

INSULINOMA

ANALISIS DE CINCO CASOS

Dr. Alfredo Jácome Roca, FACP*
Dr. Guillermo Arango Restrepo**

RESUMEN

Aunque no se conoce la prevalencia exacta de los apudomas hiperfuncionantes de las betacélulas pancreáticas o insulinomas, estos constituyen una patología infrecuente en nuestro medio. Presentamos los casos de 3 mujeres y 2 hombres, intervenidos con éxito en dos centros Universitarios Colombianos en los últimos diez años, con edades que oscilaron entre 27 y 59 años. Todos presentaron claros síntomas de naturaleza adrenérgica, neurológica o psiquiátrica asociados con hipoglicemia en ayunas, síntomas que desaparecían con la administración de glucosa (Tríada de Whipple). Se observó hipoglicemia espontánea o provocada por ayuno o tolbutamida intravenosa en todos ellos y secreción de insulina con alteraciones en el cociente glucosa/insulina en los dos pacientes en quienes la insulinemia se determinó. Estos mismos dos casos, los más recientes, tuvieron arteriografías pancreáticas y ecografías positivas. Las curvas de glicemia no siguieron patrón definido.

En 4 pacientes se enucleó el tumor que estaba en cara anterior y en otro que estaba posterior, se practicó resección distal, palpándose todos los adenomas intraoperatoriamente. Tres insulinomas se localizaron en la cabeza, uno en el cuerpo y otro en la cola. Todos presentaron hiperglicemia postoperatoria, prolongada sólo en un caso. Dos pacientes tuvieron complicaciones, absceso subfrénico y bronconeumonía en uno y atelectasia pulmonar en otro. No recurrió la hipoglicemia.

INTRODUCCION

Aunque las hipoglicemias de tipo reactivo como las que se observan en las diabetes tipo II, en las hipoglicemias funcionales y en los gastrectomizados son causa común de referencia, las hipoglicemias en ayunas y en particular las producidas por sobreutilización de glucosa sólo se ven rara vez. Entre estas últimas sobresalen las causadas por el insulinoma, tumor esporádico usualmente único y benigno que produce insulina en forma autónoma,

independientemente de las cifras de glicemia (1).

Aunque su prevalencia exacta no se conoce, se cree que los insulinomas o apudomas betacelulares pancreáticos con producción hormonal entópica funcionalmente importante tienen una incidencia aproximada de un caso en 100.000 personas (2). Es pues un tumor raro y pocos tienen experiencia con esta clase de pacientes. En nuestro medio es bastante infrecuente, según lo confirmamos con

* Profesor Asociado de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Javeriana; Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá.

** Profesor Asistente, Jefe Departamento de Medicina Interna y Sección de Endocrinología, Hospital Universitario de Caldas, Manizales.

breve encuesta realizada entre endocrinólogos Colombianos (3). Como la mayoría de los pacientes presentan un cuadro clínico típico (4), un alto índice de sospecha permite que se realice el diagnóstico; a veces sin embargo los pacientes son tratados como epilépticos o como problemas psiquiátricos.

En los últimos 10 años hemos observado cinco casos en dos Centros Universitarios Colombianos, cuyas características demográficas, clínicas, diagnósticas y quirúrgicas analizaremos en este artículo. Dos de ellos fueron motivo de otra publicación (5) donde se hizo énfasis en los aspectos diagnósticos de demostración del hiperinsulinismo y de localización preoperatoria. El hecho de que en todos nuestros casos el tumor se palpó en la cirugía (aunque en uno de ellos, debido a su ubicación posterior, fue necesario liberar primero la cola del páncreas), nos hace pensar con Daggett y colaboradores (6) que no siempre es absolutamente necesario hacer la demostración imagenológica preoperatoria del adenoma, aunque no hay duda de que es conveniente tratar de obtenerla.

PRESENTACION DE LOS CASOS

Los dos primeros casos fueron estudiados en el Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá; y los tres últimos en el Hospital Universitario de Caldas, Manizales.

CASO No. 1 - A.R. de T.

Se trata de una paciente de sexo femenino, de 27 años de edad, natural y procedente de Bogotá, dedicada a las actividades hogareñas y quien fue traída por sus familiares al servicio de urgencias por presentar episodios de confusión mental, agitación y desorientación. Seis meses antes del ingreso comenzó a presentar en ayunas una sintomatología consistente en aletargamiento, sudoración, palidez, confusión y finalmente pérdida del conocimiento por espacio de 30

minutos con recuperación total de éste seguido de cefalea intensa global. Estos episodios, semanales al principio, se fueron haciendo cada vez más frecuentes, hasta tornarse diarios.

Cuatro meses antes del ingreso fue vista por un médico particular quien al encontrarle un electroencefalograma normal, la refirió al psiquiatra. En los días anteriores al ingreso estaba presentando también pérdida de la memoria, parestias linguales y 48 horas antes, signos de ataxia y apraxia. No había antecedentes familiares de importancia, era G:4 Ab:0 y planificaba con anticonceptivos orales hasta dos meses antes del ingreso.

Al examen se encontró una paciente moderadamente obesa, de estatura algo por debajo del promedio, hidratada y afebril; T.A.: 140/100 mms/Hg; pulso: 92/minuto. La exploración neurológica mostró un estado de estupor y agitación, sin que respondiera adecuadamente a los estímulos. Presentaba un compromiso cambiante de la vía piramidal representado por un giro de la cabeza, hiperreflexia marcada y Babinsky positivo del mismo lado que luego aparecía en el lado contrario. Los reflejos de Hoffman y sucedáneos eran positivos.

Se le hizo una determinación de glicemia por el método de glucosa oxidasa en tira reactiva (Dextrostix (R)) medida por un reflectómetro (Eyetone (R)) no encontrándose reacción, ya que la tira permaneció blanca, indicando que la glicemia estaba probablemente por debajo de 10 mg. Se le aplicó dextrosa al 30% en forma rápida por vía endovenosa y el cuadro neurológico desapareció en forma dramática, lo que configuró en ella la tríada de Whipple.

El cuadro hemático, así como una serie de exámenes de laboratorio (nitrogenados, electrolitos, calcemia y fosfate-mia, parcial de orina) y radiológicos (placas simples de abdomen y cráneo) fueron

interpretados como normales. Un nuevo electroencefalograma mostró un trazado con brotes de actividad Theta, de ondas agudas paroxísticas predominante en la región temporal media del hemisferio izquierdo.

Durante una prueba de ayuno esta paciente presentó sudoración y ausencia a las 15 horas de ayuno, y una glicemia por Eyetone (r) estuvo aproximadamente en 30 mg/100 ml. El cuadro revertió completamente tras la administración de dextrosa al 30%. En otra oportunidad durante la hospitalización presentó espontáneamente un cuadro similar, la glicemia se encontró en 10.2 mg/100 ml y la insulinemia en 37.0 μ U/ml. El cociente G/I estuvo en 0.27 y el I/G en 3.63.

Se le administró entonces un gramo de tolbutamida por vía intravenosa y los resultados de la glicemia, expresados en mg/100 ml fueron como sigue: Basal 50.0, 2 minutos 62.5, 5 minutos 18.7, 15 minutos 6.2, 30 y 60 minutos 18.7, 90 minutos 25, 120 minutos 31.2; al promediar la tercera hora la paciente presentó crisis de hipoglicemia que fue controlada con la administración de dextrosa hipertónica.

Se le practicó luego una arteriografía pancreática selectiva con la técnica de Seldinger, la cual fue negativa. Se le hizo entonces un muestreo venoso portal transhepático para intentar demostrar un pico de insulinemia mostrando unas cifras de insulina de 43.0 μ U/ml en hilio esplénico (cola) y de 13.5 μ U/ml en cuerpo de páncreas.

Una nueva arteriografía pancreática previa producción de burbuja gástrica con una gaseosa localizó el adenoma en el cuerpo del páncreas. Se llevó a cirugía practicándose enucleación sin presentarse complicaciones postoperatorias. La paciente presentó hiperglicemia transitoria que no requirió insulina y salió del hospital en excelentes condiciones. La patología fue compatible con apudoma.

CASO No. 2 - B.L.R.

Mujer de 39 años natural del Valle del Cauca y procedente de Bogotá, quien vino a consulta con historia de mareos matutinos de 2 años de evolución. Dichos mareos, que se acompañaban de empalidecimiento y sudoración fría y con parestesias linguales antes del almuerzo, se fueron haciendo más frecuentes y severos, asociándose con sensaciones de muerte inminente, angustia y hambre, diplopia y ataxia, irritabilidad y distorsión de la realidad, pérdida del conocimiento o hipotensión en algunas ocasiones. El ejercicio físico desencadenaba también éstos episodios, y en una de estas crisis en Octubre de 1981 se le encontró una glicemia de 30 mg/100 ml.

En Junio de 1980 se le practicó una curva de tolerancia a la glucosa que fue informada en mg/100 ml de la siguiente manera: 92 en ayunas, 130 a la media hora, 154 a la hora, 175 a las dos horas, 167 a las tres horas, con glicosuria negativa, por lo que la paciente fue informada que padecía Diabetes Mellitus. Una curva posterior mostró hiperglicemia a las dos horas (164 mg/100 ml). Se le inició un tratamiento con dieta hipoglúcida, con lo que la paciente empeoró de sus síntomas. En Marzo de 1981 se le repitió la curva, encontrándose los siguientes valores: 50 mg/100 ml en ayunas, 69 a la media hora, 50 a la hora, 66 a las dos horas, 56 a las tres horas. Una glicemia en ayunas en Mayo de 1981 se encontró un 48 mg/100 ml.

En Diciembre de 1981 la T_3 -RIA fue de 100 mg/100 ml y la T_4 N de 6.2 mcg/100 ml. Había aumentado de peso por mayor ingesta y se le trató con Tegretol, Cynomel y Effortil, sin mejoría alguna. Consultó entonces a uno de nosotros (A.J.).

Al examen se encontró una paciente ligeramente angustiada, facies rubicunda, estatura 1.64 mts., peso de 63 kilos T.A. 150/90 mms Hg, pulso: 96/min. El resto del examen físico fue normal.

Se le ordenó un EEG que fue informado como normal; tres glicemias en ayunas se informaron en 58, 38 y 66 mg/100 ml respectivamente. Se inició tratamiento con dieta hiperglúcida fraccionada con lo que la paciente se sintió mucho mejor.

Un electroencefalograma practicado durante la hospitalización fue informado como sigue: "Este trazado presenta algunos brotes de actividad Theta con signos de lateralización hacia las regiones temporales del hemisferio derecho, y algunas ondas agudas de mediana amplitud en las regiones temporal media y posterior izquierda. Estos hallazgos tienen un carácter inespecífico y su relación con su cuadro de hipoglicemia no es aparente". Unas puebas de función hepáticas fueron normales.

Durante una prueba de ayuno esta paciente tuvo a las 15 horas una glicemia de 58.6 mg/100 ml y la insulinemia en 6.5 uU/ml; a las 22 horas estuvo sudorosa y angustiada, con moderada hipotensión, estando la glicemia en 30.3 mg/100 ml y la insulinemia en 41 uU/ml; este episodio mejoró sin tratamiento y unos datos posteriores mostraron glicemia de 50.3 y 48.9, con insulinemias correspondientes de 14 y 20.5. Los cocientes G/I estuvieron en 2.4 y 0.73 y los I/G en 0.42 y 1.37 respectivamente.

Durante la prueba de tolbutamida endovenosa las glicemias (en mg/100 ml) y las insulinemias (en uU/ml) estuvieron como sigue: basal 66/16.5, 3 minutos 74 y 226.10 minutos 64 y más de 240, 20 minutos 51.8 y más de 240, 30 minutos 40 y 184, 50 minutos 20.5 y 42, 60 minutos 17.2 y 24, 90 minutos 29.4 y 19.5, 2 horas 29.9 y 29.5, terminándose aquí la prueba. La paciente presentó síntomas moderados de angustia, sudoración y taquicardia a partir de los 50 minutos.

Una arteriografía realizada con la técnica de Seldinger demostró el adenoma en la cola del páncreas. Unas ecogra-

fías realizadas con dos aparatos de escala gris, uno modo B estático y otro tiempo Real, mostraron también el adenoma en la parte posterior de la cola del páncreas, con un diámetro de 18 mms.

Se llevó a cirugía y aunque inicialmente no se observaba el adenoma a simple vista, sí se pudo palpar al liberar la cola del páncreas; se practicó resección distal con esplenectomía. Como complicaciones presentó bronconeumonía y absceso subfrénico que cedieron a antibióticos y lavados antisépticos locales a través del dren de Penrose; vasoespasmo arterial post-arteriografía que cedió espontáneamente después de varias semanas; e hiperglicemia que requirió inicialmente insulina y venía siendo luego manejada con dieta y muy bajas dosis de hipoglicemiantes oral. La paciente perdió 7 kilos de peso en el primer mes postoperatorio y se encuentra bien. La patología fue compatible con apudoma de páncreas. Tres meses después estaba normoglicémica.

CASO No. 3 — R.A.G.G.

Se trata de un paciente de sexo masculino, casado, de 59 años de edad, natural de Marulanda y procedente de Manizales, quien ingresó para estudio por presentar desde año y medio antes, episodios convulsivos generalizados con pérdida de la conciencia y sudoración profusa precedidos de visión borrosa y asociados en ocasiones con relajación de esfínteres y mordedura de lengua.

El estado de inconsciencia se prolongaba a veces hasta por espacio de una hora; las crisis se presentaban sobre todo en la madrugada y se venían haciendo cada vez más frecuentes. El paciente estaba recibiendo Fenobarbital sin presentar mejoría; anotaba que mejoraba al ingerir azúcar; en una de las crisis presentó pérdida de la sensibilidad y la fuerza muscular en M.I.D. de breve duración. En una ocasión fue traído al Servicio de Urgencias donde se le encontró una glicemia

de 39 mg/100 ml; el paciente mejoró con la administración intravenosa de dextrosa.

Había antecedentes de diabetes mellitus en el padre y el abuelo, pero no había historia familiar de epilepsia. Al examen se encontró un paciente pálido, longilíneo y enflaquecido, con piel y anexos seniles, lesiones de escabiosis, T.A.: 150/60 mm/Hg; 78/min; tórax de aspecto ensifematoso; expansibilidad, elasticidad y murmullo vesicular disminuídos. Sonoridad a la percusión aumentada. El resto del examen físico era normal.

El cuadro hemático, así como una serie de exámenes de química sanguínea que incluyeron nitrogenados, colesterol, proteínas séricas, bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina, dehidrogenasa láctica, lipasemia, amilasemia y amilasuria, bromosulfaleína y tiempo de protombina fueron normales. Una curva de tolerancia a la glucosa mostró una glicemia en ayunas de 32 mg/100 ml, 64 mg/100 ml a la hora, 48 mg/100 ml a las dos horas, y 32 mg/100 ml a las tres horas.

El electroencefalograma mostró alteraciones disrrítmicas convulsivógenas con cierto predominio en región centro-temporal media izquierda. El electrocardiograma mostró trastornos de repolarización. Las pruebas funcionales respiratorias fueron compatibles con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las que mejoraron con la terapia ventilatoria.

Una radiografía de tórax mostró enfisema y fibrosis pulmonar. La duodenografía hipotónica fue normal. Una biopsia hepática fue normal.

Se le practicó una prueba de ayuno encontrándose glicemia de 51 mg/100 ml a las 20 horas, 61 mg/100 ml a las 26 horas y 52 mg/100 ml a las 32 horas, cuando se suspendió la prueba pues el paciente estaba sintomático.

Se le hizo una prueba de Tolbutamida intravenosa que mostró una glicemia basal de 48 mg/100 ml y de 51 mg/100

ml a los 15 minutos suspendiéndose la prueba por presentar convulsiones. Con la sospecha de insulinoma el paciente fue llevado a cirugía, encontrándose fácilmente el tumor en la cara anterior de la cabeza del páncreas, esférico, de aproximadamente 1-1/2 centímetros de diámetro, que se enucleó sin dificultad.

La patología mostró una tumoración de color rojo cereza, nodular, de superficie bien definida la cual el corte mostró una superficie roja, friable, aparentemente bien diferenciada. Esta superficie al corte revelaba un aspecto lobulado. Al microscopio se veía un neoplasma epitelial constituido por células de tamaño uniforme semejantes a las células de los islotes de Langerhans, provistas de núcleos redondos, nucleoladas, con la cromatina dispersa en finos gránulos. Estas células se disponían en cordones entrelazados y separados entre sí por estroma completamente hialinizado. Rodeando el neoplasma se veía el páncreas exocrino sin límite neto entre los dos. Este aspecto histopatológico fue compatible con el diagnóstico de insulinoma.

Las glicemias postoperatorias oscilaron entre 80 y 209 mg/100 ml. Como complicación presentó una atelectasia del lóbulo inferior izquierdo, di la cual se recuperó.

Posteriormente se le efectuó una curva de glicemia la cual mostró las siguientes cifras en mg/100 ml: 103 en ayunas, 184 a la media hora, 126 a la hora, 58 a las dos horas, 67 a las tres horas, 80 a las cuatro y 109 a las 5 horas. Una nueva prueba de Tolbutamida intravenosa mostró las siguientes glicemias en mg/100 ml: 110 en ayunas, 80 a los treinta minutos, 68 a la hora, 86 a la hora y media y 80 a las dos horas. El paciente continuó asintomático.

CASO No. 4 — L.J. Viuda de T.

Paciente de sexo femenino, de 55 años de edad, procedente de Manizales, quien desde aproximadamente un año antes

del ingreso venía presentando episodios de hipoglicemia matinal documentada por laboratorio; por la mañana la encontraban los familiares sumida en un sueño profundo del cual era muy difícil despertarla, o bien, despertaba parcialmente con marcada incoordinación psicomotora; una vez que se lograba con dificultad que la paciente ingiriera un alimento, mejoraba notablemente en todo sentido; los episodios de incoordinación se presentaban también a veces en el curso del día y mejoraban con la ingesta. Había presentado además cambios de la personalidad, indiferencia, pérdida de la memoria, dificultad en el curso del pensamiento, prolijidad, perseveración. No había otra sintomatología de importancia. Tenía antecedentes personales de úlcera gástrica tratada con gastrectomía subtotal hacía seis años; estaba sin sintomatología digestiva; una radiografía gastroduodenal reciente mostraba una boca anastomótica normal con buen funcionamiento; no había otros antecedentes personales de importancia. Había una historia familiar de enfermedad cardiovascular.

Al examen se observaba una paciente notablemente enflaquecida que aparentaba una edad mucho mayor que la cronológica; lúcida pero ligeramente incoherente y somnolienta. Piel seca, senil; cabello seco. No se palpaban ganglios. Cabeza, cuello, tiroides, normales. Sentidos: prótesis superior dental total; fondo de ojo esencialmente normal. Tórax, pulmones, corazón: normales. Senos atróficos. Pulso 80/min, amplio, regular. T.A.: 120/80/mm Hg. Pulsos periféricos normales. Abdomen: cicatriz de gastrectomía; blando, despreciable indoloro, sin masas ni visceromegalias. Extremidades normales. Neurológico normal.

Un cuadro hemático de ingreso, al igual que un parcial de orina, nitrogenados, bilirrubinas, transaminasas proteínas séricas, fosfatasa alcalina, electrolitos y yodoproteinemia fueron normales. Los 17-cetosteroides basales y post-estimula-

ción con ACTH fueron normales. El electrocardiograma fue también normal, mientras que el encefalograma mostró un registro de voltajes bajos con muy poca actividad eléctrica especialmente en el lado izquierdo en donde podría haber alguna lesión que disminuyera la electrogénesis.

Los rayos-X de control de la gastrectomía subtotal mostraron un buen paso del medio de contraste por la boca anastomótica y no se veía lesión recidivante. Tórax: normal. Silla turca: normal. Unas glicemias seriadas en ayunas fueron de 37, 70 y 42 mg/100 ml. La curva de tolerancia a la glucosa mostró las siguientes cifras en mg/100 ml: 54 en ayunas, 218 a la hora, 63 a las dos horas, 40 a las tres horas y 72 a las cuatro horas.

Se intervino con el diagnóstico de impresión de insulinoma encontrándose rápidamente en la cabeza del páncreas una tumoración redondeada de aproximadamente 1 cm. de diámetro, de consistencia firme que fue fácilmente enucleada. El examen histopatológico fue reportado así: descripción macroscópica: "Se recibe para estudio un nódulo de color pardo rojizo, discoide, que mide 0.8 cms. de diámetro por 0.6 de espesor; se emplea todo para estudio.

Al microscopio se vé un neoplasma constituido por células poliédricas y columnares provistas de citoplasma claro, acidófilo y núcleo redondo bien teñido. Estas células se disponen en acúmulos o cordones rodeados por delicadas trabéculas; en la periferia del neoplasma se ven lobulillos exocrinos constituidos por acinos serosos normales. El neoplasma es circunscrito pero no encapsulado y se halla incompletamente separado del tejido acinoso por bandas de tejido conectivo fibroso. La patología es compatible con insulinoma". El postoperatorio transcurrió en general normalmente y las glicemias postoperatorias fueron las siguientes: 129, 74 y 81 mg/100 ml. La paciente se dió de alta en buenas condiciones.

CASO No. 5 - J.B.Z.

Paciente de 37 años, sexo masculino, casado quien 5 años antes del ingreso consultó al I.S.S. de Manizales porque en las horas de la mañana el paciente perdió el conocimiento por espacio de 10 minutos, cayó al suelo y su esposa dijo que no presentó convulsión; una semana después se le practicó una glicemia en ayunas con un resultado de 93 mg/100 ml. En los meses siguientes consultó frecuentemente por cefalea. Un año antes del ingreso volvió a consultar por cefalea y anotó que había presentado una crisis de pérdida del conocimiento ("se me va la luz"), presentaba "palpitaciones", y caía al suelo; las crisis duraban más o menos treinta segundos; después de la crisis quedaba muy sudoroso; los episodios se presentaban especialmente después de la actividad física. Habían ocurrido unas 10 veces en el transcurso de 8 años. Los estudios de laboratorio en ese entonces mostraron una glicemia en ayunas de 88 mg/100 ml. Hemograma, parcial de orina y coprológico normales, electrocardiograma normal.

En Junio 23 de 1974 fue hospitalizado para estudio; el laboratorio reveló hemograma, azohemia, parcial de orina y coprológico normales. Dos glicemias en ayunas en días diferentes dieron los siguientes resultados: 99 mg/100 ml (80-120); 30 mg/100 ml (65-100). En esta ocasión se hizo un diagnóstico de posible epilepsia y se le dió de alta con prescripción de fenobarbital y fenitoína (Epamín (R)).

En Noviembre fue hospitalizado nuevamente por haber presentado pérdida del conocimiento con convulsiones; un EEG mostró "lentificación de los ritmos de base y alteraciones lentas en regiones fronto-temporales con cierto predominio al lado izquierdo". Fue dado de alta, con prescripción de Epamín (R) y Mysoline (R).

En enero 25 de 1975 fue visto en consulta por psiquiatría por presentar crisis de agresividad, "habla bobadas"; se quejaba de cefalea y presentaba además episodios con pérdida del conocimiento algunos de ellos asociados con convulsiones y mordedura de lengua, de 15 a 20 minutos de duración. El psiquiatra lo remitió al neurólogo quien reportó un "examen neurológico normal"; le ordenó un EEG que mostró "pocos signos de hiperexcitabilidad cortical en regiones posteriores de ambos lados", y se le prescribió Mysoline (R).

En Febrero se reportó que desde un mes antes había ingresado al hospital Psiquiátrico por presentar "trastornos del comportamiento y ataques epilépticos"; desde 9 meses antes, "gritaba, se mordía las manos, salía corriendo". El neurólogo hizo un diagnóstico de epilepsia temporal.

En agosto pasó nuevamente por el Hospital Universitario donde se le encontraron glicemias así: 37.4 mg/100 ml y recibió dextrosa al 33% I.V.; en Agosto 21 de 1975: glicemia de 10 mg/100 ml; Agosto 23/75: 30 mg/100 ml.

Nuevamente fue hospitalizado en psiquiatría; durante su estadía allí entraba frecuentemente en coma del cual salía con la administración de glucosa I.V.; se encontraron varias glicemias muy bajas, hasta de 40 mg/100 ml. Fue remitido finalmente al Hospital Universitario de Caldas ingresando el día 15 de Septiembre de 1975. Allí fue entonces visto por uno de nosotros (G.A.). El día del ingreso tuvo glicemias así: 9 a.m.: 31 mg%; 10 a.m.: 50 mg% (80-120), se inició goteo I.V. de dextrosa al 5%, sin obtener mejoría; se cambió a dextrosa al 10% pero tampoco hubo respuesta. Se decidió entonces administrar la dextrosa al 50%, 2 ampollas I.V. cada 4 horas, con lo cual mejoró. Al día siguiente se ordenaron: dieta, hidrocortisona 100 mg en goteo con los líquidos I.V. cada 4 horas; dextrosa al 10% a 30 gotas por minuto

y dextrosa al 33%, 60 c.c. I.V. cada 4 horas. En los días siguientes el paciente continuó bien, con glicemias entre normales y altas; el 22 de Septiembre se le practicó una curva de tolerancia con los siguientes resultados: glicemia en ayunas, 94 mg/100 ml (80-120); a la hora, 153; a las dos horas, 150; a las tres horas, 163 a las 4 horas, 184 y a las 5 horas 131. Dos días más tarde se efectuó una prueba de tolbutamida I.V. (1 gramo) con estos resultados: glicemia en ayunas, 81 mg/100 ml (80-120); a los 15 minutos 74, a los 30 minutos 71; a los 45 minutos 38 a los 60 minutos 44; a los 90 minutos 47; a los 120 minutos 44; a los 150 minutos 47 y a los 150 minutos 50. Otros estudios practicados fueron los siguientes: hemograma, recuento de plaquetas y pruebas de función hepática; normales. Cultivo de orina: más de 200.000 colonias de *Aerobacter* y *E. coli* sensible a la Garamicina (R), con lo cual fue tratado. ECG: ritmo sinusal, probable hemibloqueo posterior. Las radiografías de cráneo, silla turca, tórax, esófago, estómago y duodeno y urografía fueron normales.

Con el diagnóstico de insulinoma, fue intervenido el día 13 de Octubre de 1975. Se encontró fácilmente en la cara anterior de la cabeza del páncreas una tumoración redondeada de 1.5 x 1 x 1 cms, que fue fácilmente enucleada. El reporte de patología informó lo siguiente: "al corte se aprecia un neoplasma aparentemente bien circunscrito pero no encapsulado constituido por células de forma piramidal y poliédrica con citoplasma ligeramente basófilo y núcleos redondeados a veces bien teñidos y otras con cromatina pulverulenta dispersa. Estas células son semejantes a las de los islotes de Langerhans normales, se disponen formando cordones y columnas separadas por bandas de estroma fibroso y son penetradas por numerosos capilares; no se observan mitosis atípicas ni penetración de vasos sanguíneos por células tumorales. En la periferia

del neoplasma se observa páncreas exocrino colapsado por la expansión del neoplasma. Diagnóstico: tumor funcionante de células de los islotes de Langerhans" El paciente no presentó ninguna complicación trans ni postoperatoria y en los primeros días subsiguientes a la cirugía tuvo glicemias en ayunas elevadas (191, 116, 144 mg/100 ml). Se dió de alta el 28 de Octubre de 1975 sin que hubiese recurrencia de las hipoglicemias.

RESULTADOS

Manifestaciones Clínicas

De los 5 pacientes, 3 fueron mujeres y 2 hombres. Tanto en la 4a. como en la 6a. década de la vida se encontraron dos pacientes mientras que en la otra estaba en la 3a. década.

La duración de los síntomas hipoglucémicos hasta cuando se hizo el diagnóstico de insulinoma sólo se puede estimar aproximadamente; varió entre 6 meses y 6 años aunque en realidad en 4 de ellos los síntomas estuvieron presentes por dos años o menos. Estos fueron de naturaleza adrenérgica (sudoración, palpitaciones, hambre, temblor, empaldecimiento), neurológica (pérdida del conocimiento, somnolencia, estupor, coma, trastornos visuales, amnesia, cefalea, hemiplegia transitoria, parestesias, ataxia, convulsiones tónico-clónicas, etc.). Los hallazgos más frecuentes fueron pérdida del conocimiento, sudoración, ataxia.

Estos síntomas asociados a hipoglicemia revertieron con la administración de glucosa en todos los pacientes (Tríada de Whipple).

Hipoglicemia en Ayunas

En todos los cinco pacientes hubo hipoglicemia sintomática en ayunas, espontánea o provocada por ayuno prolongado; las cifras estuvieron por debajo de 40 mg/100 ml, discriminadas así: una de

Tabla No. 1
INSULINOMA:
MANIFESTACIONES CLINICAS

Síntomas y signos	%
Pérdida del Conocimiento	80
Sudoración	80
Ataxia	60
Confusión	40
Sensación de Hambre	40
Irritabilidad	40
Empaldecimiento	40
Somnolencia y estupor	40
Trastornos Visuales	40
Amnesia	40
Agitación	40
Cefalea	40
Parestesias Linguales	40
Hemiplegia Transitoria	40
Palpitaciones	40
Convulsiones Tónico-Clónicas	40
Crisis post-ejercicio	40
Angustia	20
Coma Profundo	20
Temblor	20
Babinsky Positivo	20
Dificultad en la Ideación	20
Apraxia	20

39, otra de 37, dos de 30 y una de 10 mg/100 ml.

Prueba de Tolbutamida Intravenosa

Esta prueba provocativa de hipoglicemia se hace cuando el paciente ha hecho previamente el ayuno nocturno; se administra un gramo de tolbutamida (Rastión (R) diluido en 20 ml de solución salina por vía intravenosa y sobre un período de dos minutos. Se toman muestras de sangre a los 3, 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos o cuando quiera que el paciente esté sintomático, termi-

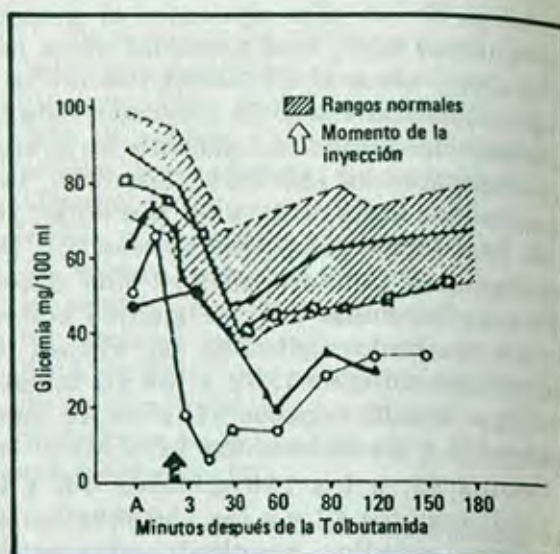


FIGURA 1 — Prueba de tolbutamida: niveles de glicemia en 4 pacientes con insulinoma.

nándose la prueba en caso de mala tolerancia.

La tolbutamida se administró a 4 pacientes antes de la cirugía y tuvo una duración que varió entre 15 minutos y 3 horas; las cifras más bajas de glicemia se obtuvieron a los 15 minutos (6.2 mg/100 ml) en la primera paciente, a los 60 minutos (17.2 mg/100 ml) en la segunda, a los 15 minutos (51 mg/100 ml) en el tercer paciente (suspendiéndose ahí la prueba pues presentó convulsiones) y a los 45 minutos (38 mg/100 ml) en el quinto. La prueba en este último caso estuvo en el límite bajo de lo normal mientras que en los dos primeros fue francamente positiva (figura No. 1). En sólo una paciente se determinaron insulinemias durante la prueba, encontrándose las cifras más altas a los 10 y 20 minutos (240 uU/ml en ambas muestras). Un paciente, el tercero, tuvo una prueba de tolbutamida postoperatoria, la cual fue completamente normal.

Relaciones entre Glucosa e Insulina

Sólo en las dos primeras pacientes se obtuvieron cocientes glucosa/insulina e insulina/glucosa. El cociente G/I estuvo

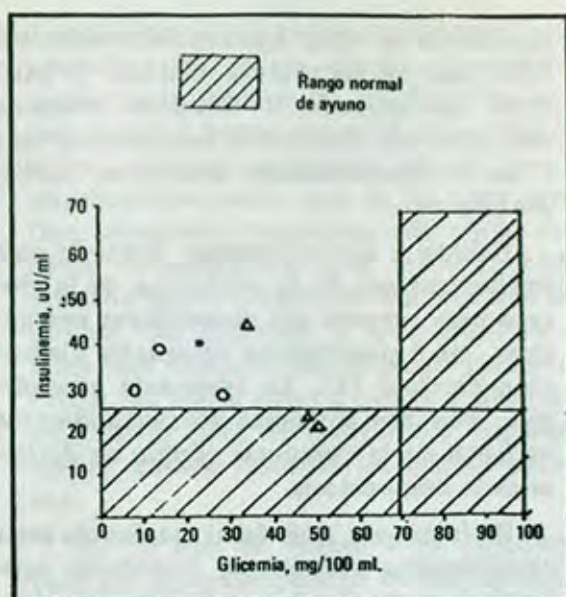


FIGURA 2 - Relaciones entre glicemia e insulinemia en dos pacientes con insulinoma.

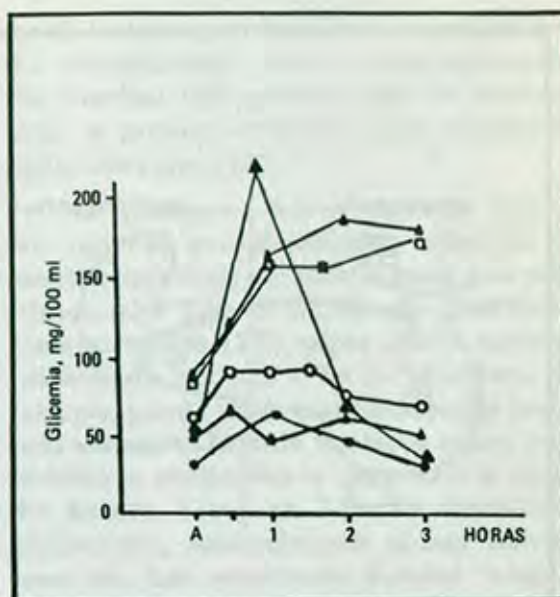


FIGURA 3 - Resultados de curvas de tolerancia a la glucosa en 5 pacientes con insulinoma.

en 0.27 y 0.73 en las pacientes 1 y 2 respectivamente (< 2.5 , positivo para insulinoma); el cociente I/G estuvo en 3.63 y 1.37 para los casos 1 y 2 respectivamente (> 0.3 positivo para insulinoma) (7). (Figura No. 2).

Curvas de Tolerancia a la Glucosa

Todos los pacientes fueron sometidos preoperatoriamente a este procedimiento (Figura No. 3), pero no siguió patrón definido alguno. En un paciente en quien además se practicó postoperatoriamente la prueba, ésta fue normal. La hiperglicemia notoria a la hora en la paciente 4 se explica por su gastrectomía previa.

Electroencefalograma

A los 5 pacientes se les practicaron un total de 9 electroencefalogramas preoperatorios, de los cuales 3 fueron normales. Francos indicios de lateralización se encontraron en otros 3, en otro hubo registros de bajo voltaje, en particular del lado izquierdo y en otro hubo ritmos lentos en particular del lado izquierdo.

Técnicas de Localización del Tumor

Los pacientes 1 y 2 fueron sometidos a éstos procedimientos. Se practicaron 3 arteriografías pero sólo 2 de ellas fueron positivas, localizando el tumor en el sitio correcto. La primera paciente fue además sometida a un muestreo venoso portal transhepático pero no fue posible demostrar un verdadero "pico" de la insulinemia portal. A la segunda se le practicó ultrasonografía con dos aparatos distintos de escala gris y se demostró el tumor en la parte posterior de la cola del páncreas.

Características Quirúrgicas

Todos los 5 pacientes tuvieron adenomas benignos únicos, localizados 3 en la cabeza y uno en el cuerpo, siendo éstos de localización anterior y fácilmente palpables durante el acto operatorio; la cola del páncreas albergaba el adenoma de otra paciente y sólo se pudo palpar después de liberar la cola (Figura 4). 4 apudomas midieron entre 1 y 2 cms pero otro midió sólo 0.8 cms en su diámetro mayor. En todos los casos hubo

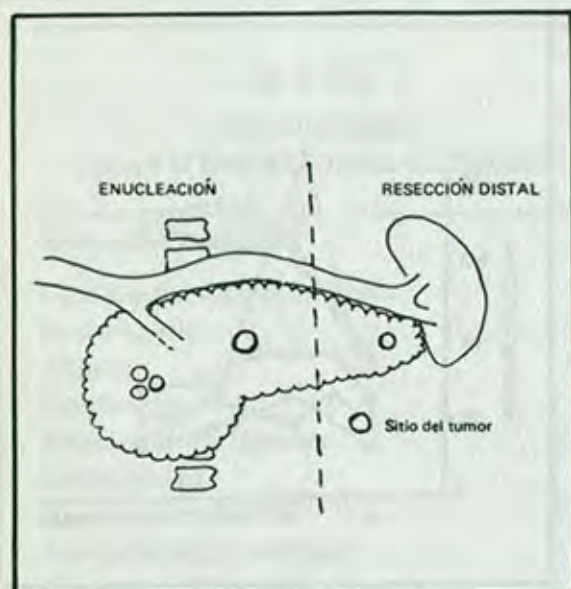


FIGURA 4 - Localización de insulinomas en los 5 pacientes y técnica quirúrgica empleada.

hiperglicemia postoperatoria pero sólo en uno ésta fue duradera. No hubo recurrencia de hipoglicemia en ningún paciente, con período postoperatorios que variaron entre 6 meses y 10 años.

La técnica quirúrgica empleada fue enucleación en 4 pacientes y resección distal con el esplenectomía en otra. Las complicaciones postoperatorias fueron bronconeumonía y absceso subfrénico que cedieron a antibióticos en la paciente con resección distal del páncreas y atelectasia lobar en un paciente enfisematoso.

Todos los casos se comprobaron por patología; no hubo insulinomas malignos o de localización múltiple.

DISCUSION

El insulinoma es un tumor raro, usualmente benigno, pequeño y solitario que no tiene localización predilecta alguna en el páncreas; es susceptible de curación quirúrgica y ocurre un poco más frecuentemente en mujeres hacia las décadas más

tardías de la vida. Aproximadamente un 10% son de naturaleza maligna y otro 10% corresponde a tumores benignos múltiples con frecuencia asociados al tipo I de la adenomatosis endocrina múltiple (2).

Debido a que el cerebro depende casi exclusivamente de la oxidación de la glucosa para proveer sus necesidades energéticas, las hipoglicemias producen disfunción cerebral (8). La respuesta adrenérgica, con sus síntomas correspondientes es parte de la respuesta rápida en defensa de la homeostasis.

Es frecuente que éstos pacientes sean considerados neuróticos, histéricos, epilépticos o simples hiperadrenérgicos. Los casos que presentamos encajan bien dentro de lo que comunmente se observa en la literatura.

Daggett y colaboradores (6) cuestionan la absoluta necesidad de localizar preoperatoriamente estos tumores, ya que las técnicas imagenológicas actuales no son lo suficientemente precisas. En sus 27 casos, los cirujanos palparon el tumor durante la primera cirugía en 23 y en la segunda intervención en tres más. Los porcentajes de éxito con 4 técnicas de localización fueron de 56% para la angiografía (basada en la vascularidad de éstos adenomas) (9), 45% para el ultrasonido (que tiene la gran ventaja de ser un procedimiento no invasivo, por lo que se advoca su uso como técnica inicial (10), 37.5% para la tomografía computarizada (también no invasiva pero más costosa) (11) 25% para el muestreo venoso portal trashepático, el cual es invasivo (12). En estos casos un pico de insulinemia significativo es de 200 uU/ml y diagnóstico, de 500 uU/ml. Tres de nuestros pacientes, los operados en Manizales, llegaron a cirugía con la información de la historia clínica, los datos de hipoglicemia en ayunas y provocadas por la tolbutamida, demostrándose además la tríada de Whipple. No se disponía en ese entonces de otros auxiliares

diagnósticos. Los casos de Bogotá, más recientes, fueron en cambio sometidos a una investigación de localización imagenológica y hormonal cuidadosa. Sin embargo, tanto el muestreo venoso portal transhepático como una de las arteriografías, resultaron negativas. De todas maneras consideramos que estos procedimientos deben emplearse siempre que sea posible, en atención a que facilitan la labor del cirujano cuando son positivas, evitan las resecciones a ciegas y disminuyen así la cifra de mortalidad, especialmente notoria durante las reintervenciones.

Por lo que se refiere a la demostración del hiperinsulinismo en los pacientes con insulinomas autónomos en su secreción, se insiste mucho en la no supresión de los niveles de insulina durante el ayuno de la noche o el prolongado, de manera que en presencia de una hipoglicemia (< 40 mg/100 ml), una insulinemia "normal" o ligeramente elevada es "inapropiadamente alta". Los índices obtenidos de la relación G/I e I/G tienen gran valor diagnóstico (13). Existen otras pruebas provocativas de hipoglicemia tales como las de glucagón (14, 15), gluconato de calcio o diazóxido (13). En los casos equívocos se ha ensayado la supresión de los niveles de insulina,

proinsulina y péptido C en sangre durante la hipoglicemia por la administración de insulina (de pescado para la insulinemia o porcina o bovina para el péptido de conexión) (16).

No queremos entrar en este trabajo en muchas consideraciones sobre los aspectos quirúrgicos, para lo cual nos referimos más bien al trabajo de Stefanini y colaboradores (17), sobre 1.067 casos de diferentes centros y de la literatura. La cirugía puede tener complicaciones benignas como en dos de nuestros casos, pero debido a peritonitis o pancreatitis aguda ha habido hasta un 11% de mortalidad operatoria, especialmente si hay reintervención. Las resecciones distales "ciegas" ya no son aceptadas universalmente por todos los cirujanos (13) y en muchos centros se prefiere darle opción al tratamiento médico si falla la localización del apudoma, o lógicamente si el tumor no es resecable por ser maligno. Se han usado la fenitoína (18) y la clorpromazina (19) pero la droga de elección es el diazóxido oral (Proglycem (R)), que con frecuencia presenta efectos adversos tales como náuseas e hirsutismo en dosis efectivas para controlar la hipoglicemia. Para los casos no resecables se han usado también la estreptozocina y la mitramicina a la vez que los corticoides.

BIBLIOGRAFIA

1. Jácome-Roca A: Hipoglicemias. *Consulta* 7: 23-26, 1980.
2. Ensink JW, Williams RH: Disorders causing hypoglycemia. En "Textbook of endocrinology" (R.H. Williams, Ed.), 6th edition, W.B. Saunders, Philadelphia, 1981. pps. 866-871.
3. Reyes-Leal B, Tafurt CA, Jamis A, Gómez-Afanador J, Molina I: Comunicación personal.
4. Seaman WB: Insulinoma. *Consulta* 7: 19-20, 1980.
5. Jácome A, Espinosa H, Echeverry G, Baena M. de, Escallón A: Demostración del hiperinsulinismo, localización preoperatoria y aspectos quirúrgicos en dos pacientes con insulinoma. *Vniv Med* (en prensa).
6. Daggett PR, Goudburn EA, Kurtz AB, Le Quesne LP, Morris DV, Navarro JDN, Raphael MJ: Is preoperative localization of insulinomas necessary? *Lancet* 1: 483-486, 1981.
7. Service FJ, Dale AJD, Elveback LR, Jiang NS: Insulinoma, clinica and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 51: 417-429, 1976.
8. Arief AI, Doerner T, Zelig H, Massry SG: Mechanisms of seizures and coma in hypoglycemia: evidence for direct effect of insulin on electrolyte transport in brain. *J. Clin Invest* 54: 654-663, 1974.
9. Robins JM, Bookstein JS, Oberman HA, Fajans SS: Selective angiography in localising islet/cell tumours of the pancreas. *Radiology* 106: 525-528, 1973.
10. Kuhn EP, Günther R, Ruckert K, Royer J: Ultrasonic demonstration of small pancreatic islet cell tumors. *J. Clinic Ultrasound* 10: 173-175, 1982.
11. Fricke M, Zick R, Mitzkat HJ: Insulinoma in the computer tomogram. *Radiologe* 18: 252-254, 1978.
12. Reichardt W, Ingemansson S: Selective vein catheterization for hormone assay in endocrine tumors of the pancreas, technique and result. *Acta Radiol Diagnosis* 21 (Fasc. 2A): 177-187, 1980.
13. Friesen SR: Tumors of the endocrine pancreas. *N Eng J Med* 306: 580-590, 1982.
14. Kumar D, Methalia SD, Miller LV: Diagnostic use of glucagon induced insulin response: studies in patients with insulinoma or other hypoglycemic conditions. *Ann Intern Med* 80: 697-701, 1974.
15. Ryan WC, Nibbe AF, Schwartz TB: Beta-cytotrophic effects of glucose, glucagon and tolbutamide in man. *Lancet* I: 1255, 1967.
16. Turner RC, Harris E: Diagnosis of insulinomas by suppression tests. *Lancet* II: 188-90, 1974.
17. Stefanini P, Carboni M, Patrassi N, Basoli A: Beta-islet cell tumors of the pancreas: results of study on 1067 cases. *Surgery*; 75: 597-609, 1974.
18. Hofeldt FD, Dippe SE, Levin SR, Karam JH, Blum R, Forsham PH: Effects of diphenylhydantoin on glucose induced insulin secretion in three patients with insulinoma. *Diabetes* 23: 192-198, 1974.
19. Federspil G, Gasara D, Stauffacher W: Chlorpromazine in treatment of endogenous organic hyperinsulinism. *Diabetologia* 10: 189-191, 1974.