



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 062-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE DIAZÓXIDO EN PACIENTES CON HIPOGLICEMIA HIPERINSULINÉMICA PERSISTENTE CONGÉNITA

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Diciembre, 2017



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
4. Edward Mezones Holguín- Consultor, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Ana Cecilia Liliana Bonilla Suárez – Médico Pediatra, Endocrinóloga Pediatra y Genetista, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.
6. Lilia Rojas Coronel-Médico Pediatra, Endocrinóloga Pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD.
7. Nataly Aramburú Miranda-Médico Pediatra, Endocrinóloga Pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de diazóxido en pacientes con hipoglicemia hiperinsulinémica persistente congénita. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 062–SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

AHRQ	The Agency for Healthcare Research and Quality
CADTH	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
EMBASE	Excerpta Medica
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
ECA	Ensayos clínicos aleatorizados
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de Práctica Clínica
HC	Hiperinsulinismo Congénito.
HHPC	Hipoglicemia hiperinsulinémica Persistente Congénita
HSE	The Health Systems Evidence
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RS	Revisiones sistemáticas
SMC	The Scottish Medicines Consortium
TRIPDATABASE	Translating Research into Practice
WOS	Web of Science

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	7
A.	ANTECEDENTES	7
B.	ASPECTOS GENERALES	8
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	9
III.	METODOLOGÍA	11
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	11
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	12
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	17
D.	PROCESO DE SELECCIÓN	17
E.	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD	18
IV.	RESULTADOS	19
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	20
B.	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD	20
C.	DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA	21
	i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	21
V.	DISCUSIÓN	24
VI.	CONCLUSIONES	27
VII.	RECOMENDACIONES	28
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
IX.	ANEXO N° 1: Condiciones de uso.....	33

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El hiperinsulinismo congénito (HC) es un grupo de desórdenes que producen hipoglicemia persistente debido a una descontrolada y excesiva secreción de insulina. El HC es la causa más frecuente de hipoglicemia persistente y recurrente en los niños, quienes pueden desarrollar problemas neurológicos severos.
- El manejo de la hipoglicemia hiperinsulinémica persistente congénita (HHPC) es complejo, requiere de un diagnóstico temprano para brindar un tratamiento oportuno, e incluye intervenciones de índole nutricional, farmacológica y quirúrgica, las cuales deben ser brindadas por equipos multidisciplinarios en centros de alta complejidad. Dentro de los medicamentos de mayor utilización en el manejo inicial de los pacientes con HHPC se encuentra el diazóxido, producto farmacéutico que no se encuentra incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Por lo que los pacientes se tratan inicialmente con octreotide ante la falta de disponibilidad de diazóxido en el mercado nacional.
- Se llevó a cabo la revisión de la evidencia respecto a la eficacia y seguridad de diazóxido en el manejo de pacientes pediátricos con HHPC. Para lo cual, se desarrollaron estrategias de búsqueda específicas en: PubMed-MEDLINE, SCOPUS, WOS, EMBASE, TRIPDATABASE, DARE, Cochrane Library, NICE, AHRQ, SMC, McMaster PLUS, CADTH, y HSE hasta diciembre de 2017. Se buscaron guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) fase III.
- Así, de los 922 registros identificados en la búsqueda primaria se removieron 332 duplicados, y luego se excluyeron 571 tras la evaluación por título y resumen. Un total de 19 documentos fueron evaluados a texto completo. Se incluyó la GPC basada en la evidencia para hiperinsulinismo congénito desarrollada por la Sociedad Japonesa de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad Japonesa de Cirugía Pediátrica. No se encontraron RS, ETS o ECA que respondían a la pregunta clínica formulada para la presente evaluación. Esta GPC tuvo una calidad global de 86 % medida con el instrumento *Appraisal Of Guidelines For Research & Evaluation II* (AGREE II).
- En la citada GPC con un nivel de evidencia 1 y un grado de recomendación A se reconoce al diazóxido como un medicamento para ser utilizado en la primera línea y al octreotide para ser usado en segunda línea en el tratamiento del HHPC.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de diazóxido para el tratamiento clínico de la hipoglicemia hiperinsulinémica persistente congénita como medicamento de primera línea para pacientes nuevos, y también para los pacientes que actualmente están en tratamiento sin buena respuesta al octreotide. Este medicamento debe ser brindado en Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud que cuenten con médicos especialistas en endocrinología pediátrica. El presente dictamen tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de diazóxido en pacientes con hipoglicemia hiperinsulinémica persistente congénita. Esta evaluación se realiza a partir de dos solicitudes, una formulada por la Dra. Ana Cecilia Bonilla Suárez, médica endocrinóloga pediatra del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y otra, por la Dra. Mariaalejandra Delgado Rojas, médica endocrinóloga del Hospital Base Almanzor Aguinaga Asenjo quienes siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI solicitudes de autorización de uso del producto farmacéutico dizóxido no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según las siguientes preguntas PICO's iniciales:

Red Prestacional Rebagliati:

P	Niños y adolescentes portadores de hipoglicemia hiperinsulinémica persistente
I	Diazóxido vía oral
C	Octreotide
O	Mejor control metabólico. Adecuado crecimiento y desarrollo. No afección de otros ejes hormonales.

Red Asistencia Lambayeque:

P	Niños y adolescentes portadores de hipoglicemia hiperinsulinémica persistente de la infancia
I	Diazóxido vía oral
C	Octreotide
O	Mejor control glicémico. Adecuado crecimiento y desarrollo. No afección de otros ejes hormonales.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con la médico endocrinóloga pediatra Nataly Aramburú Miranda, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y representantes del equipo evaluador del IETSI- EsSalud. Las reuniones sostenidas permitieron la formulación de la pregunta PICO final, con la finalidad de poder satisfacer la necesidad de los pacientes que originaron la solicitud, así como las necesidades de otras personas con la misma condición clínica. Asimismo, la pregunta PICO validada brindó los lineamientos generales para la búsqueda. A continuación, se presenta la versión final de la pregunta PICO que ha comandado la presente evaluación:

P	Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de hipoglicemia hiperinsulinemia persistente de la infancia
I	Diazóxido
C	Octreotide
O	Control metabólico Calidad de vida Reacciones adversas medicamentosas

B. ASPECTOS GENERALES

La insulina cumple un rol importante en el metabolismo humano. Esta hormona producida por las células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas tiene como principal función la regulación de la glucosa, el sustrato metabólico clave para el metabolismo energético celular en el organismo (Barrett et al., 2017). La insulina al detectar niveles altos de glucosa plasmática es liberada en la sangre y se une a su receptor en la membrana plasmática lo que desencadena un estímulo para la captación, utilización y almacenamiento de glucosa en casi todos los tejidos; asimismo, permite el almacenamiento de glucógeno a nivel hepático, y estimula la síntesis de ácidos grasos (Kennedy and Masharani 2017). Debido a su activa participación en distintos procesos, su alteración a cualquier nivel puede ocasionar varias enfermedades con un espectro amplio de complejidad y aparición en distintos grupos de edad, dentro de las cuales se encuentra la hipoglicemia hiperinsulinémica (Shah et al. 2017). Este trastorno puede ser transitorio, prolongado o persistente (congénita) (Vora et al., 2015).

El hiperinsulinismo congénito es un grupo de desórdenes que causan hipoglicemia persistente debido a una supra-secreción congénita de insulina, constituyendo un importante reto diagnóstico y a su vez produciendo repercusiones negativas en la calidad de vida de las personas. El hiperinsulinismo congénito es la causa más común de hipoglicemia persistente y recurrente en los niños (Yorifuji et al., 2017). Su frecuencia varía dependiendo del grupo poblacional, estimándose una incidencia entre 1:40000-

50000 en la población general, y una frecuencia mayor en algunas formas familiares, en poblaciones con substancial consanguinidad donde puede llegar a una frecuencia de 1:2500 (Senniappan et al., 2012; Vora et al., 2015).

Los pacientes pueden desarrollar problemas neurológicos severos como convulsiones, retardo mental, déficit cognitivos, déficit del habla, déficit motores, entre otros (Ismail and Werther 2005; Ludwig et al., 2017; Levy-Shraga et al., 2013), y se estima que entre el 26 % y 44 % de los pacientes presentarán algunos problemas de discapacidad intelectual, sobre todo aquellos con cuadros de inicio en la etapa neonatal (Maiorana and Dionisi-Vici 2017). En ese contexto, el diagnóstico temprano basado fundamentalmente en la medición de glucosa plasmática, los valores de insulina, y la respuesta al tratamiento con glucagón es clave para brindar un tratamiento oportuno informado en la mejor evidencia disponible con el propósito de prevenir las complicaciones (Shah et al., 2017; Vora et al., 2015; Yorifuji et al., 2017).

El manejo del hiperinsulinismo congénito es complejo e incluye aproximaciones terapéuticas a nivel nutricional, médico y quirúrgico. El mantener la glicemia con valores superiores a 70 mg/dl y el evitar el daño neurológico se reconocen como las metas cruciales del tratamiento (Vora et al., 2015; Yorifuji et al., 2017). Asimismo, se requiere frecuentemente la monitorización de la glucosa sanguínea y la infusión continua de dextrosa y soporte nutricional en centros de alta especialización donde se cuente con equipos multidisciplinarios experimentados (Senniappan et al., 2012; Demirbilek et al., 2017; Vora et al., 2015). Al respecto, existen distintos medicamentos que pueden utilizarse como el glucagón, octeotride, nifedipino, acarbosa, clorotiazida y diazóxido, entre otros (Hoe et al. 2006; Gong et al. 2016; Hu et al. 2012; Liberatore Junior et al. 2012; Touati et al. 1998). Por su parte, el manejo quirúrgico, mediante pancreatectomía, está reservado principalmente para las formas localizadas de la enfermedad y aquellos pacientes que no responden al manejo médico; esta intervención requiere previamente de estudios avanzados de diagnóstico por imágenes (Shah et al., 2017; Yorifuji et al., 2017). Así, dentro de las alternativas mencionadas, se advierte que el diazóxido es una de las terapias con mayor utilización a nivel mundial para el manejo inicial de la enfermedad; sin embargo, no se encuentra dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Consecuentemente, el presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad de diazóxido en pacientes pediátricos con hipoglicemia hiperinsulinémica persistente congénita.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

El diazóxido es un antihipertensivo antidiurético de la familia de la benzotiadiazina que incrementa la concentración de epinefrina y posee efectos hiperglucémicos

significativos (Arnoux et al., 2011; Panten et al., 1989). El diazóxido es utilizado como tratamiento de primera línea a largo plazo para el control glucémico en el hiperinsulinismo congénito, debido a sus efectos sobre el aumento de glucosa hepática y la inhibición de la liberación de insulina. Sin embargo, el diazóxido no brinda beneficios en el hiperinsulinismo causado por mutaciones de los genes ABCC8 y KCNJ11 que codifican las subunidades del canal de potasio sensible al ATP (KATP) (Roženková et al., 2015; James et al., 2009). Dentro del mecanismos de acción, el diazóxido actúa sobre las subunidades SUR1 y SUR2B de los canales de KATP en las células beta pancreáticas con el objetivo de reducir la secreción de insulina a través de la activación y apertura de estos canales (T Yorifuji et al., 2014) (Panten et al., 1989; M. Ashcroft and M. Gribble 2017).

El diazóxido fue aprobado por la agencia Administradora de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, de sus siglas en inglés) para el tratamiento de hipoglucemia sintomática y emergencias hipertensivas (Welters et al. 2015). El Proglycem ® y el Hyperstat ® son las principales presentaciones comerciales. La primera es empleada para el tratamiento de la hipoglucemia sintomática, y la segunda (vía intravenosa) es empleada para el manejo de la hipertensión grave, no maligna y maligna en pacientes hospitalizados (Coetzee 2013).

Sin embargo, en Perú este medicamento no ha sido aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para su comercialización (Consulta realizada a PERUDIS con fecha 28 de noviembre del 2017). Asimismo, el diazóxido aún no ha sido evaluado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación del Seguro Social en Salud (IETSI) para el tratamiento de pacientes con hiperinsulinismo persistente congénito.

III. METODOLOGÍA

La aproximación metodológica incluyó la búsqueda sistemática de la evidencia, la valoración de su calidad y el reporte de hallazgos. La búsqueda fue realizada bajo las pautas de la evidencia pre-evaluada propuesta por *Di Censo et al.*, (DiCenso, Bayley, and Haynes 2009). Este modelo piramidal es conocido como “6S” (*un acrónimo en base al inglés*) y clasifica a los documentos en seis niveles: estudios (studies en inglés), sinopsis de estudios, síntesis, sinopsis de síntesis, compendios (summaries en inglés), y sistemas. Se recomienda iniciar por los niveles más altos de la pirámide y disminuir de nivel en función a la evidencia encontrada. Para el caso del presente dictamen se inició desde sinopsis.

Asimismo, se desarrollaron reuniones técnicas con médicos especialistas en endocrinología pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins con el propósito de mostrar la evidencia encontrada, recoger la experiencia de las profesionales en el manejo de la condición y consensuar algunos puntos relacionados al dictamen.

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sin restricción de idioma hasta diciembre del 2017. La formulación de la estrategia primaria incluyó los criterios de elegibilidad, los términos controlados propios de cada base y términos libres. Asimismo, se buscaron otros documentos potencialmente elegibles a través de la revisión del listado de referencias de los documentos seleccionadas para lectura a texto completo. Se incluyeron las siguientes bases de datos electrónicas:

- PubMed-MEDLINE,
- SCOPUS,
- *Web of Science* (WOS),
- *Excerpta Médica* (EMBASE),
- *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE),
- *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE),
- The Cochrane Library,
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE),
- *The Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ)
- *The Scottish Medicines Consortium* (SMC),
- McMaster PLUS,
- *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), y

- *The Health Systems Evidence (HSE)*

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los términos que se presentan incluidos en las estrategias de búsqueda primaria para cada una de las bases consultadas, las cuales se presentan de manera explícita en las tablas 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Es importante indicar que para cada base los términos se combinaron con conectores booleanos, y se optó por una mayor sensibilidad de acuerdo con el número de registros encontrados inicialmente.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda para PubMed-MEDLINE

Elementos de búsqueda	Términos controlados y libres utilizados	#
Población	"Congenital Hyperinsulinism"[Mesh] OR "Hyperinsulinemic Hypoglycemia, Persistent" OR "Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia" OR "Hyperinsulinemia Hypoglycemia of Infancy" OR "Hyperinsulinism, Congenital" OR "Neonatal Hyperinsulinism" OR "Nesidioblastosis"[Mesh] OR "Insulinoma"[Mesh] OR "Hyperinsulinemic hypoglycemia, familial, 3" [Supplementary Concept] OR "Hyperinsulinemic Hypoglycemia, Familial, 4" [Supplementary Concept] OR "Hyperinsulinemic Hypoglycemia, Familial, 5" [Supplementary Concept] OR "Hyperinsulinemic hypoglycemia, familial, 6" [Supplementary Concept] OR "Hyperinsulinemic hypoglycemia, familial, 7" [Supplementary Concept]	#1
	"Adolescent"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Child, Preschool"[Mesh] OR "Infant"[Mesh] OR "Child" OR "Adolescent"	#2
	#1 AND #2	#3
Intervención	"Diazoxide"[Mesh] OR "Proglycem" OR "Hyperstat"	#4
Comparación	"Octreotide"[Mesh] OR "SMS 201995" OR "SM 201995" OR "Sandoz 201995" OR "SAN 201995" OR "Compound 201995" OR "Octreotide Acetate" OR "Sandostatin"	#5
	#4 OR #5	#6
Desenlaces	"Blood Glucose/prevention and control"[Mesh] OR "Hypoglycemia/prevention and control"[Mesh] OR "Metabolome"[Mesh] OR "Blood glucose" [Mesh] OR "glucose" OR "metabolism control" OR "Hypoglycemia"	#7

	"Quality of Life"[Mesh] OR "quality of life" OR "Health-Related Quality Of Life" OR "Health Related Quality Of Life"	#8
	"adverse effects" [Mesh] OR "side effects" OR "undesirable effects" OR "injurious effects" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] OR "Adverse Drug Event" OR "Drug Event, Adverse" OR "Side Effects of Drugs" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Drug Toxicity" OR "poisoning" OR "Drug Overdose"[Mesh] OR "Safety"[Mesh] OR "Safety"	#9
	#7 OR #8 OR #9	#10
INTEGRACIÓN	#3 AND #6 AND #10	#11

Tabla 2. Estrategia de búsqueda para SCOPUS

Elementos de búsqueda	Términos utilizados	#
Población	"Congenital Hyperinsulinism" OR "Hyperinsulinemic Hypoglycemia, Persistent" OR "Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia" OR "Hyperinsulinemia Hypoglycemia of Infancy" OR "Hyperinsulinism, Congenital" OR "Neonatal Hyperinsulinism" OR "Nesidioblastosis" OR "Insulinoma" OR "Hyperinsulinemic hypoglycemia, familial, 3" OR "Hyperinsulinemic Hypoglycemia, Familial, 4" OR "Hyperinsulinemic Hypoglycemia, Familial, 5" OR "Hyperinsulinemic hypoglycemia, familial, 6" OR "Hyperinsulinemic hypoglycemia, familial, 7"	#1
	"Adolescent" OR "Child" OR "Child, Preschool" OR "Infant" OR "Child" OR "Adolescent"	#2
	#1 AND #2	#3
Intervención	"Diazoxide" OR "Proglycem" OR "Hyperstat"	#4
Comparación	"Octreotide" OR "SMS 201995" OR "SM 201995" OR "Sandoz 201995" OR "SAN 201995" OR "Compound 201995" OR "Octreotide Acetate" OR "Sandostatin"	#5
	#4 AND #5	#6
Desenlaces	"Blood Glucose/prevention and control" OR "Hypoglycemia/prevention and control" OR "Metabolome" OR "Blood glucose" OR "glucose" OR "metabolism control" OR "Hypoglycemia"	#7
	"Quality of Life" OR "quality of life" OR "Health-Related Quality Of Life" OR "Health Related Quality Of Life"	#8

	"adverse effects" OR "side effects" OR "undesirable effects" OR "injurious effects" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Adverse Drug Event" OR "Drug Event, Adverse" OR "Side Effects of Drugs" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Drug Toxicity" OR "poisoning" OR "Drug Overdose" OR "Safety" OR "Safety"	#9
	#7 OR #8 OR #9	#10
INTEGRACIÓN	#3 AND #6 AND #10	#11
Límites	Artículos primarios y Revisiones	

Tabla 3. Estrategia de búsqueda para Web of Science (WOS)

Elementos de búsqueda	Términos utilizados	#
Población	"Congenital Hyperinsulinism" OR "Hyperinsulinemic Hypoglycemia, Persistent" OR "Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia" OR "Hyperinsulinemia Hypoglycemia of Infancy" OR "Hyperinsulinism, Congenital" OR "Neonatal Hyperinsulinism" OR "Nesidioblastosis" OR "Insulinoma" OR "Hyperinsulinemic hypoglycemia, familial, 3" OR "Hyperinsulinemic Hypoglycemia, Familiar, 4" OR "Hyperinsulinemic Hypoglycemia, Familiar, 5" OR "Hyperinsulinemic hypoglycemia, familial, 6" OR "Hyperinsulinemic hypoglycemia, familial, 7"	#1
	"Adolescent" OR "Child" OR "Child, Preschool" OR "Infant" OR "Child" OR "Adolescent"	#2
	#1 AND #2	#3
Intervención	"Diazoxide" OR "Proglycem" OR "Hyperstat"	#4
Comparación	"Octreotide" OR "SMS 201995" OR "SM 201995" OR "Sandoz 201995" OR "SAN 201995" OR "Compound 201995" OR "Octreotide Acetate" OR "Sandostatin"	#5
	#4 OR #5	#6
Desenlaces	"Blood Glucose/prevention and control" OR "Hypoglycemia/prevention and control" OR "Metabolome" OR "Blood glucose" OR "glucose" OR "metabolism control" OR "Hypoglycemia"	#7

	"Quality of Life" OR "quality of life" OR "Health-Related Quality Of Life" OR "Health Related Quality Of Life"	#8
	"adverse effects" OR "side effects" OR "undesirable effects" OR "injurious effects" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Adverse Drug Event" OR "Drug Event, Adverse" OR "Side Effects of Drugs" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Drug Toxicity" OR "poisoning" OR "Drug Overdose" OR "Safety" OR "Safety"	#9
	#7 OR #8 OR #9	#10
INTEGRACIÓN	#3 AND #6 AND #10	#11

Tabla 4. Estrategia de búsqueda para Excerpta Médica (EMBASE)

Elementos de búsqueda	Términos utilizados	#
Población	"Congenital Hyperinsulinism" OR "Hyperinsulinemic Hypoglycemia, Persistent" OR "Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia" OR "Hyperinsulinemia Hypoglycemia of Infancy" OR "Hyperinsulinism, Congenital" OR "Neonatal Hyperinsulinism" OR "Nesidioblastosis" OR "Insulinoma" OR "Hyperinsulinemic hypoglycemia, familial, 3" OR "Hyperinsulinemic Hypoglycemia, Familiar, 4" OR "Hyperinsulinemic Hypoglycemia, Familiar, 5" OR "Hyperinsulinemic hypoglycemia, familial, 6" OR "Hyperinsulinemic hypoglycemia, familial, 7"	#1
	"Adolescent" OR "Child" OR "Child, Preschool" OR "Infant" OR "Child" OR "Adolescent"	#2
	#1 AND #2	#3
Intervención	"Diazoxide" OR "Proglycem" OR "Hyperstat"	#4
Comparación	"Octreotide" OR "SMS 201995" OR "SM 201995" OR "Sandoz 201995" OR "SAN 201995" OR "Compound 201995" OR "Octreotide Acetate" OR "Sandostatin"	#5
	#4 AND #5	#6
Desenlaces	"Blood Glucose/prevention and control" OR "Hypoglycemia/prevention and control" OR "Metabolome" OR "Blood glucose" OR "glucose" OR "metabolism control" OR "Hypoglycemia"	#7

	"Quality of Life" OR "quality of life" OR "Health-Related Quality Of Life" OR "Health Related Quality Of Life"	#8
	"adverse effects" OR "side effects" OR "undesirable effects" OR "injurious effects" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Adverse Drug Event" OR "Drug Event, Adverse" OR "Side Effects of Drugs" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Drug Toxicity" OR "poisoning" OR "Drug Overdose" OR "Safety" OR "Safety"	#9
	#7 OR #8 OR #9	#10
INTEGRACIÓN	#3 AND #6 AND #10	#11
Límites	Artículos primarios y revisiones	

Tabla 5. Estrategia de búsqueda para TRIPDATABASE

Elementos de búsqueda	Términos utilizados	#
Población	"Congenital Hyperinsulinism" OR "Hyperinsulinemic Hypoglycemia, Persistent" OR "Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia" OR "Hyperinsulinemia Hypoglycemia of Infancy" OR "Hyperinsulinism, Congenital" OR "Neonatal Hyperinsulinism" OR "Nesidioblastosis" OR "Insulinoma" OR "Hyperinsulinemic hypoglycemia, familial, 3" OR "Hyperinsulinemic Hypoglycemia, Familiar, 4" OR "Hyperinsulinemic Hypoglycemia, Familiar, 5" OR "Hyperinsulinemic hypoglycemia, familial, 6" OR "Hyperinsulinemic hypoglycemia, familial, 7"	#1
	"Adolescent" OR "Child" OR "Child, Preschool" OR "Infant" OR "Child" OR "Adolescent"	#2
	#1 AND #2	#3
Intervención	"Diazoxide" OR "Proglycem" OR "Hyperstat"	#4
Comparación	"Octreotide" OR "SMS 201995" OR "SM 201995" OR "Sandoz 201995" OR "SAN 201995" OR "Compound 201995" OR "Octreotide Acetate" OR "Sandostatin"	#5
	#4 OR #5	#6
INTEGRACIÓN	#3 AND 6	#7
Límites	Guías de práctica clínica y ensayos clínicos aleatorizados	

Tabla 6. Estrategia de búsqueda para DARE, Cochrane Library, NICE, AHRQ, SMC, McMaster PLUS, CADTH y HSE

Elementos de búsqueda	Términos utilizados	#
Intervención	Diazoxide	#1

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se incluyeron guías de práctica clínica, evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados fase III. Las presentaciones de poster u orales en eventos científicos no fueron consideradas. Los participantes deberían ser seres humanos menores de 18 años de cualquier género o nacionalidad con diagnóstico de hipoglicemia hiperinsulinémica persistente congénita. La intervención definida fue diazóxido, la comparación octreotide, y los desenlaces de interés fueron el control metabólico, la calidad de vida y las reacciones adversas medicamentosas.

D. PROCESO DE SELECCIÓN

Los registros encontrados en cada una de las bases de datos fueron reunidos en un archivo del gestor de referencias Mendeley® (*Elsevier Inc, NY, USA*) donde se creó un archivo con extensión *.RIS. A partir de allí se removieron los duplicados, primero de manera automatizada y posteriormente de modo manual. Tras ello se generó un nuevo archivo *.RIS, el cual fue exportado al aplicativo Rayyan® (*Qatar Computer Research Institute, Doha, Qatar*), donde se realizó la selección ciega e independiente de los registros a partir de la lectura del resumen y el título por parte de dos evaluadores, con participación dirimente de un tercer evaluador. A partir del listado de registros seleccionados se procedió a la selección de los documentos a partir de la evaluación de los documentos a texto completo, la cual fue realizada por dos autores con la presencia de un revisor dirimente. Tras esta selección, dos autores codificaron los artículos y los incluyeron en una carpeta electrónica en Google Drive® (*Google Inc, CA, USA*).

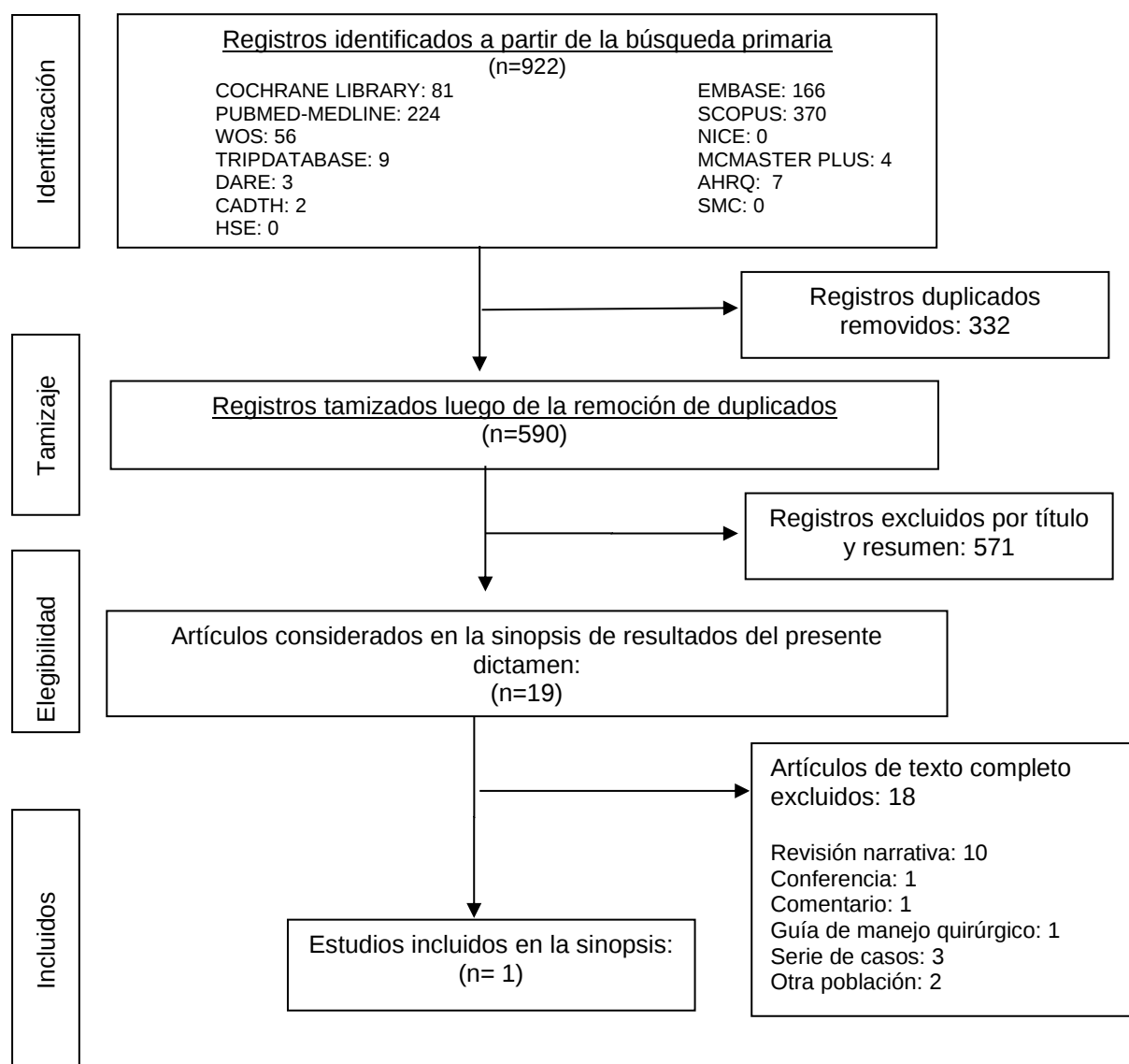
E. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD

La valoración de la calidad estuvo predefinida para cada uno de los tipos de documentos incluidos. En el caso de las GPC mediante el instrumento Appraisal Of Guidelines For Research & Evaluation II (AGREE II)(Brouwers et al., 2010). Para las RS se optó con la herramienta AMSTAR (Shea et al. 2009). En el caso de los ensayos clínicos con la herramienta *ad hoc* para la valoración de riesgo de sesgos de la Cochrane (Higgins et al. 2011).

IV. RESULTADOS

Un total de 922 registros fueron identificados en la búsqueda primaria, a partir de los cuales se removieron 332 duplicados. De los 590 registros tamizados, se excluyeron 571 en la evaluación por título y resumen. De ellos, 19 documentos fueron evaluados a texto completo, y tras ese proceso se incluyó una GPC para la valoración de calidad (Figura 1).

Figura 1. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con lo expresado en la sección de métodos fueron cuatro los tipos de documentos técnicos a incluir: GPC, ETS, RS y ECA fase III. Al respecto, y como se ha mencionado en el acápite previo, solo se encontró un documento que cumplió con los criterios de selección, se trata de una Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia desarrollada por la Sociedad Japonesa de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad Japonesa de Cirugía Pediátrica (Yorifuji et al., 2017) .

Tabla 7. Documentos seleccionados para evaluación de calidad y reporte

Autor (Año)	Título	Referencia	Tipo
Yorifuji T, et al. (2017)	Clinical Practice Guidelines for Congenital Hyperinsulinism.”	<i>Clinical Pediatric Endocrinology</i> 26 (3):127–52.	Guía de Práctica Clínica

B. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD

En la Tabla 3 se resume de manera cuantitativa la evaluación alcanzada por la GPC para los 23 ítems y los seis dominios de los que se compone la herramienta AGREE II; asimismo, se presenta la valoración de la calidad global. Es importante indicar que cada dominio tiene una puntuación que oscila entre 0 % y 100 %, donde los valores superiores significan una mayor calidad. Se observa que la menor puntuación fue de 71,5 % en los dominios correspondiente a participación de decisores y a la aplicabilidad. Por otro lado, la mayor puntuación fue 100 % en los dominios de claridad de la presentación e independencia editorial. Finalmente, la calidad global de la GPC fue alta con un 87 % de puntuación.

Tabla 8. Evaluación de calidad mediante el AGREE II de la Guía de Práctica Clínica de Hiperinsulinismo congénito de la Sociedad Japonesa de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad Japonesa de Cirugía Pediátrica

DOMINIOS		ITEMS	PUNTUACIÓN	
			Item	Dominio
DOMINIO 1	Alcance y propósito	<i>Objetivos</i>	7	95,2%
		<i>Preguntas</i>	6	
		<i>Población</i>	7	
DOMINIO 2	Participación de decisores	<i>Equipo</i>	6	71,5%
		<i>Pacientes</i>	2	

		<i>Público</i>	7	
DOMINIO 3	Rigor metodológico	<i>Métodos de búsqueda</i>	5	83,9%
		<i>Criterios de Selección</i>	5	
		<i>Fortalezas y limitaciones de la evidencia</i>	7	
		<i>Formulación de recomendaciones</i>	4	
		<i>Consideración de beneficios y daños</i>	6	
		<i>Coherencia entre las recomendaciones y la evidencia</i>	6	
		<i>Revisión externa</i>	7	
		<i>Procedimientos de actualización</i>	7	
DOMINIO 4	Claridad de la presentación	<i>Recomendaciones específicas y no ambiguas</i>	7	100%
		<i>Opciones de manejo</i>	7	
		<i>Recomendaciones clave identificables</i>	7	
DOMINIO 5	Aplicabilidad	<i>Facilitadores y barreras de la implementación</i>	7	71,5%
		<i>Herramientas y Consejos para la implementación</i>	6	
		<i>Implicaciones en los recursos</i>	2	
		<i>Criterios para auditoría y monitorización</i>	5	
DOMINIO 6	Independencia Editorial	<i>Financiamiento</i>	7	100,0%
		<i>Conflicto de interés</i>	7	
CALIDAD GLOBAL			87%	

C. DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Yorifuji T, et al. (2017). Clinical Practice Guidelines for Congenital Hyperinsulinism. *Clinical Pediatric Endocrinology* 26 (3):127–52

Esta GPC basada en la evidencia fue desarrollada por la Sociedad Japonesa de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad Japonesa de Cirugía Pediátrica con el soporte financiero del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón. El Comité de desarrolladores estuvo conformado por médicos endocrinólogos pediatras y cirujanos pediatras certificados quienes declararon no tener conflicto de interés. La GPC tenía como público objetivo a los menores de 18 años con hipoglicemia hiperinsulinémica congénita, tanto en su presentación sindrómica como no sindrómica. Además, establece que el documento está dirigido a los pediatras generales, endocrinólogos pediatras, cirujanos pediatras y neonatólogos.

Los autores llevaron a cabo una búsqueda sistemática en Pubmed-Medline (hasta el 31 de marzo del 2016), la cual fue complementada con la base japonesa *Igaku Chuo Zasshi* y literatura reportada por los expertos que participaron de la elaboración de la GPC. Un total de 813 artículos fueron incluidos para revisión por los miembros del comité. La información proveniente de ensayos aleatorizados controlados, de revisiones sistemáticas y meta-análisis fue considerada como alto nivel de evidencia. La fuerza de la evidencia fue categorizada en cuatro niveles: A (fuerte), B (medio), C (débil) y D (muy débil). Por su parte, la fuerza de la recomendación tuvo tres niveles: 1 (recomendación fuerte), 2 (recomendación débil) y 0 (no recomendación). Asimismo, es importante remarcar que el desarrollo de esta guía incorporó revisores externos y dio la posibilidad de brindar comentarios con presentación de avances a nivel público. La GPC dio respuesta a diez preguntas clínicas, aunque para efectos de este dictamen se expondrán las cuatro primeras.

La pregunta clínica uno aborda el diagnóstico de hipoglicemia hiperinsulinémica. Con una fuerza de evidencia A y un grado recomendación 1, se menciona que ello es basado en un relativamente inapropiado valor de hiperinsulinemia en el contexto de una hipoglicemia, donde los puntos de corte de los valores de insulina no son claros y constituye realmente un reto el demostrar la elevación de la hormona al mismo tiempo que un valor de glucosa menor de 50 mg/dl en muestras críticas. Asimismo, la GPC brinda pautas diagnósticas complejas que incluye el dosaje sanguíneo de insulina, péptido C, análisis de gases arteriales, ácidos grasos libres, amonio, cuerpos cetónicos, lactato, piruvato y cortisol; así como, el análisis de orina que incluye el dosaje de ácidos orgánicos. Los criterios diagnósticos consideran una glucosa sanguínea menor de 50 mg/dl basal, así como: 1) insulina sanguínea mayor a 1 μ U/mL, 2) respuesta glicémica al glucagón intramuscular o endovenoso mayor de > 30 mg/dL a los 15 a 45 minutos de la aplicación, 3) una tasa de respuesta para mantener la euglicemia (mg/kg/min) mayor a siete en caso de menores de seis meses, entre tres y siete para niños de seis meses a más, y mayor a tres en caso de adultos. En la GPC se añade que existen hallazgos de soporte como 4) los valores sanguíneos de β -hydroxibutirato (BHB) menor de 2 mmol/L (2000 μ mol/L) y 5) valores de ácidos grasos libres menores a 1,5 mmol/L (1,5 mEq/L). A partir de ello, se define que el diagnóstico definitivo corresponde a dos o más de los cinco criterios acompañados de un valor de glucosa menor de 50 mg/dl; y si se tiene solo uno de los criterios, se califica como diagnóstico posible con nivel de recomendación 1 y evidencia nivel B.

La segunda pregunta clínica hace referencia al diagnóstico de un cuadro de hiperinsulinismo congénito a partir de la definición de una hipoglicemia hiperinsulinémica. Con un nivel de fuerza de evidencia A y grado de recomendación 1 se sugiere descartar las causas adquiridas, dentro de las cuales se encuentra la sobredosis de insulina para la diabetes mellitus, insulinoma, síndrome autoinmune de la insulina (*enfermedad de Hirata*), pacientes en estado post bypass gástrico, entre otros. Además, es necesario una historia meticulosa que incluya la medición de insulina

exógena basada en una razón inconsistente de insulina/péptido c, evaluación imagenológica del páncreas y test de anticuerpos para insulina. Como puede observarse el diagnóstico suele ser complejo.

La tercera pregunta clínica se refiere las metas del tratamiento. En ese caso, la GPC con un nivel de recomendación 1 y nivel de evidencia B, aconseja un nivel de glucosa superior a 70 mg/dl. Asimismo, hace notar con un nivel de recomendación 1 y un nivel de evidencia que no existen pruebas para definir un punto de corte específico para evitar las secuelas neurológicas en los pacientes. Aunque mencionan que la exposición repetida a valores de glucosa menores de 47 mg/dl se asocian con daño neurológico en neonatos a los dos años de seguimiento.

La cuarta pregunta clínica se centra en el manejo de primera línea. En la GPC se expresa que en la primera línea de tratamiento se requiere infusión continua de dextrosa que mantenga de manera satisfactoria los niveles plasmáticos de glucosa. Se aconseja, con un nivel de recomendación 1 y nivel de evidencia A, intentar soporte nutricional con alimentos de consumo frecuente, alimentación continua, almidón de maíz (para pacientes mayores de nueve meses de edad) o fórmula para enfermedades de almacenamiento de glucógeno en función al grupo de edad o al caso en particular. Si no se logra mantener los niveles satisfactorios de glucosa plasmática con la infusión continua, se indica con un nivel de recomendación 1 y nivel evidencia A, la realización de la prueba de diazóxido oral por cinco días dividido en dos a tres dosis de 5 a 15 mg/kilogramo/día excepto en pacientes con falla cardíaca o hipertensión pulmonar.

Adicionalmente, con un nivel de recomendación 1 y nivel de evidencia A se menciona que, si se logra estabilizar los niveles de glucosa con el diazóxido, la infusión intravenosa debe ser retirada y se debe realizar el soporte nutricional correspondiente. Mientras el paciente se encuentre con el diazóxido debe contarse con una auto-monitorización de los niveles de glucosa con el fin de detectar episodios de hipoglicemia. Asimismo, se aconseja, con un grado de recomendación 1 y nivel de evidencia B, el monitorizar la posibilidad de eventos adversos frecuentes como hipertricosis, taquicardia y edema.

Finalmente, si no se logra la euglicemia con el diazóxido, con un grado de recomendación 1 y un nivel de evidencia A, se recomienda mantener la infusión continua de glucosa e iniciar la segunda línea de tratamiento, donde se encuentra el octreotide.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen muestra la mejor evidencia disponible con respecto a la utilización del diazóxido en pacientes pediátricos con hipoglicemia hiperinsulinémica persistente congénita. Se localizó una GPC basada en la evidencia que incluía una revisión sistemática (Yorifuji et al., 2017). No se encontraron revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias o ensayos clínicos aleatorizados de fase III que puedan responder a la pregunta clínica formulada para la presente evaluación. El no contar con evidencia de calidad proveniente de ensayos aleatorizados para evaluar el efecto de los tratamientos es una situación frecuentemente descrita en enfermedades raras, que está asociado al escaso número de casos, así como a los altos costos que suelen representar dichas intervenciones (Groft and Posada de la Paz 2017).

La calidad de la GPC fue alta, con un nivel de recomendación 1 y un nivel de evidencia A, aconseja la utilización de diazóxido como medicamento de primera línea en el tratamiento de la HHPC, y recomienda la utilización de octreotide en una segunda línea para los pacientes no respondedores a diazóxido (Yorifuji et al., 2017). Ello también se observa en otras publicaciones como revisiones narrativas o consensos (Roženkóv et al., 2015; Demirbilek et al., 2017; De Leon and Stanley 2017). Asimismo, esta situación, ha sido reafirmada en las reuniones técnicas sostenidas con los médicos especialistas en endocrinología pediátrica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

Si bien el caso clínico para el cual se solicita el diazóxido corresponde a un paciente que ya ha recibido octreotide, teóricamente un medicamento de segunda línea, esta situación se ha dado debido a la ausencia del primero dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud. En las reuniones sostenidas con los médicos especialistas ha quedado claro que el diazóxido es el medicamento de primera línea para el manejo del cuadro, y han remarcado que al no contar con cobertura por EsSalud se opta por la prescripción del octreotide. Asimismo, es relevante hacer mención a que existen pacientes respondedores a diazóxido que no necesariamente tienen una buena respuesta con medicamentos de segunda línea, como parece ser el caso expuesto por los médicos de la Red Prestacional Rebagliati. En ese sentido, más allá del orden establecido en la GPC, se considera que la paciente en particular podrá utilizar el diazóxido tras la falla al octreotide.

Por otro lado, en lo relacionado a la seguridad existen diferencias entre el diazóxido y el octreotide. En general, si bien no existe una comparación directa, las revisiones concuerdan en que el diazóxido cuenta con un mejor perfil de seguridad que del octreotide. Se ha descrito que el diazóxido tiene como efectos adversos comunes la retención de líquidos y sodio hipertricosis y pérdida del apetito, y como raros: la falla cardiaca, la hiperuricemia, discrasias sanguíneas y la hipoglicemia paradójica. Por

su parte, el octreotide, tiene reacciones adversas agudas como la anorexia, náuseas, dolor abdominal, elevación de las concentraciones de enzimas hepáticas, síndrome de QT largo, enterocolitis necrotizante; así como efectos adversos crónicos como disminución de la motilidad intestinal, cólico biliar y litiasis vesicular, y supresión de hormonas de la glándula pituitaria con afectación de la hormona del crecimiento y del eje de la tiroides (Shah et al., 2017; Vora et al., 2015; Thornton et al. 2015). Una similar posición se obtuvo por parte de los médicos especialistas en endocrinología pediátrica, quienes pusieron especial énfasis en la afección de los ejes hormonales que puede producirse por el octreotide al ser un análogo de la somatostatina.

Existen otras alternativas de terapia para el hiperinsulinismo congénito las cuales podrían contar con poca factibilidad para su aplicación en EsSalud. El manejo quirúrgico mediante pancreatectomía ha demostrado un efecto positivo en casos de enfermedad focalizada (Barthlen, Mohnike, and Mohnike 2011). No obstante, para la realización de la intervención se requiere de métodos avanzados de apoyo al diagnóstico. Aún no disponibles en la institución (Christiansen et al. 2017; Treglia et al. 2012; Blomberg et al. 2013). Asimismo, existen pruebas moleculares y genéticas que permiten una mejor caracterización de la enfermedad, y subsecuentemente facilitan la elección de la terapia a seguir (Banerjee et al. 2013; Maiorana and Dionisi-Vici 2017). Sin embargo, la discusión respecto a ello escapa al objetivo del presente dictamen centrado en el manejo médico en base a diazóxido.

Es importante realizar algunas precisiones con respecto al presente dictamen. Primero, si bien la recomendación de la utilización de diazóxido parte de una guía de práctica clínica basada en la evidencia, las recomendaciones son elaboradas para Japón, lo cual no es automáticamente extrapolable al contexto de EsSalud. En base a ello, se ha sostenido las reuniones con los médicos especialistas a fin de contextualizar las recomendaciones sobre todo para el diagnóstico del cuadro y la monitorización correspondiente en los pacientes que reciban el tratamiento. Asimismo, se consensuó que el manejo de los pacientes debe ser realizado por médicos especialistas en endocrinología pediátrica y en Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPRESS) cuya complejidad permita contar con los exámenes requeridos, los cuales han sido especificados en el Anexo 1 del presente dictamen. El contar con GPC contextualizadas a Perú sería importante. Segundo, no se posee evidencia primaria proveniente de ensayos clínicos aleatorizados controlados que comparen de manera directa (*head to head*) el diazóxido con el octreotide en términos de eficacia y seguridad, ello implicaría que no se cumpla con la teoría del “contrafactual” (*counterfactual en inglés*) por lo que podrían existir diferencias sistemáticas más allá de los efectos propios de cada una de las intervenciones. Sin embargo, una GPC de alta calidad con base en una revisión sistemática de la literatura es un elemento importante para informar la toma de decisiones (Culleton 2015; McCauley 2015), el cual puede ser considerado para la toma de decisiones

en el ámbito de las enfermedades raras (Day 2017). Tercero, en EsSalud no se cuenta con información primaria fehaciente sobre la frecuencia y otros aspectos epidemiológicos relacionados a HHPC, lo cual no permite realizar estimaciones certeras con respecto a los potenciales impactos de la inclusión de la nueva tecnología en el manejo terapéutico de los pacientes. Sin embargo, en el caso de un dictamen preliminar no resulta imperativa la inclusión de análisis de costos o de impacto presupuestario (Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETSI) 2016), por lo que se sugiere realizar la estimación a posteriori bajo las pautas metodológicas internacionalmente aceptadas (Sullivan et al. 2014).

El presente documento constituye una de las primeras aproximaciones de sistematización de la evidencia con respecto al manejo de la hipoglicemia hiperinsulinémica persistente en la población pediátrica. Tanto el contar con una GPC de alta calidad, así como la experiencia de los médicos especialistas en endocrinología pediátrica de un centro de referencia nacional, contribuyen a que este dictamen sirva para informar la toma de decisiones en EsSalud con respecto al manejo de la hipoglicemia hiperinsulinémica persistente congénita.

Debido a lo expuesto y en virtud de la vulnerabilidad de la población pediátrica con la enfermedad bajo estudio, el diazóxido constituye una alternativa terapéutica válida con buen perfil de seguridad para el manejo de la hipoglicemia hiperinsulinémica persistente congénita como medicamento de primera línea para pacientes nuevos, y para los pacientes sin buena respuesta al tratamiento con octreotide.

VI. CONCLUSIONES

- En el presente dictamen muestra la evidencia disponible respecto a la utilización de diazóxido en el manejo clínico de la hipoglicemia hiperinsulinémica persistente congénita.
- No se encontraron revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y ensayos clínicos aleatorizados de fase III que respondan a la pregunta PICO de la presente evaluación. Se identificó una GPC basada en la evidencia calificada como de alta calidad.
- En la GPC basa sus recomendaciones en una revisión sistemática. Recomienda la utilización de diazóxido como medicamento de primera línea y aconseja el uso de octreotide como fármaco de segunda línea en el tratamiento de la hipoglicemia hiperinsulinémica persistente congénita. No obstante, en EsSalud al no contarse con diazóxido en petitorio institucional, actualmente se utiliza octreotide en primera línea.
- No se halló evidencia publicada que compare de manera directa la eficacia y seguridad de diazóxido frente a octreotide. No obstante, el perfil de seguridad de diazóxido es bueno, y a diferencia de octreotide, no se le ha asociado con alteraciones de los ejes hormonales.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de diazóxido para el tratamiento clínico de la hipoglicemia hiperinsulinémica persistente congénita como medicamento de primera línea para pacientes nuevos, así como, para los pacientes que actualmente reciben octreotide sin buena respuesta. Este tratamiento será brindado en IPRESS que cuenten con médicos especialistas en endocrinología pediátrica. Las condiciones que debe cumplir el paciente para su utilización se encuentran establecidas en el Anexo 01. Este dictamen tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.
- La información recolectada sobre el uso de diazóxido durante los dos años autorizados, será evaluada e incluida en la reevaluación del producto farmacéutico, con el fin de determinar el impacto del uso, incluyendo los componentes de impacto, costos y presupuestos.

VII. RECOMENDACIONES

Se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con diazóxido y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Este informe debe ser remitido al culminar el año de haber iniciado el uso del producto farmacéutico.

Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N°1):

- Niveles de glicemia sérica trimestral.
- Hospitalizaciones por hipoglicemia.
- Hospitalizaciones por otras causas.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arnoux, Jean-Baptiste, Virginie Verkarre, Cecile Saint-Martin, Francoise Montravers, Anais Brassier, Vassili Valayannopoulos, Francis Brunelle, et al. 2011. "Congenital Hyperinsulinism: Current Trends in Diagnosis and Therapy." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 6 (October). England:63. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-63>.
- Banerjee, I., B. Avatapalle, R. Padidela, A. Stevens, K. E. Cosgrove, P. E. Clayton, and M. J. Dunne. 2013. "Integrating Genetic and Imaging Investigations into the Clinical Management of Congenital Hyperinsulinism." *Clinical Endocrinology* 78 (6):803–13. <https://doi.org/10.1111/cen.12153>.
- Barrett, Kim E., Susan M. Barman, Scott Boitano, and Jane F. Reckelhoff. 2017. "Endocrine Functions of the Pancreas & Regulation of Carbohydrate Metabolism." In *Ganong's Medical Physiology Examination & Board Review*. New York, NY: McGraw-Hill Education. accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1142555794.
- Barthlen, Winfried, Wolfgang Mohnike, and Klaus Mohnike. 2011. "Techniques in Pediatric Surgery: Congenital Hyperinsulinism." *Hormone Research in Paediatrics* 75 (4):304–10. <https://doi.org/10.1159/000323532>.
- Blomberg, Björn A., Mateen C. Moghbel, Babak Saboury, Charles A. Stanley, and Abass Alavi. 2013. "The Value of Radiologic Interventions and (18)F-DOPA PET in Diagnosing and Localizing Focal Congenital Hyperinsulinism: Systematic Review and Meta-Analysis." *Molecular Imaging and Biology: MIB: The Official Publication of the Academy of Molecular Imaging* 15 (1):97–105. <https://doi.org/10.1007/s11307-012-0572-0>.
- Brouwers, Melissa C., Michelle E. Kho, George P. Browman, Jako S. Burgers, Francoise Cluzeau, Gene Feder, Béatrice Fervers, et al. 2010. "AGREE II: Advancing Guideline Development, Reporting and Evaluation in Health Care." *Canadian Medical Association Journal* 182 (18):E839–42. <https://doi.org/10.1503/cmaj.090449>.
- Christiansen, Charlotte Dahl, Henrik Petersen, Anne Lerberg Nielsen, Sönke Detlefsen, Klaus Brusgaard, Lars Rasmussen, Maria Melikyan, et al. 2017. "18F-DOPA PET/CT and 68Ga-DOTANOC PET/CT Scans as Diagnostic Tools in Focal Congenital Hyperinsulinism: A Blinded Evaluation." *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, November. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3867-1>.
- Coetzee, William A. 2013. "Multiplicity of Effectors of the Cardioprotective Agent, Diazoxide." *Pharmacology & Therapeutics* 140 (2):167–75. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.06.007>.
- Culleton, Bruce. 2015. "Evidence-Based Decision-Making 4: Development and Limitations of Clinical Practice Guidelines." *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* 1281:443–53. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2428-8_26.
- Day, Simon. 2017. "Evidence-Based Medicine and Rare Diseases." *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1031:207–20. https://doi.org/10.1007/978-3-319-67144-4_12.
- De Leon, Diva D., and Charles A. Stanley. 2017. "Congenital Hypoglycemia Disorders: New Aspects of Etiology, Diagnosis, Treatment and Outcomes: Highlights of the

Proceedings of the Congenital Hypoglycemia Disorders Symposium, Philadelphia April 2016." *Pediatric Diabetes* 18 (1):3–9. <https://doi.org/10.1111/pedi.12453>.

Demirbilek, Huseyin, Sofia A. Rahman, Gonul Gulal Buyukyilmaz, and Khalid Hussain. 2017. "Diagnosis and Treatment of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia and Its Implications for Paediatric Endocrinology." *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2017:9. <https://doi.org/10.1186/s13633-017-0048-8>.

DiCenso, Alba, Liz Bayley, and R. Brian Haynes. 2009. "ACP Journal Club. Editorial: Accessing Preappraised Evidence: Fine-Tuning the 5S Model into a 6S Model." *Annals of Internal Medicine* 151 (6):JC3-2, JC3-3. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-6-200909150-02002>.

Gong, Chunxiu, Shuyue Huang, Chang Su, Zhan Qi, Fang Liu, Di Wu, Bingyan Cao, et al. 2016. "Congenital Hyperinsulinism in Chinese Patients: 5-Yr Treatment Outcome of 95 Clinical Cases with Genetic Analysis of 55 Cases." *Pediatric Diabetes* 17 (3):227–34. <https://doi.org/10.1111/pedi.12254>.

Groft, Stephen C., and Manuel Posada de la Paz. 2017. "Rare Diseases: Joining Mainstream Research and Treatment Based on Reliable Epidemiological Data." *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1031:3–21. https://doi.org/10.1007/978-3-319-67144-4_1.

Higgins, Julian P T, Douglas G Altman, Peter C Gøtzsche, Peter Jüni, David Moher, Andrew D Oxman, Jelena Savovic, et al. 2011. "The Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias in Randomised Trials." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 343:d5928.

Hoe, Francis M, Paul S Thornton, Laura A Wanner, Linda Steinkrauss, Rebecca A Simmons, and Charles A Stanley. 2006. "Clinical Features and Insulin Regulation in Infants with a Syndrome of Prolonged Neonatal Hyperinsulinism." *The Journal of Pediatrics* 148 (2):207–12. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.10.002>.

Hu, Shuwen, Zidi Xu, Jie Yan, Min Liu, Bing Sun, Wenjing Li, and Yanmei Sang. 2012. "The Treatment Effect of Diazoxide on 44 Patients with Congenital Hyperinsulinism." *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM* 25 (11–12):1119–22. <https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0224>.

Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETSI). 2016. "Resolución 14-IETSI-ESSALUD-2016: Normativa Para La Autorización y Uso de Los Productos Farmacéuticos No Incluidos En El Petitorio Farmacológico de EsSalud." IETSI-ESSALUD.

Ismail, Dunia, and George Werther. 2005. "Persistent Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy: 15 Years' Experience at the Royal Children's Hospital (RCH), Melbourne." *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM* 18 (11):1103–9.

James, C, R R Kapoor, D Ismail, and K Hussain. 2009. "The Genetic Basis of Congenital Hyperinsulinism." *Journal of Medical Genetics* 46 (5):289–99. <https://doi.org/10.1136/jmg.2008.064337>.

Kennedy, Martha S. Nolte, and Umesh Masharani. 2017. "Pancreatic Hormones & Antidiabetic Drugs." In *Basic & Clinical Pharmacology, 14e*, edited by Bertram G.

Katzung. New York, NY: McGraw-Hill Education.
accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1148439639.

Levy-Shraga, Yael, Orit Pinhas-Hamiel, Efrat Kraus-Houminer, Heddy Landau, Kineret Mazor-Aronovitch, Dalit Modan-Moses, David Gillis, Ilana Koren, Daphna Dollberg, and Lidia V Gabis. 2013. "Cognitive and Developmental Outcome of Conservatively Treated Children with Congenital Hyperinsulinism." *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism : JPEM* 26 (3–4):301–8. <https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0289>.

Liberatore Junior, Raphael Del Roio, Alcinda Aranha Negri, Carlos Eduardo Martinelli Junior, Cristiane Kochi, Ivani Novato Silva, and Paulo Ferrez Collett-Solberg. 2012. "[Hyperinsulinemic hypoglycemia of the infancy: analysis of clinical data from a Brazilian sample]." *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia* 56 (9):666–671.

Ludwig, Anja, Simone Enke, Janine Heindorf, Susann Empting, Thomas Meissner, and Klaus Mohnike. 2017. "Formal Neurocognitive Testing in 60 Patients with Congenital Hyperinsulinism." *Hormone Research in Paediatrics*, November. <https://doi.org/10.1159/000481774>.

M. Ashcroft, Frances, and Fiona M. Gribble. 2017. "New Windows on the Mechanism of Action of K_{ATP} Channel Openers." *Trends in Pharmacological Sciences* 21 (11). Elsevier:439–45. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(00\)01563-7](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(00)01563-7).

Maiorana, Arianna, and Carlo Dionisi-Vici. 2017. "Hyperinsulinemic Hypoglycemia: Clinical, Molecular and Therapeutical Novelties." *Journal of Inherited Metabolic Disease* 40 (4):531–42. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0059-x>.

McCauley, Janet L. 2015. "Guidelines and Value-Based Decision Making: An Evolving Role for Payers." *North Carolina Medical Journal* 76 (4):243–46. <https://doi.org/10.18043/ncm.76.4.243>.

Panten, U, J Burgfeld, F Goerke, M Rennie, M Schwanstecher, A Wallasch, B J Zunkler, and S Lenzen. 1989. "Control of Insulin Secretion by Sulfonylureas, Meglitinide and Diazoxide in Relation to Their Binding to the Sulfonylurea Receptor in Pancreatic Islets." *Biochemical Pharmacology* 38 (8). England: 1217–29.

Roženková, K, M Güemes, P Shah, and K Hussain. 2015. "The Diagnosis and Management of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia." *JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology* 7 (2). Charles University in Prague and University Motol Hospital, Department of Paediatrics, Prague, Czech Republic: Galenos Yayincilik,:86–97. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.1891>.

Senniappan, Senthil, Balasubramaniam Shanti, Chela James, and Khalid Hussain. 2012. "Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia: Genetic Mechanisms, Diagnosis and Management." *Journal of Inherited Metabolic Disease* 35 (4):589–601. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9441-2>.

Shah, Pratik, Sofia A. Rahman, Huseyin Demirbilek, Maria Güemes, and Khalid Hussain. 2017. "Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia in Children and Adults." *The Lancet. Diabetes & Endocrinology* 5 (9):729–42. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30323-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30323-0).

Shea, Beverley J, Candyce Hamel, George A Wells, Lex M Bouter, Elizabeth Kristjansson, Jeremy Grimshaw, David A Henry, and Maarten Boers. 2009. "AMSTAR Is a Reliable and Valid Measurement Tool to Assess the Methodological Quality of Systematic Reviews." *Journal of Clinical Epidemiology* 62 (10):1013–20. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.10.009>.

Sullivan, Sean D, Josephine A Mauskopf, Federico Augustovski, J Jaime Caro, Karen M Lee, Mark Minchin, Ewa Orlewska, Pete Penna, Jose-Manuel Rodriguez Barrios, and Wen-Yi Shau. 2014. "Budget Impact Analysis-Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force." *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 17 (1):5–14. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291>.

Thornton, Paul S., Charles A. Stanley, Diva D. De Leon, Deborah Harris, Morey W. Haymond, Khalid Hussain, Lynne L. Levitsky, et al. 2015. "Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children." *The Journal of Pediatrics* 167 (2):238–45. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.03.057>.

Touati, G, F Poggi-Travert, H Ogier de Baulny, J Rahier, F Brunelle, C Nihoul-Fekete, P Czernichow, and J M Saudubray. 1998. "Long-Term Treatment of Persistent Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy with Diazoxide: A Retrospective Review of 77 Cases and Analysis of Efficacy-Predicting Criteria." *European Journal of Pediatrics* 157 (8):628–33.

Treglia, Giorgio, Paoletta Mirk, Alessandro Giordano, and Vittoria Rufini. 2012. "Diagnostic Performance of Fluorine-18-Dihydroxyphenylalanine Positron Emission Tomography in Diagnosing and Localizing the Focal Form of Congenital Hyperinsulinism: A Meta-Analysis." *Pediatric Radiology* 42 (11):1372–79. <https://doi.org/10.1007/s00247-012-2459-2>.

Vora, Shrenik, Suresh Chandran, Victor Samuel Rajadurai, and Khalid Hussain. 2015. "Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infancy: Current Concepts in Diagnosis and Management." *Indian Pediatrics* 52 (12):1051–59.

Welters, A, C Lerch, S Kummer, J Marquard, B Salgin, E Mayatepek, and T Meissner. 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). Department of General Pediatrics, Neonatology and Pediatric Cardiology, University Children's Hospital Duesseldorf, Moorenstrasse 5, Duesseldorf, Germany: BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0367-x>.

Yorifuji, T, R Horikawa, T Hasegawa, M Adachi, S Soneda, M Minagawa, S Ida, et al. 2017. "Clinical Practice Guidelines for Congenital Hyperinsulinism." *Clinical Pediatric Endocrinology* 26 (3):127–52. <https://doi.org/10.1297/cpe.26.127>.

IX. ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir el diazóxido debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (los cuales deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

Diagnóstico/ condición de salud	Hipoglicemia hiperinsulinémica persistente congénita
Grupo etario	Menores de 18 años.
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	Renovación anual de la autorización para el uso del medicamento
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	- Hipoglicemia persistente mayor a 72 horas (Glicemia sérica < 55 mg/dl), - Insulina sérica detectable por cualquier ensayo de laboratorio, durante un episodio de hipoglicemia - Péptido C detectable por cualquier ensayo de laboratorio, durante un episodio de hipoglicemia.
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.	- Glicemia sérica trimestral. - Perfil hepático cada 3 meses. - Urea, creatinina y electrolitos séricos cada 3 meses. - Hemograma y examen de orina cada 3 meses. - Evaluación anual del desarrollo neurológico y/o coeficiente intelectual.
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016.	- Niveles de glicemia sérica trimestral. - Hospitalizaciones por hipoglicemia. - Hospitalizaciones por otras causas.

*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de endocrinología pediátrica de las IPRESS nivel III-1 con capacidad resolutive acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.