 0,06 mg/kg/h, reducción a 0,02 mg/kg/h y vuelta a la dosis inicial (n=6); 2) 0,06 mg/kg/h, aumento a 0,1 mg/kg/h y vuelta a la dosis inicial (n=7); 3) Dosis fija de 0,1 mg/kg/h durante 6h (n=3).	En ayunas hubo un aumento del 20% de la glucemia en el grupo 2 y un 76% de reducción de la probabilidad de hipoglucemia. La glucemia también aumentó con la ingesta de proteínas orales y con la ingesta de comidas mixtas. Sin embargo, los niveles de insulina se mantuvieron invariables solo en la ingesta de comidas mixtas. En el grupo 3 disminuyó un 57% los niveles de insulina y también se redujo en un 84% la probabilidad de hipoglucemia.	(Stefanovski <i>et al.</i> , 2022)

<p>CRN02481</p> <p>Agonista no peptídico del SST5.</p>	<p>Filadelfia (EEUU).</p> <p>3H, 2 con alteraciones de K_{ATP} resistentes a diazóxido.</p>	<p>Se aplicó el vehículo (tampón citrato 25 mM) o concentraciones crecientes del fármaco (10 nM, 100 nM o 1000 nM, en islotes sanos estimulados con glucosa alta sola o glucosa alta con tolbutamida.</p>	<p>Se pudo observar una disminución significativa en la secreción de insulina en los islotes estimulados con glucosa o tolbutamida, presentando un efecto máximo con la máxima dosis y previniendo así la hipoglicemia.</p>	<p>(Juliana <i>et al.</i>, 2023)</p>
<p>Sirolimus</p> <p>Inhibidor de la mTOR.</p>	<p>Shanghái (China).</p> <p>Paciente varón de 4,5 meses de edad resistente a diazóxido y nifedipina y con una pancreatocoma.</p>	<p>Dosis inicial de 0,5 mg/m²/día con aumentos graduales hasta 3,2 mg/m²/día. Tras 10 días se redujo la infusión intravenosa de glucosa y octreótido. El tratamiento cesó a los 15 meses de edad.</p>	<p>Tras cuatro semanas del inicio de la terapia se logró estabilizar la glucemia sin necesidad de una infusión de glucosa. Tras el cese de la terapia con sirolimus se mantuvo un control glucémico. Sin embargo, se requirió de dosis bajas de octreótido en respuesta a la falta de apetito. El paciente fue capaz de tolerar 6 h de ayuno.</p>	<p>(Chen <i>et al.</i>, 2021)</p>
<p>Sirolimus</p> <p>Inhibidor de la mTOR.</p>	<p>Londres (Reino Unido).</p> <p>4 pacientes (2H y 2M); 7-16 semanas de edad.</p>	<p>Dosis inicial de 0,5 mg/m²/día (en 1 o 2 dosis). Se incrementó gradualmente hasta alcanzar un nivel sérico de 5 a 15 ng/mL.</p>	<p>Todos los pacientes tuvieron una respuesta glucémica positiva al tratamiento, a excepción de uno de ellos que requirió la administración de octreótido.</p>	<p>(Senniappan <i>et al.</i>, 2014)</p>

<p>Lanreótido</p> <p>Análogo de la somatostatina.</p>	<p>Filadelfia (EEUU).</p> <p>54 pacientes (32H y 22M); 1,5-28,5 años; 21 sufrieron pancreatocoma; 32 pacientes tenían un tratamiento con octreótido.</p>	<p>Las dosis iniciales administradas fueron de 30 mg (n=11), 60 mg (n=40) o 90 mg (n=3) cada 28 días. La duración del estudio fue de 28,7-64,5 meses.</p>	<p>El tratamiento aumentó la duración del ayuno con niveles de glucosa normales y elevó la glucemia con la prueba de ayuno respecto a antes de iniciar el tratamiento. Nueve pacientes con la dosis más baja necesitaron un aumento de ésta a 60mg por falta de respuesta en el primer año. El 31% (n=17) de los pacientes tuvieron que suspender la terapia con lanreótido por múltiples motivos.</p>	<p>(Cuff <i>et al.</i>, 2022)</p>
<p>Nifedipina</p> <p>Bloqueador de los canales de Ca²⁺.</p>	<p>(Londres) Reino Unido.</p> <p>11 niños; 0,44 años de media.</p>	<p>Un sujeto tratado solo con nifedipina, el resto con una combinación de nifedipina y octreótido, glucagón, diazóxido o almidón de maíz. La dosis inicial de nifedipina fue de 0,25 mg/kg/día dividido en 3 dosis diarias. Se aumentó la dosis en 0,5 mg/kg/día cada 24 h hasta un máximo de 2,5 mg/kg/día si no había respuesta.</p>	<p>Ninguno de los sujetos del estudio presentó respuestas glucémicas positivas.</p>	<p>(Güemes <i>et al.</i>, 2017)</p>

<p>Octreótido</p> <p>Análogo de la somatostatina.</p>	<p>Emiratos Árabes.</p> <p>Niña de 3 meses con resistencia a diazóxido y nifedipina.</p>	<p>Dosis inicial por vía intravenosa de 0.6 µg/kg/h. Tras dos semanas se aplicó una dosis con inyección subcutánea de 35 µg en 6 h. Posteriormente se cambió a una inyección intramuscular de octreótido LAR en la que se libera de forma continua y lenta.</p>	<p>La paciente mantuvo una tasa de crecimiento adecuada para su edad y unos niveles de transaminasas hepáticas y factor de crecimiento similar a la insulina-1 normales. Manteniendo la inyección mensual se eliminó la hipoglucemia.</p>	<p>(Hasan <i>et al.</i>, 2023)</p>
<p>Octreótido</p> <p>Análogo de la somatostatina.</p>	<p>Osaka (Japón).</p> <p>24 pacientes; 5 en estudio clínico (2H y 3M) y 19 en estudio observacional (8H y 11M).</p>	<p>Estudio clínico: dosis inicial de 5 µg/kg/día. Aumento a 25 µg/kg/día cuando la glucosa en ayunas fue <110 mg/dL. Estudio observacional: tres tipos de tratamiento, inyecciones diarias múltiples, una infusión subcutánea continua e inyección diaria inicial con posterior tratamiento con infusión subcutánea continua.</p>	<p>Los pacientes de ambos estudios presentaron respuestas positivas al tratamiento con octreótido con una eficiencia del 60% permitiendo eliminar los tratamientos anteriores con infusiones de glucosa.</p>	<p>(Hosokawa <i>et al.</i>, 2017)</p>

Dasiglucagón Análogo del glucagón.	Filadelfia, Texas, Colorado, California (EEUU); Manchester, Londres, Glasgow, Liverpool (Reino Unido); Magdeburgo, Düsseldorf (Alemania); Jerusalén (Israel) 32 pacientes; 4,3 años media; 50% mujeres.	Primera parte en la que se aplica SoC (estándar de cuidado) o dosis creciente de SoC + dasiglucagón de 10 hasta el máximo de 70 µg/h cada 2h durante 4 semanas, a no ser que se estabilizase la glucemia en dosis anteriores. Posteriormente, se aplicó a ambos grupos por igual dosis de 10-70 µg/h de SoC + dasiglucagón por 4 semanas más.	El tratamiento con dasiglucagón permitió una reducción del 43% en la hipoglucemia solo a partir de las 2 primeras semanas.	(Thornton <i>et al.</i> , 2024)
--	--	---	--	---------------------------------

Solamente tres de los estudios se han hecho con animales, en concreto se emplearon ratones con deficiencias en SUR1 (**Tabla 2**) (Juliana *et al.*, 2023; Peterson *et al.*, 2023), y ratas con hipoglucemia inducida con insulina (Heo *et al.*, 2022).

Tabla 2. Tabla resumen con la descripción de los modelos, tratamientos y dosis aplicadas de cada fármaco y resultados de cada estudio realizado en animales.

Fármaco	Modelos	Tratamientos	Resultados	Ensayo
TB-222-023 y TB-001-003 Anticuerpos antagonistas del receptor del GLP-1.	Ratones WT y SUR1 ^{-/-} .	Cuatro dosis a cada grupo (n=7) de: 1) 100 mM HEPES, 100 mM NaCl, 50 mM NaOAC (Vehículos). 2) TB-001-003 (30 mg/kg). 3) TB-222-023 (30 mg/kg) con inyecciones intraperitoneales por 2 semanas.	Los dos anticuerpos permitieron estabilizar la glucemia en ayunas y prevenir la hipoglucemia en ratones SUR1 ^{-/-} . A pesar de que el tratamiento con los anticuerpos no disminuye los niveles plasmáticos de insulina, sí que se ha visto una reducción de la relación insulina/glucosa tras la cuarta dosis.	(Peterson <i>et al.</i> , 2023)

CRN02481 Agonista no peptídico del receptor SST5.	Ratones WT y SUR1 ^{-/-} .	Se administró una dosis oral de 30 mg/Kg o un volumen equivalente de vehículo (tampón citrato 25 mM).	CRN02481 inhibió la producción de insulina con y sin alimento, además de aumentar la glucosa plasmática en ratones WT y SUR1 ^{-/-} .	(Juliana <i>et al.</i> , 2023)
HM15136 Análogo del glucagón.	Ratas con hipoglucemia inducida de forma aguda y crónica con insulina.	Hipoglucemia aguda: Dosis únicas de 276, 551 o 1102 µg/kg. Hipoglucemia crónica: Dosis crecientes cada 3 días de 156, 234, 312 y 416 µg/kg.	En ambas condiciones, la aplicación del fármaco aumentó los niveles de glucosa en sangre. Se vio que la vida media de HM15136 es 50 veces superior al dasiglucagón.	(Heo <i>et al.</i> , 2022)

De los nueve fármacos analizados, solamente uno, la nifedipina, no dio resultados positivos en la glucemia, sin embargo, el resto de los fármacos mostraron en rasgos generales aumentos en los niveles de glucosa en sangre mejorando la hipoglucemia, así como niveles de insulina disminuidos y mejora de la glucemia en ayunas, confiriendo una alternativa a la que poder recurrir ante la falta de resultados de los tratamientos usados de forma convencional como el diazóxido o la pancreatectomía.

Pese a que, en general, los fármacos analizados han dado resultados positivos, para poder obtener dichos resultados, en algunos de ellos se requirió de modificar las dosis hasta encontrar las adecuadas como fue el caso de los tratamientos con exendina (9-39) a neonatos (Ng *et al.*, 2018) o los tratamientos con lanreótido a la mayoría del grupo experimental con la menor dosis, además de que en este último el 31% de los pacientes tuvieron que suspender la terapia por múltiples motivos como la falta de respuesta, la preferencia de los padres, resolución del CHI o transición a diabetes después de una pancreatectomía o la aparición de efectos adversos entre otros, y que las dosis más bajas no dieron suficiente efecto (Cuff *et al.*, 2022). En otro caso, como el tratamiento con sirolimus hubo que aplicar octreótido para compensar la falta de apetito (Chen *et al.*, 2021; Senniappan *et al.*, 2014).

Un punto que destacar es que el tratamiento con exendina (9-39) aunque es seguro y muestra buenos resultados, es mucho menos eficaz. La exendina (9-39), además, presenta una menor vida media que los anticuerpos antagonistas al receptor del GLP-1 (TB-222-

023 y TB-001-003), dado que éstos presentan un mayor antagonismo frente al receptor y una mayor duración sérica, destacando entre estos dos el TB-222-023, y siendo ésta una opción más viable como tratamiento, pero más cara económicamente y enfocada en la medicina personalizada (Peterson *et al.*, 2023).

Respecto a la seguridad de los tratamientos (**Tabla 3**), se ha visto que muchos de ellos han presentado efectos secundarios, de los cuales destacan los efectos del sirolimus, en el que se observó un aumento de las aminotransferasas, que se resolvió de forma espontánea, y también un leve aumento de los triglicéridos (Senniappan *et al.*, 2014). También se vio con el lanreótido, aunque de forma poco frecuente, la aparición de nódulos subcutáneos y cálculos biliares (Cuff *et al.*, 2022). Por otro lado, se vio en uno de los dos estudios sobre el octreótido que éste provocaba litiasis biliar, lodos biliares y algunos síntomas gastrointestinales leves y moderados (Hosokawa *et al.*, 2017).

Tabla 3. Tabla resumen de los efectos adversos y certezas de seguridad observados en los diferentes fármacos de los ensayos clínicos.

Fármaco	Seguridad	Ensayo
Exendina (9-39)	No hubo efectos adversos asociados a la exendina (9-39) sugiriendo un perfil de seguridad favorable en las dosis seguras.	(Ng <i>et al.</i> , 2018)
Exendina (9-39)	No hubo presencia de efectos adversos graves. Solamente un paciente presentó vómitos, pero no requirió intervenciones.	(Stefanovski <i>et al.</i> , 2022)
Sirolimus	De los cuatro pacientes observados, dos presentaron un leve aumento de los triglicéridos y uno de ellos tuvo un aumento de aminotransferasas que se resolvió de forma espontánea.	(Senniappan <i>et al.</i> , 2014)
Sirolimus	El paciente presentó un ligero aumento de los triglicéridos.	(Chen <i>et al.</i> , 2021)
Lanreótido	Aparecieron en el 26% (n=14) de los pacientes nódulos subcutáneos y cálculos biliares en el 11% (n=6).	(Cuff <i>et al.</i> , 2022)
Nifedipina	Entre otros efectos de los bloqueadores de canales de Ca ²⁺ destacan el enrojecimiento, mareos, dolores de cabeza, náuseas y estreñimiento.	(Güemes <i>et al.</i> , 2017)

Octreótido	Aparecieron efectos como litiasis biliar, lodos biliares en el 26,3% (n=5) de los pacientes, y síntomas gastrointestinales leves y moderados como vómitos, diarreas y heces blanquecinas y vaciamiento gástrico deficiente en el 31,6% (n=6).	(Hosokawa <i>et al.</i> , 2017)
-------------------	---	---------------------------------

Acerca de las terapias novedosas como lo son la edición genética mediante la herramienta CRISPR-Cas9, solamente se ha encontrado al respecto un artículo (Lithovius *et al.*, 2021), en el que se usa dicha técnica para generar modificaciones genéticas que corrijan las mutaciones del gen *ABCC8* presentes en células troncales pluripotentes inducidas (iPSC) de una línea celular de páncreas con hiperinsulinismo congénito. Estas células se diferenciaron y se implantaron debajo de la capsula renal de ratones. Finalmente se compararon los niveles de glucosa, y de secreción de insulina de las iPSC con y sin la mutación corregida. En este estudio se observó que la secreción de insulina fue menor en condiciones de baja glucosa en sangre en las células con la mutación corregida respecto a las células sin la mutación corregida, además de mostrar una mejor respuesta farmacológica a diazóxido y tolbutamida respecto a las iPSC mutantes. Todo esto permitió que los ratones portadores de las iPSCs con la mutación corregida presentaran unos niveles superiores de glucosa en sangre en ayunas.

5.2. Resultados del análisis bibliométrico

Con la finalidad de contemplar el interés, y la evolución en el tiempo, de la investigación y la búsqueda de terapias que consigan remediar el hiperinsulinismo congénito a causa de alteraciones del canal K_{ATP} , se ha evaluado el número de artículos publicados cada año relacionados con el tema durante los últimos veinte años y se han reunido los datos de forma gráfica (**Figura 4**). De esta búsqueda se han obtenido datos de 15 publicaciones en la base de datos de Scopus y 96 publicaciones en la base de datos de Pubmed (**Figura 5**), donde los años con más publicaciones fueron 2019 y 2023 en Scopus con 2 investigaciones publicadas, y 2011 en Pubmed con un total de 13 publicaciones.

En términos generales, durante los últimos años ha habido un leve aumento del número de artículos publicados, aunque el coeficiente de correlación (R^2) no se ajusta a una tendencia lineal.



Figura 4. Número de publicaciones por año relacionadas con terapias para el CHI durante los últimos veinte años en las bases de datos de Pubmed (verde) y Scopus (morado) y con sus respectivas líneas de tendencia (líneas discontinuas) y sus valores de R^2 y ecuaciones.

Independientemente del número de publicaciones, se pueden conocer cuáles han sido los años en los que se han publicado las investigaciones con una mayor relevancia acerca del tema observando en cuales de estos se han publicado aquellas con más citas (**Figura 5**). El año donde más citas hubo fue el 2008 con un total de 226 citas en diferentes artículos, seguido del año 2012 con 220 citas.

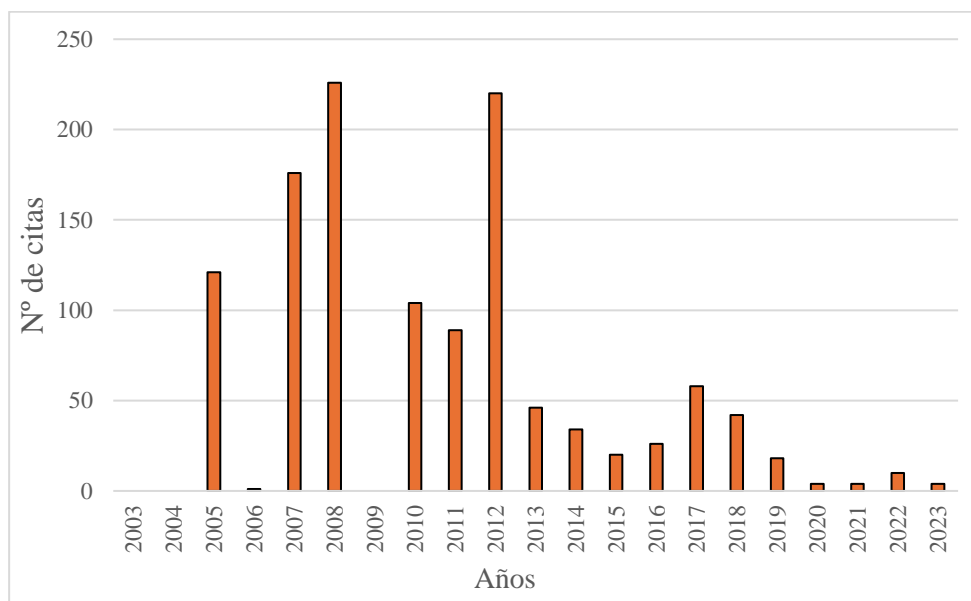


Figura 5. Número de citas totales en publicaciones relacionadas con terapias para el CHI durante los últimos veinte años en la bases de datos de Scopus.

6. DISCUSIÓN

6.1. *Discusión del análisis bibliográfico*

Dada la frecuencia de resistencia de los pacientes al tratamiento con diazóxido a causa de las mutaciones inactivadoras del canal K_{ATP} (Senniappan *et al.*, 2012), y que es el fármaco usado comúnmente en primera línea de tratamiento, la mayoría de los casos presentan la dificultad de poder aplicar un tratamiento para el CHI que sea eficaz. Es por eso por lo que en los últimos años se ha invertido mucho tiempo y dinero en alternativas farmacológicas que puedan ser usadas y que permitan una solución alternativa a la pancreatectomía, que supone ciertos riesgos para los pacientes.

Se ha visto que fármacos como la exendina (9-39) suponen una alternativa segura y eficaz, que en pacientes con una CHI poco agresiva, pueden suponer una primera línea de tratamiento. Sin embargo, en casos con una mayor gravedad puede que sea mejor aplicar fármacos más específicos y personalizados como lo es el anticuerpo TB-222-023, que al igual que la exendina (9-39) actúa como un análogo del receptor del GLP-1, y que se ha demostrado que presenta una mayor eficacia, pero que al ser un anticuerpo dirigido requiere de un mayor estudio individualizado previo y que aumentaría el tiempo y coste del tratamiento (Peterson *et al.*, 2023).

De una forma similar, el reciente análogo del glucagón, el dasiglucagón, supone una buena opción en casos con poca gravedad, pero en pacientes que presenten la enfermedad con mayor magnitud quizá sería una mejor elección fármacos como el HM15136. Este último también es un análogo del glucagón, pero se encuentra modificado mediante la conjugación con un fragmento de inmunoglobulina humana, lo cual permite una mejor solubilidad que el glucagón normal, y presenta una vida media superior al dasiglucagón, permitiendo así una administración de las dosis menos frecuente y de forma más eficiente (Heo *et al.*, 2022; Thornton *et al.*, 2024). Actualmente el HM15136 se encuentra en fase 2 de estudio en el que se pretende comprobar su eficacia, tolerabilidad, seguridad y cinética (De Leon, n.d.; University of California Health, 2021).

Otros fármacos como el octreótido o el lanreótido, ambos análogos de la somatostatina suponen una buena elección también, sin embargo, la presencia de ciertos efectos secundarios los convierte en una opción menos viable, por lo menos a largo plazo. Entre ambos medicamentos quizá sea una mejor opción el octreótido frente al lanreótido, dado que muchos de los pacientes bajo tratamiento con lanreótido tuvieron que suspender la terapia (Cuff *et al.*, 2022). Además, el octreótido requiere de dosis en un orden de

magnitud inferior respecto al lanreótido para poder ejercer su efecto (De Leon, n.d.; University of California Health, 2021).

Acerca del agonista no peptídico del SST5, CRN02481, se trata de una opción también eficaz, segura y más viable frente a los otros análogos de la somatostatina que, a diferencia de CRN02481, suelen presentar efectos secundarios. Además, éste presenta la gran ventaja de ser muy selectivo para el SST5 y de que se puede tomar de forma oral (Juliana *et al.*, 2023).

Respecto al sirolimus también sería una opción para tener en cuenta por su efectividad, pero requeriría de una observación a largo plazo de los pacientes por los posibles efectos secundarios continuados en el tiempo como lo son el aumento de los triglicéridos, ya que, aunque dichos efectos no suponen un riesgo inmediato ni un malestar para el paciente, podrían derivar en posibles complicaciones futuras. Además, se debería contemplar la posibilidad de necesitar infusiones de octreótido como solución a la falta de apetito.

Por último, la nifedipina no supone una elección adecuada para el tratamiento del CHI, ya que, dados los mecanismos de actuación de este fármaco, entre otros bloqueadores de canales de Ca^{2+} , no se consigue revertir el efecto de las mutaciones en el canal que causan el hiperinsulinismo, dando lugar a unas respuestas nulas a las que se le suman los efectos secundarios (Güemes *et al.*, 2017).

Cabe destacar que los ensayos clínicos analizados no otorgan datos comparables de la efectividad de los fármacos entre todos ellos, cosa que impide establecer un criterio plenamente objetivo, sin embargo, algunos factores tales como la seguridad o los niveles de dosis usados y la efectividad en la reducción de la hipoglucemia en respuesta a estas dosis, han supuesto una pauta sobre la que discutir la preferencia de estos. Además, existen diferencias fenotípicas entre ratones y humanos, que, pese a que se no se comprenden en su totalidad, exige que los efectos de los fármacos no puedan ser comparados de forma directa con los efectos en humanos (De Franco *et al.*, 2020)

En la actualidad, existen ciertos ensayos clínicos en desarrollo con posibles fármacos que confieran una potencial línea de tratamiento como el anticuerpo antagonista del receptor de insulina RZ358, cuyo estudio se encuentra en fase 3 y se centra en la que evaluación de la seguridad y eficacia de éste y en el que se encuentran involucrados hasta 16 países (Gopal Saha, 2024).

Pese a que todos los fármacos mencionados suponen una línea de terapia en la que se intentan remediar los efectos de la enfermedad ya existente en los pacientes, todo apunta a que las nuevas líneas de investigación respecto a la edición genética con el complejo

proteico CRISPR-Cas9 suponen la posibilidad de eliminar las mutaciones en los genes eliminando la enfermedad en estadios tempranos del desarrollo. Por el momento solo se ha conseguido en ratones la implantación de las células debajo de la cápsula renal con la mutación corregida y revertir los efectos del CHI para corregir los efectos de la enfermedad (Lithovius *et al.*, 2021), cosa que impulsa la posibilidad de la aplicación de esta herramienta durante los próximos años a humanos. Sin embargo, ésta requiere de un estudio genético previo en el que se caractericen las mutaciones, de una planificación y diseño de la corrección, y de mucha precisión y seguridad por los posibles efectos desconocidos que pueda suponer.

Además, en otros ámbitos como el de la investigación, dicha herramienta puede permitir la modificación de líneas celulares induciendo mutaciones concretas conocidas de los genes *ABCC8* y *KCNJ11*, permitiendo así, un mejor estudio *in vitro* del metabolismo patológico o incluso ensayar como afectan distintos fármacos a la liberación de la insulina (Guo *et al.*, 2017).

En general, la terapia génica supone un área que requiere de mucho estudio y que se acerca a la medicina personalizada, que, en los últimos años ha ido ganando relevancia.

6.2. Discusión del análisis bibliométrico

La búsqueda de nuevas terapias que remedien el hiperinsulinismo por la pérdida de función del canal K_{ATP} , aunque con una ligera tendencia a aumentar, se ha mantenido estable durante los últimos veinte años.

En cuanto a las dos bases de datos escogidas, predominan el número de publicaciones en Pubmed, hecho que es debido a que ésta se trata de una base de datos enfocada principalmente en la biomedicina y en los nuevos avances sobre ésta. Además, Pubmed posee una relevancia científica superior a Scopus, hecho que también esclarece los resultados obtenidos (Tober, 2011). También cabe destacar que una parte de los artículos pertenecientes a Scopus fueron descartados en el proceso de eliminado de duplicados reduciendo a aproximadamente la mitad dicha cantidad, hecho que hace resaltar mucho la diferencia entre las dos bases de datos.

Respecto al número de publicaciones destacan los años 2011 en Pubmed, y 2019 y 2023 en Scopus como los años con mayor número de publicaciones, lo que sugiere que alrededor de estos años hubo una mayor inversión de dinero y tiempo, además de una inclinación a la búsqueda de tratamientos de la enfermedad. Además, cabe recalcar que

en el análisis se han incluido revisiones, que no requiere de la misma cantidad de recursos económicos que las investigaciones con animales o ensayos clínicos.

Acercas del número de citas, se observan ciertos años con un número de citas superior al resto, cosa que podría intuir que en estos años se hicieron avances en el tema. Despunta el año 2008, cuyo alto número de citas es debido a un ensayo clínico en el que se investigaron diversas mutaciones dominantes del canal K_{ATP} y se observó su respuesta a los tratamientos respecto a las mutaciones recesivas (Pinney *et al.*, 2008).

En líneas generales, durante las recientes décadas el aumento del conocimiento sobre los genes y mecanismos implicados en el CHI han permitido el desarrollo de nuevas terapias (Demirbilek *et al.*, 2017). Todo esto nos indica que hay una tendencia en la búsqueda de enfoques novedosos que permitan tanto prevenir la hipoglucemia causada por el CHI como de poder disponer de terapias más adecuadas y con una menor cantidad de efectos secundarios (Sikimic *et al.*, 2020).

7. CONCLUSIONES

Ante la moderada incidencia del CHI, la poca eficacia del único fármaco aprobado para el tratamiento del CHI y los numerosos riesgos que supone una alternativa quirúrgica como lo es la pancreatectomía, surge la necesidad de encontrar soluciones que puedan ser aplicadas a los pacientes para paliar la hipoglucemia sufrida de forma eficaz sin tener que sufrir de forma permanente molestos efectos secundarios. En este contexto, se ha optado por una búsqueda intensiva durante los últimos años en la que se han podido investigar diferentes fármacos de distinta naturaleza y mecanismos de acción, abriendo así un amplio abanico de posibilidades que poder contrastar y poder aplicar en un futuro a los pacientes. Pese a que muchos de estos fármacos dan buenos resultados y los efectos secundarios se remontan a una minoría, los fármacos con los resultados más prometedores tienen puesto el foco en la medicina personalizada, que, aunque es más tediosa y costosa económicamente, supone una mejoría en la respuesta de los pacientes, ganando así más popularidad. En este ámbito destaca la relevancia y novedad de la edición genética con CRISPR-Cas9 como herramienta aplicable a la corrección de mutaciones de los genes *KCNJ11* y *ABCC8*, cuyo potencial clínico y aplicación futura requeriría de un previo estudio genético y la caracterización de dichas mutaciones en los pacientes. Ésta supone una potencial línea de investigación dada la poca cantidad de artículos publicados sobre el tema, por lo que, por ahora, el conocimiento es escaso y requiere de una mayor evidencia científica, quedando lejos de poder ser aplicada a humanos. En resumen, el CHI está tomando cierta relevancia en la investigación, y aunque muchas estrategias terapéuticas a aplicar aún no se encuentren aprobadas, cada vez se están desarrollando más opciones para ello, abriendo un foco esperanzador en el manejo de esta patología.

8. CONCLUSIONS

Given the moderate incidence of CHI, the ineffectiveness of the only drug approved for the treatment of CHI and the numerous risks involved in a surgical alternative such as pancreatectomy, the need arises to find solutions that can be applied to patients to effectively alleviate the hypoglycemia suffered without having to permanently suffer bothersome side effects. In this context, an intensive search has been carried out over the last few years in which different drugs of different types and mechanisms of action have been investigated, thus opening up a wide range of possibilities that can be tested and applied to patients in the future. Despite the fact that many of these drugs give good results and the side effects can be traced back to a minority, the drugs with the most promising results are focused on personalized medicine, which, although more tedious and costlier financially, means an improvement in the response of patients, thus gaining more popularity. In this field, the relevance and novelty of gene editing with CRISPR-Cas9 stands out as a tool applicable to the correction of mutations in the *KCNJ11* and *ABCC8* genes, whose clinical potential and future application would require a previous genetic study and the characterization of these mutations in patients. This represents a potential line of research given the small number of articles published on the subject, so that, for the time being, knowledge is scarce and requires further scientific evidence, and is far from being applied to humans. In summary, CHI is gaining some relevance in research, and although many therapeutic strategies to be applied are not yet approved, more and more options are being developed, opening up a hopeful focus in the management of this pathology.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Arnoux, J.-B., Verkarre, V., Saint-Martin, C., Montravers, F., Brassier, A., Valayannopoulos, V., Brunelle, F., Fournet, J.-C., Robert, J.-J., Aigrain, Y., Bellanné-Chantelot, C., De Lonlay, P., 2011. Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet journal of rare diseases*, 6(1). doi: 10.1186/1750-1172-6-63.

Ashcroft, F.M., 2005. ATP-sensitive potassium channelopathies: Focus on insulin secretion. *Journal of Clinical Investigation*. The journal of clinical investigation, 115(8), pp. 2047-2058. doi: 10.1172/jci25495.

Balboa, D., Otonkoski, T., 2015. Human pluripotent stem cell based islet models for diabetes research. *Bailliere's best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 29(6), pp. 899-909. doi: 10.1016/j.beem.2015.10.012.

Banerjee, I., Salomon-Estebanez, M., Shah, P., Nicholson, J., Cosgrove, K.E., Dunne, M.J., 2019. Therapies and outcomes of congenital hyperinsulinism-induced hypoglycaemia. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 36(1), pp. 9-21. doi: 10.1111/dme.13823.

Chen, Q., Chen, Y., Wang, X., Yang, H., Zhang, Y., Liu, X., Yan, Y., Wei, H., 2021. Sirolimus therapy and follow-up in a patient with severe congenital hyperinsulinism following subtotal pancreatectomy. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 13(1), pp. 119-123. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0033

Cheng, Y., Wang, H., Li, M., 2023. The promise of CRISPR/Cas9 technology in diabetes mellitus therapy: How gene editing is revolutionizing diabetes research and treatment. *Journal of diabetes and its complications*, 37(8), p. 108524. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108524.

Cué Brugueras, M., Díaz Alonso, G., Díaz Martínez, A.G., Valdés Abreu, M. de la C., 2008. El artículo de revisión. *Revista cubana de salud pública*, 34(4), pp. 0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662008000400011 (Accedido: 4 de junio de 2024).

Cuff, H., Lord, K., Ballester, L., Scully, T., Stewart, N., De Leon, D.D., 2022. The Use of Lanreotide in the Treatment of Congenital Hyperinsulinism. *The journal of*

clinical endocrinology and metabolism, 107(8), pp. e3115-e3120. doi: 10.1210/clinem/dgac322.

De Franco, E., Saint-Martin, C., Brusgaard, K., Knight Johnson, A.E., Aguilar-Bryan, L., Bowman, P., Arnoux, J.B., Larsen, A.R., May, S., Greeley, S.A.W., Calzada-León, R., Harman, B., Houghton, J.A.L., Nishimura-Meguro, E., Laver, T.W., Ellard, S., del Gaudio, D., Christesen, H.T., Bellanné-Chantelot, C., Flanagan, S.E., 2020. Update of variants identified in the pancreatic β -cell KATP channel genes KCNJ11 and ABCC8 in individuals with congenital hyperinsulinism and diabetes. *Human mutation*, 41(5), pp. 884-905. doi: 10.1002/humu.23995.

De Leon, D.D., n.d. HM15136 for the Treatment of Congenital Hyperinsulinism Research Study, Chop.edu. Disponible en: <https://www.research.chop.edu/hm15136-for-the-treatment-of-congenital-hyperinsulinism-research-study> (Accedido: 4 de junio de 2024).

De León, D.D., Li, C., Delson, M.I., Matschinsky, F.M., Stanley, C.A., Stoffers, D.A., 2008. Exendin-(9-39) corrects fasting hypoglycemia in SUR-1-/- mice by lowering camp in pancreatic β -cells and inhibiting insulin secretion. *The journal of biological chemistry*, 283(38), pp. 25786-25793. doi: 10.1074/jbc.m804372200.

Demirbilek, H., Rahman, S.A., Buyukyilmaz, G.G., Hussain, K., 2017. Diagnosis and treatment of hyperinsulinaemic hypoglycaemia and its implications for paediatric endocrinology. *International journal of pediatric endocrinology*, 2017(1). doi: 10.1186/s13633-017-0048-8.

Fernández Lorenzo, J.R., Fernández Marmiesse, A., Barreiro Conde, J., Couce Pico, M.L., 2009. Perspectivas actuales en el tratamiento del hiperinsulinismo congénito. *Acta Pediátrica Española*, 67(3), pp. 103-111

Gillis, D., 2019. Familial Hyperinsulinism, Nih.gov. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1375/> (Accedido: 4 de junio de 2024).

Gil-Rivera, M., Medina-Gali, R.M., Martínez-Pinna, J., Soriano, S., 2021. Physiology of pancreatic β -cells: Ion channels and molecular mechanisms implicated in stimulus-secretion coupling, en *Pancreatic β -Cell Biology in Health and Disease*. Elsevier, pp. 287-323.

Giri, D., Hawton, K., Senniappan, S., 2022. Congenital hyperinsulinism: Recent updates on molecular mechanisms, diagnosis and management. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism*, 35(3), pp. 279–296 doi: 10.1515/jpem-2021-0369.

Gopal Saha, 2024. RZ358 Treatment for Congenital Hyperinsulinism (sunRIZE). Ichgcp.net. Disponible en: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT06208215> (Accedido: 4 de junio de 2024).

Güemes, M., Shah, P., Silvera, S., Morgan, K., Gilbert, C., Hinchey, L., Hussain, K., 2017. Assessment of nifedipine therapy in hyperinsulinemic hypoglycemia due to mutations in the *abcc8* gene. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 102(3), pp. 2016-2916. doi: 10.1210/jc.2016-2916

Guo, D., Liu, H., Ruzi, A., Gao, G., Nasir, A., Liu, Y., Yang, F., Wu, F., Xu, G., Li, Y.X., 2017. Modeling Congenital Hyperinsulinism with ABCC8-Deficient Human Embryonic Stem Cells Generated by CRISPR/Cas9. *Scientific reports*, 7(1). doi: 10.1038/s41598-017-03349-w.

Hasan, G.M., Al Hakim, A., Eldesoky, M., Suleman, I., Deeb, A., 2023. Successful Treatment of Congenital Hyperinsulinism Due to *KJNJ11* Gene Mutation with Long-Acting Release Octreotide: A Case Report from the Arab Region. *Journal of Diabetes and Endocrine Practice*, 06, pp. 33-036.

Heo, Y.H., Kim, J.K., Lee, J.S., Lee, S.H., Shin, S.H., Choi, I.Y., Kim, H.H., 2022. A novel glucagon analog with an extended half-life, HM15136, normalizes glucose levels in rodent models of congenital hyperinsulinism. *Scientific reports*, 12(1), p. 16765. doi: 10.1038/s41598-022-21251-y.

Hosokawa, Y., Kawakita, R., Yokoya, S., Ogata, T., Ozono, K., Arisaka, O., Hasegawa, Y., Kusuda, S., Masue, M., Nishibori, H., Sairenchi, T., Yorifuji, T., 2017. Efficacy and safety of octreotide for the treatment of congenital hyperinsulinism: a prospective, open-label clinical trial and an observational study in Japan using a nationwide registry. *Endocrine journal*, 64(9), pp. 867-880. doi: 10.1507/endocrj.ej17-0024.

Hsu, P.D., Lander, E.S., Zhang, F., 2014. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell*, 157(6), pp. 1262-1278. doi: 10.1016/j.cell.2014.05.010.

Ismail, D., Smith, V. V., De Lonlay, P., Ribeiro, M.J., Rahier, J., Blankenstein, O., Flanagan, S.E., Bellanné-Chantelot, C., Verkarre, V., Aigrain, Y., Pierro, A., Ellard, S., Hussain, K., 2011. Familial Focal Congenital Hyperinsulinism. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(1), pp. 24-28. doi: 10.1210/jc.2010-1524.

Juliana, C.A., Chai, J., Arroyo, P., Rico-Bautista, E., Betz, S.F., De León, D.D., 2023. A selective nonpeptide somatostatin receptor 5 agonist effectively decreases insulin secretion in hyperinsulinism. *The journal of biological chemistry*, 299(6), p. 104816. doi: 10.1016/j.jbc.2023.104816.

Leung, P.S., 2010. *The Renin-Angiotensin System: Current Research Progress in The Pancreas*. Hong Kong.

Lithovius, V., Saarimäki-Vire, J., Balboa, D., Ibrahim, H., Montaser, H., Barsby, T., Otonkoski, T., 2021. SUR1-mutant iPS cell-derived islets recapitulate the pathophysiology of congenital hyperinsulinism. *Diabetologia*, 64(3), pp. 630-640. doi: 10.1007/s00125-020-05346-7.

Mitrofanova, L.B., Perminova, A.A., Ryzhkova, D.V., Sukhotskaya, A.A., Bairov, V.G., Nikitina, I.L., 2021. Differential Morphological Diagnosis of Various Forms of Congenital Hyperinsulinism in Children. *Frontiers in endocrinology*, 12, p. 710947. doi: 10.3389/fendo.2021.710947.

Ng, C.M., Tang, F., Seeholzer, S.H., Zou, Y., De León, D.D., 2018. Population pharmacokinetics of exendin-(9-39) and clinical dose selection in patients with congenital hyperinsulinism. *British journal of clinical pharmacology*, 84(3), pp. 520-532. doi: 10.1111/bcp.13463.

Nichols, C.G., 2006. KATP channels as molecular sensors of cellular metabolism. *Nature*, 440(7083), pp. 470-476. doi: 10.1038/nature04711.

Peterson, S.M., Juliana, C.A., Hu, C.F., Chai, J., Holliday, C., Chan, K.Y., Lujan Hernandez, A.G., Challocombe, Z., Wang, L., Han, Z., Haas, N., Stafford, R., Axelrod, F., Yuan, T.Z., De Leon, D.D., Sato, A.K., 2023. Optimization of a Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Antagonist Antibody for Treatment of Hyperinsulinism. *Diabetes*, 72(9), pp. 1320-1329. doi: 10.2337/db22-1039.

- Pinney, S.E., MacMullen, C., Becker, S., Lin, Y.W., Hanna, C., Thornton, P., Ganguly, A., Shyng, S.L., Stanley, C.A., 2008. Clinical characteristics and biochemical mechanisms of congenital hyperinsulinism associated with dominant KATP channel mutations. *Journal of Clinical Investigation* 118, 2877–2886.
- Raff, H., Levitzky, M., Rivera Muñoz Germán Arias Rebatet, B., York, N., Juan, S., Paulo Auckland, S., Delhi San Francisco, N., Louis, S., 2013. *Fisiología médica. Un enfoque por aparatos y sistemas*.
- Remedi, M.S., Nichols, C.G., 2016. KATP Channels in the Pancreas: Hyperinsulinism and Diabetes. *Hyperinsulinism and Diabetes*. In: *Ion Channels in Health and Disease*. Elsevier Inc., pp. 199–221.
- Rorsman, P., Ashcroft, F.M., 2018. Pancreatic-cell electrical activity and insulin secretion: of mice and men. *Physiol Rev*, 98, pp. 117-214.
- Rosenfeld, E., Ganguly, A., Diva, De Leon, D.D., 2019. Congenital hyperinsulinism disorders: Genetic and clinical characteristics. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, 181(4), pp. 682-692. doi: 10.1002/ajmg.c.31737.
- Saint-Martin, C., Arnoux, J.B., de Lonlay, P., Bellanné-Chantelot, C., 2011. KATP channel mutations in congenital hyperinsulinism. *Seminars in pediatric surgery*, 20(1), pp. 18-22. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2010.10.012.
- Salomon Estebanez, M., Worth, C., Banerjee, I., 2024. Congenital Hyperinsulinism-Notes for the General Pediatrician. *Indian Pediatrics*.
- Sempoux, C., Capito, C., Bellanné -Chantelot, C., Verkarre, V., De Lonlay, P., Aigrain, Y., Fekete, C., Guiot, Y., Rahier, J., 2011. Morphological Mosaicism of the Pancreatic Islets: A Novel Anatomopathological Form of Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia of Infancy. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(12), pp. 3785-3793. doi: 10.1210/jc.2010-3032.
- Senniappan, S., Alexandrescu, S., Tatevian, N., Shah, P., Arya, V., Flanagan, S., Ellard, S., Rampling, D., Ashworth, M., Brown, R.E., Hussain, K., 2014. Sirolimus Therapy in Infants with Severe Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *The New England journal of medicine*, 370(12), pp. 1131-1137. doi: 10.1056/NEJMoa1310967.

Senniappan, S., Shanti, B., James, C., Hussain, K., 2012. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: Genetic mechanisms, diagnosis and management. *Journal of inherited metabolic disease*, 35(4), pp. 589-601. doi: 10.1007/s10545-011-9441-2.

Sikimic, J., Hoffmeister, T., Gresch, A., Kaiser, J., Barthlen, W., Wolke, C., Wieland, I., Lendeckel, U., Krippeit-Drews, P., Düfer, M., Drews, G., 2020. Possible New Strategies for the Treatment of Congenital Hyperinsulinism. *Frontiers in endocrinology*, 11, p. 545638. doi: 10.3389/fendo.2020.545638.

Stefanovski, D., Vajravelu, M.E., Givler, S., De Leon, D.D., 2022. Exendin-(9-39) Effects on Glucose and Insulin in Children With Congenital Hyperinsulinism During Fasting and During a Meal and a Protein Challenge. *Diabetes care*, 45(6), pp. 1381-1390. doi: 10.2337/dc21-2009.

Thornton, P.S., De Leon, D.D., Empting, S., Zangen, D., Kendall, D.M., Birch, S., Bøge, E., Ivkovic, J., Banerjee, I., 2024. Dasiglucagon for the Treatment of Congenital Hyperinsulinism: A Randomized Phase 3 Trial in Infants and Children. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 109(4), pp. 1071-1079. doi: 10.1210/clinem/dgad648.

Tober, M., 2011. PubMed, ScienceDirect, Scopus or Google Scholar - Which is the best search engine for an effective literature research in laser medicine, *Medical laser application: international journal for laser treatment and research*, 26(3), pp. 139-144. doi: 10.1016/j.mla.2011.05.006.

University of California Health, 2021. HM15136 treatment for 8 weeks in subjects aged 2 years with Congenital Hyperinsulinism (CHI). *Ucbraid.org*. University of California Health. Disponible en: <https://clinicaltrials.ucbraid.org/trial/NCT04732416> (Accedido: 5 de junio de 2024).

Welters, A., Lerch, C., Kummer, S., Marquard, J., Salgin, B., Mayatepek, E., Meissner, T., 2015. Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: A descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. *Orphanet journal of rare diseases*, 10(1), p. 150. doi: 10.1186/s13023-015-0367-x.