

Tumores insulares del páncreas productores de insulina. Insulinoma

A propósito de 3 casos

Dres. Luis Perrone, Celso Silva, Juan Chifflet, Fernando Botta, Ricardo Beltrán, José Maggiolo, Jorge Bossano, Dante Petrucelli, Luis Falconi

Se presentan 3 casos de adenomas insulares (Insulinomas) con una clara sintomatología neuroglucopélica y digestiva, con crisis hipoglucémicas severas certificadas por determinación de glucemia e insulina por R.I.A. Se hizo diagnóstico pre-operatorio topográfico por T.A.C. y ecografía en un solo caso (N° 3). En ninguno hubo diagnóstico arteriográfico. La biopsia extemporánea fue positiva en 2 casos. Los tres pacientes fueron tratados por resección pancreática con cura de las hipoglucemias. Una presentó hiperglucemia postoperatoria transitoria que necesitó insulina durante 1 semana, y en otro sobrevino diabetes definitiva insulino-dependiente. Se aconseja ser lo más conservador posible en la resección quirúrgica, no creyendo necesaria la pancreatectomía total. Dentro de las drogas se aconseja el diazoxide. No hubo mortalidad.

Instituto de Cirugía para Postgraduados. Hospital Pasteur, M.S.P. y Clínica Quirúrgica "2" (Director Prof. Dr. Celso Silva). Hospital Maciel. Fac. de Medicina, Montevideo.

was made by computerized axial tomography and echography prior to operation.

There was no arteriographic diagnosis in none of the cases. Extemporaneous biopsy was positive in two cases. The three patients were treated by pancreatic resection with cure of hypoglycemia requiring insulin for a week and in another there appeared definitive insulin-dependent diabetes. It is advisable to be as conservative as possible in the surgical removal, total pancreatectomy being considered not necessary. Among drugs, diazoxide is recommended. No death occurred.

PALABRAS CLAVE (KEY WORDS, MOTS CLÉS) MEDLARS
Pancreatic Neoplasms / Hyperinsulinism.

SUMMARY: Pancreas insulary tumors producing insulin - insulinoma. Based on 3 cases.

Authors present three insulary adenomas (insulinomas) with clear neuroglucopenic and digestive symptomatology and severe hypoglycemia crisis, certified by finding of glycemia and insulinemia by radioimmuno-logy. In only one case (N° 3) a topographic diagnosis

RÉSUMÉ: Tumeurs insulaires du pancréas producteur d'insuline-Insulinome.

Les auteurs présentent 3 adénomes insulaires (insulinomes) avec une symptomatologie claire neuroglucopénique et digestive avec des crises de hypoglycémies certifiées par glycémie et insuline per R.I.A. On a fait le diagnostic pré-opératoire, topographique à travers la tomographie axiale informatisée et échographie dans un seul cas (n° 3). Le diagnostic artériographique ne fut obtenu dans aucun cas. La biopsie extemporanée fut positive dans 2 cas. Les trois patients furent traités avec une résection pancréatique avec guérison des hypoglycémies. Un des patients a présenté une hyperglycémie post-opératoire transitoire traitée avec insuline pendant une semaine; et un autre a présenté un diabète définitif insulino-dépendant. On conseille de être conservateur, autant que possible, dans la résection chirurgicale. On ne croit pas nécessaire la pancreatectomie totale. Parmi les différents médicaments, le diazoxide est conseillé. On n'a pas constaté de mortalité.

Presentado a la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 14 de agosto de 1985.

Prof. Adjunto Interino, Cirujano del Dpto. de Emergencia. Prof. de Clínica Quirúrgica, Prof. Adjunto de Cirugía Torácica. Residentes de Cirugía, Médico Endocrinólogo del M.S.P. Ex-Prof. de Nefrología, Ex-Asistente del Dpto. de Anatomía Patológica.

Dirección: Félix Laborde 2571. Montevideo (Dr. L. Perrone).

INTRODUCCION

Los tumores endócrinos del páncreas son entidades poco frecuentes. Sin embargo es muy grande el potencial que poseen las células de los islotes de Langerhans para producir tumores funcionantes.⁽⁴⁷⁾

Su origen se discute, existiendo autores que los relacionan directamente a la célula del islote, mientras otros los consideran originados a partir del sistema ductal pancreático.⁽⁴³⁾ Estas células a su vez son el origen de uno o más polipéptidos, y éstos por sí solos o combinados pueden originar diferentes síndromes. Las nuevas técnicas de determinación hormonal mediante radioinmunoanálisis han servido para desenmascararlos y clasificarlos de la siguiente manera:

- Tumor ulcerogénico (Gastrinoma)
- Tumor diarrogénico (Verner-Harrison)
- Insulinoma
- Glucagonoma^(2, 43, 47)

La mayoría de estos tumores son benignos (adenomas), pequeños, de lento crecimiento, pero con cierto potencial de malignidad.

De acuerdo al origen ductal, serían derivados de la neurocresta primitiva y formarían parte de los neurocristomas integrando por ende el grupo de los apudomas (A.P.U.D.). Dentro de los apudomas se clasifican según la célula, los síntomas y la hormona que producen. La morfología histológica no tiene relación con los síntomas y la secreción hormonal.^(2, 43)

HISTORIA. La interrelación entre tumor de la célula de Langerhans e hiperinsulinismo se conoció recién a fines del primer cuarto de este siglo, influyendo para ello directamente el descubrimiento de la insulina por Banting y Best.⁽¹⁰⁾ En esta situación, se produce un síndrome clínico hipoglucémico provocado por la excesiva producción de insulina, debido a la hiperfunción de las células beta, bien por hiperplasia de las mismas, por un adenoma, o por un carcinoma, localizado generalmente en el propio páncreas o en tejido pancreático ectópico.⁽¹⁸⁾

Nicholls en 1902, citado por Kutras⁽²²⁾, describió el primer tumor de células de Langerhans encontrado en una autopsia (adenoma). Harris en 1924 fue quien definió este síndrome y usó por primera vez el término de hiperinsulinismo⁽²²⁾. Más tarde Parker y Finley reportaron 10 casos de enfermos con manifestaciones neurológicas que curaron con la administración de glucosa. Warren en 1926 obtuvo la comprobación anatómica describiendo un síndrome de hiperinsulinismo en un paciente con un carcinoma

de células de Langerhans, detectando la insulina en un ensayo biológico sobre una metástasis hepática^(21, 22, 44, 47).

En 1929 Roscoe y Graham citados por Howland de Toronto reportan la primera cura por cirugía pancreática⁽¹⁹⁾. Howard en 1950, citado por Zollinger, recolectó 398 casos de tumores de la literatura mundial⁽⁴⁷⁾, aportando 10 casos propios con 5 curaciones.

En 1944 Whipple describe la tríada sintomática y aporta su casuística^(7, 21, 29).

Oddman y Olson en 1956 comunican su experiencia con la arteriografía en los tumores insulares⁽¹⁵⁾, y Filly y Friedman en 1970 publican los hallazgos con ecotomografía.⁽¹³⁾

Stefanini en 1974 efectúa la más grande revisión mundial, publicando 1067 casos perfectamente documentados.⁽⁴⁰⁾

Dentro de la casuística nacional Miqueo Naranjo⁽³⁰⁾ relata el primero y único caso de adenoma de células beta de la cabeza del páncreas, que curó con resección simple. Luego en 1966 Szabon y col. publican una hiperplasia funcional localizada⁽³⁴⁾ y años más tarde R. Praderi en 1980, un síndrome endócrino hipoglucemiante.⁽³²⁾

SINTOMATOLOGIA. Son pacientes evolucionados; el 50% llevan de 1 a 5 años cuando consultan y un 20% más de 5 años. Su inicio son manifestaciones neuroglucopénicas seguidas de ataques de tipo epiléptico, convulsiones, coma, trastornos de la personalidad, pudiendo llegar al deterioro mental grave. El 92% de los pacientes tiene este comienzo.⁽⁴⁰⁾

La fisiopatología de este trastorno es la hipoglucemia. El cerebro es el órgano más sensible a la hipoglucemia. Necesita 75 ml/min., o sea 100 g por día de glucosa y como no posee reservas es el primero en dar manifestaciones clínicas frente a la hipoglucemia.⁽²²⁾ Por este motivo si no se yugula rápidamente la crisis hipoglucémica, sobrevienen lesiones cerebrales graves e irreversibles. Posteriormente aparecen síntomas cardiovasculares como hipertensión, taquicardia y más tarde digestivos, como hambre y vómitos. Físicamente son a menudo obesos debido a la excesiva ingesta de glúcidos para yugular la crisis.

a) Pruebas Diagnósticas

El diagnóstico se plantea en un paciente con hipoglucemia sintomática de ayuno, generalmente sin manifestaciones de otra enfermedad. La hipoglucemia sintomática se caracteriza por la tríada de Whipple⁽⁴⁵⁾: síntomas de hipoglucemia, hipoglucemia bioquímica y reversibilidad al normalizar la glucemia. Los síntomas en esta hipoglucemia son los neuroglucopénicos, ya

descritos y es de ayuno o postabsortiva; a veces se acompaña de hipoglucemia post-prandial, raramente dominante. De todos modos la existencia de hipoglucemia de ayuno aislada o no, implica la obligación de investigar la existencia de insulinoma. La hipoglucemia de ayuno se caracteriza por ser postabsortiva, generalmente antes del desayuno, es inducida por no comer y puede prevenirse por ingestión frecuente de glúcidos.

El diagnóstico de hipoglucemia bioquímica de ayuno corresponde en mujeres no obesas a 30 mg/dl y en hombres no obesos a 50 mg/dl o menos; en los obesos es de menos de 55 mg/dl.⁽³⁵⁾ Estos valores corresponden a glucosa verdadera plasmática determinada por métodos enzimáticos o por ortotoluidina (valor normal en plasma o suero venoso en ayuno 70 a 115 mg/dl). Corresponden a los valores estadísticamente más bajos de glucemia plasmática tolerables sin síntomas.

La hipoglucemia sintomática de ayuno del insulinoma se acompaña de exceso de utilización de glucosa que puede verificarse si se precisa administrar más de 200 g de glucosa para normalizarla; pero si se necesita menos, ello no descarta que pueda ser por exceso de utilización de glucosa.⁽¹⁷⁾ Luego debe investigarse si existe hiperinsulinismo inapropiado para la glucosa plasmática, ya sea exógeno o endógeno. El hiperinsulinismo endógeno incluye el insulinoma, el provocado por sulfonilurea, el autoinmune (muy poco frecuente) o la secreción ectópica y no bien comprobada de insulina por tumores extrapancreáticos.

El diagnóstico se hace por la incapacidad de tolerar un ayuno corto o largo sin desarrollar síntomas y con concomitancia en muestras sucesivas de hipoglucemia progresiva asociada a hiperinsulinemia o menos frecuentemente, mantenimiento de valores normales de insulina a pesar de hipoglucemia persistente. En este último caso tiene valor diagnóstico la elevación de la relación Insulina uU/ml: glucosa mg/dl por encima de 0.30 en no obesos; en los obesos (con resistencia a la insulina) debe acompañarse además de glucosa plasmática por debajo de 60 mg/dl.^(11, 35) Fajans⁽¹¹⁾ considera diagnóstica en no obesos la asociación de hipoglucemia de ayuno con dos insulinas plasmáticas ≤ 50 uU/ml o con hiperinsulinismo relativo, I/G ≤ 0.30 (en los obesos siempre glucosa plasmática ≤ 60 mg/dl). Se ha sugerido por Turner⁽⁴²⁾ un índice corregido:

$$\frac{I \text{ uU/ml} \times 100}{G \text{ p mg/dl} - 30}$$

que es diagnóstica por encima de 49; (porque en sujetos sanos la insulina plasmática periférica se

suprimiría a 0 uU/ml cuando la glucosa plasmática desciende a 30 mg/dl).

Cryer⁽⁶⁾ considera diagnóstica la concomitancia de glucemia plasmática < 45 mg/dl con insulina plasmática > 10 uU/ml y péptido C > 1.5 mg/ml (estos valores no son necesariamente anormales en ausencia de hipoglucemia o luego del ayuno a pesar de que haya hipoglucemia). Considera sospechosos la asociación glucemia plasmática < 45 mg/dl con insulina plasmática > 5 uU/ml y péptido C > 10 mg/dl. (En las células beta normales la insulina se sintetiza como proinsulina que es clivada a insulina y péptido C antes de segregarse. La eficiencia de la conversión está alterada en muchos insulinomas con niveles plasmáticos altos de proinsulina, pudiendo llegar en los carcinomas a 90%).

Muchas veces un ayuno nocturno de 12 a 14 hs. provoca hipoglucemia sintomática y permite obtener una muestra diagnóstica (33 a 90%).^(28, 36) La posibilidad de diagnóstico positiva se elevaría a 71% con 24 hs. de ayuno, 92% con 48 hs. de ayuno y 98% con 72 horas. Excepcionalmente podría completarse el ayuno de 70 horas con ejercicio durante dos horas o más como en el caso relatado por Fajans.⁽¹¹⁾ En casos muy poco usuales, con hipoglucemia equívoca o ausente durante el ayuno se puede efectuar un test de supresión de péptido C con insulina (es diagnóstico péptido C > 1.2 mg/ml luego de insulina intravenosa 0.1 U/kg durante 60 minutos, con glucosa plasmática < 40 mg/dl.⁽³⁷⁾

Cryer⁽⁶⁾ ha señalado la utilidad de medir la cetonuria semicuantitativamente durante la exploración diagnóstica. Es negativa en la hipoglucemia de ayuno por hiperinsulinemia y posible en la hipoglucemia de ayuno con secreción de insulina apropiadamente suprimida por un mecanismo distinto al hiperinsulinismo, a excepción del déficit sistémico de carnitina en que la cetogénesis es defectuosa.

La determinación de proinsulina, péptido C, anticuerpos antiinsulínicos y sulfonilurea puede ser útil en el diagnóstico diferencial de los hiperinsulinismos. La proinsulina y péptido C están elevados y los anticuerpos ausentes en el hiperinsulinismo endógeno del insulinoma o provocado por sulfonilurea; en este último caso la sulfonilurea puede detectarse en la sangre. En el hiperinsulinismo exógeno y en el endógeno autoinmune, proinsulina y péptido C son bajos y los anticuerpos están presentes (aunque no obligatoriamente en el primero). En la afección autoinmune los anticuerpos ocasionalmente pueden fijarse a la proinsulina en cuyo caso ésta y el péptido C están elevados.

Múltiples pruebas dinámicas anteriormente empleadas o sugeridas para el diagnóstico de insulínismo han perdido actualidad. No son necesarias en sujetos no obesos con hipoglucemia de ayuno e insulina elevada. Pueden ser solo de ayuda si son positivas en ausencia de hipoglucemia de ayuno, con tolerancia al ayuno de 72 hs. o con insulinemia no consistentemente elevada. Implican riesgo importante de hipoglucemia y están limitadas en su interpretación por falsos negativos y positivos (obesidad, acromegalia, drogas). Fueron desarrolladas: a) pruebas de estimulación con tolbutamida, glucagón, calcio y leucina que provocan secreción exagerada de insulina; b) prueba de estimulación con glucosa *iv* que provoca secreción de insulina incompleta; c) prueba de supresión con insulina (cuyo valor fue comentado anteriormente); d) pruebas de supresión con somatostatina, epinefrina o diazoxide, que suprimen insulina en forma incompleta.^(6, 39)

b) Exámenes para topografiar el tumor

Como la mayoría de los tumores de las células beta son muy pequeños, menos de 1.5 cm, la TAC (Tomografía Axial Computarizada) y la Ecografía y el Centellograma con Se 75, tienen un campo muy limitado^(5, 21, 40, 46). Su positividad es de menos del 20%. No ocurre lo mismo con la ecografía intraoperatoria a la manera de Siegel⁽³⁰⁾ que publica su serie personal con muy buen resultado.

Los dos más importantes tests topográficos preoperatorios son la angiografía y la medida de la insulinemia en las venas pancreáticas.

1) Angiografía. Es el método de elección. En la serie de Stefanini hubo un 67% de resultados positivos. Fulton⁽¹⁵⁾ se aproxima al 90%, empleando la angiografía digital con sustracción venosa. Pudo llegar a ver tumores de 5 mm. La imagen típica es el blush por hipervascularización. Publica una serie personal de 24 casos con 21 diagnósticos.

2) Medida de la concentración de insulina en las venas pancreáticas.⁽²⁰⁾

- Preoperatoria: por punción trasparietohepática y cateterización bajo pantalla de la esplénica para tomar muestras de sangre de las venas pancreáticas y determinar los niveles de insulinemia.⁽¹⁶⁾ (Lundersq:it).
- Intraoperatorio: lo mismo pero con punción de la porta bajo pantalla (Turner).
- Colorante-vital: Kaverny⁽²⁴⁾ colorea los insulinosomas con azul de toluidina en el acto operatorio por vía de la arteria esplénica.

Patología: Normalmente el nivel de glucemia regula la secreción de insulina. Pero en los insulinosomas hay una secreción autónoma de insulina que produce el descenso de la glucemia manifestado como una crisis de hipoglucemia.

Su tamaño es muy pequeño, el 40% tiene menos de 1 cm⁽⁴⁰⁾. Para Kaplan⁽¹⁸⁾ el 75% tiene menos de 1.5 cm y para LeQuesne⁽²⁷⁾ la mayoría tiene entre 0.5 y 3 cm. Esto hace difícil su topografía pre e intraoperatoria. Su topografía es más o menos uniforme y se distribuye de la siguiente manera: cabeza 32%; cuerpo 30%; cola 34%; proceso uncinado 3%; ectópicos 1%⁽⁴⁰⁾.

Pueden ser únicas o múltiples, o formar parte de una adenomatosis endócrina múltiple. Pero lo más común es que sea único. Los porcentajes varían de 90%, 83%⁽³²⁾ y 87 a 92%⁽¹⁸⁾. Lo más frecuente es que sean benignos (adenomas), oscilando el porcentaje de malignidad entre un 10 y un 16%.

La histología muestra el adenoma formado por células beta dispuestas en cordones muy parecidos a los normales, separados por sinusoides vasculares tomando un color rojo oscuro o pálido según la intensidad de la vascularización.⁽²⁷⁾ Estas células son poliédricas o cúbicas con citoplasma eosinófilo, con un nucleolo central esférico, en estrecha conexión con el capilar.⁽¹⁾ Son encapsulados, otros con cápsulas muy tenues lo que hace difícil su enucleación y el diagnóstico de malignidad. El diagnóstico de malignidad se basa en la invasión perineural, vascular y la muy discutida capsular.⁽²⁾ Es difícil en los casos sin metástasis afirmar el diagnóstico de malignidad basados solamente en el aspecto histológico. Sólo la metástasis da la certeza de la malignidad.⁽⁴¹⁾ La metástasis está presente sólo en un 5 a 10%.^(27, 40) La hiperplasia es rara en el adulto, pero es la causa más frecuente de hiperinsulinismo en el niño.⁽²⁾ La inmunocitoquímica permite hacer el diagnóstico de insulina citoplasmática en la célula tumoral.

CASUÍSTICA

Se presentan 3 casos clínicos tratados quirúrgicamente con buenos resultados.

CASO 1º. Paciente de 21 años, sexo femenino, que desde hace 2 años está con manifestaciones generales y neuropsíquicas inespecíficas, con comas hipoglucémicos reiterados y glucemias de 0.10; 0.20 y 0.40 g/l. Se practica curva de glucemia e insulinemia y se diagnostica hiperinsulinismo. (Tabla I) La T.A.C., ecografía y angiografía pancreáticas no muestran tumor.

El 7 de junio de 1980 con el diagnóstico de hiperinsulinismo se explora el páncreas quirúrgicamente. Se encuentra un tumor de 2 cm a nivel del cuerpo del páncreas. Se practica pancreatometomía córporo-caudal y la biopsia extemporánea confirma un insulínoma. El 21 de junio de 1980, alta con glucemia normal. A los cuatro meses nuevas hipoglucemias. Nueva curva de glucemia e insulinemia (Tabla II) muestra un nuevo hiperinsulinismo.

Reoperación el 18 de setiembre de 1980, con el diagnóstico de hiperinsulinismo a expensas del páncreas cefálico, se completa la pancreatectomía 90%. El 4 de noviembre de 1980; alta con glucemia normal. Meses más tarde nuevas hipoglucemias (0.45 g/l) tratadas con régimen y diazoxide 100 mg/día vía oral. Esto motiva una nueva reintervención en los EE.UU. en agosto de 1982, donde no se encuentra tumor y la insulinemia en las venas pancreáticas es de 10 mU/ml. En enero de 1983 se instala una diabetes que necesita actualmente 40 unidades NPH de insulina.

CASO 2°. Paciente de 67 años, sexo femenino que en agosto de 1981 comienza con crisis hipoglucémicas que aparecen a media tarde. Glucemia 0.72. Diagnóstico de hipoglucemia reactiva. Se trata con dieta y tranquilizantes. Pasa 3 años sin consultar. En 1984 crisis hipoglucémicas casi a diario. Glucemias de 0.20 y 0.40. La curva de glucemia e insulinemia (Tabla III) muestran un franco hiperinsulinismo. La T.A.C. y la ecografía no topografían tumor. En octubre de 1984 se interna para angiografía, pero los comas hipoglucémicos diarios hacen preci-

pitara la laparotomía con el diagnóstico de hiperinsulinemia orgánico por probable insulinoma.

Se opera el 5 de noviembre de 1984 encontrándose un tumor de 3 cm en la cabeza del páncreas. Se practica una duodeno-pancreatectomía cefálica. Pico hiperglucémico I/O (Tabla IV). Hiperglucemia hasta 4 g en los primeros 5 días del postoperatorio que necesitó insulina. Alta a los 20 días con glucemias normales.

CASO 3°. Paciente de 30 años, sexo femenino, que presenta desde 1975 síntomas digestivos imprecisos. En 1982 comienza con hipoglucemias que se yugulan con régimen. Glucemias de 0.60 g/l. En 1983 convulsiones y glucemias de 0.40 g/l. Se hace curva de glucemia e insulinemia que muestra hiperinsulinismo (Tabla V). Con T.A.C. y ecografía se topografía el tumor en la cola del páncreas. Se opera en diciembre de 1983 con diagnóstico de insulinoma de cola. Se practica la pancreatectomía córporeo-caudal. La biopsia extemporánea muestra un adenoma de 3 cm. Alta a los 10 días con glucemias normales.

Tabla I

CASO I: CURVA DE INSULINEMIA SIMULTANEA A CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

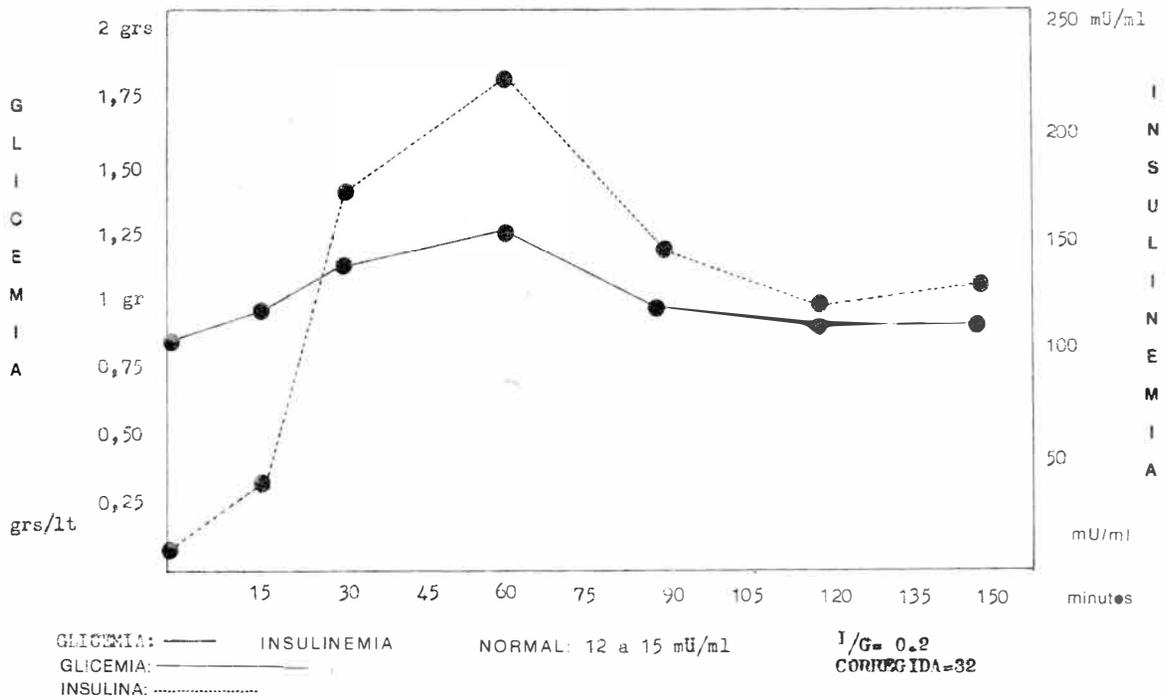


Tabla II

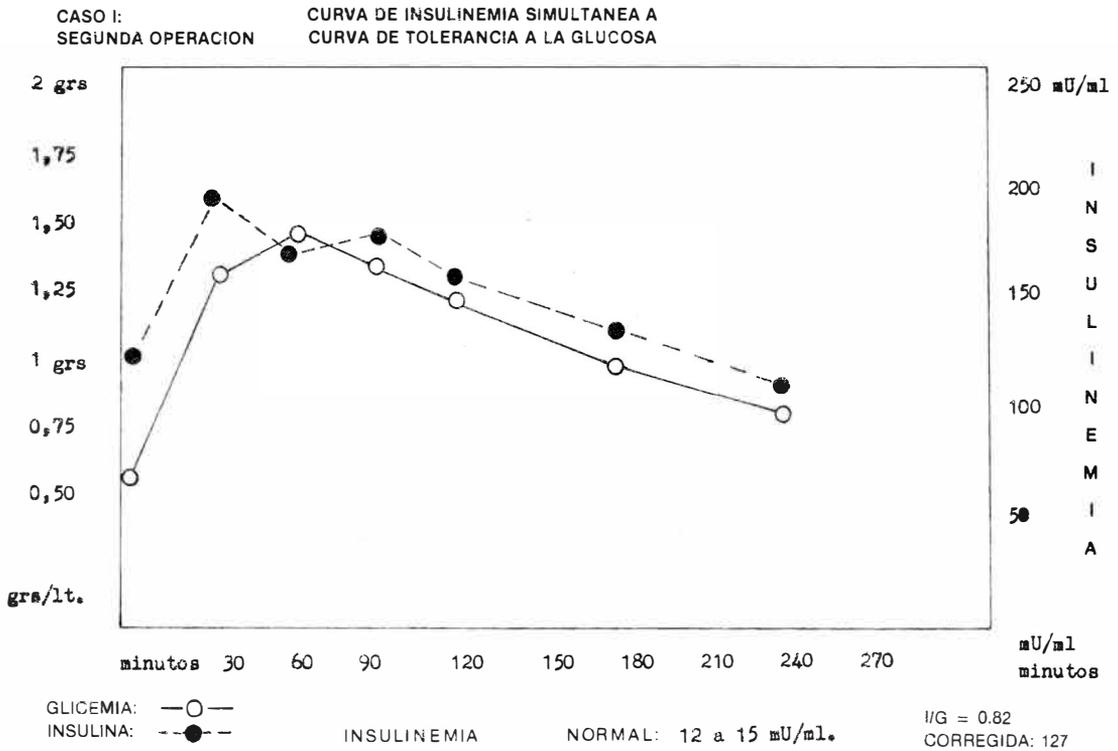


Tabla III

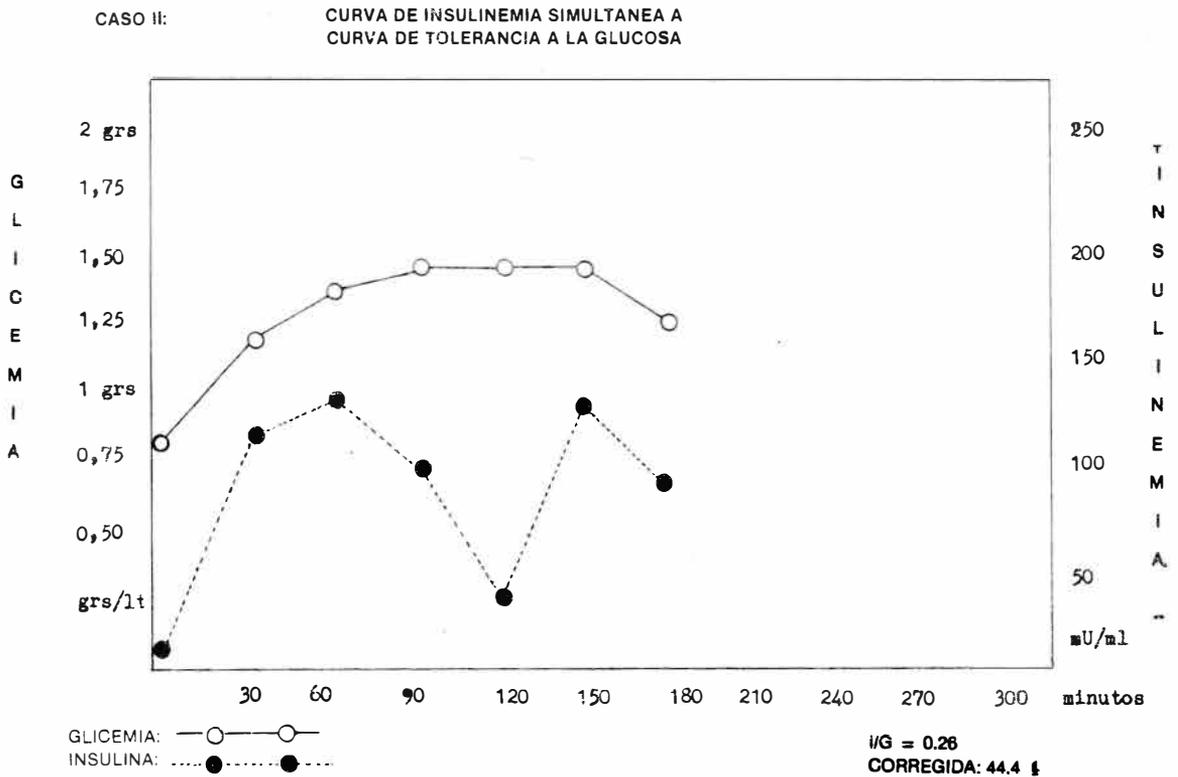
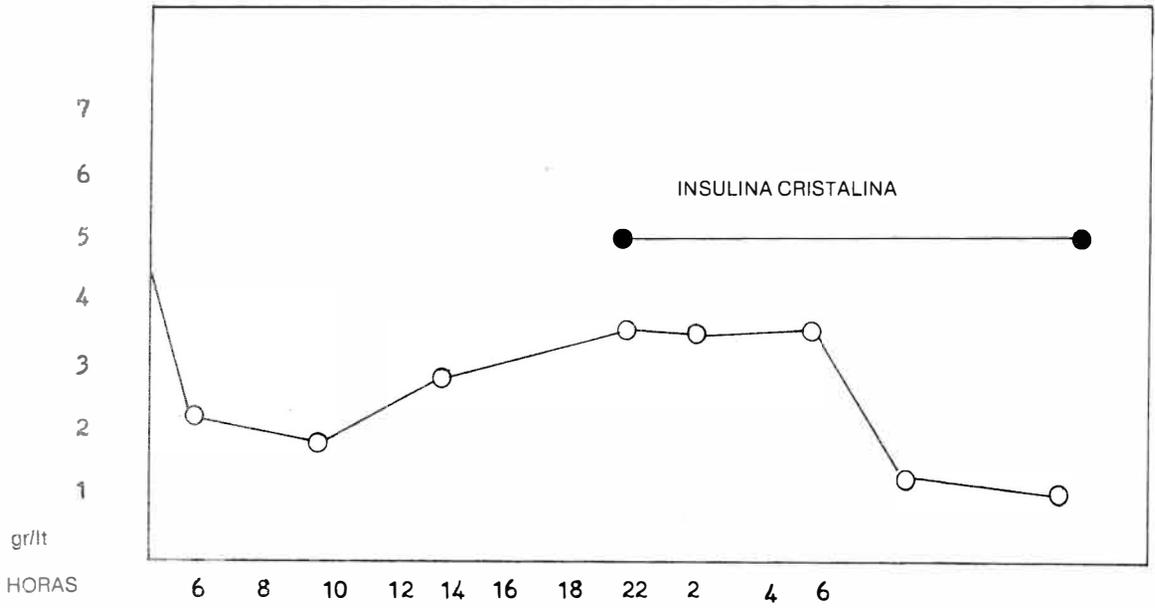


Tabla IV

CASO II:

GLICEMIAS POST-OPERATORIAS HASTA 4 DIAS



dia 10-XI / dia 11-XI / dia 12-XI

Tabla IV

CASO II:

CURVA DE INSULINEMIAS PRE, INTRA Y POSTOPERATORIAS

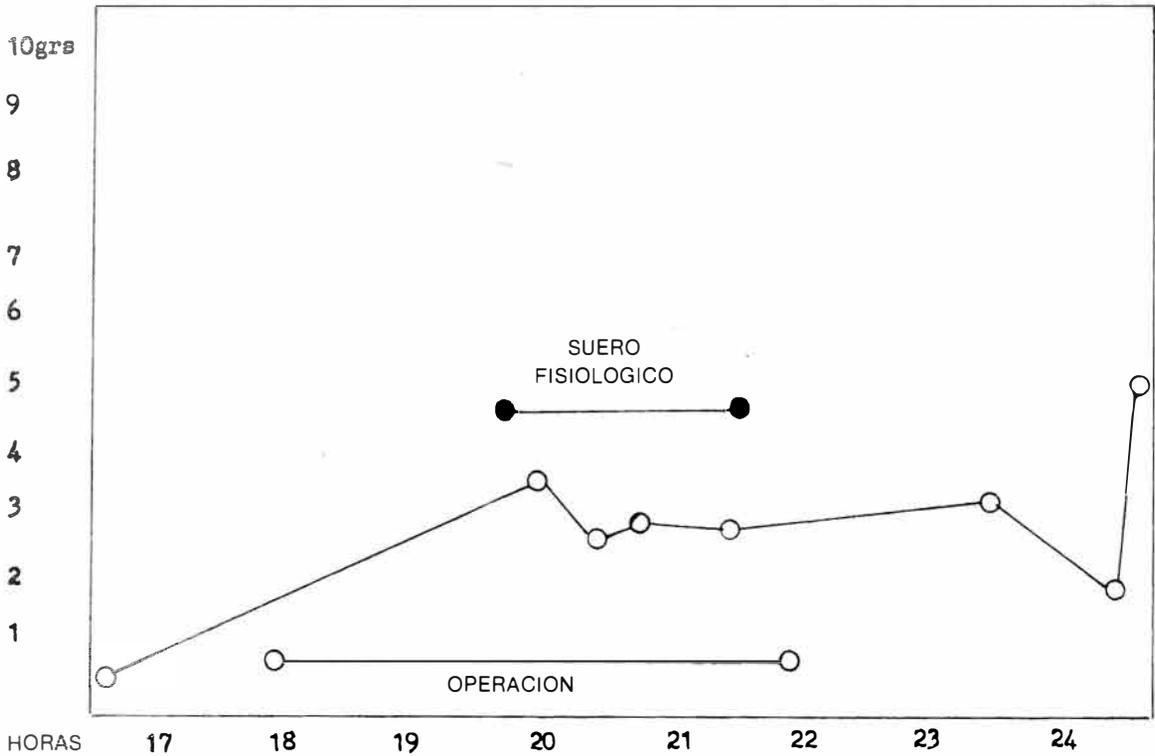
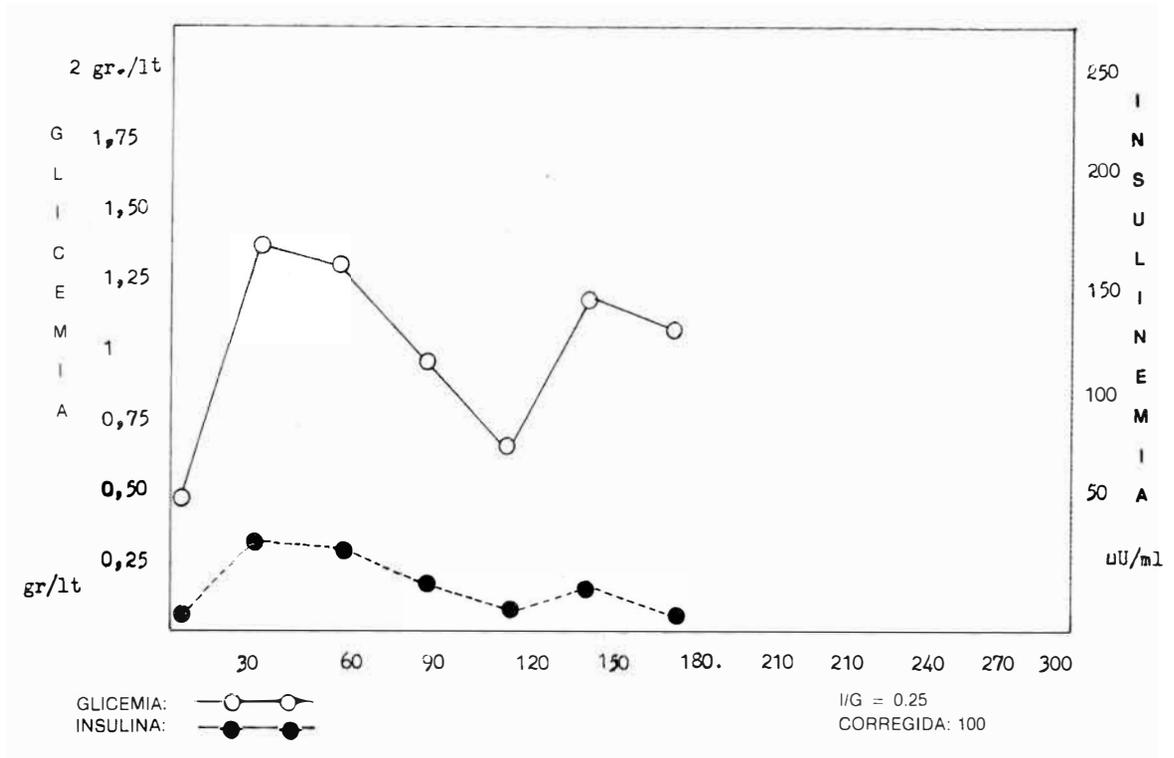


Tabla V

CASO III:

CURVA DE INSULINEMIA SIMULTANEA A
CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección es la cirugía. Es el único curativo.

Una vez diagnosticado el insulinoma, éste debe ser tratado quirúrgicamente a la brevedad y con criterio de urgencia quirúrgica. Se debe actuar antes que la hipoglucemia cause daño neurológico grave e irreversible. Siempre que sea posible se debe hacer la enucleación del tumor. En otros casos es necesario recurrir a la resección pancreática.⁽⁶⁾ El paciente debe ser advertido de los riesgos de la hipoglucemia.

Pero hay cierto número de estos pacientes que deben recibir tratamiento médico momentáneo o definitivo, y que en la serie de Stefanini representó un 15%. Esto consiste en hacer desaparecer los síntomas de la hipoglucemia.

a) *Tratamiento médico.* Primero vamos a dividir los pacientes en cuatro grupos: 1) Lo integran aquellos que por causas generales no son factibles de cirugía; 2) lo componen aquellos pacien-

tes que a pesar de la cirugía no curaron; 3) los pacientes en preoperatorio y 4) los pacientes con emergencias hipoglucémicas.

Inicialmente se indica ingreso calórico limitado, con dieta blanda rica en proteínas y grasas y pobre en hidratos de carbono. Si no resulta se hacen comidas frecuentes con abundantes hidratos de carbono. Si de esta manera sobrevienen crisis hipoglucémicas se puede agregar diazoxide o glucosa al 10% i/v.⁽³¹⁾ El diazoxide se emplea a la dosis de 200-400 hasta 1.000 mg/día, que actúa disminuyendo la secreción de insulina. Su uso es en el preoperatorio o en las hipoglucemias postoperatorias. Se asocia a las tiazidas para evitar la retención hidroelectrolítica a nivel tubular renal.

Los corticoides tienen una acción transitoria y se usan en el preoperatorio inmediato. El estreptozotocine es un antibiótico que actúa inhibiendo la síntesis de la insulina. Es un tóxico selectivo de las células beta. Su empleo es como tratamiento complementario de las metástasis de los insulinomas malignos.

b) *Tratamiento quirúrgico.* En el *pre-operatorio inmediato* se utilizan dos drogas, el diazoxide y corticoides^(21, 31, 40) más el suero glucosado al 10%.

Intraoperatorio: siempre se inicia con suero glucosado, de esa manera se protegen de las hipoglucemias intra-operatorias. Se monitorea la glucemia cada 15 minutos. Ultimamente se usa el páncreas artificial que analiza en forma permanente el nivel de glucemia y automáticamente infunde insulina o glucosa según los niveles de ésta.⁽³³⁾ Todo esto se hace con la finalidad de mantener un nivel de glucosa en sangre adecuado en el intraoperatorio, evitando la hipoglucemia del comienzo y durante la manipulación del tumor.

Luego de la remoción del tumor el pico hiperglucémico es la regla. Por esta razón es importante tener un método rápido y periódico de determinación de los niveles de glucosa.

Con respecto a los anestésicos no está definida su acción sobre la dinámica de la insulina.⁽⁹⁾

Cómo planear la operación. Incisión en boca de horno. En este momento se plantean dos situaciones, según que exista o no el diagnóstico topográfico preoperatorio de tumor. Si no se conoce la topografía del tumor la conducta será la exploración directa del páncreas a través de la transcavidad y por maniobra de Kocher en busca de la visualización de un nódulo que se distingue por su diferente coloración (rojo amarronado o blanquecino) o por la palpación bidigital del páncreas. Se debe examinar cuidadosamente la prolongación uncinada y en caso de no encontrarla se puede llegar a la apertura duodenal en la búsqueda de un adenoma ectópico.⁽³¹⁾ Si se tiene diagnóstico topográfico se debe corroborar por palpación y congelación.

Táctica. Del punto de vista esquemático, podemos dividir los insulinomas en superficiales, profundos, ocultos y malignos.

1) *Insulinomas superficiales.* En caso de encontrarse un tumor superficial en cuerpo o cola del páncreas la enucleación es de elección. A nivel de la cabeza, lo mismo con la excepción de que se debe topografiar el Wirsung y el colédoco, que a veces es necesario calibrar. Etala⁽⁶⁾ en 7 casos realizó 5 enucleaciones. Stefanini en su serie encontró un 50% de enucleaciones y demostró que evolucionaron mejor que las resecciones. En nuestro medio Miqueo Narancio⁽³⁰⁾ realizó una resección parcial de un adenoma cefálico con buena evolución. La base de esta conducta es lograr una disminución de la morbimortalidad de los duodeno-pancreatectomías resecciones distales a costa de alguna fístula o pseudo quiste.

2) *Insulinomas palpables en la profundidad del páncreas,* múltiples o posteriores. Si el tumor se topografía en el cuerpo o cola, la cirugía de elección es la pancreatectomía distal con drenaje y aspiración. Si se topografía la cabeza, lo lógico sería la duodeno-pancreatectomía, como técnica de elección, pero no se debe descartar la resección parcial y drenaje porque no debemos olvidar que es una patología benigna sin obstrucción biliar, por consiguiente con un colédoco fino, que va a necesitar una cuidadosa y dificultosa anastomosis biliodigestiva calibrada. Si se abre el Wirsung se soluciona con una gastro-pancreato anastomosis a la manera de Lager o una Wirsung-eyuno anastomosis.

3) *Insulinoma oculto.* Casos en los que no se cuenta con diagnóstico pre ni intra operatorio. La conducta es muy discutida. Stefanini en su serie tabuló un 7%. Kaplan⁽²¹⁾ aconsejó la pancreatectomía córpore-caudal amplia a ciegas. En este momento hace la extemporánea de la pieza. Si no lo encuentra, continúa hasta llegar al 90% de la resección pancreática, pero no aconseja la total a ciegas. Dice que en un cierto número de casos lo encuentra la histología definitiva. Aquí tiene valor la hipoglucemia intra-operatoria. En el caso de resecar un 90% y continuar con hipoglucemias aconseja el diazoxide. Luego de todo esto recién plantea la total.⁽²¹⁾ De Peyster en caso de no hallar el tumor en el 85 a 90% de páncreas resecado, completa la total.⁽³¹⁾ Mengolij⁽²⁹⁾ dice que un gran porcentaje curan con pancreatectomía distal a ciegas sin dejar de reconocer que el 30% están en la cabeza. Nosotros creemos que es fundamental la resección progresiva bajo biopsia extemporánea seriada hasta encontrar el tumor sin llegar a la total. Etala llega al 80% y espera. Stefanini encontró 1.2% de pancreatectomías totales.

4) *Insulinoma maligno.* Se realiza siempre resección más metastasectomías siempre que sea posible. Brader⁽⁴⁾ trató 52 pacientes con estreptozotocina con significativo aumento de la supervivencia al año y duplicación de la supervivencia media.

Morbilidad. Stefanini dice que un 10% desarrolló diabetes y que un 16% sigue con hipoglucemia después de operados. Luego de resecado el tumor la hiperglucemia transitoria es la regla oscilando los valores entre 2 a 3 g, evolucionando de días hasta 3 semanas, tiempo necesario para que los islotes normales retomen su función. Si la resección es muy amplia no es rara la diabetes. Nuestra serie mostró una hiperglucemia transitoria y una diabetes definitiva.

Mortalidad. La enucleación y la pancreatectomía distal tienen baja mortalidad, que va desde el 5 al 6%. Alcanzando del 20 al 30% para resecciones mayores.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ANDERSON M.A. — Tumores de la células insulares del páncreas. Tratado de patología. St. Louis, Mosby 1961, v.2, p. 1004.
2. BLOODWORTH J.M. Jr. — B cell tumors (Insulinomas) Endocrine Pathology. 2nd. ed. London, Williams & Wilkins, 1982, p. 595.
3. BOSANO J. — Coma hipoglucémico por hiperinsulinismo debido a adenoma insular. Congreso Nacional de Medicina Interna, 11°, 1980. Montevideo. p.141
4. BRODER E. LAURENCE — Pancreatic islet cell carcinoms. Ann. Intern. Med. 79: 108, 1973.
5. CAMPO J.M. y col. — Aspectos diagnósticos del Insulinoma. Rev. Esp. Enfer. Apar. Dig. 60. 5: 4481. 1981.
6. CRYER P.E. — Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: Wilson J.D. and Foster D.W. - Textbook of Endocrinology, 7th ed. Philadelphia. W.B. Saunders. 1985. Ch. 25, pág. 989.
7. ETALA E. — Insulinomas. Rev. Argent. Cir. 34: 67, 1978.
8. ETALA E. — Cirugía de los insulinomas. Cir. Urug. 50: 350, 1980.
9. EWART R. and col. — Effect of enflurance on release of insulin by pancreatic islet in vitro. Anesth. Analg. 60: 878, 1981.
10. FAJANS S.S., FLOYD J.C. Jr. — Fasting hypoglycemia in adults. N. Engl. J. Med. 294: 766, 1976.
11. FAJANS S.S., FLOYD J.C. Jr. and VIJ S.K. — Differential diagnosis of spontaneous hypoglycemia. Endocrinology and Diabetes. The Thirtieth Hahnemann Symposium. Krypton, L.J. and Shaw, R.A. (ed). New York, Grune and Stratton, 1975, p. 453. Citado por Seltzer (35).
12. FILIPI C.H., HIGGINS G. — Diagnosis and management of insulinomas. Am. J. Surg. 125: 231, 1973.
13. FILLY A., FREIMANIS F. — Echographic diagnosis of pancreatic lesions. Ultrasound scanning and diagnostic. Radiology. 96: 575, 1970.
14. FLOYD J., FAJANS S., KNOPF R., CONN J. — Plasma insulin in organic hyperinsulinism: comparative effects of tolbutamide, leucina and glucose. J. Clin. Endocrinol. 24: 747, 1964.
15. FULTON R. and col. — Preoperative angiographic localization of insulin producing tumors of the pancreas. Am. J. Roentgenol 123: 367, 1975.
16. GEELHOED and col. — Hypoglycemia in the adult with special consideration of the management of insulinomas.
17. GRIFFIN J.E. — Hypoglycemia, insulinoma and other islet cell-tumors. In: Griffin J.E. - Manual of Clinical Endocrinology and Metabolism. New York. Mc Graw-Hill, Ch. 14. p.237.
18. HIGGINS G. — Pancreatic islet tumors: Insulinoma, gastrinoma and glucagonoma. Surg. Clin. North Am. 59: 131, 1979.
19. HOWLAND G., CAMPBELL W.R., MALTBY J. — Dysinsulinim; convulsion and coma due to islet cell tumor of the pancreas. JAMA. 93: 674, 1929.
20. HSIEN-CHIU TSEN and col. — Percutaneous portal vein catheterization for localization of insulinoms. World J. Surg. 8: 575, 1984.
21. KAPLAN E.L., CHEN-HSEN LEE. — Recent advances in the diagnosis and treatment of insulinoms. Surg. Clin. North Am. 59: 119, 1979.
22. KOUTRAS P., WHITE R. — Insulin secreting tumors of the pancreas. Surg. Clin. North Am. 2: 299, 1972.
23. KAPLAN E.L., JAFFE B., PESKIN G. — A new provocative test for the diagnosis of carcinoid syndrome. Am. J. Surg. 123: 173, 1972.
24. KEAVENY T.V., TAWES R., BELZER F. — A new method for intra-operative identification of insulinomas. Br. J. Surg. 58: 233, 1971.
25. KUMAR D., YEHTALIA S., MILLER L. — Diagnosis use of glucagon induced insulin response. Ann. Intern. Med. 80: 697, 1974.
26. LANE B., COUPLAND G. — Operative ultrasonic festures of insulinomes. Am. J. Surg. 144: 585, 1982.
27. LeQUESNE L.P. — Insulin Tumors. Abdominal Operations 7ª ed. New York, Appleton Century Crofts, v. 1. p. 905.
28. MARKS V., ROSE F.C. — Hypoglycemia 2nd. Ed. Oxford, Blackwell, 1981. Citado por Cryer (6).
29. MENGOLI L., LeQUESNE L. — Blind pancreatic resection for suspected insulinoma. A review of the problem. Br. J. Surg. 54: 749, 1968.
30. MIQUEO NARANCIO M., MARTINEZ VISCA A., CASSINELLI J.F. — Hiperinsulinismo por adenoma de los islotes de Langerhans. Bol. Soc. Cir. Urug., 24: 172, 1953.
31. PEYSTER F. — Como planear las operaciones adecuadas para tumores pancreaticos de células insulares. Surg. Clín. North Am. 50: 133, 1970.
32. PRADERI R., BOGLIACCINI G., GOMEZ HAEDO C., TEMESIO P., RODRIGUEZ L., BONIFAZIO J., CASSINELLI M. — Un nuevo síndrome endócrino. Hiperplasia insular y tumor funcionante de ovario. Bol. Soc. Cir. Urug. 50: 371, 1980.
33. PULVER J., CULLEN F., MILLER O., VALENTE J. — Use for the artificial beta cell during anesthesia for surgical removal of an insulinomas. Anesth Analg. 59: 950, 1980.
34. SAZBON L., REISSEMWEBER N., PRIARIO J.C., GRIÑO E. — Hiperplasia insular funcionante. Bol. Soc. Cir. Urug. 36: 312, 1966.
35. SELTZER H.S. — Spontaneous and drug induced hypoglycemia. In Brodoff B.N. and Bleicher S.J. - Diabetes Mellitus and obesity. Baltimore, Williams and Wilkins, 1982, Ch. 47, p. 414.
36. SERVICE F.J. ed. — Hypoglycemic disorders. Boston, G.K. Hall, 1983. Citado por Cryer (6).
37. SERVICE F.J., HORWITZ D.L., RUBINSTEIN A.H. et al. — C. Peptide suppression test for insulinoma. J. Lab. Clin. Med. 90: 180, 1977. Citado por Cryer (6).
38. SIGEL B. et alii. — Localization of insulinomas of the pancreas at operation by real time ultrasound scanning. Surg. Clin. Obstet. 156: 145, 1983.
39. SMITH R.J. — Hypoglycemia. In: Marble A., Krall L.P., Bradley R.F., Richard Christhieb A., Stuart Soeldner J. - Joslin's Diabetes Mellitus, 12th ed. Philadelphia. Lea and Febiger. 1985. Ch. 43, p. 867.
40. STEFANINI P. et alii. Beta islet cell tumors of the pancreas. Results of a study on 1.067 cases. Surgery 75: 597, 1974.
41. TOMPKINS R. et alii. — Definitive diagnosis of insulin-secreting tumors of the pancreas. Surg. Ginecol. Obstet. 125: 1069, 1967.
42. TURNER R.C., OAKLEY N.W., NABARRO J.D.N. — Control of basal insulin secretion with special reference to the diagnosis of insulinomas. Br. Med. J. 2: 132, 1971.
43. VERCELLI J. — Tumores del páncreas endócrino. Cir. Urug. 50: 346, 1980.
44. WARREN K.W. — Tumores de células insulares e hiperinsulinismo. Surg. Clin. North Am. 42: 709, 1962.
45. WHIPPLE A.D., FRANTZ V.K. — Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: a review. Ann. Surg. 101: 1299, 1935.
46. WOLFE W., MULLEN D., SILVER D. — Insulinoms of the pancreas. Arch. Surg. 104: 56, 1972.
47. ZOLLINGER R.R., MAZAFERRI E. — Tumors of the islet of Langerhans. Adv. Surg. 10: 137, 1976.