

Diazóxido e hiperinsulinismo neonatal

Prof. Lic. Esp. Silvana Nina^o

Resumen

El hiperinsulinismo congénito (HIC) es uno de los trastornos metabólicos más graves relacionados al metabolismo de la glucosa. Esta patología afecta la secreción de insulina e implica episodios recurrentes de hipoglucemia. Se calcula una incidencia global de 1 cada 30 000-50 000 nacidos vivos. En poblaciones de tradición endogámica llega a ser de 1 cada 2500. Es prioritario confirmar el diagnóstico para establecer un tratamiento precoz con el fin de evitar las secuelas neurológicas. El avance de la terapéutica farmacológica propone en primera instancia el uso de diazóxido, aunque la pancreatectomía es todavía el tratamiento más eficaz en los casos graves.

Palabras claves: hiperinsulinismo congénito, hipoglucemia, diazóxido.

Desarrollo

El HIC es la causa más común de hipoglucemia persistente, es decir valores menores a 40 mg/dl, en la etapa neonatal y en la infancia con un alto riesgo de provocar convulsiones, daño cerebral permanente y retraso en el desarrollo. Frecuentemente sucede en la etapa neonatal, pues cerca del 60% de los pacientes presentan síntomas antes de las 72 h de vida.¹ Se caracteriza por la deficiente regulación de la secreción de insulina en las células del páncreas que moviliza la glucosa hacia los tejidos sensibles a la insulina, especialmente al músculo esquelético, tejido adiposo e hígado provocando hipoglucemia grave.² En condiciones normales, cuando los niveles de glucosa disminuyen por debajo de 60 mg/dl, las células β pancreáticas producen pequeñas cantidades de insulina. En lactantes con esta patología la insulina permanece elevada aun con niveles de glucosa muy disminuidos.³

La base genética del HIC involucra defectos en genes claves que regulan la secreción de insulina en las células del páncreas. Las mutaciones en ocho genes diferentes (*ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *CGK*, *HADH*, *SLC16A1*, *HNF4A* y *UCP2*) se han identificado hasta la fecha en pacientes con formas congénitas de hiperinsulinismo. Las formas más graves se deben a mutaciones en los genes *ABCC8* y *KCNJ11*, que codifican los dos componentes de los canales de potasio sensibles al ATP de las células β del páncreas.⁴ Desde el punto de vista histológico puede presentarse en formas difusa, focal y atípica. La forma difusa del HIC es heredada de modo autosómico recesivo o de manera dominante; y la forma focal es una herencia esporádica. La forma difusa de la enfermedad puede requerir una pancreatectomía casi total con alto riesgo (95%) de desarrollar diabetes mellitus, mientras que la forma focal requiere pancreatectomía "limitada" permitiendo la cura del paciente.²

La HIC se diagnostica con mayor frecuencia en el período neonatal con signos clínicos graves: apneas y convulsiones. Pero también puede manifestarse con signos menos graves e inespecíficos como rechazo al alimento, irritabilidad, letargo, inestabilidad para termoregular, hipotonía, palidez y apnea.^{2,4} Los recién nacidos con HIC pueden ser macrosómicos debido a la hiperinsulinemia en la vida fetal, en particular los que llevan mutaciones en el gen *HNF4A*. Algunos pacientes presentan miocardiopatía hipertrófica y hepatomegalia lo que probablemente refleja la hiperinsulinemia fetal. Puede estar asociada con otros síndromes, siendo el más común el síndrome de Beckwith-Wiedemann.⁴

Dada la clínica del RN deben diferenciarse otras patologías que pueden provocar hipoglucemias transitorias: prematuridad, hijo de madre con diabetes gestacional insulino-dependiente, retardo de crecimiento intrauterino (RCIU), asfixia perinatal u otras como sepsis, hipopituitarismo, alteración hipofisaria, alteración

^o Supervisora del Turno Mañana, Servicio de Neonatología, Sanatorio de los Arcos. Correo electrónico: Silvana.nina@swissmedical.com.ar

en la secreción de hormonas contrarreguladoras, trastornos congénitos del metabolismo, alteración en la secreción pancreática de insulina, defectos del metabolismo de aminoácidos y ácidos grasos que pueden provocar hipoglucemias de mayor gravedad y que no se corrigen fácilmente.

El tratamiento de pacientes con HIC puede ser extremadamente complicado. Se recomienda derivar a estos pacientes a centros especializados que habitualmente cuentan con un equipo multidisciplinario, laboratorio para el procesamiento de muestras y estudios por imágenes necesarios para determinar el diagnóstico.

El principal objetivo es mantener la glucemia en valores mayor a 70 mg/dl, ya sea por medio de la terapia farmacológica o por el tratamiento quirúrgico. Estos pacientes no tienen la capacidad de generar sustratos alternativos para que utilice el cerebro durante los episodios de hipoglucemia.¹ Es fundamental administrar glucosa por vía intravenosa, junto con alimentación enteral a través de una sonda orogástrica, para asegurar el aporte de carbohidratos. Pueden presentar varias complicaciones como sobrehidratación, insuficiencia cardíaca y sepsis. Requieren de monitoreo de glucemia frecuente, cada 30-60 minutos, y la inserción de un catéter venoso central para la infusión de dextrosa en altas concentraciones para disminuir los riesgos de extravasación en los accesos venosos periféricos.

Para confirmar o descartar el diagnóstico de HIC deben realizarse determinados estudios en sangre como concentración de insulina, glucagón, hormona de crecimiento, cortisol, β -hidroxibutirato y ácidos grasos libres. Estas muestras deben ser tomadas cuando el neonato se encuentra en hipoglucemia.

El diagnóstico puede determinarse basándose en la gravedad de la hipoglucemia que ocurre dentro de las primeras 72 horas de vida. Entre los criterios bioquímicos que caracterizan esta entidad se encuentran: hipoglucemia sin cetosis, el cociente glucemia/insulina <3 (valor normal >5), el cortisol alto y la hormona de crecimiento (GH) normal/alta, el β -hidroxibutirato, los triglicéridos y los ácidos grasos libres en plasma disminuidos (lipólisis inhibida).⁵

El estudio genético de los padres resulta orientativo ante el fracaso al tratamiento inicial con diazóxido. Existen métodos por imágenes no invasivos y muy precisos que ayudan a definir si el HIC es focal o difuso; el PET SCAN (tomografía por emisión de positrones) definirá qué tipo de tratamiento seguir pues describe la función del organismo en tiempo real.⁶

Tratamiento

El medicamento de elección inicial es el diazóxido. Si el RN no responde al tratamiento con esta droga, se recomienda la administración de octreotide, un análogo de la somatostatina que disminuye la traslocación intracelular de iones calcio, y por lo tanto inhiben la movilización y liberación de los gránulos de insulina y evita la hipoglucemia. La dosis es de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 6 a 8 horas y se administra por vía subcutánea. Los efectos secundarios más frecuentes incluyen vómitos, diarrea y distensión abdominal, que se resuelven espontáneamente dentro de la semana de la iniciación. También se ha reportado enterocolitis necrotizante en algunos RN, lo que merece una vigilancia cuidadosa de los neonatos.

Los antagonistas de los canales de calcio, como la nifedipina también han sido empleados a dosis de 0,7-2,5 mg/kg/día. Es importante la diferenciación histológica del hiperinsulinismo congénito en el momento de decidir el tratamiento quirúrgico. Los pacientes con formas focales de hiperinsulinismo focal requieren pancreatectomía parcial, mientras que aquellos con formas difusas requieren pancreatectomía casi total.⁵

Descripción farmacológica de diazóxido

El diazóxido es el medicamento de primera elección para el tratamiento de la HIC. Es derivado de las benzotiadiazinas sin efecto diurético. Fue desarrollado inicialmente como un agente antihipertensivo oral, pero los primeros ensayos clínicos revelaron una toxicidad inaceptable. Por lo menos un 50% de los pacientes presentaron hiperglucemia. Actualmente está indicado para el tratamiento de la hipoglucemia sintomática por hiperinsulinismo de etiología diversa en neonatos. Puede ser utilizado también en lactantes, niños y adolescentes.¹

¿Cómo actúa el diazóxido?

- Inhibe la secreción de insulina por las células β del páncreas; puede deberse también a la estimulación de los canales de K^+ sensibles al ATP.
- Incrementa la concentración de glucosa sanguínea, inhibiendo la secreción de insulina por las células β del páncreas, estimulando la liberación de catecolaminas y/o la liberación hepática de glucosa. Este efecto también puede deberse a la estimulación de los canales de K^+ sensibles al ATP.
- Hiperpolariza las células del músculo liso arterial activando los canales de K^+ sensibles al ATP; esto

induce la relajación del músculo liso vascular. Se produce activación refleja del sistema nervioso simpático y retención de sal y agua.

- No afecta la síntesis de insulina.
- Es un hipotensor no diurético.
- Disminuye la resistencia vascular sistémica.
- Su administración prolongada puede causar hipertrofia.³

Dosis y administración

La dosis debe ser individualizada según la gravedad del cuadro, la glucemia, y la respuesta clínica del paciente. En neonatos y lactantes se recomienda iniciar con 8-15 mg/kg/día, cada 8 o 12 horas de diazóxido.⁷

Se presenta en cápsulas de 100 mg (Proglidem®). Se recomienda un preparado magistral en suspensión de 10 mg/ml para asegurar una mejor dosificación. Se debe agitar antes de administrar por vía oral, en ayunas, una hora antes o después de la alimentación.

La dosis de mantenimiento es la misma. A medida que el neonato crece no se recomienda aumentar la dosis.⁸

Efectos adversos

Frecuentemente el RN presenta retención de agua y sodio. A nivel gastrointestinal produce náuseas, vómitos, diarrea, íleo y constipación. Dentro de los efectos hematológicos se encuentran: eosinofilia, neutropenia transitoria, trombocitopenia y anemia. También puede presentar taquicardia, cefalea y erupción cutánea. Puede aumentar el metabolismo de la difenilhidantoína. En el tratamiento prolongado lo más frecuente es que se produzca hirsutismo.⁷

Los recién nacidos con hiperbilirrubinemia requieren estricto control por la elevada unión del diazóxido a la albúmina que puede desplazar a la bilirrubina.

Cuidados específicos

- Valorar el estado general del paciente teniendo presente signos que evidencien hipoglucemia.
- Controlar la glucemia pre- y pos-prandial.
- Realizar la extracción de muestras sanguíneas específicas: glucemia, insulina, cortisol, hormona de crecimiento plasmática, β-hidroxitirato y ácidos grasos libres durante el periodo de hipoglucemia.

- Asegurar la dosis y la frecuencia de la alimentación enteral.
- Asegurar el acceso vascular periférico inicial. Verificar frecuentemente la permeabilidad del mismo o detectar precozmente los signos de posible extravasación.
- Asegurar el acceso vascular central. Controlar la posición del mismo mediante radiografías. Prevenir la obstrucción con la consiguiente pérdida del acceso.
- Administrar glucosa en las concentraciones y goteo indicados.
- Controlar glucosuria y cetonuria.
- Valorar el ritmo diurético (ml/kg/hora).
- Valorar el peso corporal diariamente.
- Valorar la presencia de signos de efectos adversos.
- Detectar precozmente los signos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).
- Administrar diazóxido directamente en la boca, una hora antes o después de la alimentación.
- Educar a los padres en cuanto a la preparación y administración del medicamento.

Tabla 1. Valores normales de laboratorio.

Fuente: Ucros Rodríguez S, Mejía Gaviria N.⁹

Parámetros	Valores normales
Glucemia	40 mg/dl
Insulina	13 mU/ml
Cortisol	5-20 mg/dl
Somatotropina GH	7-10 mg/ml
β-hidroxitirato	2 mmol/L
Ácidos grasos	1,5 mmol/L

Conclusión

La hipoglucemia es la manifestación de muchas anomalías o patologías. Puede producir daño cerebral con secuelas limitantes para toda la vida e inclusive la muerte. Debe tratarse como una urgencia rápidamente para minimizar las complicaciones; posteriormente se deberán iniciar los estudios específicos para detectar la causa y dar el tratamiento específico. Es por lo tanto fundamental para los enfermeros neonatales el

conocimiento de la fisiopatología que permita comprender el trastorno metabólico y sus consecuencias, así como las habilidades para el manejo de la medi-

cación específica, como el diazóxido, a fin de poder implementar un cuidado oportuno, integral, efectivo y seguro.

Bibliografía

1. Guerrero F, González Casado I, Espinoza Colindres L, Gracia Bouthelie R. Hiperinsulinismo congénito. Revisión de 22 casos. *An Pediatr (Barc)* 2006; 65(1):22-31.
2. Guía de Enfermedades Raras. Intramed.2011. Disponible en: http://www.intramed.net/userfiles/2011/file/0-guia_04_2011web.pdf. Consultado el 23/10/2016.
3. Meritano J, Gómez Bouza G, Bellecci C, Dinerstein A. Hipoglucemia por hiperinsulinismo. A propósito de un caso. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 2004; 23 (2):82-87. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/912/91223206.pdf>. Consultado el 25/10/2016.
4. Mohamed Z, Arya VB, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012; 4(4):169-181.
5. Mederico M, Rincón Y, Pacheco J, Briceño Y, Guillén M, Paoli M et ál. Evaluación y enfoque diagnóstico del paciente no diabético con hipoglucemia. *Rev Venez Endocrinol Metab (Mérida)*. 2011; 9(2). Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102011000200003. Consultado el: 20/12/2016.
6. Lomeña Caballero FJ, Perdigo MS. Indicaciones de la tomografía por emisión de positrones. *Med Clin*. 2003; 120(19):742-749. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-indicaciones-tomografia-por-emision-positrones-S0025775303738317>. Consultado: 13/12/2016.
7. Rodríguez J. Fundación Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan. Formulario farmacoterapéutico. 2° edición. Buenos Aires: Ed. Fundación Garrahan; 2016.
8. Pediamecum. Disponible en: <http://pediamecum.es/>. Consultado el 14/10/2016.
9. Ucrós Rodríguez S., Mejía Gaviria N. Guías de pediatría práctica basadas en la evidencia. 2a Edición. Bogotá: Ed. Médica Panamericana; 2009. Capítulo 7, Hipoglucemia neonatal; Pág. 79-90.