

## TRATAMIENTO DEL INSULINOMA CON DIAZOXIDO

MARIA V. MATEU<sup>1</sup>, FERNANDO O. GONZALEZ PARDO<sup>2</sup>, ALBERTO CRISTINO<sup>3</sup>, SERGIO LASDICA<sup>1</sup>, DANIEL FAINSTEIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Privado del Sur de Bahía Blanca; <sup>2</sup> Servicio de Cardiología del Hospital Italiano de Bahía Blanca; <sup>3</sup> Servicio de Hemodinamia del Hospital Español de Bahía Blanca

**Resumen** Los insulinomas son tumores pancreáticos de las células beta que segregan insulina en cantidad suficiente como para producir hipoglucemia. Habitualmente benignos se manifiestan como adenomas solitarios, y en menor medida como microadenomas múltiples o carcinomas. Con una incidencia anual de un caso por millón de habitantes, generalmente en adultos de más de 30 años, se localizan con mayor frecuencia en el cuerpo y cola del páncreas. El diagnóstico se realiza sobre la base de los síntomas, la glucemia por debajo de 50mg% y niveles elevados de insulina plasmática y péptido C en ayunas. El mejor método preoperatorio para localizar el tumor es la arteriografía subselectiva del tronco celíaco. La mayoría de los adenomas que no logran evidenciarse por estudios por imágenes se diagnostican durante la cirugía. El tratamiento de elección del insulinoma es la cirugía. Cuando ésta fracasa o se contraindica, se utiliza tratamiento médico con diazóxido. Presentamos un caso de un paciente con un insulinoma que fue tratado médicamente, con excelente respuesta, realizando una actualización de las manifestaciones clínicas, los métodos diagnósticos y las opciones terapéuticas de una enfermedad muy poco frecuente.

**Palabras clave:** hipoglucemia, insulinoma, diazóxido

**Abstract** *Insulinoma treated with diazoxide.* Insulinomas are islet cell tumors of the pancreas that produce hypoglycemia due to inappropriate insulin secretion. They appear generally as solitary adenomas, and less commonly as multifocal microadenomas or malignant insulinomas. Their incidence is approximately one case per 1 million population per year, and they appear mostly in patients above thirty years old. They are mainly situated in the pancreas tail or body. The diagnosis is based on the symptoms related to hypoglycemia, a blood glucose level under 50mg% and high levels of fast insulin and C-peptide. Selective angiography is the best preoperative procedure to localize the tumor. Occult adenomas, which cannot be represented by preoperative imaging diagnosis, are detectable through intraoperative methods. Primary treatment of insulinoma is surgical resection of the tumor. When it fails or is contraindicated, medical treatment is considered. We present a case of a patient with an insulinoma, who has had excellent response to medical treatment, and we review the clinical manifestations, diagnostic methods and different types of treatment for such a rare disease.

**Key words:** hypoglycemia, insulinoma, diazoxide

Los insulinomas son tumores pancreáticos de las células beta que segregan insulina en cantidad suficiente como para producir hipoglucemia. Habitualmente benignos se manifiestan como adenomas solitarios (80% de los casos), microadenomas múltiples (10% de los casos, asociados a tumores de paratiroides e hipófisis, entidad hereditaria conocida como neoplasia endocrina múltiple) o como carcinomas (10% de los casos).

Con una incidencia anual de un caso por millón de habitantes, generalmente en personas mayores de 30 años, se localizan con mayor frecuencia en el cuerpo y

cola del páncreas, son de tamaño muy variable, desde lesiones minúsculas difíciles de descubrir, hasta masas voluminosas de 1500 gramos. Además de su localización en el páncreas, existen tumores extrapancreáticos productores de un péptido símil-insulina<sup>1</sup>.

En estos pacientes los episodios de hipoglucemia se manifiestan característicamente con síntomas neurológicos como confusión, estupor, alteraciones en la conducta y motilidad, no presentando los típicos síntomas vegetativos como sudoración, sensación de hambre, taquicardia, etc.

El diagnóstico se realiza sobre la base de los síntomas, con valores de glucemia por debajo de 50mg% y niveles elevados de insulina plasmática y péptido C en ayunas<sup>2,3</sup>.

El mejor método para localizar el tumor es la arteriografía subselectiva del tronco celíaco (sensibilidad del

Recibido: 8-IV-2002

Aceptado: 25-IX-2002

**Dirección postal:** Dra. María Vanesa Mateu, Ayacucho 769, 8000 Bahía Blanca, Argentina.  
Fax: (54-0291) 450-0227

e-mail: gpardo@intramed.net.ar

60-70%), obteniéndose en algunos casos el diagnóstico durante la cirugía.

El tratamiento de elección del insulinoma es la cirugía. Cuando ésta fracasa, en los pacientes que se niegan a la intervención o cuando se conoce con seguridad la existencia de un insulinoma maligno con metástasis, está indicado el tratamiento médico con diazóxido en dosis de 300-600mg/día.

Se presenta un caso de un paciente portador de un insulinoma que fue tratado médicamente, con excelente respuesta, realizando una actualización de las manifestaciones clínicas, los métodos diagnósticos y las opciones terapéuticas de una enfermedad poco frecuente.

### Caso clínico

Un paciente de 79 años, obeso, hipertenso medicado con enalapril 5mg/día, con disnea habitual clase funcional II-III, sin antecedentes de consumo de alcohol ni diabetes. Se interna en la unidad de terapia intensiva por presentar un cuadro de excitación psicomotriz, desorientación y disnea, en el contexto de una bronquitis aguda. El examen físico evidenció cianosis y disminución marcada de la entrada de aire. En el laboratorio de ingreso se evidenció una glucemia de 0.32mg%, hipoxemia, con hemograma, hepatograma y función renal normales. La tomografía de cerebro no evidenció alteraciones significativas.

A pesar del tratamiento con dextrosa endovenosa reiteró los episodios de excitación psicomotriz en relación con los períodos de hipoglucemia. Ante la presunción diagnóstica de insulinoma se solicitó un dosaje de insulina plasmática obteniéndose valores de 39.8µU/ml (valor normal= 5-20 µU/ml) y de péptido C de 1826 pmol/ml (valor normal= 298-1324 pmol/ml). La tomografía de abdomen con contraste oral y endovenoso no evidenció alteraciones en el páncreas, el hígado o el retroperitoneo.

La arteriografía selectiva de arteria celiaca evidenció una formación hipervascularizada de 3 cm de diámetro a nivel de la cabeza del páncreas.

Debido a la complejidad de la cirugía y al elevado riesgo cardiovascular que presentaba el paciente (estenosis aórtica severa, estudio de perfusión miocárdica de alto riesgo), se inició tratamiento médico con diazóxido por vía oral, en dosis de 300 mg repartido en tres tomas diarias. A los 18 días de internación fue dado de alta con buena tolerancia a la dieta y a la medicación, debiendo suspender el enalapril por hipotensión. Luego del primer mes de tratamiento presentó controles de glucemia en ayunas de 0.65 g/L y de insulina de 4.6 µU/L, por lo que se disminuyó la dosis de diazóxido a 200 mg/día, obteniendo al mes valores de glucemia de 0.71 g/L y de insulina de 10.4 µU/L.

Desarrolló edemas generalizados que se controlaron con limitación de la ingesta de sodio y el agregado de un diurético, manteniendo valores normales de tensión arterial.

Al año de tratamiento continuó con controles adecuados de glucemia y buena tolerancia a la medicación, con una resonancia magnética nuclear con contraste con gadolinio donde se observa el tumor sin modificaciones significativas con respecto al momento del diagnóstico.

### Discusión

El insulinoma es un tumor de escasa prevalencia, siendo el más frecuente de los tumores secretores de las

células pancreáticas. Produce insulina en cantidades que provocan hipoglucemia, manifestándose con síntomas principalmente neurológicos.

El paciente que presentamos no refería síntomas previos, probablemente debido a que se trataba de una persona muy metódica que no pasaba muchas horas en ayunas, realizando un aporte casi constante de nutrientes. Por otro lado, debido a su limitación al ejercicio por causa cardiovascular presentaba escasos requerimientos metabólicos. La forma de presentación fue abrupta, con un cuadro de excitación psicomotriz en el contexto de un severo broncoespasmo e hipoxia, que dificultó aun más el aporte energético a su sistema nervioso. Por otro lado, hay evidencias de que los pacientes portadores de insulinomas presentan niveles oscilantes sin patrón fijo de insulina y glucemia, que justifican lo impredecible de los episodios de hipoglucemia entre diferentes pacientes e incluso en la evolución de un mismo paciente<sup>4</sup>.

Se plantea como método diagnóstico ideal la obtención de muestras pareadas y seriadas de glucosa e insulina en un periodo de ayuno de 48 horas<sup>5</sup>. Esto no se pudo realizar en nuestro paciente debido a la aparición de los síntomas de excitación psicomotriz y desorientación ante cortos períodos de ayuno, con hipoglucemias persistentes.

Se han utilizado numerosos métodos diagnósticos para localizar el tumor, debido a que como dijimos previamente, éstos pueden ser únicos o múltiples, y de variados tamaños.

En la Tabla 1 se resumen los réditos diagnósticos obtenidos en distintos estudios<sup>6-9</sup>.

En este caso, a pesar de las dimensiones del tumor, la tomografía abdominal con contraste oral y endovenoso no evidenció alteraciones y sólo con la arteriografía selectiva de la arteria celiaca se pudo localizar un tumor único en la cabeza del páncreas.

El tratamiento definitivo de este tipo de tumor es la cirugía. El tratamiento médico se indica en los pacientes en los que no se logra localizar el tumor, en los que presentan metástasis o en aquellos que por elevado riesgo operatorio se prefiere evaluar respuesta al mismo<sup>10</sup>.

Al encontrarse estos tumores principalmente en el cuerpo y cola del páncreas, las cirugías suelen realizarse sin mayores inconvenientes. Por el contrario, aquellos tumores localizados en la cabeza del páncreas, requieren una duodenopancreatectomía, que es una cirugía amplia con elevada morbimortalidad. Algunos informes de cirugías de enucleación simple del tumor en la cabeza de páncreas han mostrado mejoría sintomática, con menos complicaciones quirúrgicas<sup>11</sup>.

En los pacientes con metástasis hepáticas se puede tomar una conducta expectante debido a la lenta e indolente evolución que presentan estos tumores, realizan-

TABLA 1.— Métodos diagnósticos utilizados para localizar el tumor pancreático según distintas publicaciones. Porcentaje de éxito en el hallazgo del tumor con métodos preoperatorios en comparación con la cirugía

Métodos / sensibilidad	Machado et al. <sup>6</sup> %	Lo CY et al. <sup>7, 8</sup> %	Chirletti et al. <sup>9</sup> %
Angiografía selectiva	54	52	28.5
Ecografía	30	33	5.2
Ecografía endoscópica	27	—	—
Palpación intraoperatoria	98.2 *	91	—
Tomografía axial computada	25	44	29.1
Dosajes en vena porta <sup>#</sup>	94	90	91.3
Resonancia magnética nuclear	17	—	76.9

\* alcanza el 100% con la endoscopia intraoperatoria

# utilizado principalmente para determinar la localización del tumor en el páncreas

do tratamiento médico y control clínico de los síntomas y monitoreo tomográfico seriado del tumor. Se pueden realizar embolizaciones arteriales hepáticas o resecciones quirúrgicas como tratamiento paliativo, principalmente en aquellos pacientes que no logran controlar adecuadamente los síntomas con medicación<sup>12, 13</sup>.

El tratamiento médico de elección es el diazóxido. Es un derivado de la benzotiadiazina utilizado inicialmente como hipotensor, aunque fue reemplazado rápidamente por otras drogas hipotensoras debido a sus efectos adversos, los más comunes la retención de sodio y agua, la hiperglucemia y el hirsutismo. El mecanismo de acción es la activación de los canales de K sensibles al ATP, produciendo la hiperpolarización de las células del músculo liso arterial, induciendo de esta forma su relajación. El efecto hiperglucemiante ocurre por inhibición de la secreción de insulina de las células beta del páncreas previniendo el cierre de los canales del K sensibles al ATP o prolongando el tiempo que permanecen abiertos. También posee una modesta capacidad para inhibir la utilización periférica de glucosa por el músculo y para estimular la gluconeogénesis hepática<sup>14</sup>. La dosis habitual es de 3 a 8 mg/kg/día en adultos, administrados en forma fraccionada junto con las comidas.

Se han realizado también tratamientos con octreótide (análogo de la somatostatina), que puede ayudar a controlar los síntomas y el crecimiento del tumor, aunque con peores resultados.

En nuestro caso, la decisión del tratamiento médico se basó en el elevado riesgo quirúrgico, debido a los antecedentes del paciente y la localización del tumor. Obtuvimos una excelente respuesta al tratamiento con diazóxido en bajas dosis y con efectos adversos que pudieron ser controlados sin mayores inconvenientes, permitiendo al paciente retomar sus actividades cotidianas con normalidad.

## Bibliografía

- LÓpez Alvarenga JC, Caceres Agreda N, Rivera L, Gamboa A, Gomez Perez FJ, Rull JA. Diagnóstico del insulinoma maligno y benigno. Experiencia del Instituto Nacional de Nutrición. *Rev Invest Clin* 1999; 51: 167-73.
- Stabile BE. Islet cell tumors. *Gastroenterologist* 1997; 5: 213-32.
- Pourmotabbed G, Kitabchi AE. Hypoglycemia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28: 283-400.
- Berman N, Genter P, Chou HF, Cortez C, Bowsheer R, Ipp E. Erratic oscillatory characteristics of plasma insulin concentrations in patients with insulinoma: mechanism for unpredictable hypoglycemia. *JCEM* 1997; 82: 2899-903.
- Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, et al. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3222-6.
- Machado MC, da Cunha JE, Jukemura J, Bascchella T, Penteado S. Insulinoma: diagnostic strategies and surgical treatment. An experience. Hospital das Clinicas. Sao Paulo, Brasil. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 854-8.
- Lo CY, Lam KY, Kung AW, Lam KS, Tung PH, Fan ST. Pancreatic insulinomas. A 15-year experience. *Arch Surg* 1997; 132: 926-30.
- Lo Cy, Chan FL, Tam SC, Cheng PW, Fan ST, Lam KS. Value of intra-arterial calcium stimulated venous sampling regionalization of pancreatic insulinomas. *Surgery* 2000; 128: 903-9.
- Chirletti P, Caronna R, Tamburrano G, et al. Topographic diagnosis and surgical treatment of insulinoma. *Chir Ital* 2000; 52: 11-6.
- Gikk GV, Rauf O, MacFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgrad Med J* 1997; 73: 640-1.
- Brentjens R, Saltz L. Islet cell tumors of the pancreas: the medical oncologist's perspective. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 527-42.
- Azimuddin K, Chamberlain RS. The surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 511-25.
- Sato T, Konishi K, Kimura H, et al. Strategy for pancreatic endocrine tumors. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 537-9.
- Gerber JG, Nies AS. Agentes antihipertensivos y farmacoterapia de la hipertensión. En Goodman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 8ª ed. 1991, p 785-6.