

Uso de monitor continuo de glucosa en un paciente con insulinoma en tratamiento inicial con diazóxido y debut de diabetes mellitus luego de cirugía

Use of continuous glucose monitor in a patient with insulinoma undergoing initial treatment with diazoxide and diabetes mellitus debut after surgery

Blanca Rosa Carranza Z¹, Julio Leey²,
Pamela Zúñiga³, Helard Manrique⁴

Carranza B, Leey J, Zúñiga P, Manrique H. Uso de monitor continuo de glucosa en un paciente con insulinoma en tratamiento inicial con diazóxido y debut de diabetes mellitus luego de cirugía. Rev Soc Peru Med Interna. 2023;36(1): 27 - 29. <https://doi.org/10.36393/spmi.v36i1.728>

RESUMEN

Mujer de 59 años con antecedente de cáncer de ovario e hipertensión arterial, con episodios recurrentes de hipoglicemia y con incremento de peso. Los estudios de laboratorio fueron compatibles con hipoglicemia por hiperinsulinismo endógeno. Las imágenes mostraron un nódulo hipervascularizado de 19 mm en la cabeza del páncreas, y en la ecoendoscopia presentó una lesión homogénea de 12 mm dependiente de cuello y cabeza de páncreas. Recibió tratamiento con diazóxido y monitoreo continuo de glucosa (MCG), presentando episodios de hipoglicemia en los controles. Se le realizó cirugía de Whipple y el reporte patológico fue de insulinoma. Cursó con evolución favorable y en MCG post cirugía sin evidencia de hipoglicemia; por el contrario, presentó hiperglicemia en el seguimiento.

Palabras clave: Hipoglicemia. Hiperinsulinismo. Insulinoma. Diabetes mellitus (DeCS-BIREME)

ABSTRACT

A 59-year-old woman with a history of ovarian cancer and hypertension, with recurrent episodes of hypoglycemia and weight gain. Laboratory studies were compatible with hypoglycemia due to endogenous hyperinsulinism. Imaging showed a 19 mm hypervascularized nodule in the head of the pancreas, and echoendoscopy showed a 12 mm homogeneous lesion dependent on the neck and head of the pancreas. He received treatment with diazoxide and continuous glucose monitoring (CGM), presenting episodes of hypoglycemia in the controls. Whipple surgery was performed and the pathological report was insulinoma. She had a favorable evolution and post-surgery CGM with no evidence of hypoglycemia; on the contrary, she presented hyperglycemia in the follow-up.

Key words: Hypoglycemia. Hyperinsulinism. Insulinoma. Diabetes mellitus (MeSH)

¹ Médico residente de endocrinología. Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú.

² Endocrinólogo. Universidad de Florida, Florida, EE.UU de N.A.

³ Licenciada en nutrición. Centro de Investigación en Diabetes Obesidad y Nutrición, Clínica Delgado, Lima, Perú.

⁴ Endocrinólogo. Centro de Investigación en Diabetes Obesidad y Nutrición, Clínica Delgado, Lima, Perú.

INTRODUCCIÓN

El insulinoma es un tumor pancreático endocrino raro, caracterizado por la secreción autónoma de insulina y proinsulina que causan hipoglucemia.¹ Es la primera causa de hiperinsulinismo endógeno en adultos², se da entre la cuarta y quinta década de la vida, con mayor prevalencia en mujeres; y, la mayoría son únicos (90%), menos del 10%



son malignos y de ellos hasta el 10% puede estar asociado a una neoplasia endocrina múltiple 1 (NEM1).³

El diagnóstico bioquímico se basa en glucosa <55 mg/dl (<3,1 mmol/L), elevación de péptido C $\geq 0,61$ ng/ml ($\geq 0,2$ nmol/L), nivel de insulina y proinsulina elevados (≥ 18 pmol/L y > 5 pmol/L, respectivamente) y ácido β -hidroxibutírico suprimido.⁴

Posteriormente, se debe buscar la lesión primaria, para lo cual se sugiere realizar una tomografía axial computarizada del abdomen con cortes finos, simple y contrastada o una resonancia magnética nuclear. La centellografía con somatostatina y el ultrasonido endoscópico es utilizado en casos de duda diagnóstica, con una sensibilidad del 82 al 90% para este último.⁵

Aunque la resección quirúrgica es la modalidad de tratamiento de elección, los tratamientos médicos que alivian la hipoglucemia son esenciales para el tratamiento de condiciones inoperables, incluyendo enfermedades avanzadas o tumores en sitios primarios desconocidos.⁶

El siguiente caso ilustra los aspectos clínicos relevantes del diagnóstico, tratamiento médico y quirúrgico, y el seguimiento postoperatorio de una paciente con insulinoma en quien se realizó monitoreo continuo de glucosa (MCG) antes y después de la cirugía.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 59 años con antecedente de cáncer de ovario e hipertensión arterial, cursa con episodios recurrentes de hipoglucemia, llegando a valores de 25 mg/dl y con incremento de 25 kg de peso. Análisis de laboratorio compatibles con hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno (Tabla 1); cuenta con resonancia magnética de abdomen superior sin alteración. Posteriormente, se le solicita una tomografía abdominal con contraste visualizándose, en fase arterial, un nódulo hipervascularizado de 19 mm en la cabeza del páncreas, y en la ecoendoscopia presentó una lesión homogénea de 12 mm dependiente de cuello y cabeza de páncreas.

Inició tratamiento con diazóxido a dosis de 100 mg cada 12 horas y monitoreo continuo de glucosa (MCG, Dexcom G6), Figura 1, presentando episodios esporádicos de hipoglucemia durante los siguientes controles. Ella dejó de utilizar dicho tratamiento durante tres semanas debido a la escasez del medicamento, observándose con el MCG (Freestyle), Figura 2, valores bajos (54-70 mg/dl) y muy

bajos de glucosa subcutánea (menos de 54 mg/dl) en un 39% y 37% respectivamente; luego reinició la misma dosis de diazóxido y los episodios de hipoglucemia remitieron.

Fue intervenida quirúrgicamente (cirugía de Whipple) con reporte patológico de insulinoma. La inmunohistoquímica mostró positividad a la sinaptofisina, Ki 67 < 1%, patrón de crecimiento expansivo sin invasión vascular ni perineural. Cursó con evolución favorable y en MCG post cirugía (luego de 45 días) sin evidencia de hipoglucemias; por el contrario, presentó valores altos en un 24% (181-250 mg/dl) y muy alto 8% (mayor de 250 mg/dl) (MCG, Freestyle), Figura 3.

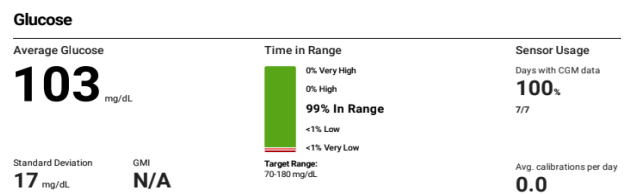


Figura 1. Monitoreo continuo de glucosa con diazóxido.

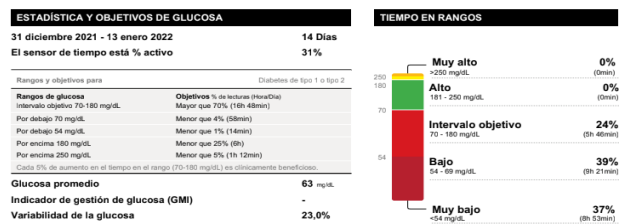


Figura 2. Monitoreo continuo de glucosa sin diazóxido.

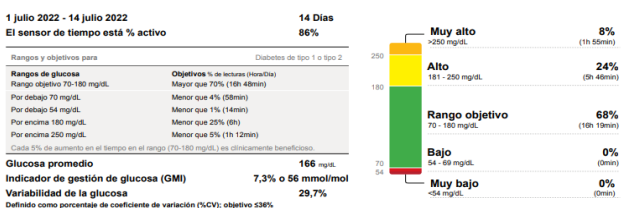


Figura 3. Monitoreo continuo de glucosa postcirugía (luego de 45 días).

DISCUSIÓN

El enfoque diagnóstico del insulinoma se basa en la demostración bioquímica de hipoglucemia e hiperinsulinismo endógeno, seguido de la localización del tumor por medio de imágenes, para luego proceder a realizar una intervención quirúrgica con el fin de extirpar el tejido hiperfuncionante.⁷

El tratamiento médico de elección es el diazóxido a dosis de 3 a 8 mg/kg/día, y se indica en los pacientes en que no se logra localizar el tumor, los que presentan metástasis, fracaso de la cirugía o en quienes el riesgo operatorio es elevado. Su mecanismo de acción es la prevención del cierre de los canales del K⁺ sensibles al ATP, lo que inhibe la secreción de insulina; y, también posee una modesta capacidad para inhibir la utilización periférica de glucosa por el músculo y para estimular la gluconeogénesis hepática.⁸

Tabla 1. Resultados de laboratorio.

Variable de interés	Nivel	Rango normal
Glucosa	55 mg/dL	74 - 106 mg/dL
Insulina basal	116 uU/mL	2,6 - 24,9 uU/mL
Cortisol AM	8,87 ug/dL	6,2 - 19,4 ug/dL
Péptido C	5,24 ng/mL	1,1 - 4,4 ng/mL
ACTH	17,3 pg/mL	5 - 63 pg/mL
Anticuerpos antiinsulina	< 3 U/mL	Porcentaje de fijación <8,2

En nuestro caso se optó por iniciar tratamiento médico rápido ya que la paciente estaba muy sintomática con varios episodios de hipoglicemias al día. Ella cursó con una evolución favorable, confirmado por medio de MCG. Después, cuando se logró la localización exacta del tumor, se decidió el manejo quirúrgico.

El 90% de los pacientes presentó hiperglucemia transitoria (aproximadamente 9 días) tras la resección quirúrgica, el 33% en las primeras 24 horas y 41,6% en las primeras 48 horas.^{9, 10} Esto se podría explicar por una supresión crónica de las células beta normofuncionantes o efectos locales (edema, necrosis) del tejido cercano al área quirúrgica.¹¹

Dos series de casos han reportado diabetes mellitus posterior a cirugía y que requirieron insulino terapia. Akca et al encontraron hiperglucemia significativa por encima de 200 mg/dl (20,8 %) y diabetes mellitus postoperatoria en solo uno de 77 individuos (<2 %).¹² Nockel et al demostraron que el 36% desarrolló hiperglucemia dentro de las 24 h y el 36% fueron tratados con insulina.¹⁰

Nuestro grupo previamente reportó el uso del MCG y yudó a reducir los episodios de hipoglicemia en pacientes con DM tipo 1.^{13,14} A nuestro entender, este es el primer reporte en nuestro país en un paciente con insulinoma que muestra el impacto del tratamiento médico y, luego del quirúrgico, sobre los niveles de glucosa en tiempo real.

En conclusión, el insulinoma es el tumor neuroendocrino pancreático más frecuente cuyo tratamiento de elección es la resección quirúrgica. Por otra parte, el diazóxido se puede usar de manera efectiva como tratamiento transitorio y con efectos adversos mínimos. Luego de la cirugía hay alta probabilidad que se desarrolle diabetes mellitus. El MCG es una herramienta útil para la monitorización de varios tipos de anomalías glicémicas: hipoglicemia preoperatoria, respuesta al diazóxido e hiperglicemia post resección pancreática.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nauck M, Meier J. Diagnostic accuracy of an "amended" insulin-glucose ratio for the biochemical diagnosis of insulinomas. *Ann Intern Med.* 2012; 157:767-75.
2. Cryer P, Axelrod L, Grossman A, Heller S, Montori V, Seaquist E, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709-28.
3. Hoffland J., Kaltsas G. Advances in the diagnosis and management of well-differentiated neuroendocrine neoplasms. *Endocrine Reviews.* April 2020. 41(2):371-403.
4. Ferri F. *Ferri's Clinical Advisor. Insulinoma.* Elsevier; 2022.
5. James P, Tsolakis A, Zhang M, Belletrutti P, Mohamed R, Roberts D, et al. Incremental benefit of preoperative EUS for the detection of pancreatic neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2015; 81: 848-856.
6. Burghardt L, Meier J, Uhl W, Kahle-Stefan M, Schmidt W, Nauck M. Importance of localization of insulinomas: a systematic analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019 Sep;26(9):383-392.
7. Tobón-Ospina C, Castaño P, Gutiérrez-Restrepo J, Torres-Grajales J, Hoyos-Duque S, Pérez-Cadavid J, et al. Descripción de la experiencia en pacientes diagnosticados con insulinoma. Estudio multicéntrico en Medellín, Colombia. *Iatreia.* 2020 Abr-Jun; 33(2): 133-142.
8. Mateu M., Gonzalez F, Cristino A, Lasdica S, Fainstein D. Tratamiento del insulinoma con diazóxido. *Medicina (B. Aires).* 2003. Enero; 63(1) : 51-53.
9. Ahn J, Lee S, Choi Y, Tan A, Kim J, Chung Y. Overtly manifested diabetes mellitus after resection of insulinoma. *Intern Med.* 2009; 48(24):2105-7.
10. Nockel P, Tirosh A, El Lakis M, Gaitanidis A, Merkel R, Patel D, et al. Incidence and management of postoperative hyperglycemia in patients undergoing insulinoma resection. *Endocrine.* 2018; 61(3):422-7.
11. Ademoglu E, Unlutürk U, Agbaht K, Karabork A, Corapcioglu D. Type 2 diabetes mellitus in a patient with malignant insulinoma manifesting following surgery. *Diabet Med.* 2012; 29(7):e133-7.
12. Akca A, Starke A, Dobek A, Ulrich A, Goretzki P. Early Postoperative fasting serum glucose levels are useful in depicting future diabetes mellitus in patients with curative insulinoma surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2020; 128(03): 158-163.
13. Perez-Cavero S, Manrique-Hurtado H, Leey-Casella J. Decreasing hypoglycemia unawareness in a patient with type 1 diabetes with continuous glucose monitoring: tools for self-care. *Rev Fac Med Hum.* October 2022; 22(4):893-899.
14. Zhang C, Angulo J, Sotil K, Acho E, Manrique H, Vélez M, Leey J. Glucometric characteristics of continuous glucose monitoring on management of diabetes mellitus in pediatric and adults from Lima, Peru. A preliminary report. *Rev Soc Peru Med Interna.* June 2022, 35(2), 54-58.

CORRESPONDENCIA

Helard Manrique Hurtado
helardmanrique@gmail.com

Fecha de recepción: 08-02-2023.

Fecha de aceptación: 20-02-2023.

Financiamiento: por los autores.

Conflicto de interés: ninguno, según los autores.

Contribuciones de los autores: BCR recogió información clínica, escribió borradores y versión final del artículo. JL revisó versiones del manuscrito, ayudó en el diseño e interpretó la información. PZ recogió información clínica, revisó versiones del manuscrito. HM recogió información clínica, diseñó el estudio, interpretó la información y revisó versiones del manuscrito