



11213  
3  
2 y

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA**  
**Instituto Mexicano del Seguro Social**

**DIEZ AÑOS DE EXPERIENCIA EN EL MANEJO  
DEL INSULINOMA**

**TESIS RECEPCIONAL**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE;  
MEDICO ESPECIALISTA EN  
ENDOCRINOLOGIA  
P R E S E N T A :**

**DRA. J. NORMA GARCIA SOTO**



**IMSS**

MEXICO, D. F.

**FALLA DE ORIGEN**

1990



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **I N T R O D U C C I O N .**

### ***Antecedentes científicos.***

La relación de hipoglucemia y tumores de las células beta del páncreas (insulinomas) ha sido reconocida desde 1925. Estos tumores se presentan un caso por cada 100,000 habitantes o bien un caso por año por hospital de concentración (1,3).

La producción y secreción excesiva de insulina en forma autónoma produce un aumento en la utilización periférica de glucosa, con depleción en el depósito extracelular, además de un descenso en su producción por inhibición de la glucogénesis hepática y disminución de la glucogenólisis. Estas acciones directas e indirectas de la insulina producen cuadros de hipoglucemia y en respuesta se liberan las hormonas contrarreguladoras. (1,2,3,5,13).

El glucagon incrementa la producción de glucosa por medio de la estimulación de la glucogenólisis a través de mecanismos dependientes de ANPC resultado de un aumento en la fosforilasa y una disminución de la actividad de la glucógeno sintetasa a nivel hepático, también se incrementa la gluconeogénesis por aumento en el transporte de aminoácidos (6) .

Las catecolaminas en contraste con el glucagon causan una acción más prolongada en las concentraciones de glucosa por efecto directo en la glucogenólisis hepática y nivel periférico en la captación de glucosa e inhibición de la liberación de insulina (7). La epinefrina es 5 a 10 veces más potente que la norepinefrina. (8) .

El cortisol estimula la síntesis de glucosa por incrementar la capacidad del sustrato (aminoácidos, lactato, glicerol) y de las enzimas gluconeogénicas, sin embargo es necesaria la presencia de glucagon y epinefrina para estimular la glucogenólisis y gluconeogénesis (9,38).

La hormona de crecimiento tiene los mismos efectos pero además incrementa la resistencia a la insulina por alteración a nivel postreceptor (10,11).

Aunque el glucagon, epinefrina, cortisol y la hormona de crecimiento, poseen la misma capacidad biológica de contrarrestar los efectos de la insulina , el glucagon parece ser la hormona primaria responsable en la respuesta a la hipoglucemia, en ausencia éste, la epinefrina es la más importante, el cortisol y la hormona de crecimiento tienen un papel permisivo durante la recuperación de la hipoglucemia (12,37). A pesar de estas acciones de las hormonas contrarreguladoras sus efectos son atenuados por el hiperinsulinismo.

La descarga irregular de insulina provoca cuadros variables de hipoglucemia, si el descenso de la glucosa es rápido, se activa el sistema adrenérgico, si la hipoglucemia se pro-

larga o el descenso es lento, se alteran las funciones corticales y subcorticales, presentando síntomas que van desde indiferencia al medio que los rodea a alteraciones en la personalidad, de conducta, pérdida del estado de alerta, crisis convulsivas e incluso estado de coma. (1,3,4,13,14). Esta sintomatología puede ser confundida con alteraciones psiquiátricas por lo que en ocasiones el diagnóstico se retrasa en años (14) Cuadro I.

*SIGNOS Y SINTOMAS DE HIPOGLUCEMIA*

---

*ADRENERGICOS*

*temblor  
ansiedad  
hambre  
diaforesis  
palpitaciones  
náusea*

*NEUROGLUCOPENICOS*

*cefalea  
astenia  
visión borrosa  
disminución de la voz  
irritabilidad  
confusión  
amnesia  
incoordinación  
convulsiones  
coma*

---

Cuadro I.

Las manifestaciones se presentan en forma episódica, siendo más frecuentes en periodos de ayuno (durante la noche o antes del desayuno) y con el ejercicio. Los cuadros de hipoglucemia en forma repetitiva, producen deterioro intelectual variable, en relación a la frecuencia y duración de los mismos.

Los cuadros revierten con la administración de glucosa.

por lo que los pacientes pueden presentar incremento de peso en forma rápida.

El diagnóstico se sospecha cuando se presenta la triada de Whipple:

Hipoglucemia clínica, corroboración bioquímica y reversión del cuadro clínico con la administración de glucosa (1,3,15).

El diagnóstico se corrobora con la determinación de niveles inapropiadamente elevados de insulina, péptido C y proinsulina, niveles bajos de glucemia, más objetivamente la relación INSULINA/GLUCOSA (I/G) es mayor de 0.30 (1,3,4,15,16).

Esto se evidencia más durante la prueba de ayuno, que generalmente no toleran más de 3-4 hs sin la administración de glucosa por los cuadros de hipoglucemia severos, excepcionalmente el ayuno se prolonga más de 48 a 72 hs, para provocar la hipoglucemia (3).

Cuando existe duda se realizan pruebas de estimulación con leucina, tolbutamida, glucagon, calcio, pero la capacidad de respuesta de estos tumores es variable, en el 25% de los casos da resultados falsos negativos. Estas pruebas son poco utilizadas dado que pueden provocar hipoglucemias muy severas, (1,3,15).

El insulinoma puede estar asociado a una neoplasia endocrina múltiple tipo I que afecta paratiroides e hipófisis (3,37).

**FALLA DE ORIGEN**

En el Hiperinsulinismo por alteración en las células beta del páncreas son reconocidas varias entidades. El 80% son tumores funcionantes únicos y benignos, el 5 al 15% son múltiples (microadenomatosis) o hiperplásicos (14,15), otra entidad es la nesidioblastosis (neoproliferación difusa de células productoras de insulina en los conductos pancreáticos) que se presenta más frecuentemente en recién nacidos, pero también se ha detectado en adolescentes y adultos en un 5% de los casos (36,38). La nesidioblastosis, la hiperplasia de los islotes, y la adenomatosis focal hiperplásica, pueden ser la expresión de un mismo defecto llamado "Síndrome de dismaduración de los islotes" (20). El 10% son carcinomas, diagnosticándose el 5% cuando ya presentan metástasis, más frecuentemente hepáticas y ganglionares regionales (3), histológicamente no hay diferencia con los adenomas a menos que presenten invasión a cápsula o tejidos extrapancreáticos. (1,19).

Kahn y colaboradores han demostrado que la producción ectópica de gonadotropina coriónica y sus subunidades alfa y beta se encuentran aumentadas en un 60% en carcinomas de células beta, y pero no en los adenomas (3,38).

Existen tumores extrapancreáticos, originados del tejido mesenquimatoso, que producen cuadros de hipoglucemia indistinguibles del insulinoma, pero que característicamente tiene niveles bajos de insulina y niveles elevados de factores semejantes a la insulina en actividad. (1,3,15).

Los insulinomas están compuestos de células beta morfológicamente indistinguibles del tejido normal, con gránulos de secreción de insulina en ocasiones inmaduros. Creutzfeldt y col (17).; clasifican a los insulinomas de acuerdo a cuatro tipos:

- 1) tumores con típicos gránulos de las células beta.
- 2) gránulos típicos y atípicos.
- 3) únicamente gránulos atípicos.
- 4) gránulos no identificables.

Las alteraciones en los gránulos de insulina, reflejan alteraciones en su síntesis y almacenamiento. (17).

Las técnicas de inmunohistoquímica permiten identificar si la tumoración es secretora de insulina y/o de otros péptidos como el glucagon, somatostatina, péptido intestinal vasoactivo, gastrina (17,18,19). La inmunoperoxidasa en forma indirecta determina la concentración de insulina que generalmente es inferior al parénquima normal (19).

Los insulinomas son de tamaño variable, en promedio miden de 0.4 a 2 cm (20), su localización más frecuente es en el cuerpo y cola (15,16). El ultrasonido es uno de los métodos radiológicos menos sensibles para la detección de los insulinomas, el porcentaje de localización preoperatoria varía del 15% al 63%, (38). La tomografía computada de alta resolución es de gran utilidad sobre todo si la tumoración es mayor de 1 cm, además de que detecta metástasis en casos de existir, aunque el porcentaje de localización varía ampliamente del 20% al 80% (38), en comparación con la resonancia magné-



tica no hay mayor sensibilidad significativa en este último estudio. La arteriografía selectiva del tronco celiaco tiene una efectividad según grandes series de un 50% a un 70% sobre todos en tumores pequeños, si los tumores son múltiples el angiograma puede demostrar solo uno o dar falsas localizaciones (36). La punción percutánea de la vena porta transhepática con mediciones hormonales determina con mayor precisión la localización del insulinoma, y permite diferenciar de un tumor solitario o difuso como en el caso de nesidioblastosis, microadenomatosis o hiperplasia, en un 93% (21,22,37).

En el manejo de las neoplasias de las células beta del páncreas, el éxito depende de su localización y extensión. Los adenomas únicos son generalmente reseccables y curables (1,3,36), en los casos de adenomas múltiples, la hiperplasia o la nesidioblastosis, la resección quirúrgica debe ser dos tercios del tejido pancreático (3), con un alto porcentaje de recidivas, por lo que se tiene que instituir manejo médico (37).

En lo que respecta a los carcinomas de células beta, estos casos son problemas muy serios de manejo, puesto que los cuadros de hipoglucemia son difíciles de controlar a pesar del tratamiento médico instituido, que generalmente es paliativo, ya que el tratamiento quirúrgico es inoperante por la presencia de metástasis.

Para el manejo farmacológico se han utilizado esteroides, glucagon, difenilhidantoína, diazóxido, bloqueadores de

los canales de calcio, propranolol, cuyo efecto es transitorio (1,3,38).

El diazóxido actúa por efecto directo en la inhibición de la liberación de insulina de las células beta por estimulación alfa adrenérgica y por efecto extrapancreático inhibiendo el ANPc fosfodiesterasa, mejorando la glucogenólisis (38), a dosis altas causa retención de sodio como efecto colateral importante.

Los bloqueadores de los canales del calcio también han sido utilizados en un caso de tumor productor de insulina (23) con resultados aceptables, sin embargo en otros casos de hiperinsulinismo orgánico los resultados son variables (24,36).

La difenhidantoína tiene efecto invitro en la inhibición de la liberación de la insulina, sin embargo a nivel clínico, menos de un tercio de los casos de insulinomas responden adecuadamente (25).

Los citotóxicos específicos para las células beta del páncreas han sido utilizados en los casos de carcinomas (26). La turbencilina es la menos utilizada por su menor efectividad y sus efectos colaterales como son la flebitis y trombosis venosa (27). La estreptoizotocina, un antibiótico derivado de la *Streptomyces achromogenes*, inhibidor de la síntesis de DNA y RNA (26,27), ha sido utilizado desde 1968 inicialmente por Murray-Lyon (29), quienes reportaron su efecto terapéutico, varios investigadores del Instituto Nacional de Cáncer

asociación de Estreptozotocina más otro agente citotóxico, el 5-FLUORACILO, se han obtenido mejores resultados. En una serie de 15 pacientes con insulinomas malignos, Mortel y cols. (28) obtuvieron una remisión del 63%, de éstos, la respuesta fué completa en un 33% y solamente un 25% respondió a más de un año.

Sin embargo estos medicamentos no se escapan a los efectos colaterales como son los gastrointestinales (náusea, vómitos), hepatotoxicidad y más severamente nefrotoxicidad en el caso de la estreptozotocina (28,29), y leucopenia y trombocitopenia en el caso del 5 fluoracilo (28).

El interferón ha sido utilizado en tumores pancreáticos pero con pobre respuesta en el caso del carcinoma de células beta (30,31).

La radioterapia no es efectiva en los tumores funcionantes (32), también se ha intentado la embolización de la arteria hepática, como medida paliativa, dado que las metástasis se localizan principalmente en región hepática, con remisión parcial y con una alta mortalidad (33).

Una nueva arma terapéutica, es el somatostatín. Un tetradecapéptido, originalmente identificado en el hipotálamo y posteriormente en otras áreas incluyendo el tubo digestivo, posee una potente acción de tipo inhibitorio sobre múltiples secreciones tanto endócrinas como exócrinas, tales como hormona de crecimiento, insulina, glucagon, gastrina, colecisto-

quinina, secretina, renina, y polipéptido intestinal vasoactivo (34).

Sin embargo la acción inhibitoria de este péptido en su forma natural es no selectiva, por lo que se han sintetizado una serie de análogos en la búsqueda de acciones biológicas selectivas y de efecto prolongado. Su uso terapéutico ha sido aplicado al manejo de tumores productores de hormona de crecimiento, gastrinomas, úlcera péptica e insulinomas (34,35,36,37).

El presente estudio tiene como objetivos:

- A) Analizar las características clínicas y bioquímicas de nueve pacientes con diagnóstico de insulinoma para tratar de establecer diferencias entre adenomas y carcinomas.
  
- B) Evaluar el efecto de los octapéptidos de somatostatina Rc-160 y SMS 201:995 en dos casos de carcinomas de células beta.

### **Material y métodos.**

Se estudiaron 9 pacientes con el diagnóstico de insulino ma, 7 adenomas y 2 carcinomas en el Departamento Clínico de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza de 1979 a 1989.

Siete del sexo femenino y dos del masculino , con una edad x de 37 años  $\pm$  10.6 , un tiempo de evolución de 10 meses en promedio, con un rango de 15 días a 36 meses.

El diagnóstico se estableció en base al cuadro clínico de hipoglucemia, recuperación con la administración de glucosa y la demostración hipoglucemia e hiperinsulinemia. Se descartaron otras patologías como insuficiencias glandulares, deficiencias enzimáticas relacionadas con el metabolismo de glucógeno, hepatopatías, insuficiencia renal, y la administración de fármacos hipoglucemiantes.

Se realizaron los siguientes estudios dinámicos:

a) -Prueba de ayuno:

Suspensión de ingesta de alimentos y de la administración de glucosa intravenosa, a las 8 A.M., con determinaciones de glucemia e insulinemia cada 30 minutos, hasta presentar hipoglucemia.

b) determinaciones de glucemia e insulinemia a intervalos de una hora, con dieta habitual durante 20 hs.

c) Carga oral con 100gr de glucosa con determinaciones de glucemia e insulinemia cada 30 minutos durante 5 hs.

Se realizaron los siguientes estudios de gabinete:

<i>Estudio</i>	<i>No. de pac.</i>
<i>Ultrasonido de páncreas:</i> .....	5
<i>Tomografía computada:</i>	
<i>2a. generación:</i> .....	2
<i>3a. generación:</i> .....	7
<i>Arteriografía selectiva del tronco celiaco:</i>	3

En dos pacientes con diagnóstico de carcinoma de células beta se investigó el efecto de dos análogos de somatostatín el RC-160 y SMS 201-995, previa suspensión de la administración de glucosa por vía oral e intravenosa al momento del estudio.

A la paciente No 8 (tabla 1), se le administró el octapéptido de somatostatín Rc-160 a dosis de 20 mcgr intravenoso directo y 20 mcgr cada hora en infusión continua durante 4 horas. Se tomaron muestras sanguíneas cada media hora, para determinación de insulina-glucosa.

Al paciente No. 9, se le aplicó el octapéptido RC-160 25mcgr IV directo y 12.5mcgr por hora en infusión durante 7 horas. Se determinó glucemia e insulinemia cada 15 minutos en la primera hora, y cada 30 minutos en las siguientes seis horas.

El octapéptido de somatostatín SMS 201:995 se le administró a dosis de 50 mcgr por vía subcutánea, determinandose glucemia e insulinemia en los tiempos 0, 20, 40, 60, 100 y

160 minutos. Se continuó la administración subcutánea del SMS 201:995 cada 8 hs. con determinaciones de glucemias capilares a las 7, 12, 18, 24 hs. durante 5 días.

Se aplicó el mismo octapéptido de somatostatín a dosis de 75mcgr durante 2 semanas, se determinó glucemia e insulinemia cada hora en las primeras ocho horas de su administración.

Las determinaciones de glucosa sérica fueron por el método enzimático, con valores normales entre 60 u 100mgr/dl. Las glucemias capilares fueron realizadas con tiras reactivas marca dextrostix, que determina rangos de 0 a 250mgr% por lectura visual.

Las determinaciones de insulina fueron efectuadas por radioinmunoanálisis, utilizando reactivos de los laboratorios Cis.

El octapéptido de somatostatín RC-160, fué obtenido por The Veterans Administration Medical Center, Tulane University School of Medicine, New Orleans.

El octapéptido de somatostatín SMS 201:995 fue proporcionado por los Laboratorios Farmacéuticos Sandoz.



### **RESULTADOS:**

Las características generales de los 9 pacientes se muestran en la tabla 1. Los pacientes 3 y 9 tuvieron un sobrepeso de más del 20%, la paciente No. 3 tenía además el diagnóstico de un microadenoma hipofisario productor de prolactina.

Todos presentaron manifestaciones clínicas de activación del sistema adrenérgico y del sistema nervioso central tabla 2, a excepción de la paciente No. 2 que únicamente presentó manifestaciones de neuroglucopenia, tales como alteraciones de conducta, catalogada inicialmente con epilepsia del lóbulo temporal y fué esta paciente la que tuvo un tiempo de evolución más prolongado (figura 1).

#### *Estudios dinámicos:*

##### **a) Prueba de ayuno.**

La prueba se inició al suspender las soluciones glucosadas e ingesta de alimentos a las 8 AM., no fué posible desde la noche previa al estudio debido a los cuadros de hipoglucemias frecuentes.

Las determinaciones basales de ayuno muestran hipoglucemia en todos los pacientes, en los 7 adenomas las concentraciones de insulina fueron en promedio de 54 uU/ml (normal de 0-10 uU/ml) y la relación I/G en promedio fue de 1.74, (normal < de 0.03) figura 2. En los dos carcinomas el promedio de insulina basal fue de 250 uU/ml y la relación I/G fue de 5.4, figura 3.

El ayuno se suspendió a las dos horas y media por la presencia de episodios de hipoglucemia, las concentraciones de insulina permanecieron elevadas en forma constante. Figuras 4 y 5.

b) La determinación de glucosa e insulina a intervalos de una hora con ingesta de alimentos y soluciones glucosadas se realizó en los 2 pacientes con carcinoma y en un adenoma (paciente No. 1).

En las figuras 6,7,8, se evidencian los frecuentes cuadros de hipoglucemia a pesar de la administración continua y en bolo de soluciones glucosadas a diferentes concentraciones e ingesta de alimentos con alto contenido calórico a libre demanda. Las determinaciones de insulina se encontraron elevadas desde el inicio al final de monitoreo con variaciones en respuesta a la ingesta de alimentos y postcarga de glucosa intravenosa.

c) La carga oral de glucosa se realizó en dos pacientes con adenoma (pac No. 1,2) y en el paciente C.S.A. con carcinoma, figura 9.

Las glucemias muestran hipoglucemia de ayuno, con elevación máxima de 130mgr/dl en promedio, postcarga a los 30 minutos y con rangos de hipoglucemia en las dos últimas horas del estudio.

Las insulinas se encontraron elevadas en las determinaciones basales y no descienden a valores normales al final de la curva. Figura 9.

### *Estudios radiológicos:*

En 1 paciente la tumoración se localizó en cabeza de páncreas, en 7 en cuerpo y cola, la paciente con carcinoma presentó con aumento de volumen de todo el páncreas con metastasis hepáticas e invasión a ganglios peripancreáticos. Tabla No.3.

### *Tratamiento y evolución.*

En siete se realizó resección distal del páncreas y en otro una enucleación, el diagnóstico histopatológico fue de adenoma en todos ellos. A la paciente No. 8 se efectuó una laparotomía exploradora con toma de biopsia hepática corroborándose el diagnóstico de carcinoma de células beta.

La evolución fue satisfactoria en seis, con diagnóstico de adenoma, que permanecen asintomáticos hasta la actualidad con una evolución de 3 a 10 años. La paciente No. 3 falleció a las 48 hs de postoperatorio por tromboembolia pulmonar.

La evolución de H.V.G. del carcinoma de células beta fue tórvida, con hipoglucemias prácticamente cada hora a pesar del manejo con la administración de glucosa en forma continua y en bolo, dieta alta en carbohidratos e hidrocortisona, (figura 6).

Se le administró el análogo octapéptido de somatostatina RC-160 en forma aguda, la determinación basal de insulina se encontró elevada observándose un descenso del 71% en los primeros 30 minutos, posteriores a la aplicación del

octapéptido manteniendo se en esta concentración durante los siguientes 210 minutos. Falleció a los 40 días del diagnóstico, en la autopsia se corroboraron las metástasis ya descritas, se evidenció coagulación intravascular que fué la causa de muerte.

El paciente C.S.A., con diagnóstico inicial de adenoma, 6 meses después de la resección distal del 40% del páncreas, presentó recurrencia de las manifestaciones de hipoglucemia, evidenciándose por tomografía computada aumento de volumen de la cabeza del páncreas y la aparición de metástasis hepáticas, se le realizó laparotomía exploradora, se tomó biopsia de las metástasis corroborándose el diagnóstico de carcinoma de células beta.

Por la frecuencia de las hipoglucemias, se manejó a base de soluciones glucosadas al 20% 1000 cc cada 12 hs, dieta alta en carbohidratos a libre demanda, además de solución glucosada al 50% 50cc en cada episodio de hipoglucemia.

Se le administró el análogo octapéptido de somatostatín RC-160 25 mcgr IV directo y 12.5mcgr/hr en infusión por 7 hrs, figura 9, las concentraciones basales de insulina de 57uU/ml descendieron a 17uU/ml (72%) en los primeros 15 minutos, durante la infusión de 7 horas las concentraciones de insulina no alcanzaron los valores iniciales. Las concentraciones de glucosa permanecieron en rango hipoglucémico, la máxima determinación fué de 36mg/dl a los 210 minutos.

El análogo de somatostatina SMS 201:995 administrado a dosis de 50mcgr por vía subcutánea, no modificó los niveles de insulina, ni la glucemia, en los primeros 160 minutos, figura 12. A la aplicación cada 8 hs se obtuvo buena respuesta hasta el cuarto día, en que presentó recurrencias de hipoglucemia, figura 13, por lo que se incrementó la dosis a 75mcgr subcutáneos cada 8 hs.

En la figura No. 14, se observa un descenso de los niveles de insulina de 200 a 54u/Uml (70%) en los primeros 30 minutos posteriores a los 75mcgr subcutáneos de SMS 201-995, manteniéndose este efecto hasta el final del monitoreo. Las concentraciones de glucosa se normalizaron únicamente por dos horas. Sin embargo el paciente se mantuvo con esta dosis por dos semanas más sin soluciones glucosadas, premaneciendo asintomático, al suspenderse el análogo hubo recurrencia de las hipoglucemias.

En busca de otras alternativas terapéuticas como medida paliativa, se dió manejo con nifedipina a dosis de 40mgr/día durante un mes, quimioterapia combinada con estreptozotocina y 5-fluoracilo a dosis de 500mgr/m<sup>2</sup>SC, y 400mgr/m<sup>2</sup>SC respectivamente por 5 días consecutivos, repitiéndose a las 6 semanas y finalmente se aplicó el diazóxido 150mgr/día únicamente por 24 hs. Con ninguno de los tratamientos se obtuvo respuesta ni efectos colaterales como hipotensión, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad en los primeros tres respectivamente, solo con el diazóxido presentó hipotensión.

El paciente falleció por un cuadro de hipoglucemia severo, irreversible a la administración de glucosa, a un año y seis meses del diagnóstico inicial de hiperinsulinismo orgánico.

## INSULINOMAS

Paciente	Sexo	Edad	T. Evolución	Peso	Talla	Diagnóstico
1	masc	20 a.	6 meses			ADENOMA
2+	fem	43 a.	36 meses	43 kgr.	152 cm.	ADENOMA
3*	fem	33 a.	12 meses	70 kgr.	150 cm.	ADENOMA
4	fem.	46 a.	4 meses	60 kgr.	150 cm.	ADENOMA
5	fem	29 a.	15 meses	61 kgr.	157 cm.	ADENOMA
6	fem.	35 a.	5 meses			ADENOMA
7	masc	54 a.	8 meses	63 kgr.	162 cm.	ADENOMA
8 uva	fem	31 a.	15 días	50 kgr.	150 cm.	CARCINOMA
9 sca	masc	49 a.	6 meses	92 kgr.	160 cm.	CARCINOMA

† EPILEPSIA DEL LOBULO TEMPORAL

\* MICROADENOMA HIPOFISARIO PRODUCTOR DE PRL.

Tabla 1

## INSULINOMAS

Paciente	Sexo	Edad	T. Evolución	Peso	Talla	Diagnóstico
1	masc	20 a.	6 meses			ADENOMA
2+	fem	43 a.	36 meses	43 kgr.	152 cm.	ADENOMA
3*	fem	33 a.	12 meses	70 kgr.	150 cm.	ADENOMA
4	fem.	46 a.	4 meses	60 kgr.	150 cm.	ADENOMA
5	fem	29 a.	15 meses	61 kgr.	157 cm.	ADENOMA
6	fem.	35 a.	5 meses			ADENOMA
7	masc	54 a.	8 meses	63 kgr.	162 cm.	ADENOMA
8 muve	fem	31 a.	15 días	50 kgr.	150 cm.	CARCINOMA
9 sca	masc	49 a.	6 meses	92 kgr.	160 cm.	CARCINOMA

+ EPILEPSIA DEL LOBULO TEMPORAL

\* MICROADENOMA HIPOFISARIO PRODUCTOR DE PRL.

Tabla 1



## MANIFESTACIONES CLINICAS DE HIPOGLUCEMIA

n=9 Insulinomas

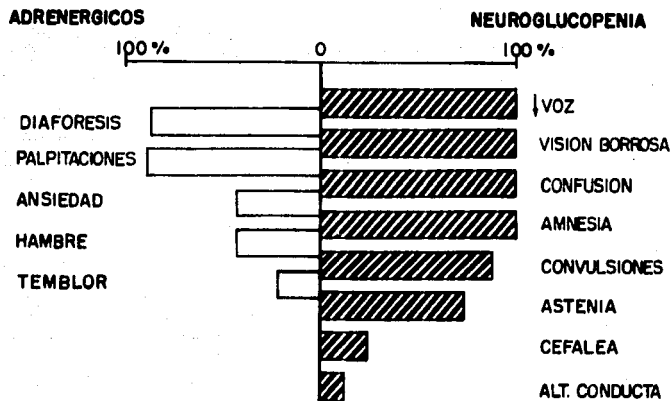
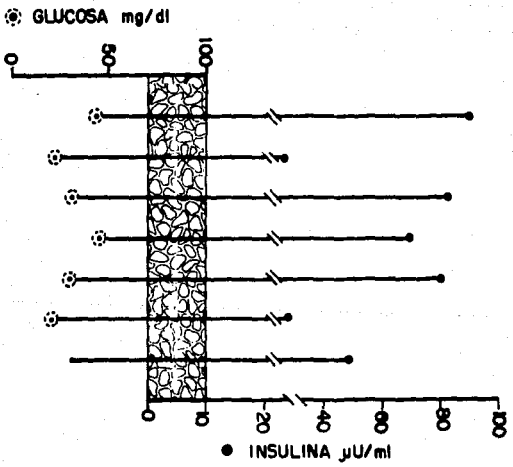


Fig. 1

**DETERMINACIONES BASALES DE AYUNO**  
**n = 7 Adenomas**



**Fig. 2**

DETERMINACIONES BASALES DE AYUNO  
- n=2 Carcinomas

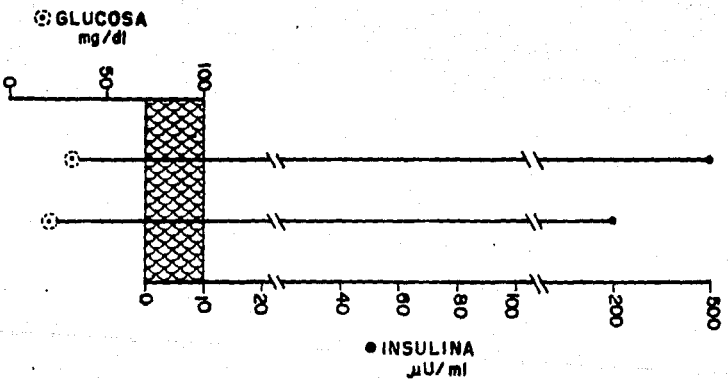
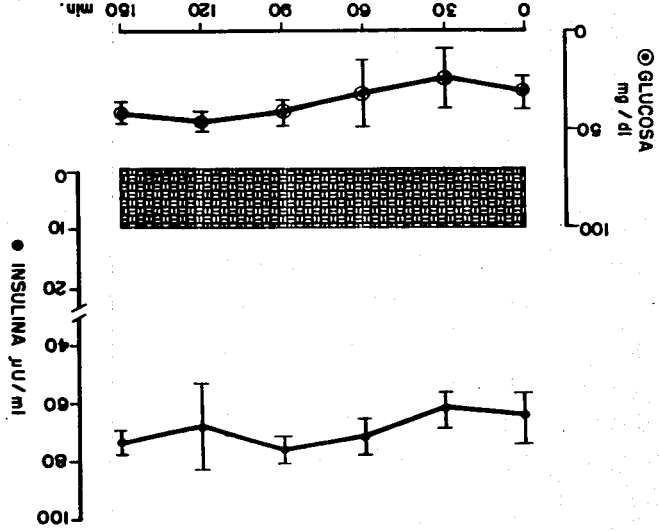


Fig. 3

**PRUEBA DE AYUNO**  
n=7 Adenomas



**Fig. 4**

**PRUEBA DE AYUNO**  
**n = 2 Carcinomas**

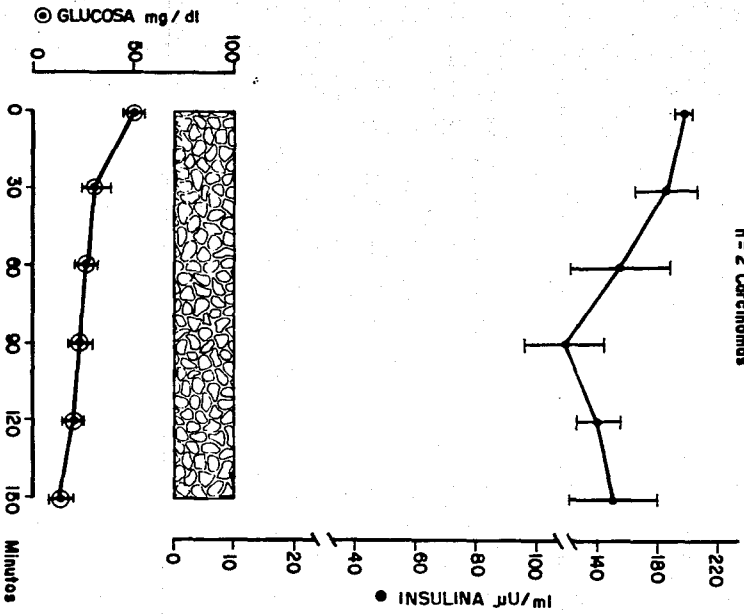


Fig. 5

# DETERMINACION HORARIA DE INSULINA - GLUCOSA

CARCINOMA  
n = 1 M.V.G.

SOL. GLUCOSADA 10 % 1000 cc c / 12 hs.  
+ HIDROCORTISONA 100 mg. c / 12 hs.

SOL. GLUCOSADA  
AL 50% 30 ml.

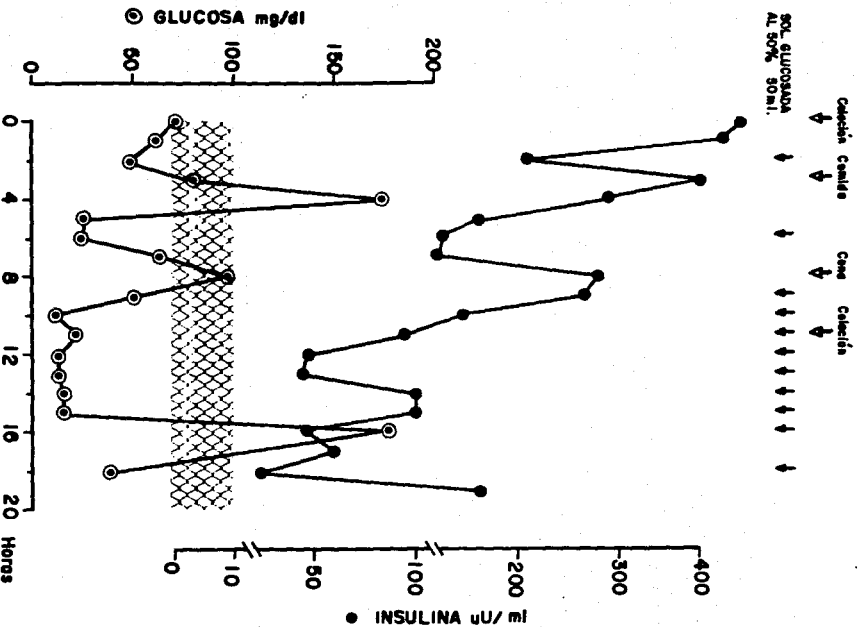


Fig. 9

# CARCINOMA

n=1 C.S.A.

INGESTA DE ALIMENTOS A LIBRE DEMANDA  
SOL. GLUCOSADA 10% 1000 cc c/12 h.

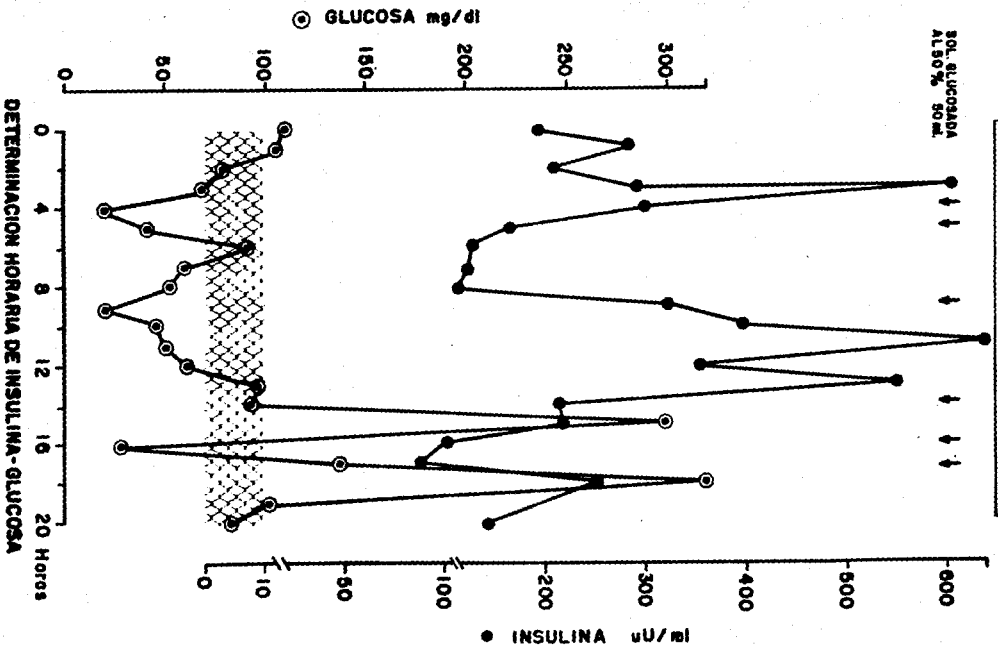


Fig. 7

# DETERMINACION HORARIA DE INSULINA-GLUCOSA ADENOMA

n=1 L. G. C. (paciente n.º 1)

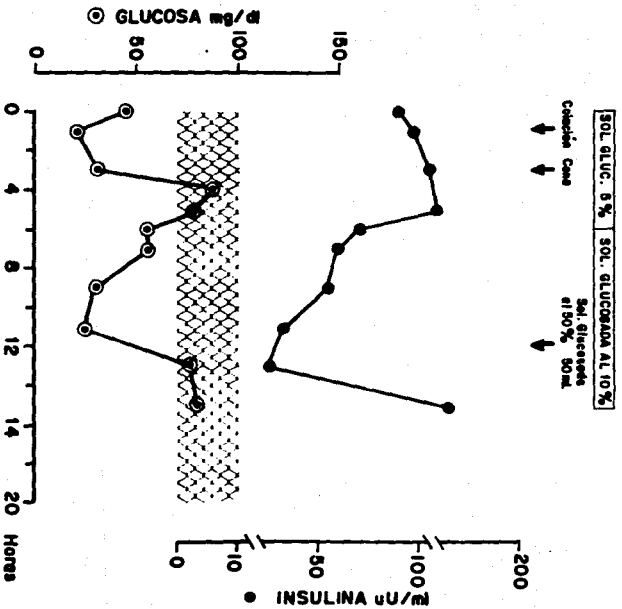


Fig. 8



### CARGA ORAL DE GLUCOSA h=3 (2 Adenomas y 1 Carcinoma<sup>2</sup>)

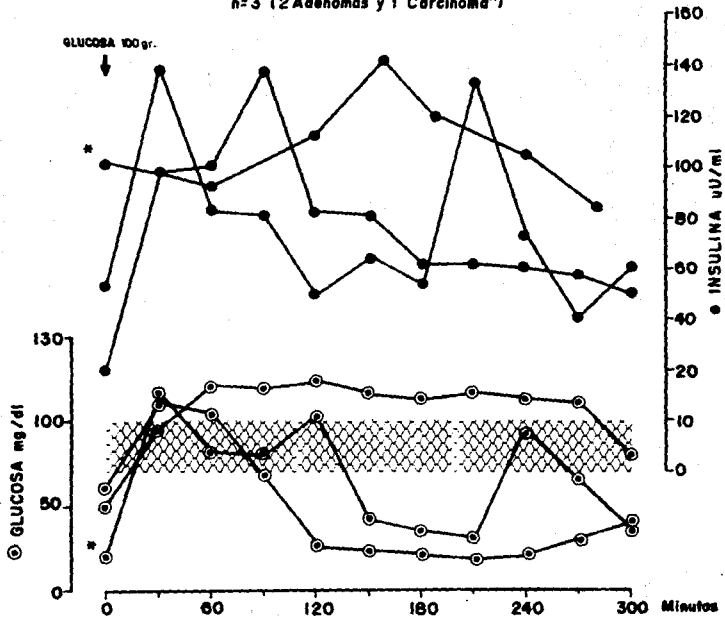


Fig. 9

## ESTUDIOS RADIOLOGICOS

Pac.	T. Computada 3ra. Generación	Ultrasonido	Arteriografía	Tx. Quirúrgico
1	negativa *	cuerpo y cola	—	resección distal
2	negativa *	cuerpo y cola	cuerpo y cola	resección distal
3	cuerpo y cola	—	—	resección distal
4	cuerpo y cola	—	cuerpo y cola	resección distal
5	cabeza	cabeza	—	enucleación
6	cuerpo y cola	cuerpo y cola	cuerpo y cola	resección distal
7	cuerpo y cola	—	—	resección distal
8	todo el páncreas mts. hepáticas	todo el páncreas mts. hepáticas	—	biopsia hepática
9 **	cola	cola	—	resección distal

\*TC 2a. GENERACION

\*\*6 MESES POSTERIORES, METASTASIS HEPATICAS

Tabla 2

**CARCINOMA DE CEL.  $\beta$**   
n=1 MVG

**ANALOGO DE SOMATOSTATIN RC - 160 20 mcgr/hr. IV**

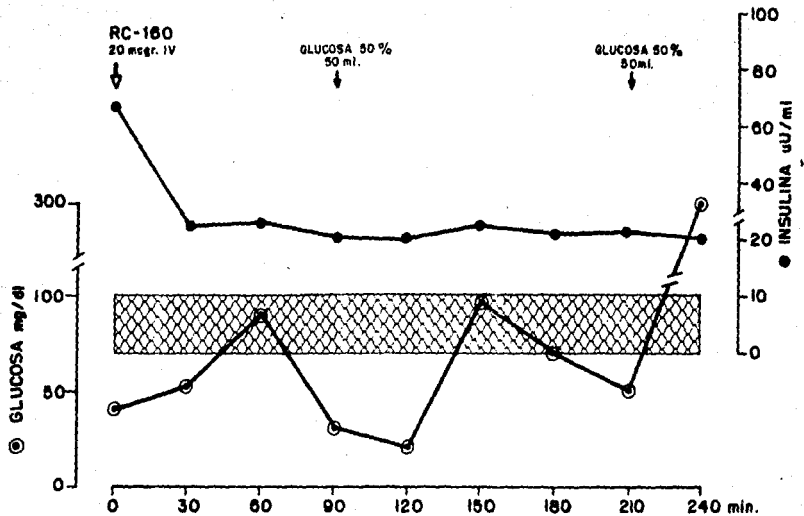


Fig. 10

CARCINOMAS DE CEL.  $\beta$   
n=1 SCA

ANALOGO DE SOMATOSTATIN RC-160 12.5 mcgr/hr. IV

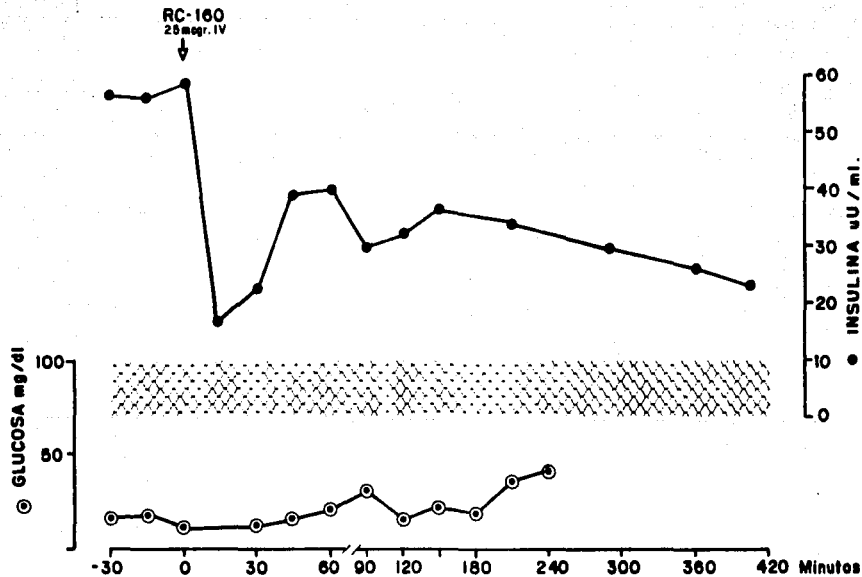


Fig. 11

**CARCINOMA CEL. B**  
n = 1 C.S.A.

SMS 210-995  
50 mgp. SUCC.

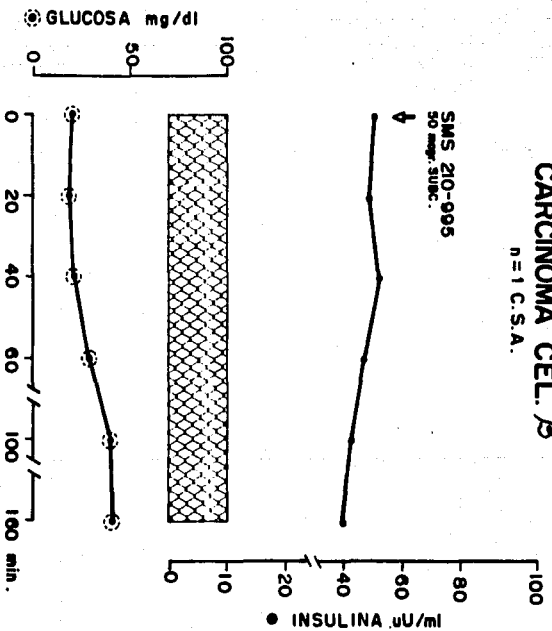


Fig. 12

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

### CARCINOMA C. B. A.

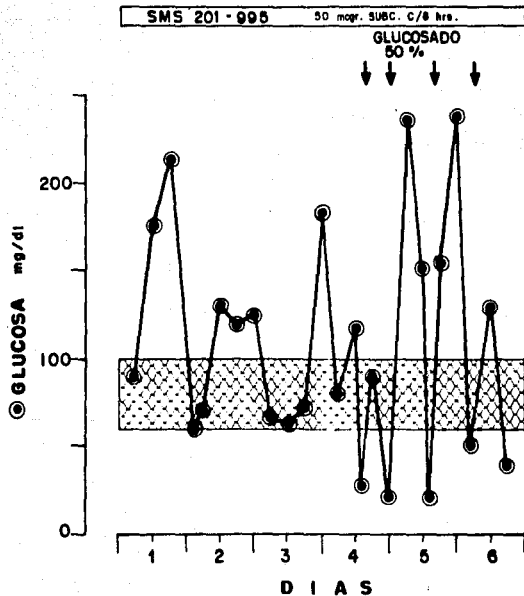


Fig. 13

# CARCINOMA CEL. $\beta$

n=1 C.S.A.

SMS 201-995  
75 mcgr. SUBC.

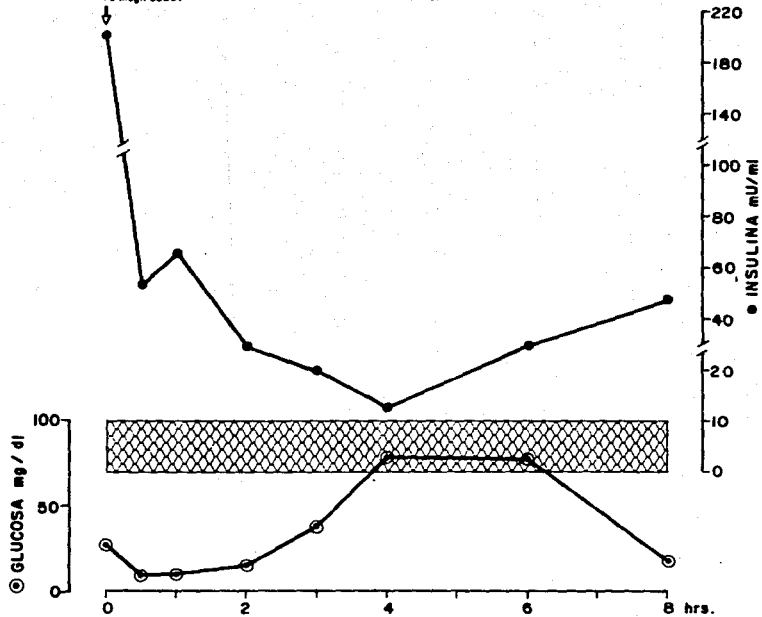


Fig. 14

## **DISCUSION**

Los insulinomas se manifiestan con diversos rasgos clínicos no exclusivos de la hipoglucemia, lo que ocasiona retraso en el diagnóstico y de la institución del manejo oportuno, para evitar la repercusión de la hipoglucemia al sistema nervioso central (14).

Los avances en el radioinmunoanálisis hacen posible no sólo la determinación de insulina, sino también de péptido C, proinsulina, factores insulinoides y las subunidades de la gonadotropina coriónica (3,38), que permiten el mejor reconocimiento de esta patología.

El 80% de los insulinomas son adenomas únicos, reseca- bles y curables, el 20% corresponden microadenomatosis, nesidioblastosis y carcinoma; a pesar de la mayor sensibilidad de los estudios de gabinete, es difícil precisar cada una de estas entidades en forma preoperatoria, esto último cobra importancia dado que la respuesta al tratamiento quirúrgico es inadecuada por la alta frecuencia de recidivas en los casos de microadenomatosis, nesidioblastosis o por la presencia de metástasis en el caso de carcinoma.

El control de la hiperinsulinemia y su traducción clínica es frustrante en la mayoría de los casos de carcinoma con el manejo farmacológico, incluyendo la quimioterapia combinada (28), que además no está libre de efectos colaterales como la hepatotoxicidad, nefrotoxicidad e intolerancia gastroin-



testinal (18) limitando su uso . En busca de otras alternativas terapéuticas se han utilizado análogos de somatostatín.

El somatostatín es un tetradecapéptido:

H-Ala-Gli-Cis-Lis-Asp-Fen-Fen-Trp-Lis-Tre-Fen-Tre-Ser-Cis-OH.  
cuya actividad biológica radica en la secuencia de los aminoácidos 7 - 10. (39). Es un potente inhibidor de la hormona de crecimiento, insulina, glucagon, hormonas gastrointestinales y de secreciones exócrinas del tubo digestivo entre otras. Por sus múltiples acciones biológicas y su corta duración, su aplicación clínica es limitada.

Las sustituciones de aminoácidos y la incorporación de D-aminoácidos, prolongan su efecto, potencia y selectividad, de esta manera se han originado cerca de 300 análogos de somatostatín y entre ellos los octapéptidos:

RC-160 ( D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Trp-NH<sub>2</sub> y el SMS 201:995 (D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol).

Los estudios realizados en el Departamento clínico de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, demuestran la inhibición de la liberación de hormona de crecimiento, insulina y glucagon a la aplicación del RC-160 en individuos normales y en acromegalia (42,43) por diferentes vías de administración.

El SMS 201:995 ha tenido mayor utilidad clínica en el tratamiento de la acromegalia, tumores pancreáticos e intestinales ( 36,37,38,39):

En el carcinoma de células beta ha sido utilizado por períodos prolongados de 11 y 20 meses con remisión de la hiperinsulinemia e hipoglucemia, la dosis utilizada ha sido variable desde 150mcgr a 1500mcgr/día (36), sin embargo no en todos los casos hay un respuesta adecuada incluso a dosis altas del análogo (respuesta refractaria)(36).

En esta revisión de 9 casos presentados en un lapso de 10 años, la frecuencia de adenomas fué del 77% y 23% de carcinomas.

Las pruebas dinámicas realizadas confirman la secreción autónoma de la insulina; de éstas, la prueba de ayuno y la relación I/G (insulina-glucosa), siguen siendo las más demostrativas de esta anormalidad.

Las características clínicas y bioquímicas registradas en estos 9 pacientes, demuestran que hay diferencias significativas entre los adenomas y carcinomas: la frecuencia e intensidad de los cuadros de hipoglucemia, las concentraciones de insulina en estado basal, al igual que la relación I/G fueron mayores en los casos de carcinoma.

El seguimiento estricto de los pacientes tratados quirúrgicamente, permite detectar tempranamente recidivas que hacen sospechar microadenomatosis o carcinoma, no detectados previamente por el tamaño microscópico de los microadenomas o de las metástasis, ya que histológicamente es indistinguible la diferenciación entre un adenoma y carcinoma a menos de que

presente invasión a cápsula o vasos sanguíneos (18,19).

La curación fué de 66% con un seguimiento de 3 a 10 años la mortalidad fué del 33%; un adenoma fallecido por complicaciones en el postoperatorio a las 48 hs, y los dos carcinomas, cuya subrevida fué variable desde 40 días a 18 meses, probablemente relacionado con el grado de invasión y actividad de la tumoración y sus metástasis.

El manejo farmacológico incluyendo la quimioterapia fué inefectiva.

El efecto de la administración de los análogos octapéptidos del RC-160 y SMS 201:995 fué variable en cuanto a la inhibición de la secreción de insulina y las concentraciones de glucosa, debido a la dosis, vía, tiempo de administración y probablemente a la no selectividad hormonal, como se ha demostrado en estudios previos (39,40,42,43).

La pobre respuesta al manejo con quimioterapia, y la efectividad de los análogos de somatostatín reportada en el tratamiento de los carcinomas de células beta (35,36), hacen una terapéutica de primera elección en estos casos, sin embargo no en todos hay una respuesta favorable, existiendo varios factores como:

La presencia o no de receptores para el somatostatín en el tejido tumoral, que puede tener un valor predictivo en la eficacia del análogo (36,39), la potencia, selectividad, dosis y vía de administración, y la posible producción de anticuerpos (36).

Los resultados presentados y estas interrogantes dan margen para mayores investigaciones a nivel clínico sobre el efecto de los análogos de somatostatín, y su aplicación clínica.

#### BIBLIOGRAFIA.

1. William, Robert H. TRATADO DE ENDOCRINOLOGIA. 6a. ed 1984.944-949. ED. Interamericana.
2. Felig-Baxter. ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO. 1a. ed. 1981. ED. McGraw-Hill. pp 928-932.
3. Walfish, Paul M.D. HYPOGLYCEMIA. Clinical Medicine vol. 8 (20):1-24, 1982.
4. C. Butler C., Rizza R.A. REGULATION CARBOHIDRATE METABOLISM AND RESPONSE TO HYPOGLYCEMIA. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 16(1):1-19 1989.
5. Bolli P., De Feo, G. Perriello, S. De cosmo, M. Ventura, P. Campbell, P. Brunetti and J.E. Gerich. ROLO OF HEPATIC AUTORREGULACION EN DEFENSE AGAINST HYPOGLYCEMIA IN HUMANS. J. Clin. Invest. 75:1623-1631 1985.
6. Rezvani J., Owen . EFFECTS OF GLUCAGON ON PLASM AMINO ACIDOS . J. Clin. Invest. 66: 785-793, 1984.
7. Claeke W., Santiago J., Thomas L.: ADRENERGIC MECHANISMS IN RECOVERY FROM HYPOGLYCEMIA IN MAN : ADRENERGIC BLOKADE Am. J. Physiol. 263:E147-E152, 1979.
8. Clutler W., Shah S., Bier D. : EPINEPHRINE PLASMA METABOLIC AND HEMODYNAMIC ACTIONS IN MAN. J. Clin. Invest. 66: 94-101, 1980.
9. Simmons P., Miles J. Gerich J. INCREASED PROTEOLYSIS. AN EFFECT OF INCREASE IN PLASMA CORTISOL WITHIN THE PHYSIOLOGICAL RANGE. J. Clin. Invest. 73:412-420, 1984.
10. Sirek A. Vranic M, Sirek o: EFFECT OF GROWTH HORMONE ON ACUTE GLUCAGON AND INSULIN RELEASE. AM. J. Physiol. 237:E 107-E112, 1979.
11. Chiasson JL., Liljenquist JE .Finger FE.,:DIFERENTIAL SENSIVITY OF GLYCOGENOLYSIS AND GLUCONEOGENESIS IN INSULIN INFUSIONS DOGS. Diabetes 25:283-291, 1976.
12. Guenther Boden, Reirchard G. A., Hoeldtke R.D., Rezvani, I. Owen E., : SEVERE INSULIN INDUCED HYPIGLYCEMIA ASSOCIATED WITH DEFICIENCIES IN THE RELEASE OF COUNTERREGULATORY HORMONES. The New England Journal of Medicine.305(20): 1202- 1204.

13. Chris M. Asplin K. Raghu, J.Koerker and P.Palmer. GLUCOSE COUNTERREGULATION DURING RECOVERY FROM NEUROGLUCOPENIA.- Which mecanism is important?.Metabolism 34(1) 15-18.1985.
14. Ferrendelli J.A. Chiang MM . HYPOGLYCEMIA AND THE NERVOUS Lancet 5:759-760.1985.
15. Nelson, Roger. HYPOGLYCEMIA; FACT OR FICTION & . Mayo Cll nical Proc. 60:844-50.1985.
16. Edwin Gale. CUASES OF HYPOGLYCEMIA. Brithis Journal of Hospital Medicine. March:159-162.1985.
17. Creutzfeld W. BIOCHEMICAL AND MORFOLOGICAL INVESTIGATIONS OF 30 INSULINOMAS. Diabetologia 9:217-231, 1973.
18. Yamashita Yoshimi ,Okusono Yoshiko, Yokota Tadaaki, Takahashi Mutsuo Oshihara Tokuhiro and Toshio Kanero. Okuzono Z.D., MORFOLOGIC STUDY OF THREE CASES OF INSULINOMA. Cancer 55:841-847.1985.
19. Tong-Hua Lui Hsien-Chiu Tseng, Yu Zhu, Shou-Xian Zhong, Jie Chen and Quan-Cai Cui. . INSULINOMA. AN IMMUNOCYTO-CHEMICAL AND MORPHOLOGIC ANALISIS OF 95 CASES. Cancer 56: 1420-1429.1985.
20. Jaffe R., Hashida Y. Yunis E.J., : PANCREATIC PATHOLOGY IN HYPERINSULINEMIA HYPOGLYCEMIA OF INFANCY. Lab. Invest.42: 356-365, 1980.
21. Dagget P.R., Goodburn E.A. Kurtz A.B., Le Quesne L.P., Morris D.V., Nabarro J.D. N. :IS PREOPERATIVE LOCALISATION OF INSULINOMAS NECESSARY?. The Lancet 28:483-486,1981.
22. Glaser Valtysson G. S. Fajans, Vinik A. I., Cho K., Thompson N., GASTROINTESTINAL/ PANCREATIC HORMONE CONCENTRATIONS IN THE PORTAL VENOUS SYSTEM OF NINE PATIENTS WITH ORGANIC HYPERINSULINISM.Metabolism 30(10):1001-1010 1981.
23. Ulbrecht J.S.,Schmeltz R., Aarons J.H., INSULINOMA IN A 94 YEAR-OLD WOMAN; LONG TERM THERAPY WITH VERAPAMIL . Diabetes Care 9(2):186-188, 1986.
24. Sanke T., Nanjo K., Kodo M. Nishi M. Moriyama Y., Miyamura K., EFFECT of CALCIUM ANTAGONIST ON REACTIVE HIPOGLYCEMIA. ASSOCIATED WITH HIPERINSULINEMIA Metabolism 35(10) Metabolism 35(10):924-927,1986.
25. Hofeldt FD., Dippe SE., Levin SR. : EFFECTS OF DOPHENYLHYDANTOIN UPON GLUCOSE INDUCED INSULIN SECRETION IN THREE PATIENTS WITH INSULINOMA. Diabetes 23:192, 1973.

26. Carter Stephen Broder Lawrence, Friedman Michael. STREP TOZOCIN AND METASTATIC INSULINOMA. *Annals of Internal Medicine*, 74(3):445-446. 1971.
27. Bolaffi J.L., S. Nagamatsu, J. Harris, G.M. Grodsky. PROTECTION BY THYMIDINE, AN INHIBITOR OF POLYADENOSINE DIPHOSPHATE RIBOSYLATION, OF STREPTOZOTOCIN INHIBITION OF INSULIN SECRETION. *Endocrinology* 20(5):2117-2122. 1987.
28. Moertel-Hanley .STREPTOZOTOCIN ALONE COMPARED WITH STREP ZOTOCIN PLUS FLUORCIL IN THE TREATMENT OF ADVANCED ISLET-CELL CARCINOMA. *The New England Journal of Medicine* 303(21):1189-1194.1980.
29. M.V. Tobin, H.M. Warenius, A.I. Morris. FORCED DIURESIS TO REDUCE NEPHROTOXICITY OF STREPTOZOTOCIN IN THE TREATMENT OF ADVANCED METASTATIC INSULINOMA. *British Medical Journal* 294:1120.1987.
30. K. Oberg, K. Funa, G. Alm. EFFECTS OF LEUKOCYTE INTERFERON ON CLINICAL SYMPTOMS AND HORMONE LEVELS IN PATIENTS WITH MID-GUT CARCINOID TUMORS AND CARCINOID SYNDROME. *The New England Journal of Medicine*. 309(3):129-133. 1983.
31. B. Eriksson, K. Oberg, G. Alma A. Karlsson, G. Lundqvist T. Andersson, E. Wilander L. Wide. TREATMENT OF MALIGNANT ENDOCRIN PANCREATIC TUMORES WITH HUMAN LEUCOCYTE INTERFERON. *Lancet* 6:1307-1308,1986.
32. J.R. Torrisi, J. Treat, R. Zeman A. Dritschilo. RADIO THERAPY IN THE MANAGEMENT OF PANCREATIC ISLET CELL TUMORS. *Cancer* 60:1226-1231, 1987.
33. J. Ajani, H. Carrasco, C. Charnsangavej, N. A. Saman, B. Levin, S. Wallace. ISLET CELL TUMORS TO THE LIVER; EFFECTIVE PALLIATION BY SEQUENTIAL HEPATIC ARTERY EMBOLIZATION. *Annals of Internal Medicine*, 108:340-344.1988.
34. Kwame Osei, T.M. O'Dorisio. Kwame O'dorisio T. MALIGNANT INSULINOMA; EFFECTS OF A SOMATOSTATIN ANALOG (COMPOUND 201-995) ON SERUM GLUCOSE, GROWTH HORMONE, AND GASTRO-ENTERO-PANCREATIC HORMONES. *Annals of Internal Medicine* 103(2):223-225,1985.
35. Verschoor L. Vitterlinden, P. Lamberts, S.W.J. Del Pozo E. PREVENTION OF HYPOGLYCEMIA IN PATIENTS WITH INSULINOMA BY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF A NEW POTENT SOMATOSTATIN ANALOG. *Diabetes*, 34(13A)1985.

36. Kvois L.K., Buck M., Moertel C.G., Schutt A.J., Rubin J., O'Connell J., Hahn R.G. .TREATMENT OF METASTATIC ISLET CELL CARCINOMA WITH A SOMATOSTATIN ANALOGUE (SMS; 201-995 ). Annals of Internal Medicine, 107(2):162-168, 1987.
37. Kung A.W.C. Wang J.T.C., Lam K.S.L., Yeung R.T.T., Boey J., PREVENTION OF HYPOGLYCEMIA IN A PATIENT WITH PANCREATIC MICROADENOMATOSIS ANALOGUE SMS 201-995. Clinical Endocrinology 27:469-473, 1987.
38. Fajasn Stefan S., Vinik Aaron I. INSULIN-PRODUCING ISLET CELL TUMORS. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 18(1):45-74. 1989.
39. Schally Andrew V. ONCOLOGICAL APPLICATIONS OF SOMATOSTATIN ANALOGUES. Cancer Research 48:6977-6985, 1988.
40. R.R Davies, Miller M., S.J. Turner, T.H.J. Goodship, D.B. Cook, M. Watson, D.G. Johnston. EFFECTS OF SOMATOSTATIN ANALOGUE SMS 201:995 IN NORMAL MAN. Clinical Endocrinology 24:665-674, 1986.
41. J.C. Reubi, W.H. Hacki, W.J. Lamberts. HORMONE-PRODUCING GASTROINTESTINAL TUMORS CONTAIN A HAIG DENSITY OF SOMATOSTATIN RECEPTORS. Journal Clinical Endocrinology and Metabolism 65(6):1127-1134.
42. Castañeda Domínguez M., Domínguez Rubio B., Jacobo Aguilar O., Schally A.V., González Bárcena D., EFECTO INHIBITORIO DEL ANALOGO DE SOMATOSTATIN RC-160 SOBRE LA HORMONA DE CRECIMIENTO E INSULINA, EN PACIENTES ACROMEGALICOS XXIX Reunión Anual De La Sociedad Mexicana y Nutrición y Endocrinología. nov.:101. 1989.
43. Vidrio Velázquez M. Vadillo Buenfil M., Cumaru Schally A. González Bárcena D., RESPUESTA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO, INSULINA Y GLUCAGON A LA ESTIMULACION CON AMINOACIDOS E INHIBICION CON EL OCTAPEPTIDO ANALOGO DE SOMATOSTATIN - RC-160 EN INDIVIDUOS NORMALES. XXIX Reunión Anual De la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, Nov.:47, 1989.



## **INDICE**

<b>INTRODUCCION.</b> . . . . .	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS</b> . . . . .	<b>11</b>
<b>MATERIAL Y METODOS</b> . . . . .	<b>12</b>
<b>RESULTADOS</b> . . . . .	<b>15</b>
<b>DISCUSION</b> . . . . .	<b>21</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> . . . . .	<b>26</b>