

NOTA: Este documento es un extracto de las conferencias realizadas en el Hospital CHOP de Filadelfia en Junio 2.003 y recoge, exclusivamente, la opinión del Dr. autor de la misma y su experiencia en el campo de hiperinsulinismo traducido con la colaboración de Lydia Aguilar, Isabel Calderón y Luis de Andrés

Tratamiento conservador (sin cirugía) del HI y sus resultados

David Gillis, MD – Endocrino pediatra del Hospital Judío Adassah en Jerusalén (Israel)

La tendencia en Israel es a tratar de forma conservadora el PHHI en cuanto sea posible, pero antes de pasar adelante, es importante hacer una lista de lo que es, y de lo que no es PHHI.

El HI es un desorden o desregulación de la producción de insulina en el que los niveles de glucosa en la sangre tienden generalmente a ser bajos, pero también ocasionalmente pueden ser muy altos. Como ha sido explicado previamente por la Dra. Aguilar, el PHHI es debido a la mutación de varios genes. La hipoglicemia puede aparecer en el periodo neonatal, o también más tarde en la infancia. La mayoría de los casos severos son tratados con pancreatoma, pero el tratamiento médico conservador sin cirugía puede ser una opción.

Después de años de cuidadoso tratamiento médico, el paciente entra en lo que llamamos estado de remisión, durante el cual los periodos de hipoglicemia tienden a disminuir. Por otra parte, muchos de los casos operados desarrollan diabetes, aunque como comentó el Dr. Stanley, se desarrolla frecuentemente una forma moderada de diabetes, a menos que la pancreatoma haya sido casi total.

El HI no es un cáncer, no progresa ni se propaga. Su nombre anterior de nesidioblastosis fue dado porque se pensaba que las células beta germinaban en un estado primitivo. Estudios histológicos demostraron más tarde que en el HI el tejido pancreático es histológicamente semejante al normal del recién nacido. El HI no parece empeorar con la edad y en la mayoría de los casos no se asocia a la diabetes clínica, a menos que se haya hecho una pancreatoma.

Entonces, ¿para que necesitamos quitar el páncreas? La respuesta no es fácil. La principal razón del tratamiento es prevenir la hipoglicemia y el daño cerebral. Pero si podemos prevenir la hipoglicemia con otros métodos, evitaremos también el daño cerebral.

Aun si se logra prevenir la hipoglicemia sin recurrir a la pancreatoma, el manejo de los pacientes no es fácil. La idea es hacer el paciente más manejable no solo para su propio beneficio sino también para el de su familia. El estrés del tratamiento conservador es tremendo y puede poner en jaque la estabilidad familiar. Estamos refiriéndonos por ejemplo al esfuerzo de levantarse todas las noches durante años, responsabilidad que con frecuencia le corresponde a la madre. Muchas familias se adaptan a esta situación para evitar la diabetes que resulta de la pancreatoma, pero la tarea no es fácil. Además, la terapia conservadora no siempre controla la hipoglicemia y la pancreatoma es la única salida.

Luego, ¿porque no nos decidimos a quitar el páncreas?. En Israel hemos observado que

después de un periodo de tiempo de tratamiento médico intensivo, la enfermedad puede entrar en remisión. La hipoglicemia se vuelve más manejable y menos severa. Además, la pancreatoma es un procedimiento quirúrgico importante que puede complicarse. Pero sobretodo, lo que nos retiene es el temor a la diabetes.

El tratamiento conservador del HI incluye varias etapas:

- 1) El HI tiene que diagnosticarse.
- 2) Después de confirmar el diagnóstico, o inclusive antes, el o la paciente recibe altas dosis de glucosa por vía intravenosa y paralelamente se le ensaya el Diazóxido.
- 3) La infusión de glucosa se suspende para poder concluir que el Diazóxido es efectivo
- 4) Si el Diazóxido es ineficaz, se vuelve a administrar glucosa y se ensaya el Octreotido. La dosis de Octreotido no debe ser superior a 15-20 microgramos/kilo/día. Más allá de esta dosis el Octreotido no solo disminuye la producción de insulina, sino que también la producción de Glucagón. Esta es la razón por la cual en algunos casos severos de HI se agrega la administración de Glucagón a las dosis altas de Octreotido. La administración intensiva por vía cateter (intravenosa) de Octreotido y Glucagón tiene sus dificultades. Requiere hospitalización que puede prolongarse durante meses y puede causar trastornos gastrointestinales.
- 5) Con el tiempo, se logra sacar al paciente de la dependencia intravenosa y se logra que pase a alimentación continua por gastrostomía
- 6) El Octreotido deja de darse por vía intravenosa y pasa a la subcutánea.
- 7) Muchos pacientes vuelven a casa con una dosis de 4 a 6 inyecciones diarias de Octreotido o con una bomba subcutánea continua.
- 8) Eventualmente, de la alimentación continua, se pasa a bolos orales y se cierra la gastrostomía.

La remisión del HI puede explicarse en parte por la programación natural de todas las células a morir en un determinado lapso de tiempo (apoptosis). Este proceso natural es un factor importante en la prevención de la aparición de tumores. Trabajos hechos a partir de muestras tomadas durante la cirugía, han demostrado que este proceso ocurre con mayor intensidad en las células beta del HI quizá estimuladas por el Octreotido.

Estadísticas hechas a partir de 18 pacientes tratados clínicamente con medicación por tiempo prolongado en nuestro Hospital muestran que 12 de los casos fueron de origen homocigótico y 6 heterocigótico. De esos 18, 13 casos (8 homocigóticos y 5 hetero.) están en remisión. El promedio de edad de remisión de los homocigos es más alto 6,8 +/- 1,6 años que en los heterocigos 3,1 +/- 2,8. Se considera que han entrado en remisión cuando tienen la capacidad de tolerar el ayuno toda la noche y no requieren alimentación frecuente, fécula de maíz ni medicación para mantener niveles de glucosa dentro de lo normal.

Un estudio prolongado de los niveles de insulina y de glucosa, muestra aumento gradual de ambos durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa, probablemente debido a la pubertad. Los pacientes con mutación del padre únicamente hacen de manera significativa picos más altos de insulina y sorprendentemente los picos de glucosa son más bajos. Pero los picos de insulina más altos ocurren después de una prueba de comida normal comparativamente a los que se presentan después de la prueba regular con glucosa. En un paciente particularmente colaborador

que se ha sometido durante años a pruebas orales de glucosa se ha observado que con el tiempo la tolerancia a la glucosa empeora, mientras que la respuesta a una comida regular permanece normal. Ningún paciente tratado por este método conservador ha mostrado un nivel elevado de hemoglobina A1c.

Resumiendo, en pacientes que no responden al Diazóxido, el tratamiento conservador puede lograrse con un tratamiento muy intensivo a base de alimentación, Octreotido y Glucagón.

Los casos tratados apropiadamente de esta manera no han presentado secuelas neurológicas ni han desarrollado diabetes.

Pregunta 1: ¿Cuál es su definición de HI severo?

Respuesta: El HI es considerado severo cuando hay constante bajada de glucosa (niveles sanguíneos de glucosa), cuando no hay respuesta al Diazóxido o ésta es mediocre, cuando la necesidad de glucosa intravenosa es frecuente.

Pregunta 2: ¿A qué edad observa Ud. la remisión en pacientes tratados con Diazóxido?

Respuesta: Si el paciente tiene HI/HA no hay remisión. Tenemos un paciente de 13 años de edad que sigue recibiendo Diazóxido. La remisión en los pacientes con SUR1 difiere según que sea homocigoto o heterocigoto.

Pregunta 3: En Israel se practican exámenes prematrimoniales en los matrimonios arreglados para prevenir varios tipos de enfermedades hereditarias. ¿Se agrega el HI a la lista?

Respuesta: Estamos estudiando esta posibilidad con el grupo que hace la selección prematrimonial. Como en realidad hay mutaciones comunes la posibilidad existe. Los matrimonios arreglados se practican solamente en un grupo pequeño de la comunidad Israelita (los ultra ortodoxos).