

INSULINOMA

Insulinomas are highly infrequent (1-4 cases/million) pancreatic endocrine insulin-secreting tumors; they are usually small, solitary, benign, and sporadic. Multifocal tumors (up to 10%) are usually familial (MEN-1), due to inactivating germinal mutations of a tumor suppressor gene (*menin* gene) located on chromosome 11q13. Excessive insulin secretion due to unknown mechanisms occurs in the presence of hypoglycemia, which is the main clinical manifestation. Functional diagnosis is established by the finding of endogenous hyperinsulinism (detectable insulin, proinsulin, and C-peptide) in the presence of either spontaneous or fast-induced hypoglycemia. Morphological localization can be difficult, as most tumors are smaller than 2 cm. The procedures of choice are spiral computed tomography and endoscopic ultrasonography; In111-pentateotide scanning may be useful, and selective calcium-stimulated arteriography is an alternative in selected situations (negative localization or relapse). The treatment of choice is surgery, either through laparotomy or laparoscopy; surgical extent (enucleation, partial or total pancreatectomy) is determined by tumor size, localization, and uni- or multifocality. Drug treatment is limited to malignant, irresectable insulinomas, or to patients with absolute surgical contraindications; diazoxide, verapamil and somatostatin analogs may be used (the latter is only effective in 50% of cases), as well as various associations of streptozotocin, 5-fluorouracil and interferon- α .

Key words: Insulinoma. Hypoglycemia. Pancreatic endocrine tumor. MEN-1.

Los insulinomas son tumores neuroendocrinos pancreáticos secretores de insulina, infrecuentes (1-4 casos/millón de habitantes), generalmente pequeños, únicos, benignos y esporádicos; los casos múltiples (hasta un 10%) a menudo se presentan en las formas familiares (neoplasia endocrina múltiple tipo 1 [MEN1]), debidas a mutaciones germinales inactivadoras del gen *menin*, un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 11 (11q13). Por mecanismos aún no aclarados, se produce una secreción excesiva de insulina, aun en presencia de hipoglucemia, que es el rasgo clínico más constante. El diagnóstico funcional del insulinoma consiste en demostrar hiperinsulinismo endógeno (insulina, proinsulina y péptido-C dosificables) en presencia de hipoglucemia, detectada espontáneamente (generalmente, en ayunas o tras el ejercicio) o bien en el curso de una prueba de ayuno de hasta 72 h. La localización morfológica puede ser difícil, dado que la mayoría de los tumores son < 2 cm; las exploraciones más demostrativas son la tomografía computarizada helicoidal y la ecoendoscopia; puede ser útil la gammagrafía con indio-111 pentateótido, y en casos seleccionados (no localizados, recidivas) la arteriografía selectiva con estimulación con calcio. El tratamiento de elección es quirúrgico, por laparotomía o laparoscopia, con extensión (enucleación, resección parcial o pancreatectomía) que dependerá del tamaño, la localización y la naturaleza única o múltiple del tumor. El tratamiento farmacológico, reservado para insulinomas malignos no resecables o contraindicaciones absolutas de la cirugía, incluye diazóxido, verapamilo, análogos de la somatostatina (efectivos en el 50% de los casos), y diversas pautas de asociación de estreptozotocina, 5-fluorouracilo e interferón α .

Palabras clave: Insulinoma. Hipoglucemia. Tumor neuroendocrino pancreático. MEN1.

INTRODUCCIÓN

En 1927, pocos años después del descubrimiento de la insulina por Banting y Best, Wilder et al¹ publicaron la observación de un tumor de islotes pancreáticos asociado a clínica de hipoglucemia, una entidad denominada más adelante *insulinoma*. El inicio de la utilización terapéutica de la insulina y la constatación de su principal efecto adverso (la hipoglucemia) fueron paralelos a las primeras observaciones de la hipoglucemia como consecuencia de la producción endógena de insulina por tumores pancreáticos.

Correspondencia: Dra. I. Halperin Rabinovich.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: halperin@clinic.ub.es

Los insulinomas son tumores endocrinos pancreáticos, generalmente benignos y de pequeño tamaño, principalmente caracterizados por el síndrome debido a hipersecreción de insulina, con el consiguiente desarrollo de hipoglucemia. Su tratamiento presenta 2 problemas fundamentales que los diferencia de otros tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP) con los que tienen, por otra parte, muchos elementos clínicos y biológicos en común: el diagnóstico diferencial de la hipoglucemia y la dificultad que plantea su localización.

EPIDEMIOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los insulinomas son tumores casi exclusivamente pancreáticos; excepcionalmente se han descrito en localizaciones ectópicas². Pueden presentarse en cualquier edad de la vida, con ligero predominio en mujeres (1,4:1). Es una entidad poco frecuente: su incidencia, según diversas series, oscila entre 1 y 4 casos/millón de habitantes³. Aun así, es el grupo más frecuente de los TNEP funcionantes (40%). Esta baja frecuencia hace que sólo algunos centros de referencia tengan experiencia en su abordaje. Una de las series más numerosas publicada es la cohorte de la Clínica Mayo, reunida a lo largo de 60 años (1927-1986), y que incluye 224 casos⁴. En España, se está desarrollando el proyecto de Registro Español de Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos (RETEGEP); los datos de 2005 destacan 190 tumores registrados, de los cuales el 4,2% estaban asociados a neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), y 10,5% son insulinomas⁵.

Alrededor del 90% de los insulinomas son benignos y de pequeño tamaño (< 2 cm de diámetro), y el volumen de las lesiones no tiene correlación con la intensidad de los síntomas. Generalmente, se trata de lesiones únicas; sin embargo, en un 10% de los casos pueden ser múltiples, a menudo en los pacientes portadores de formas familiares (MEN1). En esta situación, alguno de los tumores puede ser secretor, mientras que otros pueden ser no funcionantes⁶.

El estudio citológico (de material obtenido por punción-aspiración con aguja fina [PAAF]) o histológico son similares a los de otros TNEP, con excepción de la presencia de depósitos de amiloide, característicos de los insulinomas. Suelen ser tumores benignos, bien delimitados, uniformes, con escasas figuras mitóticas^{7,8}. Presentan reacción inmunohistoquímica positiva para marcadores comunes a la mayoría de los tumores neuroendocrinos (cromogranina A, sinaptofisina, enolasa neuronal-específica)⁹, además de tinción positiva para insulina. Los insulinomas malignos, definidos fundamentalmente por la presencia de metástasis, pueden, además, caracterizarse por un índice mitótico elevado, angioinvasión e invasión perineural, y un índice de proliferación Ki-67 > 2%⁶.

ETIOPATOGENIA

En condiciones normales, la glucosa es el principal secretago de insulina; cuando la concentración plasmática de glucosa es inferior a 80 mg/dl la secreción de insulina se inhibe. Si bien los mecanismos por los cuales los insulinomas mantienen una elevada secreción de insulina en presencia de hipoglucemia no están aclarados, 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 el 90%) respecto a su expresión en células β normales (< 1%)¹⁰. La expresión de diversos genes implicados en la regulación de la secreción de insulina está alterada en los insulinomas¹¹⁻¹³. Además, existe un procesamiento anómalo de la proinsulina, con presencia de gránulos que contienen simultáneamente insulina

y proinsulina; la relación plasmática proinsulina:insulina a menudo está aumentada¹⁴. La hipoglucemia resultante de la secreción "inadecuada" de insulina desencadena la liberación de hormonas de contrarregulación (glucagón, adrenalina, hormona de crecimiento y cortisol), con aparición de síntomas adrenérgicos y de neuroglucopenia, e inhibición de la cetogénesis (efecto anticetogénico de la insulina).

GENÉTICA

La mayoría de los insulinomas son tumores esporádicos; menos de un 10% son familiares, asociados a MEN1³⁻⁶.

La MEN1 es una enfermedad autosómica dominante muy infrecuente (1:30.000 individuos), caracterizada por el desarrollo de tumores paratiroides, endocrinos enteropancreáticos e hipofisarios. El síndrome 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, tales como JunD y API. Prácticamente en todos los casos de MEN1 se han identificado mutaciones germinales del gen *menina*¹⁵. Los TNEP (insulinomas y otros) se desarrollan en alrededor del 50% de los individuos afectados, suelen ser multifocales y su historia natural es muy variable (pueden ser tanto indolentes como agresivos). Hasta ahora no se han podido establecer correlaciones genotipo-fenotipo¹⁶.

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) es mucho menos frecuente que la MEN1 y está producida por mutaciones en un gen localizado en el cromosoma 3 (3p25.2). Aproximadamente el 14% de los pacientes con VHL presentan TNEP, que ocasionalmente son insulinomas¹⁷.

Poco se sabe de las bases moleculares de la oncogénesis y la progresión de los insulinomas esporádicos. Los tumores más grandes y agresivos muestran más alteraciones genéticas que los pequeños y clínicamente benignos, lo que indica que estas alteraciones se acumulan durante la progresión tumoral. La disregulación de la supresión tumoral y la inestabilidad genómica aparecen como mecanismos asociados a la progresión tumoral⁶. Entre las alteraciones observadas, son frecuentes las mutaciones somáticas del gen *menina*.

CUADRO CLÍNICO

Excepto en los raros casos de insulinoma maligno, con síntomas relacionados con la masa tumoral pancreática y sus metástasis, el cuadro clínico suele centrarse en la hipoglucemia.

La activación del sistema nervioso autónomo, en respuesta a la hipoglucemia, da lugar a síntomas (ansiedad, temblor, palpitaciones, hambre, sudoración), que aparecen a partir de glucemias < 55-60 mg/dl, con una marcada variabilidad individual. La neuroglucopenia (deprivación de glucosa de las neuronas del sistema nervioso central), desarrollada con un umbral más bajo (glucemias < 45-50 mg/dl), produce alteraciones de conducta, confusión, síntomas visuales, convulsiones y depresión del nivel de conciencia. A menudo los pacientes con insulinoma (igual que sucede en otras situaciones de hipoglucemia crónica) presentan tolerancia a valores muy bajos de glucosa, que se acompañan de poca sintomatología; esto se debe a una alteración del umbral de respuesta de los diferentes mecanismos de contrarregulación. Alrededor de una cuarta parte de los pacientes presentan aumento de peso significativo por incremento de la ingesta, como mecanismo aprendido de evitación de síntomas^{4,18}.

Dado que los síntomas de hipoglucemia son inespecíficos, a menudo suelen preceder al diagnóstico en más de un

año. Ocasionalmente existe historia de hipoglucemia de larga evolución, erróneamente orientada como alteración psiquiátrica, demencia o epilepsia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS HIPOGLUCEMIAS

La hipoglucemia es el resultado de un desequilibrio entre la producción, el consumo y el aporte externo de glucosa. Clásicamente, se clasifica como postabsortiva (o de ayuno) y posprandial⁴. Las causas se resumen en la tabla 1. Las hipoglucemias del insulinoma pueden aparecer en cualquier situación (postabsortiva o posprandial), aunque habitualmente se detectan por la intolerancia de los pacientes al ayuno, o bien son desencadenadas por el ejercicio. El diagnóstico se fundamenta en la demostración de un valor inadecuadamente elevado de insulina durante un episodio de hipoglucemia espontáneo o inducido mediante ayuno; simultáneamente, se debe determinar péptido-C (cuya presencia descarta la hipoglucemia por insulina exógena), y también descartar la presencia de sulfonilureas (capaces de producir un aumento de insulina y péptido-C no diferenciable del insulinoma). Algunos hipoglucemiantes de reciente introducción (repaglinida, nateglinida) son difíciles de descartar como causa de hipoglucemia provocada, ya que no se pueden detectar en la mayoría de los laboratorios. Algunos autores⁴ indican que se debe determinar también β -hidroxibutirato, como marcador de la acción anticetogénica de la insulina, pero generalmente este dato no se considera indispensable excepto en situaciones de difícil interpretación. Si durante una hipoglucemia espontánea se obtienen muestras para determinación de glucosa, insulina, péptido-C y sulfonilureas, estos datos ya pueden ser confirmativos del hiperinsulinismo endógeno. Si no, está indicado realizar una prueba de ayuno de hasta 72 h (como máximo), que pondrá en evidencia un 66% de los casos al cabo de 12 h, un 80% en 24 h, un 90% en 48 h y > 99% a las 72 h. En cualquiera de estas condiciones, está indicado determinar, además de la insulina, el péptido-C (que estará ausente en los casos de administración subrepticia de insulina exógena) y la proinsulina, ya que algunos tumores segregan una proporción muy elevada de precursor. Los valores de corte para insulina, péptido-C y proinsulina deberían ajustarse a la metodología empleada en cada centro, ya que estaremos determinando los tres péptidos en valores cercanos a su límite de

detección. Por ejemplo, Service⁴ postula que para glucosa < 45 mg/dl, la insulina plasmática > 3 μ U/ml es diagnóstica; sin embargo, para muchos laboratorios el límite de detección de la insulina plasmática es de 6 μ U/ml. Simultáneamente, unos valores de péptido-C > 0,6 ng/ml y de proinsulina > 5 pmol/l también se consideran confirmativos del diagnóstico. En caso de valores muy bajos, pero detectables, y de difícil interpretación, puede tener valor la determinación de β -hidroxibutirato, que será más bajo en insulinomas que en sujetos sanos.

La prueba del ayuno puede concluirse con una estimulación con glucagón o con ejercicio. Al igual que la determinación de β -hidroxibutirato, este paso final sólo resulta indispensable en los casos dudosos³. La administración de 1 mg de glucagón (potente agente glucogenolítico) a pacientes con insulinoma, actúa sobre el glucógeno (preservado durante el ayuno por la potente acción antiglucogenolítica de la insulina) liberando glucosa, con un aumento de glucemia $\geq$ 25 mg/dl a los 20-30 min; el incremento en sujetos normales es claramente inferior. Por su parte, el ejercicio intenso produce secreción de adrenalina que incrementa la glucemia en sujetos normales, pero no en presencia de hiperinsulinismo. Hay que considerar la dificultad de lograr que el individuo estudiado haga ejercicio intenso al cabo de 72 h de ayuno, y a menudo con glucemias inferiores a lo normal.

La demostración de hiperinsulinismo endógeno como causa de la hipoglucemia indica que se trata de una disfunción de la célula β , pero no confirma el insulinoma. En alrededor de un 5% de los casos (y hasta 20% en los centros de referencia, que concentran casos de difícil diagnóstico) se trata de un síndrome de hipoglucemia pancreatogénica del adulto no debida a insulinoma (*non-insulinoma pancreatogenic hypoglycemia* [NIPHS]), ocasionada por la hiperplasia hiperfuncionante de los islotes, y caracterizado por cuadros de neuroglucopenia posprandiales tardíos, o bien a cuadros de inicio en la infancia, como la hiperinsulinemia congénita (generalmente transmitida de forma autosómica recesiva) y la hipertrofia de los islotes pancreáticos (nesidioblastosis), que de forma característica cursa con hipoglucemia posprandial^{19,20}. El diagnóstico diferencial entre insulinoma y formas no tumorales de hiperinsulinismo endógeno pancreático es crítico, debido a la dificultad que a menudo plantea la localización de los insulinomas, dado su pequeño tamaño.

TABLA 1. Causas de hipoglucemia

Hipoglucemia postabsortiva o de ayuno	Fármacos/drogas	Insulina Sulfonilureas Alcohol Pentamidina, quinina, bloqueadores beta, haloperidol Salicilatos, sulfonilureas
	Endocrinopatías	Insuficiencia suprarrenal primaria Panhipopituitarismo
	Hiperinsulinismo endógeno	Insulinomas Otros trastornos de células β Procesos autoinmunes
	Otros tumores (no secretores de insulina) Enfermedades graves	Sepsis Insuficiencia hepática Insuficiencia renal Insuficiencia cardíaca congestiva Malnutrición extrema
Hipoglucemia posprandial	Déficit enzimáticos congénitos	Enfermedades del almacenamiento de glucógeno Galactosemia Intolerancia a la fructosa
	Gastrectomía Idiopática	

ESTUDIO DE LOCALIZACIÓN

La primera premisa al plantear la localización de un insulinoma es que seguramente estamos investigando una lesión pequeña, cercana al límite de definición de muchas técnicas de imagen, y a menudo no palpable durante el acto quirúrgico. Por otra parte, la localización preoperatoria es fundamental para definir la estrategia quirúrgica, elegir entre abordaje laparoscópico o convencional, reducir el tiempo quirúrgico y limitar la morbilidad. Por último, hay un pequeño grupo de pacientes en los que la causa del hiperinsulinismo no es una enfermedad focal sino difusa (nesidoblastosis, microadenomatosis múltiple). Por todo ello, la localización de los insulinomas es un paso muy complejo dentro de su estudio. Se aplican diversas técnicas de imagen, cuyos resultados son variables, entre otras causas, por la experiencia que se tiene con ellas en cada centro, y por la evolución que cada técnica ha experimentado con el tiempo. Es muy difícil, por tanto, comparar datos de sensibilidad y especificidad procedentes de diferentes series.

Las exploraciones más empleadas en la actualidad son:

- La ecografía, en todas sus variantes, es una exploración claramente dependiente del operador. La ecografía transabdominal convencional tiene grandes limitaciones cuando se trata de lesiones < 2 cm. En cambio, la ecografía endoscópica permite la detección de lesiones muy pequeñas (incluso < 1 cm), excepto las localizadas muy distalmente en la cola; en los centros de más experiencia su sensibilidad es > 90%, con la ventaja adicional de permitir obtener confirmación citológica mediante PAAF^{21,22}. Por último, la ecografía intraoperatoria proporciona información adicional a la inspección y palpación por el cirujano, permite localizar lesiones, definir multifocalidad o presencia de adenopatías y establecer claras referencias respecto a estructuras vasculares y conductos pancreáticos.

- La tomografía computarizada (TC) convencional resulta poco discriminativa, pero la introducción de la TC helicoidal ha incrementado marcadamente la sensibilidad²³. Lo mismo sucede con la resonancia magnética (RM), tras la introducción de técnicas de saturación grasa y exploración dinámica tras contraste²⁴.

- La gammagrafía con análogos de la somatostatina (indio-111 pentateótrido) tiene una baja sensibilidad (alrededor del 50%), si bien su especificidad es muy alta (cerca del 100%); puede permitir el estudio de extensión en insulinomas malignos, y también es útil como predictor de respuesta terapéutica a análogos de somatostatina de acción prolongada²⁵.

- Por último, la arteriografía selectiva con estimulación intraarterial de la secreción de insulina con calcio es una exploración invasiva, compleja, sólo disponible en algunos centros; su sensibilidad y su especificidad son > 90%, si bien no definen localización precisa sino territorio arterial donde se debe buscar el insulinoma^{26,27}. Debe reservarse para aquellos casos con exploraciones convencionales negativas, o bien ya intervenidos y con persistencia de hipoglucemias.

Se ha discutido extensamente la mejor estrategia de exploración con criterios coste/beneficio, si bien la experiencia de cada centro marcará enormemente las exploraciones a las que se dé prioridad. Un esquema razonable parece ser emplear como primera exploración una prueba de imagen no invasiva de alta definición (posiblemente, TC helicoidal). Si resulta dudoso o negativo, y se dispone de ecografía endoscópica, esta exploración permite, además de visualizar lesiones muy pequeñas (excepto en cola), obtener confirmación citológica mediante PAAF. En un estudio reciente²⁸, la sensibilidad combinada de ambas técnicas en insulinomas

se acercaba al 100%. De todos modos, ya hemos comentado que los datos de precisión diagnóstica varían mucho de un centro a otro, y sólo son aplicables a las condiciones exactas en las que se desarrollan las distintas exploraciones. Si la TC y la ecografía endoscópica son negativas, puede practicarse la gammagrafía con octeótida marcado, pero sabiendo que sólo detectará un 50% de los insulinomas. Como ya se ha comentado, se reservará la arteriografía selectiva de tronco celíaco con estimulación intraarterial de la secreción de insulina mediante inyección de calcio para aquellos casos con exploraciones convencionales negativas, o bien recidivantes. Por último, la exploración intraoperatoria mediante ecografía puede ser útil para localizar lesiones < 1 cm no demostradas en los estudios previos.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento de elección del insulinoma es la resección quirúrgica, cuya extensión (enucleación, pancreatectomía parcial o total, con o sin técnica de Whipple y resección de metástasis) dependerá del tamaño del tumor, su localización, su naturaleza única o múltiple, benigna o maligna, y la presencia de metástasis^{4,20}. Sólo excepcionalmente se descartará el tratamiento quirúrgico, que representa la única alternativa curativa del insulinoma. Dado que alrededor de 90% de los insulinomas son benignos y de pequeño tamaño, en todos estos casos se planteará una cirugía restringida a resecar el tumor, ya sea mediante enucleación o resección pancreática parcial dependiendo de la localización. Se pueden emplear técnicas abiertas o laparoscópicas²⁸; cuando la laparoscopia es posible los resultados son comparables a los de la cirugía abierta, con una incidencia similar de complicaciones, pero con ventajas en cuanto a tiempo de hospitalización y recuperación²⁹. La enucleación es factible cuando se trata de tumores periféricos, subcapsulares, pequeños y alejados del conducto de Wirsung. Si el tumor es grande, localizado distalmente en la cola, o bien muy próximo al conducto de Wirsung o a vasos importantes, se optará por la resección, para evitar hemorragias y formación de fístulas. Con ambas modalidades quirúrgicas, la práctica de ecografía intraoperatoria permite mejorar la delimitación de las lesiones, descartar la multifocalidad y optimizar los resultados quirúrgicos. Existe controversia respecto a la estrategia quirúrgica óptima en los pacientes con MEN1 y enfermedad potencialmente multifocal. En caso de un tumor único se hará su enucleación, pero si hay evidencia de que puedan ser múltiples se optará por la pancreatectomía subtotal distal más enucleación de posibles tumores identificados ecográficamente en la cabeza del páncreas²⁹. Evidentemente, las resecciones más extensas aumentan el riesgo de complicaciones postoperatorias, entre ellas el desarrollo de diabetes mellitus por insuficiente tejido secretor.

La tasa de curación del insulinoma se acerca al 100% para los tumores únicos, pequeños y benignos (el 90% de los casos). En los casos multifocales o en los malignos el pronóstico depende de lo completa que haya podido ser la resección, y de la presencia y extensión de las metástasis.

En la serie ya mencionada de la Clínica Mayo⁴, 212 pacientes (de un total de 214) fueron tributarios de cirugía conservadora (enucleación en 130, pancreatectomía parcial distal en 73, y enucleación más pancreatectomía parcial en 9). En un paciente se efectuó procedimiento de Whipple, y en uno pancreatectomía total. Además, 8 pacientes con tumores malignos metastásicos sólo fueron biopsiados, y en otro el hallazgo del tumor fue necróptico. Del conjunto de pacientes, 196 persistieron curados (libres de síntomas) durante el seguimiento (87,5%). En 19 casos la hipoglucemia persistía tras la cirugía y 10 tenían insulinomas benignos, 6

de ellos múltiples. Otros 2 pacientes inicialmente valorados como portadores de tumores únicos tenían un segundo tumor previamente no identificado. Ocho de ellos se resolvieron con la segunda intervención, que requiere una cuidadosa evaluación mediante pruebas de imagen.

La experiencia mediante cirugía laparoscópica desarrollada en nuestro centro a partir de 1998 incluye a 13 pacientes seleccionados por ser candidatos para este tipo de abordaje; en sólo un caso la intervención se debió convertir a cirugía abierta. Se practicaron 7 enucleaciones y 5 pancreatectomías distales. En todos ellos se logró la remisión del síndrome hipoglucémico²⁹.

Las recurrencias tardías son poco frecuentes, y generalmente afectan a pacientes con MEN1; en los insulinomas malignos pueden producirse recidivas muy tardías.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico del insulinoma queda restringido a situaciones muy concretas: el tratamiento del paciente con enfermedad metastásica no tratable, los pocos pacientes en los que el riesgo quirúrgico haga imposible la intervención, y las recidivas postoperatorias sintomáticas hasta tanto se plantea la nueva estrategia quirúrgica. También podrían incluirse los raros casos de insulinomas tributarios de cirugía, en que ésta se retrasa por algún motivo, y en los que el paciente no puede controlar los síntomas con medidas dietéticas.

Los posibles tratamientos son:

- Dieta. Se recomienda la ingesta de comidas fraccionadas y frecuentes, que contengan alimentos complejos que retarden la absorción.

- Diazóxido. Descrito inicialmente como antihipertensivo, inhibe la secreción de insulina por acción directa sobre las células β , y también tiene acciones extrapancreáticas tales como incremento de la glucogenólisis. A dosis plenas (200-600 mg/día) controla las hipoglucemias en un 50% de los casos³⁰. Los efectos adversos son muy prevalentes, e incluyen edema, aumento de peso, hirsutismo y, más raramente, náuseas.

- Bloqueadores de canales del calcio. Existe experiencia favorable, aunque aún muy limitada, con verapamilo³¹.

- Análogos de la somatostatina. Se sabe que la unión de somatostatina y sus análogos a un determinado tejido depende de la presencia de receptores específicos; para los análogos actualmente disponibles clínicamente (octreótida, lanreótido) se requiere presencia de receptores SSTR2. Por otra parte, los insulinomas presentan un patrón muy heterogéneo de receptores de somatostatina³², y sólo en 50% la unión del análogo marcado con trazador isotópico es suficiente como para dar imagen de la lesión primaria o sus metástasis. Estos casos serían los más indicados para tratarse con análogos de acción prolongada. Eventualmente, también podrían ser tributarios de procedimientos de radioterapia selectiva guiada por ligandos específicos para el tumor⁴. Actualmente, se logra en el mejor de los casos un control sintomático parcial en alrededor de 50% de los pacientes, si bien se han documentado algunos casos de buena respuesta funcional y regresión de metástasis³³. Por otra parte, se han descrito agravamientos de las hipoglucemias por inhibición simultánea de la secreción de glucagón. El desarrollo de nuevos análogos, selectivos para otros receptores SSRT podría representar un avance en este campo.

- Tratamiento del insulinoma maligno: la estreptozotocina, un agente alquilante con estructura nitrosourea, se utiliza en modelos animales para inducir diabetes; en los insulinomas malignos puede –sobre todo en asociación con 5-fluorouracilo– inducir respuestas bioquímicas en el 50% de los

casos, y regresión tumoral en el 30%, durante 9-12 meses. Tiene toxicidad gastrointestinal y renal. Con el interferón- α hay escasa experiencia en insulinomas, y su posible utilidad se extrapola de otros TNEP. Se reserva como segunda opción tras fracaso de estreptozotocina + 5-fluorouracilo, pero podría ser la primera opción en tumores malignos poco proliferativos^{4,5}. Existen, además, experiencias limitadas con diversas asociaciones con otros citostáticos.

NUEVAS PERSPECTIVAS Y CONTROVERSIAS

El desarrollo actual de metodologías analíticas, técnicas de imagen y estrategias quirúrgicas ha incidido claramente en el diagnóstico y el tratamiento de los insulinomas, pero también abre nuevos campos de controversia.

Biología

¿Cuál es el sustrato biológico de la hipersecreción de insulina en los insulinomas? Una mejor comprensión de la regulación de la secreción de insulina por las células tumorales en modelos animales y en insulinomas humanos aumentará nuestros conocimientos sobre la regulación de la secreción de insulina por la célula β normal, y también puede abrir nuevas alternativas de control farmacológico.

Diagnóstico

¿Es razonable realizar estudio de mutaciones MEN1 en todos los casos de insulinoma? A priori, sabemos que < 10% de los pacientes con insulinoma presentarán MEN1. Parece obligado hacer el estudio genético siempre que exista historia familiar (no necesariamente de TNEP, sino también de hiperparatiroidismo o tumor hipofisario), o antecedentes personales sugestivos. Posiblemente el mejor marcador bioquímico de sospecha de MEN1 sea la hipercalcemia, ya que el hiperparatiroidismo primario es su componente más prevalente. También está justificado este estudio ante tumores multifocales. En los restantes casos, sólo parece justificado en un contexto de investigación.

Tampoco existe consenso sobre la estrategia de cribado y seguimiento en las familias con MEN1. Si bien está claro que el estudio genético identifica a los sujetos afectados, no está demostrado que el diagnóstico genético modifique claramente la morbimortalidad de la enfermedad pancreática dado que no existe un tratamiento profiláctico de su desarrollo.

Por otra parte, seguramente en el futuro aumentarán nuestros conocimientos sobre las bases genéticas de la tumorigénesis de los insulinomas esporádicos.

Tratamiento

El tratamiento de los insulinomas malignos seguramente se beneficiará de estrategias terapéuticas actualmente en evaluación para otros tumores neuroendocrinos del tracto digestivo, tales como diversas pautas de quimioterapia asociada a interferón y a análogos de la somatostatina (tanto convencionales como de nuevo desarrollo), y uso terapéutico de radiofármacos para radioterapia selectiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilder RM, Allan FM, Power MH, Robertson HE. Carcinoma of the islets of the pancreas. JAMA. 1927;89:348.
2. Hennings J, Garske U, Botling J, Hellman P. Malignant insulinoma in ectopic pancreatic tissue. Dig Surg. 2005;22:377-9.
3. Fajans SS, Vinik AI. Insulin-producing islets cell tumors. Endocrinol Metab Clin North Am. 1989;18:45-74.
4. Service FJ. Insulinoma. UpToDate 2005. Disponible en: www.uptodate.com

5. Díaz Pérez JA, Villar E, Sevilla García I, Sastre J, Salazar R, Villabona C, et al. Primeros resultados 2001-2005 del Registro Español de Tumores Gastroenteropancreáticos (RETEGEP). *Endocrinol Nutr.* 2005; 52:123.
6. Öberg K, Eriksson B. Endocrine tumors of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:753-81.
7. Heitzs PU, Kasper M, Polak JM, Kloppel G. Pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol.* 1982;13:263-71.
8. Kloppel G, Heitzs PU. Pancreatic endocrine tumors. *Pathol Res Pract.* 1988;183:155-68.
9. 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.
10. Minn AH, Kayton M, Lorang D, Hoffmann SC, Harlan DM, Libutti SK, et al. Insulinomas and expression of an insulin splice variant. *Lancet.* 2004;363:363.
11. Kayton ML, Costouros NG, Lorang D, Alexander HR, Hewitt SM, Cochran C, et al. Peak stimulated insulin secretion is associated with specific changes in gene expression profiles in sporadic insulinomas. *Surgery.* 2003;134:982-7.
12. Obsugi M, Cras-Meneur C, Zhou Y, Warren W, Bernal-Mizrachi E, Permutt MA. Glucose and insulin treatment in insulinoma cells results in transcriptional regulation of a common set of genes. *Diabetes.* 2004; 53:1496-508.
13. Wang XC, Xu SY, Wu XY, Song HD, Mao YF, Fan HY, et al. Gene expression profiling in human insulinoma tissue: genes involved in the insulin secretion pathway and cloning of novel full-length cDNAs. *Endocr Relat Cancer.* 2004;11:295-303.
14. Wiesli P, Perren A, Saremaslani P, Pfammatter T, Spinaz GA, Schmidt C. Abnormalities of proinsulin processing in functioning insulinomas: clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61:424-30.
15. Glascock JM, Carty SE. Multiple endocrine neoplasia type 1: fresh perspective on clinical features and penetrance. *Surg Oncol.* 2002;11: 143-50.
16. 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.
17. Lubensky IA, Pack S, Ault D, Vortmeyer AO, Libutti SK, Choyke PL, et al. Multiple neuroendocrine tumors of the pancreas in von Hippel-Lindau disease patients: histological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 1998;153:223-31.
18. Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19: 783-98.
19. Service FJ, Natt N, Thompson G, Grant CS, van Heerden JA, Andrews JC, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:1582-9.
20. Starke A, Saddig C, Kirch B, Tschahargane C, Goretzki P. Islet hyperplasia in adults: challenge to preoperatively diagnose non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome. *World J Surg.* 2006;30: 1-10.
21. Fernández-Esparrach G, Bordas JM, Ginés A. Ultrasonografía endoscópica en el estudio del páncreas. *Med Clin (Barc).* 2002;118:665-70.
22. Ginés A, Vázquez-Sequeiros E, Soria MT, Chelín JE, Wiersema MJ. Usefulness of EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) in the diagnosis of functionin neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:291-6.
23. King AD, Ko GT, Yeung VT, Chow CC, Griffith J, Cockram CS. Dual phase spiral CT in the detection of small insulinomas of the pancreas. *Br J Radiol.* 1998;71:20-3.
24. Owen N, Sohaib SA, Peppercorn PD, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, et al. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Radiol.* 2001;74:968-73.
25. Mirallié E, Pattou F, Malvaux P, Filoche B, Godchaux JM, Maunoury V, et al. Valeurs de l'échoendoscopie 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.
26. Doppman JL, Miler DL, Chang R, Shawker TH, Gorden P, Norton JA. Insulinomas: localization with selective arterial injection of calcium. *Radiology.* 1991;178:237.
27. 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.
28. Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. The management of insulinoma. *Br J Surg.* 2006;93:264-75.
29. Fernandez-Cruz L, Martinez I, Cesar-Borges G, Astudillo E, Orduña D, Halperin I, et al. Laparoscopic surgery in patients with sporadic and multiple insulinomas associates with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Gastrointest Sug.* 2005;9:381-8.
30. 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.
31. Ulbrecht JS, Schmeltz R, Aarons JH. Insulinoma in a 94-year-old woman: long term therapy with verapamil. *Diabetes Care.* 1986; 9:186-8.
32. Bertherat J, Tenenbaum F, Perlemoine K, Videau C, Alberini JL, Richard B, et al. Somatostatin receptors 2 and 5 are the major somatostatin receptors in insulinomas: an in vivo and in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5353-60.
33. Romeo S, Milione M, Gatti A, Fallarino M, Corleto V, Morano S, et al. Complete clinical remission and disappearance of liver metastases after treatment with somatostatin analogue in a 40-year-old woman with a malignant insulinoma positive for somatostatin receptors type 2. *Horm Res.* 2006;65:120-5.