

2016 7(2):83-90pp

Publicado en línea 01 de febrero, 2016;

www.revistamedicamd.com

Insulinoma: revisión actual de manejo y tratamiento

Pablo Medina-Zamora y Jorge Omar Lucio-Figueroa.

Autor para correspondencia

Pablo Medina-Zamora, Departamento de Cirugía General, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Hospital 278, Col. El Retiro, CP 44280, Guadalajara, Jalisco, MX.

Contacto al correo electrónico: drpablomedina@hotmail.com

Palabras clave: enucleación, hipoglucemia, insulinoma, pancreatectomías.

Keywords: enucleation, hypoglycemia, insulinoma, pancreatectomy.

REVISTA MÉDICA MD, Año 7, número 2, noviembre 2015 a enero 2016, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2013-091114361800-203. ISSN: 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número Comité Editorial de la Revista Médica MD Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. Fecha de última modificación 31 de enero de 2016.





Insulinoma: revisión actual de manejo y tratamiento

Medina-Zamora P, Lucio-Figueroa JO

Resumen

El insulinoma es un tumor poco frecuente de las células de los islotes pancreáticos, caracterizado por una producción excesiva de insulina, con el desarrollo subsecuente de hipoglucemia. La incidencia del tumor es de 3-10 casos por millón de habitantes. La edad media de aparición es 40-50 años de edad. Es más frecuente en mujeres. Son tumores pequeños, benignos en un 90%, y usualmente menores a 2 cm. El 90% son de origen esporádico y solo 10% son familiares asociados a síndrome MEN-1. Los síntomas están relacionados con el desarrollo de hipoglucemia, los pacientes suelen presentar síntomas derivados de una descarga adrenérgica (ansiedad, debilidad, diaforesis, palpitaciones) y síntomas neuroglucopénicos (cefalea, diplopía, visión borrosa, pérdida de estado de conciencia, convulsiones). Estos síntomas están presentes hasta 24 meses antes del diagnóstico. El diagnóstico de insulinoma se realiza bioquímicamente en el mayor de los casos con bajos niveles de glucosa en sangre, niveles elevados de insulina, péptido C y proinsulina, ya sea en una prueba espontánea o por prueba de ayuno de 72 horas bajo estricta supervisión y confirmado con la localización del tumor con tomografía computarizada, resonancia magnética, ecografía transabdominal o endoscópica. En algunas ocasiones se requieren pruebas y exámenes adicionales si es imposible la localización del tumor por las técnicas convencionales. El tratamiento definitivo es la resección quirúrgica del tumor, se realizará enucleación para tumores pequeños, benignos y pancreatectomías para el resto de los casos. La cirugía laparoscópica está siendo cada vez más utilizada para el manejo de esta patología. La tasa de curación con intervención quirúrgica es casi de 100%. Se reserva tratamiento médico para tumores no resecables y pacientes no candidatos a cirugía.

Palabras clave: enucleación, hipoglucemia, insulinoma, pancreatectomías

Insulinoma: review of current management and treatment

Abstract

Insulinoma is a rare of the pancreatic islets cell tumor characterized by an overproduction of insulin with hypoglycemia. The tumor incidence is 3-10 cases per million inhabitants. The average age of onset ranges from 40 to 50 years and is most common in women. They are usually small and benign tumors in 90%, normally measuring less than 2 cm. 90% are sporadic and only 10% are associated with MEN-1 syndrome. Symptoms are related to the development of hypoglycemia and patients often experience adrenergic discharge manifestations (anxiety, weakness, sweating, and palpitations) and symptoms associated to neuroglycopenia (headache, diplopia, blurred vision, loss of consciousness, seizures). Symptoms are present up to 24 months before diagnosis. The diagnosis of insulinoma is made biochemically in most cases with low levels of blood glucose, high insulin levels, C-peptide and proinsulin during a spontaneous hypoglycemia test or 72 hour fasting exam under strict supervision. The location of the tumor may be confirmed using computed tomography, magnetic resonance imaging, endoscopic or transabdominal ultrasound. Sometimes additional tests and examinations are required if tumor localization is impossible by conventional techniques. Definitive treatment is based on surgical resection of the tumor. Enucleation is reserved only for benign and small tumors. Meanwhile, pancreatectomy is used for the rest of them. Laparoscopic surgery is now widely being used for the treatment of this type of tumors. The cure rate using surgical resection is nearly 100%. Medical treatment is reserved for non-resectable tumors and patients not eligible for surgery.

Departamento de Cirugía General,
Hospital Civil de Guadalajara Fray
Antonio Alcalde, Guadalajara, MX

Autor para correspondencia
Pablo Medina-Zamora, Departamento de Cirugía General, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Hospital 278, Col. El Retiro, CP 44280, Guadalajara, Jalisco, MX.
Contacto al correo electrónico:
drpbmedina@hotmail.com

Key words: enucleation, hypoglycemia, insulinoma, pancreatectomy

Introducción

Los insulinomas son tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP), generalmente benignos y de pequeño tamaño, caracterizados por el síndrome de hipersecreción de insulina con el desarrollo de hipoglucemia. Los tumores pancreáticos se pueden clasificar de acuerdo a su capacidad secretora, en tumores funcionantes o no funcionantes. Los insulinomas son los tumores neuroendocrinos pancreáticos funcionantes más comunes.¹ La mayoría de estos tumores son esporádicos, solo alrededor de 15-30% es hereditario, asociado a enfermedades como Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN 1) o el síndrome de Von Hippel Lindau.² Los insulinomas son la causa más común de hipoglucemia que se origina por hiperinsulinismo endógeno, aunque es una causa poco frecuente de hipoglucemia, se tiene que pensar en este diagnóstico en cuadros recurrentes o hipoglucemias persistentes a pesar de manejo médico.² Su tratamiento presenta dos problemas fundamentales que los diferencia de otros tumores pancreáticos, el diagnóstico diferencial de hipoglucemia y la dificultad para su localización. La cirugía es el tratamiento de elección con una tasa muy alta de éxito. Las mejorías al paso de los años de las técnicas mínimamente invasivas han facilitado la resección laparoscópica de estos tumores.³

Historia

Fue por primera vez descrito por Nicholls en 1902.⁴ En 1927 Wilder *et al* publicaron la observación de un tumor en los islotes pancreáticos asociado a hipoglucemia, al cual llamaron insulinoma.⁵ Posteriormente en el mismo año, WJ Mayo removió un insulinoma de un médico, el cual inyectó sus extractos en conejos que desarrollaron posteriormente hipoglucemia. En 1929, Graham logró la primera cirugía exitosa de adenoma de células de los islotes pancreáticos. En 1938, Whipple reportó una triada patognomónica de insulinoma: síntomas neurológicos de hipoglucemia, niveles de glucosa menores a 50 mg/dl y el alivio inmediato de los síntomas después de la ingestión de glucosa. En 1954 Wermer describió una familia con síndrome MEN-1 que se asocia con insulinomas y gastrinomas. En 1996 fue realizada una resección laparoscópica de insulinoma pancreático con éxito, desde ahí numerosas intervenciones exitosas por laparoscopia han sido reportadas en la literatura médica.^{1,6,7}

Epidemiología

El insulinoma es el tumor endocrino pancreático más frecuente. La incidencia reportada es de 3-10 casos por millón de personas. Estudios en autopsias han reportado una incidencia de 0.8% a 10%.⁸ Comprenden entre 70 a 80% de todos los tumores pancreáticos endocrinos. La frecuencia de malignidad de este tipo de tumores se encuentra entre 5 y 30%. Más del 99% de los insulinomas se originan en páncreas, con casos raros reportados en forma ectópica al tejido pancreático.² El insulinoma es más frecuente en mujeres, en una relación 3:2, no se ha reportado diferencias en cuanto a predisposición por alguna raza. La edad media de diagnóstico es de 47 años, excepto en paciente con síndrome MEN-1 en donde la edad media de aparición es de 20 años. Existen

algunas series donde se reportan casos en personas jóvenes con edad promedio de 38 años.⁹ El rango de edad de insulinoma abarca desde los 30 años hasta los 60 años. La incidencia de insulinoma en pacientes con diabetes mellitus es la misma que en la población en general.^{9,10}

La mayoría de los insulinomas son pequeños, comúnmente menores a 2 cm, infrecuentemente 3 cm o más.¹¹ Son tumores solitarios, con un desarrollo en forma esporádica. Aproximadamente 10% son múltiples, 10% son malignos y 16% están asociados a síndrome MEN-1, por otro lado solo el 21% de los paciente con MEN-1 desarrolla insulinoma durante su vida.^{13,14} La sobrevida a 10 años para un insulinoma benigno es de 91%, 40% para enfermedad regional, 29% para enfermedad con metástasis.^{2,6,9} El estudio citológico obtenido por punción por aspiración con aguja fina (PAAF) o histológico son similares a otros TNEP, con excepción de la presencia de depósitos de amiloide, característicos de los insulinomas. Son tumores benignos, bien delimitados, uniformes, con escasas figuras mitótica.¹⁵ Presentan reacción inmunohistoquímica positiva para marcadores comunes a la mayoría de tumores neuroendocrinos (cromogranina A, sinaptofisina, enolasa neuronal-específica).¹⁶ La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso algunos criterios para predecir la naturaleza maligna de un insulinoma debido a que es difícil predecirlo sobre sus bases histológicas, dentro de los criterios se encuentra presencia de metástasis, invasión de otros tejidos, tamaño del tumor (mayor a 6 cm), porcentaje de mitosis, índice proliferativo, invasión vascular, invasión perineural y un índice de proliferación Ki-67>2.^{17,18} Sin embargo a pesar de todas estas características, metástasis es la única característica definitiva de malignidad.

Fisiopatología

Un insulinoma es un tumor neuroendocrino, derivado principalmente de células de los islotes pancreáticos, que secretan insulina. Algunos insulinomas también secretan otras hormonas como gastrina, hormona adrenocorticotrópica, glucagón, gonadotropina coriónica humana y somatostatina. Los mecanismos por los cuales los insulinomas mantienen una elevada secreción de insulina no están aclarados pero se ha descrito que estos tumores expresan una variante de ARNm de insulina (*splice-variant*), con una eficacia de traslación aumentada, en una proporción muy superior (hasta 90%) respecto a su expresión en células β normales (<1%).¹⁹ La expresión de diversos genes implicados en la regulación de la secreción de insulina está alterada en los insulinomas. Existe además un procesamiento anómalo de la proinsulina, con presencia de gránulos que contienen simultáneamente insulina y proinsulina; la relación plasmática proinsulina:insulina a menudo está aumentada.²⁰ El tumor puede secretar insulina en ráfagas cortas, causando grandes fluctuaciones de los niveles de insulina en sangre.

Genética

Menos de un 10% de los insulinomas son familiares, asociados a MEN1, el resto son tumores esporádicos.² La MEN-1, es una enfermedad autosómica dominante poco

frecuente (1:30000 personas), que se caracteriza por desarrollo de tumores paratiroideos, endocrinos enteropancreáticos e hipofisiarios. Se debe a una mutación germinal inactivadora del gen menina, un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 11 (11q13), que codifica una proteína nuclear que interactúa con factores de transcripción, como JunD y API.²¹ Los tumores neuroendocrinos se desarrollan en alrededor del 50% de los individuos afectados, suelen ser multifocales, con historia natural variable. No se ha podido establecer correlaciones genotipo-fenotipo.²²

Estadificación del Insulinoma

En 2006 se propuso un sistema de estadificación TNM para tumores neuroendocrinos pancreáticos por la *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENET TNM). Recientemente la Unión Internacional de Control de Cáncer reveló un sistema TNM, que recibió la aprobación del *American Joint Cancer Committee* (AJCC) y de la OMS.²³⁻²⁵ Estos dos sistemas de clasificación difieren ampliamente (Cuadro 1). La estadificación del AJCC es la misma que para el adenocarcinoma ductal y no se entiende para las neoplasias neuroendocrinas. La estadificación de ENET se basa en la experiencia publicada de centros individuales y no en una base de datos uniforme, ha sido validada por al menos 6 series independientes. En contraste con la de AJCC se basa en publicaciones de bases de registros de cáncer por lo que es una base de datos limitada.^{2,26-28}

Cuadro clínico

El insulinoma debe ser incluido en el diagnóstico diferencial de hipoglucemia en una persona aparentemente sana. Hasta un 85% de los pacientes, presenta síntoma de

Cuadro 1. Estadificación de los Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos, incluyendo Insulinomas

ENET
T (Tumor primario)
TX Imposibilidad de estadificación de tumor primario
T0 Sin evidencia de tumor primario
T1 Tumor limitado a páncreas <2cm
T2 Tumor limitado a páncreas 2-4 cm
T3 Tumor limitado a páncreas con tamaño >4 cm o invasión a duodeno o conductos biliares
T4 Tumor invadiendo órganos adyacentes (estómago, bazo, colon y glándula suprarrenal) o la pared de grandes vasos (tronco celiaco, arteria mesentérica superior)
Para cualquier T, añadir M para tumores múltiples
AJCC
T (Tumor primario)
Tumor primario sin estadificación
No evidencia de tumor primario
Tumor limitado a páncreas <2cm
Tumor limitado a páncreas >2cm
Tumor extendido más allá del páncreas pero sin invadir tronco celiaco o arteria mesentérica superior.
Tumor que invade tronco celiaco o arteria mesentérica superior (Tumor irresecable)

Adaptada de *Endocrinology & Metabolism* 2015². ENET, European Neuroendocrine Tumor Society; AJCC, American Joint Cancer Committee

hipoglucemia, la activación del sistema nervioso autónomo da lugar a síntomas de dos tipos, primeros los derivados de una descarga adrenérgica que aparecen a partir de glucemias <55-60 mg/dl (ansiedad, debilidad, diaforesis, palpitaciones, hambre). Y los de tipo neuroglucopenia (deprivación de glucosa de las neuronas del sistema nervioso central) desarrollándose con glucemias <45-50 mg/dl que incluyen cefalea, diplopía, visión borrosa, confusión, conducta anormal, pérdida de estado de conciencia, amnesia, en un 12% se pueden presentar crisis convulsivas.^{2,15} Estos síntomas pueden estar presentes desde una semana hasta tiempos prolongados antes de que se realice el diagnóstico, en una serie de 59 pacientes se encontró una media de tiempo de síntomas de 24 meses antes del diagnóstico.^{2,29} En un estudio realizado en Brasil se encontró una media de tiempo de síntomas de 18 meses previo al diagnóstico.³⁰

Los síntomas ocurren frecuentemente durante la noche o en las primeras horas de la mañana, la hipoglucemia también se presenta horas después alguna comida, estos también se pueden agravar por el ejercicio, alcohol, dieta hipocalórica, o tratamiento con sulfonilureas. En un 20 a 40% los pacientes tienden a ganar peso derivado del hiperinsulinismo que presentan, así mismo por un aumento de ingesta, como mecanismo aprendido de evitación de los síntomas.^{2,10}

Para establecer el diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno, se tiene la triada de Whipple que incluye: 1.- Síntomas de neuroglucopenia; 2.- Hipoglucemia documentada (niveles de plasma <50 mg/dL); 3.- Síntomas de alivio que ocurren entre 5-10 minutos después de la administración de glucosa.²⁹

Diagnóstico

El control metabólico de glucosa está estrechamente controlado por el páncreas, después de la ingesta de alimentos, el incremento de niveles de glucosa estimula la producción de insulina así mismo cuando reduce el nivel de glucosa, disminuye la producción de insulina. En un tumor de células β la producción de insulina es independiente de los niveles de glucosa.²⁹

La prueba diagnóstica para insulinoma consiste en medir los niveles séricos de insulina en presencia de hipoglucemia, las guías de práctica clínica para el manejo de hipoglucemia de la Sociedad Endocrina en 2009, puso como límite de corte para el diagnóstico de insulinoma niveles $> 3 \mu\text{U}/\text{mL}$ en presencia de hipoglucemia (glucosa sérica 55 mg/dL o menos).²⁹ A su vez se debe de medir péptido-C (cuya presencia descarta uso de insulina exógena), sulfonilureas, β -hidroxibutirato (marcador de acción anticitogénica de insulina). Service postula que los valores de glucosa $<45\text{mg}/\text{dl}$, insulina plasmática $>3 \mu\text{U}/\text{mL}$ son diagnósticos, así como valores de péptido C $>0.6 \mu\text{U}/\text{mL}$ y proinsulina $>5\text{pmol}/\text{l}$.³¹ Si durante una prueba espontánea de hipoglucemia se obtienen muestras para determinación de estos parámetros, estos datos ya pueden ser confirmativos de hiperinsulinismo endógeno, si no, está indicado realizar una prueba de ayuno de hasta 72 horas como máximo.¹⁵

Prueba de ayuno. El diagnóstico de esta patología se basa en las características clínicas junto a las pruebas de laboratorio e

imagen para ayudar a la localización del tumor. Una de las pruebas más utilizadas es el diagnóstico bioquímico con ayuno prolongado (72 hrs). Actualmente es recomendado el ayuno vigilado por al menos 48 a 72 horas, tomando la ausencia de hipoglucemia o hipoglucemia después de 72 horas firme evidencia para descartar el diagnóstico. El insulinoma causa hipoglucemia en ayunas debido a la secreción inapropiada de insulina, así mismo se basa en la demostración de la triada de Whipple durante una supervisión de 72 horas de ayuno.²

La prueba en ayuno tiene dos propósitos, primero identificar la relación entre hipoglucemia y los síntomas del paciente, segundo demostrar una elevación inapropiada de insulina con niveles bajos de glucosa en sangre.³² Por lo que el test de ayuno de 72 horas es considerado el estándar de oro para el diagnóstico de insulinoma, aunque rara vez la totalidad de las 72 horas se completan para realizar el diagnóstico. Entre un 70-80% demostrarán síntomas de hipoglucemia durante las primeras 24 horas y un 98% en 48 horas.

El protocolo propuesto para la realización de la prueba consiste en que durante el periodo de ayuno el paciente puede beber líquidos libres de calorías, así como promover la realización de actividad física. Los niveles de glucosa (sangre venosa por métodos estándar) deben ser medidos cada 6 horas, cuando desciendan a 60 mg/dL, deben ser medidos cada 1 o 2 horas. Cuando el nivel en sangre es de 40-45 mg/dL y el paciente tiene síntomas de hipoglucemia, se debe tomar muestra de sangre y enviada a laboratorio para medir glucosa, insulina, péptido C (bajo en pacientes que usan insulina exógena), proinsulina (normal con uso de insulina exógena/hipoglucemiantes orales), anticuerpos para insulina (positivos con uso de insulina exógena), β - hidroxibutirato y sulfonilureas.³² El nuevo corte de insulina propuesto por la Sociedad Endocrina en 2009 ha aumentado la sensibilidad de las 72 horas de 87% a 100%. Existe además una prueba adicional para sustentar el diagnóstico la cual consiste en medir el índice glucosa-insulina, en condiciones normales suele ser menor a 0.3 sin embargo en pacientes con insulinoma se detectan índices superiores a 0.4.³³ Estudios recientes concluyeron que con la disponibilidad de medición de insulina y proinsulina, es posible hacer el diagnóstico con la prueba únicamente de 48 horas, por lo que esta debería de reemplazar a la de 72 horas como nuevo estándar de acuerdo a protocolos realizados en estudios médicos. Aunque la prueba de 72 horas tiene una sensibilidad alta y tiene un papel importante en el diagnóstico de insulinoma, una prueba normal debe ser interpretado de acuerdo a los hallazgos clínicos del paciente.^{2,6}

Exámenes auxiliares

Examen intravenoso de secretina. En pacientes con insulinoma la producción de insulina por células β pancreáticas normales es suprimida. Posterior a la inyección intravenosa de secretina (2 unidades / kg de peso corporal), los niveles de insulina en plasma se eleva dos veces de lo normal en pacientes sanos, mientras que en pacientes con insulinoma, la estimulación con secretina no causa aumento en los niveles de insulina en

sangre, debido a que las células tumorales no responden a secretina.³⁴

Examen de inhibición de péptido-C. Posterior a la escisión de proinsulina, la insulina y péptido C son secretados. Una infusión con insulina por 1 hora produce disminución de niveles de péptido C en plasma en pacientes sanos, pero no se observa esto en pacientes con insulinoma. La liberación de insulina por células tumorales no es inhibida por administración exógena de insulina, considerando que la secreción normal de las células β es inhibida por el aumento de insulina en plasma.³⁵

Diagnóstico diferencial

En una sala de urgencia, aproximadamente dos tercios de los pacientes con hipoglucemia tienen diabetes mellitus, y casi una cuarta parte se encuentran sépticos. La insulina es la principal causa de hipoglucemia en pacientes hospitalizados.³² Las causas de hipoglucemia en pacientes aparentemente sanos incluyen insulinomas, síndrome de hipoglucemia de origen pancreático sin insulinoma, ejercicio intenso, hipoglucemia facticia, hipoglucemia cetósica. Existen otras causas de hipoglucemia, (Cuadro 2) por lo que estos pacientes deben ser manejados de forma multidisciplinaria para su correcto diagnóstico.^{15,36}

Localización del tumor

La localización preoperatoria es fundamental para definir la estrategia quirúrgica, elegir entre abordaje laparoscópico o convencional, reducir el tiempo quirúrgico y limitar la morbilidad, aunque la mayoría de los tumores son pequeños y están en el límite de definición de muchas técnicas de imagen, así mismo hay un grupo de pacientes que padecen enfermedad difusa, de ahí la importancia de la localización exacta del tumor. El diagnóstico preoperatorio para definir entre benigno y maligno, se basa en evidencia de metástasis en hígado, ganglios regionales o invasión local.¹⁷

Cuadro 2. Causas de hipoglucemia en adultos

Fármacos/Drogas

Insulina, secretagogos de insulina
Cibenzolina, Gatifloxacino, Pentamidina
Haloperidol, Bloqueadores Beta, Sulfonilureas, Salicilatos, Quinina, Indometacina, Glucagón(durante endoscopia), Alcohol

Enfermedad Crítica

Falla renal, cardiaca, hepática
Sepsis
Inanición

Deficiencia Hormonal

Cortisol
Glucagón,
Epinefrina (en DM insulinodependientes)

Hipersinsulismo Endógeno

Insulinoma
Hipoglucemia post by pass gástrico
Hipoglucemia autoinmune
Anticuerpos contra insulina
Anticuerpos contra receptor de insulina
Iatrogénica
Secretagogos de Insulina

Los estudios más utilizados

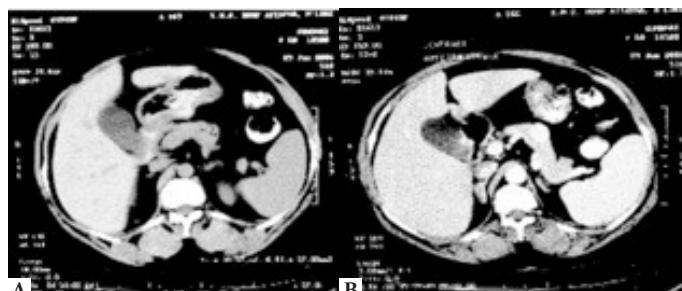
Ecografía. Tiene grandes limitaciones cuando se trata de tumores <2cm, y su efectividad depende del operador, además de que tiene limitaciones basadas en las características físicas del paciente, su sensibilidad tiene un rango de 9% a 64%.³⁷

Ecografía endoscópica. Permite la detección de tumores pequeños, incluso <1cm, excepto las localizadas muy distalmente en la cola del páncreas. Su sensibilidad es >90% en centros de experiencia para tumores localizados en la cabeza de páncreas y aproximadamente de 50-60% para tumores localizados en cola de páncreas.³⁸ Con este estudio se tiene la posibilidad de obtener confirmación citológica mediante PAAF.³⁹ Sin embargo, se ha reportado en algunos estudios que es incapaz de detectar y localizar alrededor de 10-20% de los insulinoma, incluyendo si estos se realizan en condiciones ideales por examinadores expertos.³⁹ Se ha relacionado el índice de masa corporal bajo, género femenino, pacientes con edad joven como factores de riesgo para una imagen negativa por medio de la ecografía endoscópica.⁴⁰

Ecografía intraoperatoria. Es muy útil, y aporta información adicional a la inspección y palpación del cirujano, permitiendo localizar lesiones, definir presencia de lesiones múltiples o adenopatías, tener referencias vasculares y conductos pancreáticos.

Tomografía computarizada (TC). Los insulinomas normalmente aparecen como tumores homogéneos redondeados, bien definidos (**figura 2**). Son tumores hipervasculares, que presentan un realce hipervasculares respecto al resto del parénquima. La TC dinámica tiene una sensibilidad entre 30 y 66%.³² La introducción de TC helicoidal ha incrementado la sensibilidad, en un estudio se reportó mediante esta técnica una sensibilidad de 94.4%.⁴¹

Imagen de Resonancia Magnética. Los últimos estudios han demostrado que esta técnica es superior a otras técnicas de imagen preoperatorias para la detección de insulinomas.⁴¹ Tiene una sensibilidad en rangos de 85 a 95% en la detección de insulinomas y la determinación de metástasis. Usando las secuencias convencionales, insulinomas pequeños tienen baja señal en secuencias potencias en T1 y señales altas en secuencias potenciadas T2. Algunos insulinomas contienen tejido fibroso que puede mostrar señal de baja intensidad tanto en T1 como en T2. Una mejora en la de imagen de Resonancia Magnética es el uso de la técnica de difusión de Resonancia Magnética (DWI-RMI), esta técnica detecta cambios en la difusión molecular e agua en los tejidos



biológicos y tiene un papel importante en la detección de tumores pancreáticos.⁴¹

Gammagrafía con análogos de somatostatina. Este estudio tiene baja sensibilidad <50%, debido a que no todos los insulinomas tienen expresión de receptores tipo 2 de somatostatina, aunque su especificidad es muy alta de 99%, permite el estudio de extensión del insulinoma maligno, así como predictor de respuesta terapéutica a análogos de somatostatina de acción prolongada.⁴²

Arteriografía selectiva con estimulación intrarterial de la secreción de insulina con calcio. Es una exploración invasiva, compleja, disponible solo en algunos centros, sensibilidad y especificidad >90%.⁴³ La técnica de inyección intraarterial selectiva de calcio fue empleada desde 1980 para localizar células tumorales en páncreas. Esta técnica puede usarse en la mayoría de los pacientes, para tener una perspectiva funcional y localización preoperatoria del tumor, si bien no definen localización precisa sino territorio arterial donde se debe buscar el insulinoma. Debe reservarse para casos con exploraciones convencionales negativas, o bien pacientes ya intervenidos con persistencia de hipoglucemias. Muchas series han reportado el éxito de esta técnica para la localización en especial en casos donde los métodos no invasivos no han tenido éxito. Tiene una sensibilidad si es combinado con angiografía del 95%.⁴⁴

Es motivo de discusión sobre la estrategia exacta que se debe seguir ante un paciente con probable insulinoma. Un esquema razonable parece ser, el emplear como primera elección, una prueba de imagen no invasiva (TC helicoidal). Si resulta negativo o dudoso, se dispone de ecografía endoscópica, la cual permite obtener confirmación citológica mediante PAAF. Un estudio, confirmó que la sensibilidad combinada de ambas técnicas en insulinoma es de 100%.³³

Posteriormente si se obtiene un resultado negativo de la TC y Ecografía endoscópica, se puede practicar gammagrafía con octreótide marcado (sensibilidad 50%) y se reservará arteriografía selectiva con estimulación intrarterial de la secreción de insulina mediante inyección de calcio para pacientes con exploraciones convencionales negativas o recidivantes.¹⁵

Tratamiento farmacológico

Se encuentra indicado únicamente para situaciones especiales: pacientes con enfermedad metastásica no quirúrgica, imposibilidad de intervención quirúrgica por alto riesgo, recidivas postoperatorias sintomáticas hasta que se vuelva a plantear nueva estrategia quirúrgica. Entre estos tratamientos farmacológicos incluyen:

Dieta. Comidas fraccionadas y frecuentes, que contengan alimentos complejos que retarden la absorción.

Diazóxido. Inhibe la secreción de insulina por acción directa sobre células β , además tiene acciones extrapancreáticas como el incremento de la glucogenólisis. A dosis de 200-600 mg/día controla hipoglucemias en un 50% de los casos.⁴⁵ Los efectos adversos incluyen edema, aumento de peso, hirsutismo.

Bloqueadores de canales de calcio. Existen reportes de manejo verapamilo con buenos resultados.⁴⁶

Análogos de la somatostatina. Su unión se da a los receptores SSTR2, aunque los insulinomas presentan un grupo heterogéneo de receptores de somatostatina y solo en 50% de los casos la unión del análogo marcado con trazador isotópico es suficiente para dar imagen de la lesión primaria o sus metástasis. Estos casos serían los más indicados para administrar análogos de acción prolongada. Se tiene reportado un control sintomático parcial en alrededor del 50% de los pacientes.¹⁵ El desarrollo de análogos específicos del receptor SSTR2 podría representar un avance en el tratamiento médico.

Estreptozotocina. Es un agente alquilante, se utiliza en modelos animales para inducir diabetes; en los insulinomas malignos en asociación con 5-flouracilo, inducir respuestas bioquímicas en el 50% de los casos y regresión tumoral en el 30%, durante 9-12 meses. Tiene toxicidad renal y gastrointestinal.³¹

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento de elección para un insulinoma es la resección quirúrgica, los pacientes deben ser hospitalizados al menos un día antes de la cirugía para monitorizar niveles de glucosa, se debe de administrar solución dextrosa 10% intravenosa para prevenir hipoglucemia, particularmente a media noche. Algunos autores proponen la administración de diazóxido el día de la cirugía para reducir las necesidades de suplementos de glucosa, así como el riesgo de hipoglucemias.⁴⁷ Debe ser llevado a cabo un manejo multidisciplinario con el anestesiólogo para planificar la monitorización intraoperatoria de glucosa en sangre para que los niveles de glucosa no caigan por debajo de 40-50 mg/dl. Dependiendo del tamaño, localización, naturaleza única o múltiple, benigno o maligno, o si hay metástasis será la técnica quirúrgica a seguir (enucleación, pancreatectomía distal o total, técnica de Whipple, resección de metástasis).³¹ Se cuentan con las siguientes alternativas quirúrgicas:

Enucleación. Se recomienda en tumores subcapulares, periféricos, pequeños, alejados del conducto de Wirsung, como complicaciones se ha encontrado fistulas pancreáticas por lo general autolimitadas después de unas semanas.¹⁵

Resección pancreática parcial. Esta indicada para tumores grandes, localizados en cola de páncreas, o próximo a conducto de Wirsung o vasos importantes, se recomienda para evitar hemorragias o fistulas.¹⁵

La ecografía intraoperatoria permite mejorar la delimitación de las lesiones y optimizar resultados quirúrgicos. En pacientes con síndrome MEN-1 hay controversia para su manejo, si existe tumor único se recomienda enucleación, si hay evidencia de tumores múltiples se optará por pancreatectomía subtotal distal más enucleación de posibles tumores identificados por ecografía en la cabeza de páncreas.³³ Las resecciones más extensas aumentan el riesgo de complicaciones, entre ellas el desarrollo de diabetes mellitus por insuficiente tejido secretor.

En cuanto al tipo de abordaje para el manejo quirúrgico, la cirugía laparoscópica con su abordaje mínimamente invasivo, ofrece una alternativa razonable frente a la cirugía convencional con los beneficios de un menor trauma

operatorio, menor dolor, rápida recuperación. Se han manejado de forma exitosa pacientes con insulinoma por laparoscopia, reportándose enucleaciones o resecciones pancreáticas, especialmente en cuerpo y cola de páncreas.^{48,49} La localización en la cabeza del páncreas implica maniobras más complejas y una probable resección mayor como una pancreateoduodenectomía proximal que es una frecuente causa de conversión a laparotomía.⁴⁹ El abordaje laparoscópico parece ser ideal en el manejo de insulinoma de páncreas distal, ya que estos tumores son generalmente pequeños, únicos, benignos y la magnificación del campo operatorio puede facilitar la disección y enucleación del tumor.³ Aproximadamente en series de casos tratados por laparoscopia se tiene un promedio de tiempo quirúrgico de 120 a 215 minutos.^{48,50} El marcaje preoperatorio con azul de metileno mediante ultrasonido endoscópico con posterior enucleación laparoscópica ha sido utilizado como una alternativa útil en el manejo de estos tumores.⁵⁰ La tasa de curación con procedimiento quirúrgico es de casi 100% para tumores únicos, pequeños, benignos, en casos multifocales o malignos, el pronóstico depende que tan completa haya sido la resección y si existe presencia de metástasis. Las recurrencias tardías son poco frecuentes y generalmente afectan a pacientes con síndrome MEN 1.

Posterior a la resección quirúrgica de un insulinoma, los niveles de glucosa en sangre aumenta rápidamente hasta niveles de 120-140 mg/dl, la administración de solución glucosada intravenosa debe continuar por al menos un periodo de 24 horas, durante ese tiempo los niveles de glucosa pueden elevarse hasta 180-230 mg/dl.¹⁰ En algunos casos el nivel de glucosa puede elevarse en 200-400 mg/dl en el lapso de días a varias semanas, con la necesidad de administrar insulina.⁸ Los drenajes pueden ser removidos, cuando el paciente haya tolerado la dieta y cuando la cantidad del drenaje es mínima (usualmente al 7º día postoperatorio). Es importante la vigilancia postoperatoria, dando seguimiento a estos pacientes para valorar su evolución clínica.

Conclusión

El insulinoma es una patología poco frecuente, pero con consecuencias fatales para los pacientes si no se hace un diagnóstico a tiempo. Para el diagnóstico, la combinación de Tomografía abdominal helicoidal con ultrasonido endoscópico tiene una sensibilidad de casi 100% en la localización preoperatoria de insulinomas. El tratamiento definitivo es quirúrgico con tasas de curación de hasta un 100% para tumores benignos. El manejo laparoscópico de estos tumores es una buena alternativa de abordaje, se debe de realizar en la medida de lo posible ecografía intraoperatoria para localización del tumor, valorar adenopatías, analizar referencias vasculares y del conducto pancreático. La técnica quirúrgica más empleada es la enucleación, y se reservará pancreatectomías para tumores grandes y potencialmente malignos.

Referencias bibliográficas

1. Alexakis N, Neoptolemos JP. Pancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Clin Gastroenterol* 2008;22:183-205.
2. Aljadir S. Insulinoma: Literature's Review. *Endocrinol Metab Int* 2015;2:1-10.
3. Berrospi F, Ruiz E, Chavez I, Celis J. Tratamiento laparoscópico de Insulinoma pancreático. Técnica quirúrgica y resultados perioperatorios. *Rev Gastroenterol Perú* 2005;25:366-370.
4. Nicholas AG. Simple adenoma of the páncreas arising from an island of Langerhans. *J Med Res* 1902;8:385-95.
5. Wilder RM, Allan FM, Power MH, Robertson HE. Carcinoma of the island of the páncreas. *JAMA* 1927;89:348.
6. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams textbook of endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier, 2011, pp.1733-1734.
7. Gagner M, Pomp A, Herrera MF. Early experience with laparoscopic resections of islet cell tumors. *Surgery* 1996;120: 1051-1054.
8. Dadan J, Wojskowicz P, Wojskowicz A. Neuroendocrine tumors of the páncreas. *Wiad Lek* 2008;61: 43-47.
9. Halldanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM. Pancreatic endocrine neoplasm: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2008;15: 409-497.
10. Grant CS. Insulíoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:783-798.
11. Vaidakis D, Karoubalis J, Pappa T, Piaditis G, Zografos GN. Pancreatic Insulinoma: current issues and trends. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010;9: 234-241.
12. Shafi S, Kuzu I, Yener F, Erdamar S, Altuntas Y. The role of endoscopic Ultrasonography for localization of Insulinomas without a Pancreatic Lesion on Magnetic Resonance Imaging: A short Series and literature Review. *Turk Jem* 2015;19:93-98.
13. Martha A, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma. *Surg Clin North Am* 2009;89: 1105-1121.
14. Faggiano A, -M-ansueto G, Ferolla P, Milone F, del Basso de Caro ML, et al. Diagnostic and prognostic implications of the World Health Organization classification of the neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 2008;31:216-223.
15. Halperin R. Tumores Neuroendócrinos gastroenteropancreáticos. *Endocrinol Nutr* 2007;54:15-20.
16. Panzuto F, Severi C, Cannizaro R, Falconi M, Angeletti S, Pasquali A. Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 2004;27:6-11.
17. Nickfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L, Deshpande V, Thayer SP, Ferrone CR, et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann Surg* 2008;247:165-172.
18. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumors of the páncreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19:753-781.
19. Minn AH, Kayton M, Lorang D, Hoffmann SC, Harlan DM, Libutti SK et al. Insulinomas and expression of an insulin splice variant. *Lancet* 2004;27:6-11.
20. Wiesli P, Perren A, Saremaslani P, Pfammatter T, Spinazza GA. Schmidt C. Abnormalities of proinsulin processing in functioning insulinomas: clinical implications. *Clin Endocrinol* 2004;61:424-30.
21. Glascock JM, Carty SE. Multiple endocrine neoplasia type 1: fresh perspective on clinical features and penetrance. *Surg Oncol* 2002;11:143-50.
22. Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE, Gagel RF, Sherman SI, Sellin RV, et al. Genotype-phenotype analysis in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg* 2002;137:641-7.
23. Soga J & Yakuwa Y. Vipoma/diarrheogenic syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 1998;17:389-400.
24. Soga J & Yakuwa Y. Somatostatinoma/inhibitory syndrome: a statistical evaluation of 173 reported cases as compared to other pancreatic endocrinomas. *J Exp Clin Cancer Res* 1999;18:133-141.
25. Soga J, Yakuwa Y. Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 748 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res* 1999;18: 13-22.
26. Rindi G, Kloppel G, Alhman CH, Caplin M, Couvelard A, et al. (2006) TNM staging of foregut neuroendocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006;449:395-401.
27. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumors. 7th ed. UK: *Bogor Regis*, 2009, pp. 336.
28. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW, Goldsmith SJ, et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and páncreas. *Pancreas* 2010;39: 735-752.
29. Coelho C, Druce MR, Grossman AB. Diagnosis of insulinoma in a patient with hypoglycemia without obvious hyperinsulinemia. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 628-631.
30. Bonato F, Coelho J, Petruzzielo A, Matias J, Ferreira G. Surgical treatment of pancreatic insulinomas. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2012;25:101-104.
31. Service FJ. Insulinoma. UpToDate. Online Referencing <http://www.uptodate.com> (2005 accessed 5 Noviembre 2015).
32. Vaidakis D, Karoubalis J, Pappa T, Piaditis G, Zografos G. Pancreatic insulinoma: current issues and trends. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010;9:234-241.
33. Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. The management of insulinoma. *Br J Surg* 2006;93:264-75.
34. Imamura M, Hattori Y, Nishida O, Honda T, Shimada Y, et al. Unresponsiveness of insulinoma cells to secretin: significance of the secretin test in patients with Insulinoma. *Pancreas* 1990;5: 467-473.
35. Service FJ, O'Brien PC, Kao PC, Young WF Jr. C-peptide suppression test: effect of gender, age, and body mass index; implications for the diagnosis of insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74: 204-210.
36. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metabol* 2009;94: 741-745.
37. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol* 2013;19:829-837.
38. Alison McLean. Endoscopic ultrasound in the detection of pancreatic islet cell tumors. *Cancer Imaging* 2004;4:84-91.
39. Fernández-Esparrach G, Bordas JM, Ginés A. Ultrasonografía endoscópica en el estudio del páncreas. *Med Clin Barc* 2002;118:665-70
40. Kann PH, Rothmund M, Zielke A. Endoscopic ultrasound imaging of insulinomas: limitations and clinical relevance, *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2005;130:514-518.
41. Kann PH, Ivan D, Pfutzner A, Forst Th, Langer P, Schaefer S. Preoperative diagnosis of insulinoma: low body mass index, young age, and female gender are associated with negative imaging by endoscopic ultrasound. *European Journal of Endocrinology* 2007;157:209-213.
42. Gouya H, Vignaux O, Augui J, Dousset B, Palazzo L, Lou-vel A, et al. Endoscopic sonography and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *Am J Roentgenol* 2003;181:987-992.
43. Thoeni RF, MuellerL, Chan R, Do NK, Shyn PB. Detection of small, functional islet cell tumors in the páncreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology* 2000;214:483-490.
44. Miffalié E, Piatou F, Malvaux P, Filoche B, Godchaux JM, Maounoury V, et al. Valeurs de l'echoendoscopie et de la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine dans la localisation pré-opératoire des insulinomes et gastrinomes. Expérience de 54 cas. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002;26:360-6.
45. Caballero A, Recasens M, Simó O, Casamitjana R, Ginés A, Montañá J, et al. Arteriografía selectiva estimulada con calcio como método de localización de los insulinomas ocultos. *Endocrinol Nutr* 2001;48:54.
46. Druce MR, Muthuppalanappan VM, O'Leary B, Chew SL, Drake WM. Diagnosis and localisation of insulinoma: the value of modern magnetic resonance imaging in conjunction with calcium stimulation catheterization. *European Journal of Endocrinology* 2010;162:971-978.
47. Goode PN, Farndon JR, Anderson J, Johnston ID, Morte JA. Diazoxide in the management of patients with insulinoma. *World J Surg* 1986;10:586-92.
48. Ulbrecht JS, Schmeltz R, Aarons JH. Insulinoma in a 94-year-old woman: long term therapy with verapamil. *Diabetes Care* 1986;9:186-188.
49. Berends F, Cuesta M, Kazemier G. Laparoscopic detection and resection of insulinomas. *Surgery* 2000;128:386-391.
50. Zografos GN, Vasiliadis G, Karoubalis J, Tsagarakis S. Laparoscopic resection of insulinoma after endoscopic ultrasonography tattooing. *Am Surg* 2010;76:446-448.