

ENDOCRINOLOGÍA NEONATAL

Hiperinsulinismo Congénito: nuevas terapias médicas

María Asunción Salomón Estébanez

Central Manchester University Hospitals. Manchester (UK)

Introducción

El hiperinsulinismo congénito (HC) es la causa más frecuente de hipoglucemia severa y persistente en el recién nacido y en el niño. Se produce debido a una secreción inapropiada y excesiva de insulina, de manera independiente a los niveles sanguíneos de glucosa. Debido a esta elevación de insulina, hay una inhibición de la glucogenólisis, gluconeogénesis, lipólisis y cetogénesis, de forma que los pacientes con HC son incapaces de generar cuerpos cetónicos, el sustrato energético alternativo para el cerebro en ausencia de glucosa. Así, estos pacientes están sometidos a un elevado riesgo hipoglucemia hipocetósica grave que puede ocasionar secuelas neurológicas irreversibles⁽¹⁻³⁾.

Los episodios de hipoglucemia son severos e impredecibles, generalmente refractarios al soporte nutricional por vía enteral y se suele requerir la administración de soluciones con elevada concentración de glucosa a través de un catéter venoso central (velocidad de infusión de glucosa de hasta 15-20 mg/kg/min) para mantener glucemias adecuadas⁽⁴⁾.

Etiología

El HC representa una enfermedad heterogénea, con formas transitorias y persistentes. El HC transitorio generalmente está asociado a factores de riesgo como prematuridad, estrés perinatal, etc. y responde al tratamiento médico convencional. En el HC persistente se encuentran alteraciones genéticas en el 45-55% de los casos^(5,6). Las mutaciones más frecuentemente asociadas al HC persistente se producen en los genes *ABCC8* y *KCNJ11* que codifican respectivamente las subunidades SUR1 y Kir 6.2 del canal de potasio sensible a ATP (canal K_{ATP}). Se han descrito otras mutaciones asociadas a HC con menor frecuencia:

GLUD1, *GCK*, *HADH*, *SLC16A1*, *HNF1A*, *HNF4A*, *UCP2*, *HK1*, *PMM2*, *PGM1* *FOXA2*, *CACNA1D*⁽⁷⁾.

El canal K_{ATP} es fundamental en la regulación de la secreción de insulina en la célula β pancreática. Mutaciones en los genes *ABCC8* o *KCNJ11* ocasionan una pérdida de función del canal K_{ATP} , una despolarización continuada de la membrana plasmática, apertura del canal de calcio dependiente de voltaje con el consiguiente influjo de calcio y exagerada secreción de insulina⁽⁸⁾.

Clasificación histológica

Histológicamente se diferencian dos grandes grupos de HC: el difuso y el focal. En el HC difuso todas las células β del páncreas están afectadas y la forma más frecuente y grave está causada por mutaciones homocigotas en los genes *ABCC8* y *KCNJ11*. En el HC focal solo una pequeña área del páncreas está afectada (generalmente menor de 10 mm de diámetro) y se produce cuando hay una mutación en el alelo paterno en los genes *ABCC8* o *KCNJ11* y además se produce un segundo evento independiente de pérdida somática de la región 11p15 del alelo materno en la lesión focal⁽⁹⁾.

En algunos casos, la histología pancreática no se corresponde con la apariencia típica de enfermedad difusa o focal y se han descrito también formas atípicas en las que islotes con signos de hiperplasia se intercalan con islotes histológicamente normales⁽¹⁰⁾.

El HC focal se cura tras la resección quirúrgica del área afectada, mientras que el difuso es susceptible de requerir pancreatometomía subtotal en caso de no responder al tratamiento médico. Es por esto fundamental intentar establecer el diagnóstico de HC focal mediante un PET/TAC con ¹⁸F-L-DOPA en casos con

mutación recesiva en los genes *ABCC8* o *KCNJ11* de origen paterno.

Manejo terapéutico inicial

El manejo de pacientes con HC constituye un gran reto e incluye terapias médicas, quirúrgicas y a veces combinación de ambas. El principal objetivo del tratamiento es mantener niveles adecuados de glucemia (> 65 mg/dl) y así evitar posibles secuelas neurológicas. La elevación de la glucemia se puede conseguir administrando glucosa exógena (por vía enteral y/o parenteral) o aumentando la producción de glucosa endógena con fármacos que estimulen la glucogenólisis y gluconeogénesis como el glucagón. Por otra parte, fármacos que inhiban la secreción de insulina en las células β del páncreas como el diazóxido o los análogos de la somatostatina, también son de gran utilidad en pacientes con HC.

A pesar de los avances diagnósticos acontecidos en la última década (estudio genético y PET/TAC con ^{18}F -L-DOPA), las estrategias terapéuticas siguen siendo limitadas, los tratamientos médicos disponibles no son siempre eficaces y pueden producir graves complicaciones. La pancreatectomía subtotal sigue siendo la única opción terapéutica para algunos pacientes y está asociada con una alta tasa de diabetes e insuficiencia pancreática exocrina. Desafortunadamente la enfermedad sigue produciendo secuelas neurológicas graves (epilepsia, retraso del desarrollo psicomotor, parálisis cerebral, etc.) en hasta un 40% de los casos ⁽¹⁻³⁾.

Fármacos para el tratamiento de HC

Diazóxido

Es el fármaco de primera línea para el tratamiento del HC y el único aprobado por la FDA para el tratamiento del HC en niños. Actúa uniéndose a la subunidad SUR1 del canal K_{ATP} , abriendo el canal y por tanto reduciendo la secreción de insulina. Es efectivo en todas las formas de HC donde el canal K_{ATP} está intacto, por esto pacientes con mutaciones recesivas (y algunas dominantes) en *ABCC8* o *KCNJ11* no responden al diazóxido. Debido al riesgo de sobrecarga hídrica se debe asociar al diurético clorotiazida, sobre todo en el periodo neonatal (ver tabla 1).

La respuesta al diazóxido es clave para enfocar el diagnóstico genético y manejo posterior de la enfermedad. Si no hay respuesta a altas dosis de diazóxido (15 mg/kg/día), ha de hacerse estudio genético urgente ya que es muy probable que exista una mutación en el canal K_{ATP} (80-90% de los casos). Si el estudio genético determina la presencia de mutación heterocigota paterna o "de novo" en *ABCC8* o *KCNJ11* se debe realizar un PET/TAC con ^{18}F -L-DOPA para intentar establecer el diagnóstico de HC focal que se resuelve con resección quirúrgica de la lesión. En caso

de mutación homocigota, heterocigota materna o heterocigota compuesta, el fármaco de segunda línea es el octreótido u otros análogos de la somatostatina. Si no se halla mutación genética causante de HC y el paciente no responde al tratamiento médico, también estará indicada la realización de PET/TAC con ^{18}F -L-DOPA ⁽⁴⁾.

Octreótido

El octreótido es un análogo de la somatostatina, que actúa principalmente uniéndose a los receptores 2 y 5, reduciendo la secreción de varias hormonas (GH, TSH, gastrina, GIP, motilina, etc.). La reducción en la secreción de insulina se produce a través de varios mecanismos: produciendo una estabilidad en la membrana plasmática de la célula β a través de la interacción con varios canales iónicos, así como produciendo una inhibición de la exocitosis de los gránulos de insulina ⁽¹¹⁾.

La vida media del octreótido es relativamente corta (sobre 100 minutos), por lo que se debe administrar a través de múltiples inyecciones subcutáneas diarias (generalmente cada 6 horas) o en infusión continua IV o SC (a través de una bomba de insulina) ^(12,13).

Análogos de la somatostatina de acción prolongada

El uso de octreótido a largo plazo es muy exigente para el paciente y la familia, debido a las múltiples inyecciones diarias o a los problemas derivados del manejo de la bomba de insulina si se usa en infusión continua subcutánea, lo que puede impactar negativamente en la adherencia al tratamiento, así como en la calidad de vida del paciente y sus familias.

Existen dos análogos de la somatostatina de acción prolongada: LAR-octreótido (Long Acting Release Octreotide) y lanreótido autogel. Su gran ventaja es que se administran cada 4-6 semanas y su eficacia en niños con HC ha sido descrita en varias publicaciones ⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

El lanreótido autogel es una preparación de depósito en solución acuosa supersaturada que se administra cada 28 días en forma de inyección subcutánea profunda. Es eficaz desde 30 minutos después de su administración, alcanzando un pico de concentración máxima el primer día, con una lenta y gradual reducción de las concentraciones séricas hasta los 28 días.

El LAR-octreótido contiene los pépticos activos en microesferas de polímero biodegradable, que permiten que el fármaco sea liberado lentamente en un periodo de 4 semanas. Se administra por vía intramuscular y después de su administración, la concentración plasmática de octreótido permanece muy baja durante las primeras 2 semanas, para luego elevarse rápidamente

Tabla 1. Fármacos disponibles para el tratamiento del HC.

Fármaco	Vía de administración	Dosis	Mecanismo de acción	Efectos secundarios
Diazóxido	oral	5-15 mg/kg/día en 3 dosis	Abre el canal K_{ATP} → Reduce la secreción de insulina	Frecuentes: hipertricosis, retención hídrica. Raros: leucopenia, trombocitopenia, hiperuricemia, hiperglucemia, derrame pericárdico, hipertensión pulmonar
Clorotiazida	oral	7-10 mg/kg/día en 2 dosis	Previene la retención hídrica. Efecto sinérgico con diazóxido en el canal K_{ATP}	Hiponatremia, hipocalcemia
Octreótido	IV/SC	5-25 μ g/kg/día en 3-4 dosis, 35-50 μ g/kg/día en algunos centros	Activa SSTR2 y SSTR5 Estabiliza la membrana plasmática, inhibe la movilización del calcio → reduce la secreción de insulina	Agudos: anorexia, náuseas, diarrea, hepatitis, QT largo, taquifilaxis, enterocolitis necrotizante. A largo plazo: coleditiasis y supresión de hormonas hipofisarias
Lanreótido/ Octreótido-LAR	SC profundo/ IM	dosis acumulativa de octreótido al mes o dosis total de 15-60 mg cada 4 semanas	Igual que el octreótido	Similar al octreótido, pero efectos a largo plazo desconocidos
Nifedipino	oral	0.25-2.5 mg/kg/día en 2-3 dosis	Inhibe los canales de calcio de la célula β - pancreática	Hipotensión
Glucagón	IM IV/SC	0-5-1.0 mg 5-20 μ g/kg/h	Estimula glucogenólisis y gluconeogénesis	Náuseas, vómitos, eritema necrolítico migratorio
Sirolimus	oral	1 mg/m ² /día en 1 ó 2 dosis, ajustar de acuerdo a los niveles	Inhibidor de mTOR. Inhibe la secreción de insulina y la proliferación de las células β	Inmunosupresión, infecciones, mucositis, hiperlipidemia, hipertransaminasemia, trombocitosis, disfunción renal, neumonitis, enteropatía, etc.

te alcanzando un *plateau*, que permanece estable entre los días 14 y 42.

Nifedipino

Es un antagonista del canal del calcio, que “in vitro” ha demostrado reducir la secreción de insulina; sin embargo, la experiencia “in vivo” no ha sido tan satisfactoria. A pesar de que hay varias publicaciones de casos aislados con buena respuesta a este tratamiento ^(19,20) un estudio reciente sugiere su ineficacia en pacientes con HC causado por mutaciones en ABCC8 ⁽²¹⁾.

Tratamientos nuevos y posibles futuras terapias

Muchos de los pacientes con HC difuso que no responden al diazóxido requerirán una pancreatocotomía

subtotal. En algunos pacientes (40-59%) ⁽²²⁾ la hipoglucemia puede persistir tras la cirugía, así que se necesitan nuevos tratamientos médicos para intentar evitar la pancreatocotomía subtotal, que no siempre es curativa y produce importantes secuelas (en el 98% de los casos se desarrollará diabetes mellitus a los 14 años de la intervención) ⁽²²⁾.

Sirolimus

Los inhibidores de mTOR (mammalian target of rapamycin) sirolimus y everolimus son agentes inmunosupresores con capacidades antiproliferativas que están aprobados para la prevención del rechazo del trasplante renal en niños de mayor de 13 años.

El sirolimus, también conocido como rapamicina, forma parte de un complejo que se une e inhibe a la

quinasa intracelular serina-treonina mTOR, que juega un papel importante en la regulación del metabolismo, el crecimiento y la proliferación celular. La vía de señalización mTOR esta anormalmente activada en varias neoplasias, incluyendo el insulinoma. El uso con éxito de fármacos inhibidores de mTOR en pacientes con insulinoma sugirió el papel del sirolimus y everolimus en la reducción de la proliferación de las células β y la inhibición de la secreción de insulina⁽²³⁾.

El sirolimus se ha empezado a usar recientemente en pacientes con HC cuando el tratamiento con diazóxido y análogos de la somatostatina no resulta eficaz⁽²³⁾. El mecanismo de acción en el HC aún no está del todo claro, aunque se sugiere que podría actuar por debajo de la vía de señalización del receptor de insulina y de otras vías que controlan el metabolismo energético, produciendo una supresión de la proliferación y reducción de la masa de células β , una disminución de la secreción de insulina y una resistencia periférica a la insulina.

Debido a sus efectos inmunosupresores y otros posibles efectos secundarios, es necesario medir los niveles sanguíneos regularmente, que se han de mantener en el rango terapéutico (entre 5-15 ng/ml).

Desde la publicación de los cuatro primeros casos de HC tratados con sirolimus, ha habido varias publicaciones aisladas describiendo su eficacia y seguridad en niños con HC⁽²³⁻²⁵⁾. En una reciente publicación en 10 pacientes con HC tratados con sirolimus o everolimus, solo se demostró eficacia en el 30% de los casos, con evidencia de efectos adversos importantes⁽²⁶⁾. Se requieren más estudios, a ser posible ensayos clínicos, para valorar la eficacia de los inhibidores de mTOR en pacientes con HC.

Exendina-(9-39)

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) es una incretina secretada por las células L intestinales en respuesta a la ingesta y es un potente estímulo para la secreción de insulina postprandial. El receptor de GLP-1 esta constitutivamente activado en islotes pancreáticos de ratón a los que les falta el canal K_{ATP} . La exendina-(9-39), un agonista inverso del receptor de GLP-1, inhibe la secreción de insulina inducida por GLP-1 y aumenta los picos de glucosa postprandial en adultos sanos⁽²⁷⁾.

De León y cols^(23,29) han demostrado que en adolescentes y adultos con HC causado por defectos en el canal K_{ATP} la infusión continua de exendina-(9-39) aumenta la glucosa en ayunas, previniendo los episodios de hipoglucemia. Además, recientemente demostraron que la exendina-(9-39) evita la hipoglucemia secundaria a la ingesta de proteínas en niños con HC por mutaciones en el canal K_{ATP} . Actualmente se están evaluando los efectos de una dosis única IV de

exendina-(9-39) en los requerimientos de glucosa en niños con HC no respondedores al diazóxido.

Anticuerpo contra el receptor de insulina

Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos con un anticuerpo monoclonal alostérico que se une con alta afinidad al receptor de insulina, para así reducir el efecto de la misma. Estudios preclínicos que examinan el efecto de este anticuerpo en el metabolismo de la glucosa en un modelo de ratón con HC por alteración del canal K_{ATP} han demostrado un incremento significativo de la glucemia en ayunas⁽³⁰⁾. Se ha completado la fase 1 del estudio en individuos normales y la fase 2 del ensayo se está llevando a cabo en pacientes con HC⁽³¹⁾. Las preparaciones actuales son intravenosas, pero ofrecen la promesa de vías más aceptables de administración y la posibilidad de evitar la pancreatectomía subtotal y diabetes de por vida.

Glucagón líquido

El glucagón se usa para la estabilización inicial de la hipoglucemia. En situaciones de emergencia, se puede administrar glucagón IM (0.5-1 mg). También se puede usar en infusión continua por vía IV o subcutánea pero su uso a largo plazo está limitado ya que precipita en los sistemas de infusión.

Sin embargo, se ha desarrollado una formulación de glucagón líquido, estable a temperatura ambiente que posibilita la administración como infusión continua subcutánea a través de bombas de insulina. Actualmente se está evaluando su eficacia en un ensayo clínico en niños con HC que no responden al diazóxido⁽³¹⁾.

Ácidos grasos poliinsaturados (PUFA)

Los ácidos grasos poliinsaturados se han usado como un suplemento alimenticio en el manejo de pacientes con HC tratados con diazóxido⁽³²⁾. Pese a que los efectos son modestos en un estudio piloto, los PUFA son seguros y se pueden usar como tratamiento coadyuvante, siendo improbable que interfieran con otros fármacos. Se necesitan más estudios para determinar si los PUFA pueden ser usados de forma generalizada en la práctica clínica.

Otros nuevos enfoques terapéuticos que pueden resultar prometedores son las chaperonas de los canales K_{ATP} defectuosos o los agonistas altamente selectivos de la somatostatina.

Referencias Bibliográficas

1. Menni F, de Lonlay P, Sevin C, et al. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics*. 2001;107(3):476-9.

2. Meissner T, Wendel U, Burgard P, et al. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(1):43-51.
3. Avatapalle HB, Banerjee I, Shah S, et al. Abnormal neurodevelopmental outcomes are common in children with transient congenital hyperinsulinism. *Front Endocrinol.* 2013;4:60.
4. Banerjee I, Avatapalle B, Padidela R, et al. Integrating genetic and imaging investigations into the clinical management of congenital hyperinsulinism. *Clin Endocrinol.* 2013;78(6):803-813.
5. Kapoor RR, Flanagan SE, Arya VB, et al. Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:557-564.
6. Martínez R, Fernández-Ramos C, Vela A, et al. Clinical and genetic characterization of congenital hyperinsulinism in Spain. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(6):717-26.
7. Demirbilek H, Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017; 9(Suppl 2):69-87.
8. Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, et al. Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. *Physiol Rev.* 2004;84:239-275.
9. Verkarre V, Fournet JC, de Lonlay P, et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J Clin Invest.* 1998;102:1286-1291.
10. Sempoux C, Capito C, Bellanné-Chantelot C, et al. Morphological mosaicism of the pancreatic islets: a novel anatomopathological form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3785-3793.
11. Kailey B, van de Bunt M, Cheley S, et al. SSTR2 is the functionally dominant somatostatin receptor in human pancreatic β - and α -cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;303(9):E1107-E1116.
12. Thornton PS, Alter CA, Katz LE, et al. Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr.* 1993;123(4):637-43.
13. Demirbilek H, Shah P, Arya VB, et al. Long-term follow-up of children with congenital hyperinsulinism on octreotide therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3660-7.
14. Kühnen P, Marquard J, Ernert A, et al. Long-term lanreotide treatment in six patients with congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr* 2012;78:106-112.
15. Modan-Moses D, Koren I, Mazor-Aronovitch K, et al. Treatment of congenital hyperinsulinism with lanreotide acetate (Somatuline Autogel). *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2312-2317.
16. Le Quan Sang KH, Arnoux JB, Mamoune A, et al. Successful treatment of congenital hyperinsulinism with long-acting release octreotide. *Eur J Endocrinol* 2012;166:333-339.
17. Corda H, Kummer S, Welters A, et al. Treatment with long-acting lanreotide autogel in early infancy in patients with severe neonatal hyperinsulinism. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:108.
18. van der Steen I, van Albada ME, Mohnike K, et al. A multicenter experience with long-acting somatostatin analogues in patients with congenital hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(2):82-89.
19. Baş F, Darendeliler F, Demirkol D, et al. Successful therapy with calcium channel blocker (nifedipine) in persistent neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;12:873-878.
20. Durmaz E, Flanagan SE, Parlak M, et al. A combination of nifedipine and octreotide treatment in an hyperinsulinemic hypoglycemic infant. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6:119-121.
21. Güemes M, Shah P, Silvera S, Morgan K, Gilbert C, Hinchey L, Hussain K. Assessment of Nifedipine Therapy in Hyperinsulinemic Hypoglycemia due to Mutations in the ABCC8 Gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:822- 830.
22. Beltrand J, Caquard M, Arnoux J-B, et al. Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care.* 2012;35:198-203.
23. Senniappan S, Alexandrescu S, Tatevian N, et al. Sirolimus therapy in infants with severe hyperinsulinemic hypoglycemia. *N Engl J Med.* 2014;370(12):1131-7.
24. Abraham MB, Shetty VB, Price G, et al. Efficacy and safety of sirolimus in a neonate with persistent hypoglycaemia following near-total pancreatectomy for hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28:1391-1398.
25. Al-Balwi R, Al-Atawi M, Al-Otaibi A, et al. Sirolimus in the treatment of three infants with diffuse congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30:1013-1017.
26. Szymanowski M, Estebanez MS, Padidela R, et al. mTOR Inhibitors for the Treatment of Severe

Congenital Hyperinsulinism: Perspectives on Limited Therapeutic Success. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:4719-4729.

27. Edwards CM, Todd JF, Mahmoudi M, et al. Glucagon-like peptide 1 has a physiological role in the control of postprandial glucose in humans: studies with the antagonist exendin 9-39. *Diabetes* 1999;48:86-93.

28. De León DD, Li C, Delson MI, et al. Exendin-(9-39) corrects fasting hypoglycemia in SUR-1^{-/-} mice by lowering cAMP in pancreatic beta-cells and inhibiting insulin secretion. *J Biol Chem.* 2008;283:25786-25793.

29. Calabria AC, Li C, Gallagher PR, et al. GLP-1 receptor antagonist exendin-(9-39) elevates fasting blood glucose levels in congenital hyperinsulinism owing to inactivating mutations in the ATP-sensitive K⁺ channel. *Diabetes.* 2012;61:2585-2591.

30. Corbin JA, Bhaskar V, Goldfine ID, et al. Inhibition of insulin receptor function by a human, allosteric monoclonal antibody: a potential new approach for the treatment of hyperinsulinemic hypoglycemia. *MAbs.* 2014;6: 262-72.

31. De Leon DD, Stanley CA. Congenital hypoglycemia disorders: new aspects of etiology, diagnosis, treatment and outcomes: highlights of the Proceedings of the Congenital Hypoglycemia Disorders Symposium, Philadelphia, April 2016. *Pediatr Diabetes* 2017; 18: 3-9.

32. Skae M, Avatapalle HB, Banerjee I, et al. Reduced glycemic variability in diazoxide-responsive children with congenital hyperinsulinism using supplemental Omega-3-polyunsaturated fatty acids; a pilot trial with MaxEPA(R.). *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:31.