



Facultad de Veterinaria  
Universidad Zaragoza



# Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Insulinoma canino: revisión bibliográfica y un caso clínico

Canine insulinoma: literature review and a clinical case

Autor/es

Alberto Yus Garcia

Director/es

M<sup>a</sup> Carmen Aceña Fabián

Facultad de Veterinaria

2020

---

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>3</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>4</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....</b>	<b>4</b>
<b>4. METODOLOGÍA .....</b>	<b>5</b>
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>5</b>
<b>5.1. EPIDEMIOLOGÍA E INCIDENCIA.....</b>	<b>5</b>
<b>5.2. FISIOPATOLOGÍA .....</b>	<b>6</b>
<b>5.3. SIGNOS CLÍNICOS.....</b>	<b>7</b>
<b>5.4. DIAGNÓSTICO.....</b>	<b>9</b>
5.4.1. EXAMEN FÍSICO.....	9
5.4.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....	10
5.4.3. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL .....	12
5.4.4. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN.....	16
5.4.5. CITOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA.....	21
5.4.6. ESTADIAJE CLÍNICO .....	22
<b>5.5. TRATAMIENTO .....</b>	<b>22</b>
5.5.1. TRATAMIENTO A CORTO PLAZO .....	23
5.5.2. TRATAMIENTO A LARGO PLAZO .....	24
5.5.2.1. Tratamiento quirúrgico .....	24
5.5.2.2. Tratamiento médico.....	28
<b>5.6. PRONÓSTICO .....</b>	<b>32</b>
<b>5.7. CASO CLÍNICO .....</b>	<b>33</b>
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>36</b>
<b>7. VALORACIÓN PERSONAL .....</b>	<b>37</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>37</b>

## **1. RESUMEN**

El insulinoma canino se describe como una neoplasia poco común en perros que afecta a las células beta del páncreas de, principalmente, razas medianas-grandes. Los signos clínicos más comunes son neurológicos, siendo la convulsión el más frecuente, y debidos a la hipoglucemia producida por la secreción excesiva de insulina por las células neoplásicas. Por tanto, el insulinoma debe estar incluido en cualquier diagnóstico diferencial de bajada de glucosa sanguínea. El principal método diagnóstico laboratorial es el de la determinación de insulina basal y glucosa, el cual detecta un exceso de insulina en pacientes hipoglucémicos. Respecto al diagnóstico por imagen, el método más efectivo detectando tumores secretores de insulina actualmente es la tomografía computerizada. En hipoglucemias agudas, con el fin de controlar los signos clínicos, se puede tratar mediante la administración de dextrosa. En casos crónicos, la terapia más aconsejada es la quirúrgica, concretamente la pancreatectomía parcial, seguida de un tratamiento médico con el fin de conseguir un mejor pronóstico y un tiempo de supervivencia y de normoglucemia más largo. Los pacientes en estadio I, es decir, sin metástasis, tienen un pronóstico más favorable pudiendo llegar a tener un tiempo de supervivencia medio de más de 600 días. Este trabajo se ha realizado mediante una revisión bibliográfica del insulinoma canino y, adicionalmente, se ha descrito un caso clínico del Hospital Veterinario de Zaragoza.

## **ABSTRACT**

Canine insulinoma is an uncommon neoplasia in dogs that affects the pancreatic beta cells of mainly medium to big breeds. Neurological clinical signs are the most common, being the seizure the most frequent. They are caused by the hypoglycemia produced by the excessive insulin secretion by the neoplastic cells. Insulinoma should be included in any differential diagnostic that lowers the blood glucose. The main laboratorial diagnostic method is the determination of baseline insulin and glucose concentrations. This method detects an insulin excess in hypoglycemic patients. Nowadays, the most effective imaging diagnostic method is the computed tomography. In acute hypoglycemia, in order to control clinical signs, the treatment is based on the dextrose administration. In chronic cases, the most recommended treatment is the surgery, specifically the partial pancreatectomy, together with the medical treatment in order to get a better prognosis and a longer survival and normoglycemic period. Patients in stage I (without metastasis) also have a better prognosis and they can have a median survival time of more than 600 days. This work is based on a literature review and additionally one case from the veterinary hospital of Zaragoza has been described.

## **2. INTRODUCCIÓN**

Los insulinomas son definidos como tumores funcionales de las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. Esta neoplasia se caracteriza por la secreción de insulina a pesar de que los niveles de glucosa en sangre sean bajos, es decir, a pesar de la presencia de hipoglucemia, la cual tiene un efecto supresor de la secreción de insulina. También pueden ser llamados tumor de las células beta pancreáticas, adenomas, o adenocarcinomas de los islotes pancreáticos. En perros son poco comunes y mayormente malignos (Fossum, 2018) pero la clasificación morfológica de adenoma o adenocarcinoma no refleja el comportamiento biológico de este tumor (Vail, Thamm y Liptak, 2019). El principal signo clínico observado son niveles de insulina normales o aumentados cuando la glucosa sanguínea es baja, provocando así una hipoglucemia. Con frecuencia, este tumor puede producir también otras hormonas como son el glucagón, somatostatina, polipéptidos pancreáticos, hormona del crecimiento (GH), factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y gastrina (Vail, Thamm y Liptak, 2019). Generalmente metastatizan a los nódulos linfáticos regionales, hígado y omento, y ocasionalmente, durante las fases tardías del insulinoma, al pulmón. Con frecuencia, en el momento en que el paciente es examinado por el veterinario, hay una elevada prevalencia de metástasis, lo cual es debido al prolongado tiempo hasta que aparecen los signos clínicos y al periodo desde que el dueño los observa y solicita atención veterinaria (Nelson y Couto, 2014). Los insulinomas comprimen el parénquima pancreático adyacente y son de crecimiento lento. La mejor opción terapéutica es la quirúrgica ya que, generalmente, los insulinomas son pronunciados, delineados y encapsulados, lo cual facilita su excisión. El tiempo de supervivencia del paciente está correlacionado con el estado tumoral junto con la cirugía y el tratamiento médico (Fossum, 2018).

## **3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

Los objetivos de este trabajo son los siguientes:

- Analizar la epidemiología y fisiopatología del tumor de las células beta.
- Conocer los signos clínicos que se presentan con más frecuencia en esta patología.
- Describir los métodos más eficaces para diagnosticar esta neoplasia y sus diagnósticos diferenciales.
- Explicar los tratamientos disponibles y su influencia en el pronóstico.
- Exponer un caso real atendido en el hospital clínico veterinario de Zaragoza con el fin de aplicar la teoría revisada en este trabajo a la práctica.

#### **4. METODOLOGÍA**

Los objetivos citados anteriormente, con el fin de realizar una revisión bibliográfica adecuada, serán alcanzados con la utilización de bases de datos como PubMed o AlcorZe. Además de recurrir a recursos online como artículos científicos, revistas veterinarias o libros actualizados sobre oncología veterinaria. La bibliografía ha sido citada según el estilo Harvard.

Finalmente, con el fin de profundizar en el tema, se revisará un caso clínico atendido en el Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza.

**Palabras clave: insulinoma, canine, dog, diagnosis, treatment**

#### **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

##### **5. 1. EPIDEMIOLOGÍA E INCIDENCIA**

Mientras que en la especie canina son poco comunes, las neoplasias de las células beta rara vez se describen en humanos y gatos, (Vail, Thamm y Liptak, 2019) y son muy comunes en hurones, en los cuales están generalmente asociados a tumores adrenocorticales. (Meuten, 2016).

Estos tumores son frecuentemente observados en perros con una edad entre 3 y 14 años, con una media de 10 años (Feldman et al., 2014). Aunque diferentes razas caninas se ven afectadas, las más comunes son las medianas-grandes, concretamente setter irlandés, pastor alemán, labrador/golden retriever y bóxer (Meuten, 2016) con un peso medio de 25 kg. Machos y hembras se afectan indistintamente (Goutal, Brugmann y Ryan, 2012). Cabe decir que el tamaño de raza nunca debe excluir el insulinoma del diagnóstico de un perro hipoglucémico, ya que se han descrito casos en razas tan pequeñas como Pomerania (Feldman et al., 2014).

Las razas más afectadas por esta neoplasia, basado en un listado de 115 perros afectados, están listadas en la tabla 1. La gran prevalencia en Labradores y Golden retriever puede ser debida a la popularidad de estas razas en la región donde se realizó el estudio (Feldman et al., 2014).

**Tabla 1.** Razas afectadas por insulinoma en un grupo de 115 pacientes (Feldman et al., 2014, p. 353)

<b>RAZA</b>	<b>NÚMERO DE PERROS</b>	<b>PORCENTAJE</b>
Labrador retriever	17	15
Golden retriever	11	10
Razas mestizas	9	8
Pastor alemán	7	8
Boxer	7	6
Terriers	7	6
Caniche	6	5
Setter irlandés	6	5
Cocker spaniel	6	5
Collie	5	4
Rottweiler	5	4
Border Collie	4	3
Doberman pinscher	3	3
Samoyedo	2	2
Staffordshire Terrier	2	2
Teckel	2	2
Otras razas (1 perro de cada)	16	10

## **5.2. FISIOPATOLOGÍA**

La hipoglucemia producida por un exceso autónomo de secreción de insulina por parte de las células beta neoplásicas activa una serie de mecanismo compensatorios, siendo los más importantes la inhibición de la secreción de insulina y la estimulación de la secreción de hormonas contrarreguladoras. La glucosa entra en las células beta, es metabolizada a ATP y cierra los canales K<sup>+</sup>, siendo así la principal reguladora de la secreción de insulina. El cierre de estos canales produce una disminución del flujo de K<sup>+</sup>, despolarización de las células beta, apertura de los canales Ca<sup>2+</sup> voltaje dependientes y finalmente la exocitosis de insulina. En animales sanos, cuando los niveles de glucosa sanguínea son menores a 80 mg/dL, la secreción insulínica se inhibe completamente (Ettinger, Feldmand y Côté, 2017). Esta inhibición favorece la utilización de energía de las reservas existentes (glucogenolisis, lipolisis), promueve la gluconeogénesis y ketogenesis hepática, además de la gluconeogénesis renal y disminuye la utilización de glucosa por los tejidos insulino-dependientes (Feldman et al., 2014). Sin embargo,

en pacientes con insulinoma, la secreción de las células neoplásicas es completamente independiente de los niveles de glucosa, y, por tanto, la secreción continua a pesar de existir una hipoglucemia (Ettinger, Feldmand y Côté, 2017).

Por otro lado, las hormonas contrarreguladoras son cuatro; glucagón, catecolaminas, GH y glucocorticoides (cortisol), siendo las dos primeras las más importantes en la respuesta a corto plazo en casos de baja glucosa en sangre (Ettinger, Feldmand y Côté, 2017). El glucagón es secretado por las células alfa de los islotes pancreáticos cuando se produce una bajada de glucosa, y se introduce en la circulación hepática portal ya que actúa exclusivamente en el hígado con el fin de activar la glucogenolisis y la gluconeogénesis. Esto produce un incremento de glucosa hepática casi inmediato. Las catecolaminas adrenérgicas, concretamente la epinefrina, tienen varios efectos como la estimulación de la glucogenolisis hepática y la gluconeogénesis hepática y renal. Además, suministran una fuente de energía alternativa al tejido muscular movilizando glucógeno y estimulando la lipólisis, moviliza precursores gluconeogéneos (láctato, alanina...) e inhibe la utilización de glucosa por parte de tejidos sensibles a la insulina (p. ej. músculo esquelético). Estas dos hormonas contrarreguladoras son esenciales en la respuesta a una hipoglucemia aguda, mientras que el cortisol y la GH son esenciales en hipoglucemias prolongadas ya que sus efectos hiperglucémicos no aparecen hasta pasadas unas horas. El cortisol promueve la lipólisis, el catabolismo proteico y la conversión de aminoácidos a glucosa por parte del hígado y riñón, y limita también la utilización de glucosa por los tejidos insulino dependiente. La hormona del crecimiento promueve también la lipólisis y antagoniza la acción de la insulina en la utilización de glucosa por parte de las células musculares (Feldman et al., 2014).

### **5.3. SIGNOS CLÍNICOS**

El origen de los signos es debido principalmente a la hipoglucemia ya que la glucosa es el combustible principal utilizado por el sistema nervioso central (SNC). Las reservas de carbohidratos en los tejidos nerviosos son limitadas y, por tanto, su funcionalidad depende de un suministro continuo de glucosa de fuentes ajenas al SNC. Una bajada de glucosa sanguínea, debida a una hiperinsulinemia, puede producir una disminución de compuestos fosforilados ricos en energía (ATP) en las neuronas, observándose así cambios celulares típicos de hipoxia, incremento de la permeabilidad vascular, vasoespasmos, dilatación vascular y edema, finalmente produciendo la muerte neuronal debido a la anoxia. Durante una hipoglucemia aguda, las principales alteraciones histológicas son observadas en la corteza cerebral, ganglios basales, hipocampo y centros vasomotores. También se ven afectados, ya que también

dependen de la glucosa, otros órganos como el corazón, riñones e hígado, pero una hipoglucemia aguda mostrará primeramente signos clínicos relacionados con el SNC antes que con cualquier otro órgano (Feldman et al., 2014).

Se cree que los signos clínicos producidos por la hipoglucemia son debidos a un escaso suministro de glucosa al cerebro (neuroglucopenia) y a la estimulación del sistema simpaticoadrenal la cual produce la liberación de catecolaminas (Feldman et al., 2014). Los signos neuroglucopenicos más comunes incluyen letargia, debilidad, ataxia, comportamiento extraño, colapsos, desorientación, alteraciones de la vista, convulsiones y coma. Mientras que los signos debidos a la estimulación simpaticoadrenal son temblores musculares, nerviosismo, inquietud y hambre (Ettinger, Feldmand y Côté, 2017).

Según diversos estudios realizados en 198 perros diagnosticados con insulinoma, los signos clínicos más observados, por orden de frecuencia, fueron los listados en la tabla 2. Aunque la mayoría de los perros presentaron más de uno de estos signos, algunos no mostraron ninguno. La duración de estos varió entre 1 día y 3 años (Ettinger, Feldmand y Côté, 2017).

**Tabla 2.** Signos clínicos observados en 198 perros diagnosticados de insulinoma (Ettinger, Feldmand y Côté, 2017, p. 4268-4269)

<b>SIGNO CLÍNICO</b>	<b>NUMERO (%) DE 198 PERROS</b>
Convulsión	95 (48%)
Colapso	79 (40%)
Debilidad generalizada	74 (37%)
Temblores/ espasmos musculares	40 (20%)
Ataxia	40 (20%)
Intolerancia al ejercicio	30 (15%)
Debilidad de la extremidad trasera	28 (14%)
Desorientación/ comportamiento extraño/ histeria	19 (10%)
Polifagia	16 (8%)
Poliuria y polidipsia	16 (8%)
Estupor/ letargia	12 (6%)
Convulsiones faciales focales	6 (3%)
Obesidad o ganancia de peso	6 (3%)
Ceguera	5 (2.5%)

Anorexia	5 (2.5%)
Diarrea	4 (2%)
Inclinación de la cabeza	2 (1%)
Nerviosismo	2 (1%)

La severidad de los signos está parcialmente relacionada con el nadir de glucosa sanguínea y con la duración y velocidad a la que se desarrolla la hipoglucemia. Una bajada gradual es menos probable que estimule la secreción de catecolaminas (Ettinger, Feldmand y Côté, 2017). Una hipoglucemia severa y prolongada puede resultar en daño cerebral irreversible, coma e incluso la muerte del paciente, aunque es poco común que un perro muera durante un episodio hipoglucémico (Feldman et al., 2014). En ocasiones los signos clínicos pueden ser esporádicos debido a que la secreción de hormonas contrarreguladoras aumenta la glucosa sanguínea, resolviendo así los signos neuroglucopénicos de forma temporal. La alimentación puede ser positiva ya que restaura los niveles de glucosa, aunque también puede ser negativa ya que estimula una mayor secreción de insulina, exacerbando así los signos clínicos y, por tanto, las hipoglucemias postprandiales pueden ser muy severas (Ettinger, Feldmand y Côté, 2017). Además, el ayuno, el ejercicio o excitación también empeoran los signos ya que incrementan el consumo y utilización de la glucosa por los tejidos además de estimular el sistema nervioso simpático el cual inhibe la secreción de insulina y aumenta la liberación de glucosa del hígado. Si un paciente con insulinoma realiza ejercicio se incrementará la demanda de glucosa, a pesar de que la gluconeogénesis y glucogenolisis no funcionen correctamente, y, por ello, se incrementará la secreción de insulina agravando así la hipoglucemia (Fenton, 2003).

#### **5.4. DIAGNÓSTICO**

##### **5.4.1. EXAMEN FÍSICO**

Una vez descritos los signos clínicos podemos decir que los hallazgos del examen físico son poco destacables desde el punto de vista diagnóstico del insulinoma (Vail, Thamm y Liptak, 2019).

Durante el examen físico se puede observar ataxia, debilidad muscular (en forma de temblores o colapso en la parte trasera), torpeza mental o desorientación. Los animales afectados suelen comportarse con normalidad entre dos episodios hipoglucémicos, un hecho que puede ayudar a diferenciar el insulinoma de otras causas de hipoglucemia. La privación de comida antes y

durante la evaluación puede provocar convulsiones en casos de insulinoma. También se puede encontrar desmielinización neuronal y degeneración axonal debido a bajadas de glucosa crónicas (Fossum, 2018).

En algunos casos se han descrito cambios debido a síndromes paraneoplásicos, como por ejemplo una polineuropatía periferal, caracterizada por paresia posterior o tetraparesia, disminución o ausencia de reflejos espinales (especialmente en extremidades torácicas), parálisis de los nervios faciales y atrofia muscular. Otros signos también observados, aunque menos frecuentes, son la reducción de la motilidad esofágica y disminución del tono anal (Goutal, Brugmann y Ryan, 2012). Finalmente, cabe decir que algunos signos debidos a la polineuropatía periferal, como ataxia y debilidad, pueden continuar a pesar de un correcto tratamiento (Fossum, 2018). También se ha descrito una mejora o resolución de los signos en algunos casos cuando se ha restaurado la normoglucemia. Las causas de esta polineuropatía aun son desconocidas aunque se plantean algunas hipótesis como alteraciones del metabolismo mediado por la glucosa de las neuronas. Otra de las hipótesis es la destrucción de las neuronas por un proceso inmunológico relacionado con los antígenos de la insulina (Goutal, Brugmann y Ryan, 2012).

Algunos pacientes han desarrollado ictericia provocada por una obstrucción biliar o disfunción hepática debido a la neoplasia primaria o a las metástasis (Goutal, Brugmann y Ryan, 2012). También puede ser detectado sobrepeso en los animales afectados debido al efecto anabólico de la insulina. En el caso de convulsiones recientes se pueden observar cambios postictales (Ettinger, Feldmand y Côté, 2017).

En un caso extremadamente raro, se realizó una resonancia magnética cefálica a un paciente con convulsiones y temblores al andar. La resonancia mostró una lesión simétrica en el ganglio basal. Tras confirmar el insulinoma y extirparlo, no volvieron a reaparecer los signos y 3 meses después se repitió la resonancia y se observó una disminución de la lesión cerebral (Fukazawa et al., 2009).

#### **5.4.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Una vez que la hipoglucemia ha sido confirmada, este tumor se debe diferenciar de otras causas que producen bajadas de glucosa. El insulinoma debe ser incluido en el diagnóstico diferencial de cualquier caso que presente convulsiones persistentes y progresivas (Fossum, 2018).

Los diferenciales pueden ser clasificados en función de la causa de la bajada glucémica: (Ettinger, Feldmand y Côté, 2017).

- Exceso de secreción de insulina o de factores insulínicos. Este mecanismo puede producir patologías como insulinomas, tumores extrapancreáticos (i.e., tumores hepáticos) o hiperplasia de las células beta.
- Disminución de la producción de glucosa. Esto incluye hipoadrenocorticismo, hipopituitarismo, deficiencia de la hormona del crecimiento, insuficiencia hepática y enfermedades del almacenamiento de glucógeno. Además, razas toy y neonatos pueden tener la producción de glucosa disminuida. El ayuno, la malnutrición o la gestación también pueden producir hipoglucemia.
- Excesivo consumo de glucosa. Esto puede ocurrir en una sepsis o durante un ejercicio extremo (como es el caso de los perros de caza).
- Debido al efecto ocasional de diversos medicamentos. Algunos de los fármacos que pueden producir bajadas de glucosa en humanos son: insulina, hipoglucémicos orales (p.ej., sulfonilurea), salicilatos (p.ej. aspirina), acetaminofén (p.ej. paracetamol), beta bloqueantes (p.ej., propranolol), beta-2 agonistas, etanol, inhibidores monoaminooxidasa, antidepresivos tricíclicos (p.ej., amitriptilina), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (p.ej., captopril), antibióticos (p.ej., tetraciclinas), sobredosis de lidocaína y litio.
- Una falsa hipoglucemia. Cuando las células sanguíneas no son separadas inmediatamente del suero o en animales con policitemias o leucocitosis severas se pueden observar hipoglucemias ficticias

En el caso de hipoadrenocorticismo o insuficiencia hepática la hipoglucemia tiende a ser leve (>45 mg/dl) y suele ser un hallazgo accidental. En la enfermedad de Addison también se puede observar hiponatremia e hiperkalemia mientras que en la insuficiencia hepática se observará alteraciones en las enzimas hepáticas, hipocolesterolemia, hipoalbuminemia y un nivel de nitrógeno uréico en sangre (BUN) bajo. Un test de estimulación de la ACTH o un test de la función hepática puede ser necesario para confirmar el diagnóstico.

En neonatos, gatitos, cachorros (especialmente razas toy) y en patologías como sepsis, neoplasias de las células beta y neoplasias extrapancreáticas (principalmente hepato adenocarcinomas y leiomiomas) se puede observar una hipoglucemia severa (<40 mg/dl).

Un caso de sepsis es fácilmente diferenciado basado en los hallazgos de la examinación física y por un hemograma alterado, el cual incluye una leucocitosis neutrofilica (generalmente  $>30.00/\mu\text{l}$ ), desviación a la izquierda (células inmaduras) y signos de toxicidad. Una neoplasia extrapancreática se identifica basada en el examen físico, radiografías abdominales o torácicas y ultrasonografía abdominal.

Finalmente, en casos de insulinoma encontramos un examen físico normal (al margen de los signos de hipoglucemia como debilidad) y ninguna otra alteración a parte de la hipoglucemia detectada en análisis rutinarios de sangre y orina. Cuando la glucosa sanguínea es menor a 60 mg/dl (preferiblemente  $<50$  mg/dl) se mide la concentración de insulina sérica basal con el fin de confirmar el diagnóstico de un tumor de células beta (Feldman et al., 2014).

Un estudio describió un caso de insulinoma el cual fue presentado con un golpe de calor y, por tanto, el insulinoma debe estar incluido en el diagnóstico diferencial de una insolación ya que esta puede estar precipitada por la hipoglucemia persistente (Lerman et al., 2014).

Se debe realizar un diagnóstico completo, incluyendo un detallado historial del paciente, examinación física, análisis sanguíneos y técnicas de diagnóstico por imagen, antes de descartar cualquier otro diagnóstico diferencial de hipoglucemia (Grant y Burgess, 2016).

#### **5.4.3. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**

Con el fin de confirmar el diagnóstico de insulinoma se debe documentar una hipoglucemia (niveles de glucosa sanguíneos menores a 60 mg/dL) junto con una concentración de insulina sérica normal o elevada (Vail, Thamm y Liptak, 2019).

##### — La triada de Whipple

Este test consiste en la demostración de la existencia de la triada de Whipple, la cual está formada por;

1. Signos clínicos asociados a la hipoglucemia (generalmente alteraciones neurológicas).
2. Glucosa en sangre en ayunas menor o igual a 40 mg/dL.
3. Mitigación de los signos neurológicos con la alimentación o administración de glucosa.

(Fossum, 2018)

Esta triada puede producirse debido a múltiples causas de hipoglucemia, por es un diagnóstico inespecífico (Feldman et al., 2014).

— Determinación de la concentración de insulina basal y glucosa

Es el principal método diagnóstico laboratorial utilizado. Consiste en la medición de la concentración de insulina sérica durante un episodio hipoglucémico. El exceso de insulina secretado por las células neoplásicas autónomas es más fácil de detectar cuando la glucosa sanguínea es baja, preferiblemente menor de 50 mg/dL. La confirmación de una hiperinsulinemia será más fácil cuanto más severa sea la hipoglucemia.

Respecto al protocolo, se debe mandar a analizar a un laboratorio veterinario endocrino una muestra de suero sanguíneo con el fin de determinar la concentración de glucosa e insulina. El análisis de insulina debe ser válido para su utilización en perros y la interpretación de los resultados depende de los rangos de referencia establecidos por el laboratorio. La muestra a analizar debe tener una glucosa sanguínea menor a 60 mg/dL (preferiblemente menor a 50 mg/dL) (Feldman et al., 2014). Cabe destacar que, aunque la mayoría de pacientes con insulinoma muestran hipoglucemias en sus muestras sanguíneas, no siempre es así y podemos encontrar perros normoglucémicos (Leifer, Peterson y Matus, 1986). En el caso de un paciente sospechoso de insulinoma con una normoglucemia, se debe realizar ayuno monitorizado para conseguir la hipoglucemia deseada. La concentración de glucosa se debe medir cada 30-60 minutos. En estos casos los niveles de glucosa menores a 60 mg/dL se consiguen en unas 12 horas tras la última comida (Ettinger, Feldman y Côté, 2017). Podemos medirla con métodos de laboratorio (p. Ej. glucosa oxidasa y hexokinasa) o con un medidor portátil de glucosa en sangre (PBGGM), teniendo en cuenta que este último da valores de glucosa menores que los reales. Una vez que se ha detectado un nivel de glucosa, idealmente, menor a 50 mg/dL, se procede a tomar la muestra de sangre (Feldman et al., 2014.) Si se realiza ayuno, se debe mandar a analizar la primera muestra que presente hipoglucemia (Fossum, 2018). Una vez tomada la muestra el perro puede volver a ser alimentado con pequeñas comidas durante las próximas 2-3 horas con el fin de evitar así una nueva hipoglucemia debida a la sobreestimulación del tumor (Feldman et al., 2014).

La interpretación de la concentración de insulina y glucosa debe realizarse sobre la misma muestra sanguínea. La interpretación de los niveles de insulina de una muestra sanguínea de un perro con hipoglucemia (<60 mg/dL) es la siguiente:

- Cuando la concentración de insulina excede el límite superior del rango de referencia, apoyan firmemente el diagnóstico de insulinoma, junto con la presencia de signos clínicos asociados y hallazgos clínicos patológicos.

- Si la insulina se encuentra en el límite superior del rango, puede ser posible a un insulinoma.
- Si se encuentra en el límite inferior, la posibilidad de insulinoma es baja ya que la hipoglucemia puede ser debida tanto por un tumor de células beta como por otras patologías, como un tumor hepático, tumores del músculo liso o sepsis.
- Si la concentración de insulina es menor que el rango de referencia se considera insulinopenia y por tanto no indica la existencia de insulinoma (Feldman et al., 2014).

En un estudio realizado en 101 perros con insulinoma, la insulina analizada estaba por encima del rango de referencia en 74 perros (73%), en el límite superior en 21 (21%) y en el límite inferior en 6 de ellos (6%) (Feldman et al., 2014). En otro estudio realizado en 8 pacientes con insulinoma, la media de la concentración de insulina fue de 37.68  $\mu\text{U}/\text{mL}$ . El rango de referencia de insulina utilizado por el laboratorio fue de 7-17  $\mu\text{U}/\text{mL}$ . Cinco perros estuvieron por encima del rango (17.58, 161.3, 18.01, 19.59 y 42.9  $\mu\text{U}/\text{mL}$ ) y tres estuvieron entre el medio y el límite superior del rango (14.55, 12.58 y 14.92  $\mu\text{U}/\text{mL}$ ). Ningún caso tuvo valores por debajo del rango de referencia (7  $\mu\text{U}/\text{mL}$ ) (Madarame et al., 2009). En algunos casos, la repetición de la medición de insulina sérica puede ayudar en el diagnóstico, ya que un estudio mostró que el 76% de los perros con insulinoma tenían valores elevados de insulina en la primera medición, mientras que el 91% los tenía incrementados cuando se realizó una doble medición (Leifer, Peterson y Matus, 1986).

— Ratio de insulina:glucosa

Este diagnóstico incluye varios ratios, el ratio de insulina-glucosa, el de glucosa-insulina y el de insulina modificada-glucosa. Se utilizan con el fin de evaluar la relación entre la concentración de glucosa sanguínea e insulina en casos en los que los resultados laboratoriales son ambiguos (p.ej. la insulina sérica está en el rango de referencia). De estos tres, el más utilizado es el de insulina modificada-glucosa y se consigue aplicando la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{insulina sérica } (\mu\text{U}/\text{mL}) \times 10}{\text{glucosa sanguínea } (\text{mg}/\text{dL}) - 30}$$

La utilización del “-30” es debido a que, en teoría, en humanos normales, los niveles de insulina son indetectables cuando la glucosa es menor a 30 mg/dL. En el caso de que la glucosa sea menor de 30 mg/dL, se utiliza el número 1 como divisor. Extrapolándolo de la teoría humana, la mayoría de autores sugieren que un ratio de insulina modificada-glucosa mayor de

30 es diagnosticado como un insulinoma (Feldman et al., 2014). Los ratios de insulina-glucosa y de glucosa-insulina no son recomendados debido a su baja sensibilidad y el ratio de insulina modificada tampoco debido a su baja especificidad y los falsos positivos (Ettinger, Feldman y Côté, 2017). La principal causa de inespecificidad es la detección de insulina sérica (aunque generalmente en el límite inferior) a pesar de tener hipoglucemia. Esto suele ocurrir en tumores hepáticos y sepsis. Esta prueba no se suele utilizar, recurriendo casi siempre a la prueba anterior, la determinación de la concentración de insulina basal y glucosa, junto con la historia clínica, examen físico y resultados de los análisis sanguíneos y de orina (Feldman et al., 2014).

#### — Concentración de fructosamina sérica

Las fructosaminas son descritas como proteínas plasmáticas (p. ej. albumina) que han sufrido una glicosilación no enzimática e irreversible en proporción a la concentración de glucosa que les rodea. En los perros, la concentración de fructosamina sérica es proporcional a la concentración media de glucosa sanguínea durante las una a tres semanas previas (Davison et al., 2002.) Esto es debido a que la esperanza de vida de las fructosaminas varía entre una a tres semanas dependiendo de la proteína. Cuanto menor sea la concentración de fructosamina, menor será la media de glucosa durante las semanas previas. Cuando la fructosamina se encuentra por debajo del rango de referencia se asocia a la existencia de periodos de hipoglucemia y a la presencia de un insulinoma, en el caso de que la historia clínica, hallazgos del examen físico y análisis sanguíneos y de orina apoyen el diagnóstico (Feldman et al., 2014). Este test no es específico y por tanto, no se puede utilizar como prueba diagnóstica confirmatoria (Grant y Burgess, 2016) ya que la disminución de fructosamina también puede estar asociada a otras patologías que produzcan largos periodos de hipoglucemia (Feldman et al., 2014)

A pesar de esta baja especificidad, esta prueba diagnóstica puede ser de utilidad en casos poco frecuentes como es el de pacientes con insulinoma que se presentan normoglucémicos incluso realizando ayuno, lo cual imposibilita la medición de la concentración de insulina basal y glucosa. La euglicemia es debida a concentraciones tan elevadas de hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, glucagón, corticoesteroides) que pueden antagonizar los efectos de la insulina y estimular un aumento de glucosa. Las catecolaminas pueden ser liberadas durante una visita estresante al veterinario produciendo así unos valores normales de glucosa en la clínica, pero valores hipoglucémicos en casa. Esto fue lo ocurrido en un caso

con insulinoma el cual seguía normoglucémico tras 12 horas de ayuno, pero la concentración de fructosamina tenía valores más bajos que los de referencia (Mellamby y Herrtage, 2002).

También se puede medir la concentración de la hemoglobina glicosilada. La concentración de esta hemoglobina, en teoría, debería encontrarse por debajo de los valores normales en pacientes con hipoglucemias crónicas, a pesar de que este signo clínico no es patognómico del insulinoma (Vail, Thamm y Liptak, 2019). Un estudio analizó la concentración de hemoglobina A1c en cinco pacientes con insulinoma y todos ellos tuvieron valores menores a los del grupo de control, aunque este resultado no tuvo significado estadístico (Davison et al., 2002).

#### — Pruebas provocativas

Por último, este tipo de test está basado en la utilización de agentes que estimulan la secreción de insulina por parte de las células beta normales y neoplásicas. Estas pruebas incluyen:

- Test de tolerancia al glucagón
- Test de toleración a la glucosa oral e intravenosa
- Test de tolerancia a la tolbutamida
- Test de estimulación de la epinefrina.

Observando la evolución de la concentración de glucosa e insulina durante un periodo de tiempo tras la administración de estos agentes, se puede realizar potencialmente una diferenciación entre células beta normales y neoplásicas. Actualmente no se realiza, ni se recomienda ninguno de estos test para establecer el diagnóstico (Feldman et al., 2014). Esto es debido a los riesgos, coste y escasa sensibilidad que tiene (Vail, Thamm y Liptak, 2019).

#### **5.4.4. DIAGNÓSTICO POR IMAGEN**

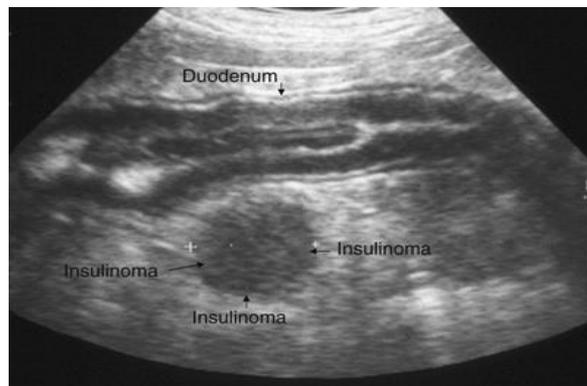
El diagnóstico por imagen a menudo es utilizado para la evaluación de pacientes con insulinoma, para diagnosticar otros diferenciales de hipoglucemia o para el estadiaje previo a la cirugía (Vail, Thamm y Liptak, 2019). También se utiliza para identificar y localizar la masa pancreática y para buscar enfermedades metastásicas. Además de para detectar la probabilidad de complicaciones postquirúrgicas y para el pronóstico de la neoplasia. Actualmente el método más efectivo para identificar masas y metástasis es la tomografía computerizada (CT) de doble fase. La ultrasonografía abdominal puede utilizarse como método inicial para valorar el páncreas, tejidos peripancreáticos e hígado (Feldman et al., 2014).

- Radiografía

Generalmente, las radiografías torácicas y abdominales no son de ayuda en el diagnóstico del insulinoma ni de las metástasis (Vail, Thamm y Liptak, 2019). Esto es debido a la localización del páncreas y al pequeño tamaño de la mayoría de tumores de las células beta, los cuales suelen tener un diámetro menor a 3 cm en el momento en que se realiza el diagnóstico (Feldman et al., 2014).

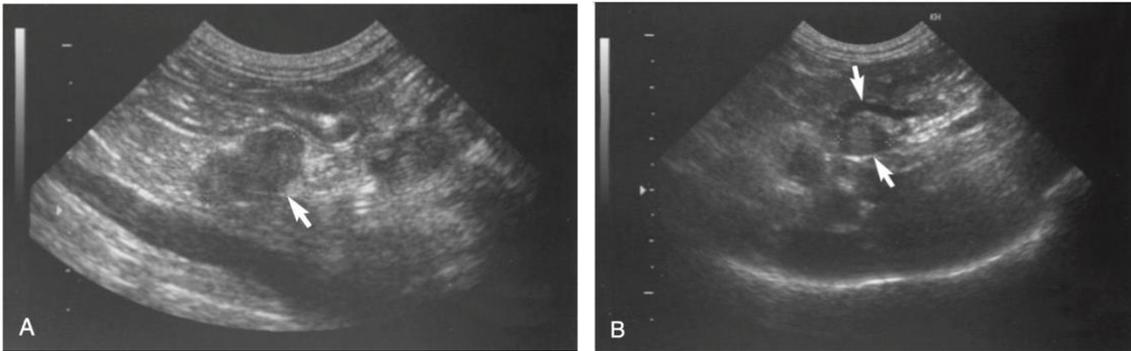
- Ultrasonografía (US)

Respecto a la ultrasonografía abdominal, aunque es utilizada con frecuencia, no se puede aplicar para la confirmación ni descarte de un insulinoma, además de tener una baja sensibilidad y especificidad para detectar metástasis (Vail, Thamm y Liptak, 2019). Haciendo una media de los resultados de varios estudios en los que se recurrió a la ecografía abdominal, en 49 de 87 (57%) perros con insulinoma se identificó una masa pancreática (fig. 1). Mientras que en tan solo 17 (19%) perros se identificaron metástasis. Además, hay que tener en cuenta que se han descrito muchos casos tanto falsos positivos como falsos negativos (Ettinger, Feldmand y Côté, 2017).



**Figura 1.** Ecografía abdominal de un insulinoma hipoecóico rodeado por tejido pancreático (Dr. Wilfried Mai) (Ettinger, Feldmand y Côté, 2017, p. 4272).

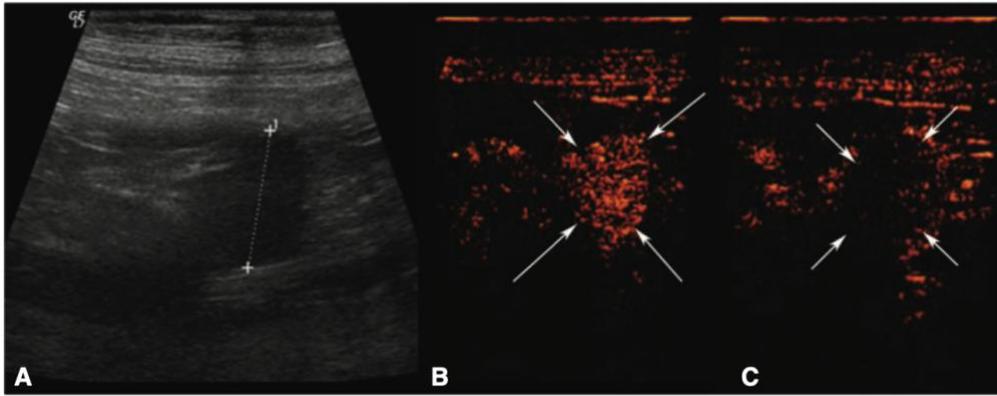
Esto podría ser debido a que la mayoría de tumores secretores de insulina tienen un tamaño muy pequeño y una ecogenicidad muy similar a la del páncreas sano, y, por tanto, en muchos casos se puede identificar una ultrasonografía abdominal como normal, mientras que en la cirugía se detectan insulinomas o metástasis. También puede ocurrir que sólo se detecten las metástasis (fig. 2b) y no el tumor pancreático. La detección de una masa pancreática confirma la sospecha de insulinoma en un caso que presente signos clínicos adecuados y anomalías clínicas patológicas asociadas (Feldman et al., 2014).



**Figura 2.** Ecografía del páncreas con un tumor de las células beta (flecha A) y un nódulo linfático hepático aumentado de tamaño (flecha B) debido a la metástasis del insulinoma al hígado en un Cocker Spaniel de 9 años (Nelson y Couto, 2014)

La precisión de la ultrasonografía dependerá de la experiencia del ecografista, la calidad del ecógrafo y de las imágenes, el tamaño de la masa pancreática y la presencia de factores extraños que afecten los resultados (p. ej. Intestinos con gas, obesidad, movimiento del perro) (Feldman et al., 2014)

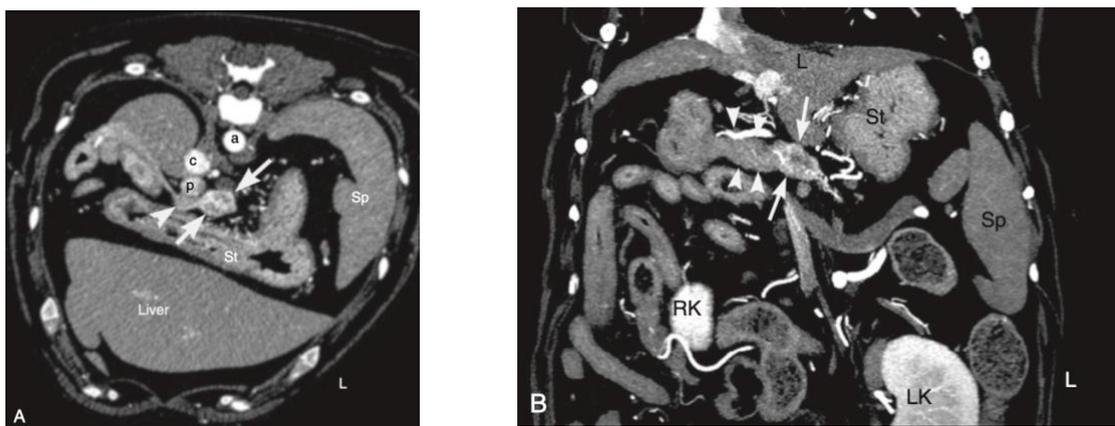
Recientemente, la ultrasonografía de contraste (CEUS) ha aumentado su uso en el diagnóstico del insulinoma. El método consiste en la inyección de microburbujas de gas en la circulación para que lleguen al suministro de sangre del órgano deseado, en el cual serán detectadas mediante ecografía. Esto permite valorar el suministro y perfusión sanguínea (Vail, Thamm y Liptak, 2019). En un estudio realizado en cinco pacientes con tumores de las células beta, la utilización de la CEUS ha permitido diferenciar entre tumores exocrinos (adenocarcinoma) y endocrinos (insulinoma). Los adenocarcinomas se observan hipoeoicos debido a una escasa vascularización y un elevado contenido fibroso lo cual dificulta el flujo sanguíneo. En cambio, el insulinoma (fig. 3) se observa muy vascularizado con un patrón muy hiperecogénico en comparación con el parénquima circundante. En perros con pancreatitis se observan zonas no vascularizadas en contraste con los tejidos vascularizados que las rodean (Vanderperren et al., 2013). Debido a la seguridad y accesibilidad de esta técnica probablemente se aumente su uso en el futuro (Vail, Thamm y Liptak, 2019).



**Figura 3.** Ultrasonografía en modo B de un insulinoma (A). US de contraste en la fase temprana (13 segundos) indicando una lesión hipervascular (flechas) (B). Tras 24 segundos, el medio de contraste desaparece (C). Este comportamiento llamado “early wash-in, early wash-out” es propio de una lesión bien vascularizada de origen neuroendocrino (Vanderperren et al., 2013)

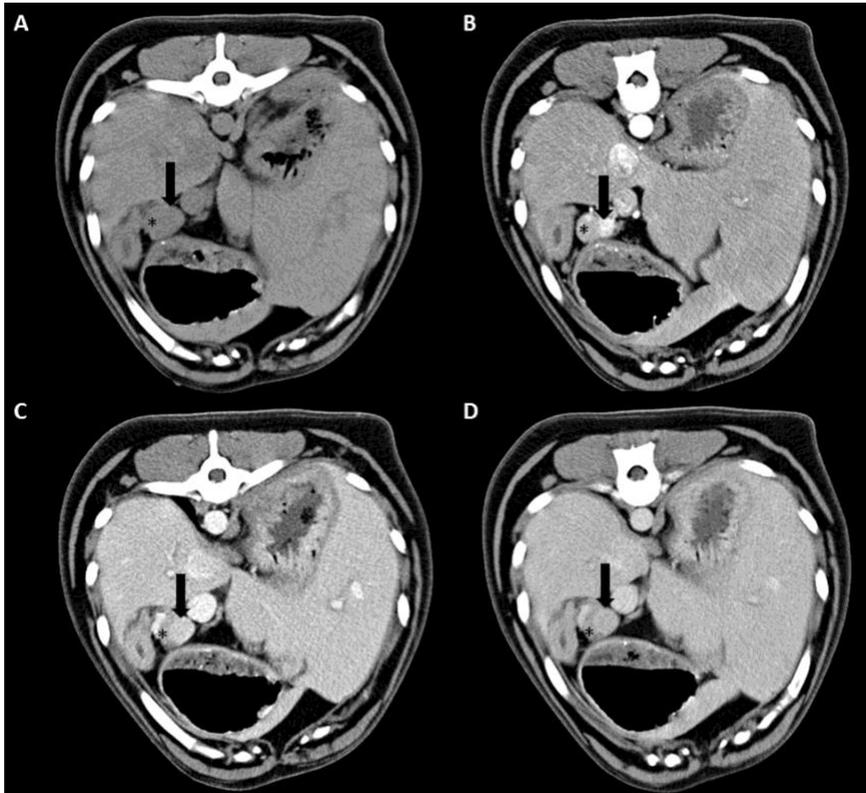
- Tomografía computerizada (TC)

Actualmente, la tomografía computerizada convencional de pre y postcontraste ha sido sustituida por la angiografía por tomografía computerizada (ATC) de fase dual para la identificación de insulinoma y metástasis en humanos. La ATC de fase dual ha sido desarrollada en perros y estudios preliminares en perros con insulinoma han tenido resultados prometedores. Durante la fase dual, las imágenes se obtienen durante la fase arterial y la venosa después de la inyección intravenosa del medio de contraste. Se asume que los insulinomas caninos son histopatológicamente hipervasculares y por lo tanto en la fase arterial se observará claramente la delineación de las lesiones tumorales (fig. 4) (Feldman et al., 2014)



**Figura 4.** CT transversa (A) y una proyección de máxima intensidad dorsal (B) de un insulinoma durante la fase arterial de una ATC de fase dual en un perro. Se puede diferenciar el tumor de células beta (flechas) y el páncreas sano (cabezas de flecha) (Dr. Eric Johnson) (Feldman et al., 2014) a, aorta; c, vena cava caudal; p, vena portal; st, estómago; sp, bazo; RK y LK, riñón derecho e izquierdo

En la figura 5 se puede observar una tomografía computerizada de contraste (TCC) de triple fase de un Retriever de pelo liso de 7 años con insulinoma. En ella se puede observar un nódulo en el páncreas el cual está ligeramente hipo-atenuado comparado con el parénquima pancreático adyacente en la fase de precontraste. Durante la fase arterial y portal el nódulo está visiblemente hiper-atenuado. En la fase retrasada está iso-atenuado. Esta tomografía ha sido recogida de un estudio realizado en 27 pacientes caninos con insulinoma, la TCC detectó 26 de ellos satisfactoriamente. Pero en solo 14 de ellos predijo correctamente la localización en el páncreas. La detección de metástasis en nódulos linfáticos tiene una sensibilidad del 67% con la TCC, y un 75% en la detección de metástasis en hígado. Este estudio concluyó que los fallos más graves de localización fueron con tomografía de fase simple o doble fase, por lo tanto, la TCC de triple fase es la más efectiva (Buishand et al., 2018).



**Figura 5.** TCC de triple fase de un Retriever con un insulinoma (flecha). Se observa un nódulo deformando el contorno del parénquima pancreático (asterisco). Fase de pre-contraste (A), fase arterial (B), fase portal (C) y fase retrasada (D) (Buishand et al., 2018)

Un estudio comparativo entre la ultrasonografía, tomografía computerizada y TC de fotón único (SPECT) para detectar el insulinoma en 14 perros tuvo los siguientes resultados:

- 10 insulinomas fueron detectados con la TC. La tomografía computerizada detectó 2 de 5 metástasis en nódulos linfáticos, aunque también identificó 28 falsos positivos. El resto de métodos no detectaron ninguna metástasis.
- 6 insulinomas se detectaron con la SPECT
- 5 insulinomas fueron detectados con la US

La ultrasonografía puede utilizarse como diagnóstico inicial en pacientes hipoglucémicos. Y aunque la TC es muy efectiva, la inspección intraquirúrgica y la palpación del páncreas siguen siendo mejores técnicas diagnósticas (Robben, 2005).

- Escintigrafía o gammagrafía

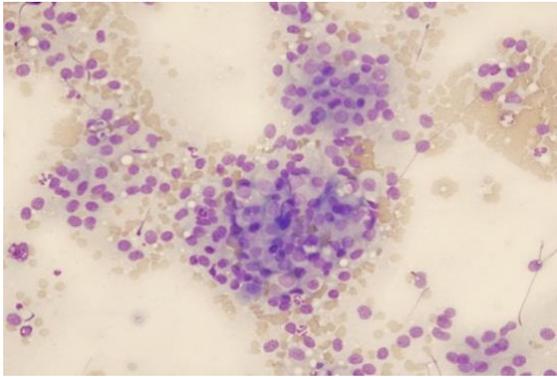
La escintigrafía de receptores de la somatostatina (SRS) es aplicada en pacientes caninos con insulinoma mediante la utilización del medio Indio In-111 pentetreotido (OctreoScan) (Vail, Thamm y Liptak, 2019). En un estudio realizado en 5 perros se realizó una gammagrafía 1, 4, 12 y 24 horas después de la administración intravenosa de 74-222 MBq de OctreoScan a cada paciente. Cuatro de los cinco escintigramas mostraron actividad de los foci anormal, atribuido a la presencia de un tumor de las células betas. Sin embargo, la localización anatómica del tumor solo fue detectada correctamente en uno de los casos (Garden et al., 2005). Este método diagnóstico se encuentra limitado debido a su baja disponibilidad en hospitales veterinarios, su incapacidad para localizar lesiones y su elevado coste (Goutal, Brugmann y Ryan, 2012).

#### **5.4.5. CITOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA**

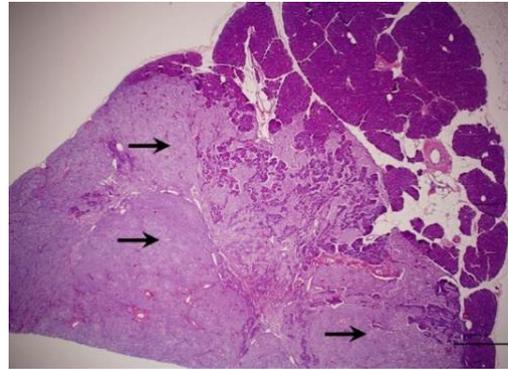
La citología por punción con aguja fina (PAF) eco-guiada puede ser utilizada para apoyar el diagnóstico. Los movimientos de la aguja deben ser de atrás a adelante o movimientos rotatorios de perforación con una succión continua. En la citología de los aspirados del insulinoma se observan agrupaciones de células típicas de tejido neuroendocrino, que aparecen como núcleos libres embebidos en el citoplasma sin bordes celulares visibles (fig. 6), también se observa anisocitosis y anisocariosis.

En el corte histológico del páncreas de la figura 7 se pueden observar nódulos neoplásicos multifocales que ocupan aproximadamente el 60-70% del páncreas normal (Goutal, Brugmann y Ryan, 2012). En la histología de la figura 8 se describe un insulinoma con lobulación neuroendocrina. Las células neoplásicas se asemejan a la estructura de los islotes normales ya que están empaquetadas y subdivididas en pequeños grupos por septos de tejido conectivo

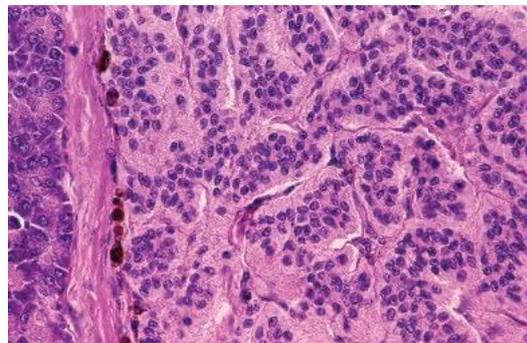
con capilares. Además, la neoplasia está bien delimitado del páncreas exocrino por una cápsula fibrosa (Meuten, 2016). Los insulinomas pueden diferenciarse de las células pancreáticas exocrinas por los gránulos rosas de zimógeno en el citoplasma de estas últimas (Goutal, Brugmann y Ryan, 2012).



**Figura 6.** Microfotografía de un frotis de insulinoma. Wright-Giemsa, X50 (Goutal, Brugmann y Ryan, 2012)



**Figura 7.** Nódulos de células neoplásicas (flechas) en el páncreas. Hematoxilina y eosina, X2 (Goutal, Brugmann y Ryan, 2012)



**Figura 8.** Corte histológico de un carcinoma de las células beta. Hematoxilina y eosina (Meuten, 2016)

#### 5.4.6. ESTADIAJE CLÍNICO

El insulinoma se clasifica según su estadiaje clínico en: (Grant y Burgess, 2016)

- Estadio I: insulinoma confinado en el páncreas.
- Estadio II: insulinoma con metástasis en los nódulos linfáticos regionales.
- Estadio III: insulinoma con metástasis distantes

## **5.5. TRATAMIENTO**

### **5.5.1. TRATAMIENTO A CORTO PLAZO**

El comienzo de una crisis hipoglucémica aguda puede ocurrir en casa tras el ejercicio o consumo de comida fácilmente digestible. Si se da este caso y el dueño contacta al veterinario telefónicamente hay que explicarle que debe frotar una solución de azúcar en la mucosa bucal del perro y tras 1-2 minutos el perro suele responder. Nunca se debe introducir los dedos dentro o echar la solución directamente en la boca. Una vez que ha mejorado, hay que darle una pequeña comida y llevarlo al veterinario (Feldman et al., 2014). En un estudio se administró glucagón subcutáneo a un grupo de perros sanos con el fin de tratar crisis hipoglucémicas, y tuvo muy buenos resultados hiperglucémicos, además, el único efecto adverso fue somnolencia. Concluyendo que el kit de glucagón de emergencia humano podría ser de utilidad para tratar hipoglucemias a perros en casa, aunque hay queda mucho por estudiar en pacientes con insulinoma (Zeugswetter et al., 2012)

En el hospital, para el tratamiento de una crisis hipoglucémica aguda, se debe administrar lentamente un bolo de dextrosa 50% (0,5 g/kg IV, diluido en una proporción 1:3 en cloruro de sodio 0,9%). A continuación, se administra una infusión IV continua de dextrosa 2,5% a 5%. La cantidad de glucosa administrada debe ser la mínima necesaria ya que la glucosa estimula la secreción de insulina (Ettinger, Feldmand y Côté, 2017), esto también puede ocurrir si la administración es rápida. Esta estimulación puede producir un exceso de secreción de insulina y, por tanto, una hipoglucemia de rebote. El objetivo de la terapia es controlar los signos neurológicos (principalmente convulsiones), no el de corregir la hipoglucemia. Una vez que estos signos se han controlado, se interrumpe la administración de dextrosa, se puede volver a alimentar de manera frecuente y el tratamiento a largo plazo con corticoides puede iniciarse (Feldman et al., 2014). En la mayoría de pacientes, la neuroglucopenia se resolverá con la administración de dextrosa (Ettinger, Feldmand y Côté, 2017).

En el caso de que el animal no responda a la dextrosa administrada sola, se puede administrar dexametasona (0,1 mg/kg IV cada 12h) y/o un análogo de somatostatina (10 a 50 mcg SC cada 8-12h) (Ettinger, Feldmand y Côté, 2017). En los casos más severos, se puede recurrir a la sedación con diazepam o pentobarbital durante varias horas con el fin de solucionar la actividad convulsionante. La hipoxia cerebral puede producir un edema cerebral y, si se sospecha de ello, se puede tratar con manitol (1 g/kg IV en solución 20% a 2 mL/kg/h) y furosemida (1 a 2 mg/kg IV cada 4h) (Ettinger, Feldmand y Côté, 2017).

La infusión de glucagón ha tenido efectos prometedores en un Cocker Spaniel de 6 años, el cual presentaba crisis hipoglucémicas-hiperinsulinémicas sugestivas de un tumor secretor de insulina. Los bolos de dextrosa y otros fármacos no fueron efectivos frente a los signos neurológicos, mientras que una infusión de glucosa a velocidad constante por sí sola los resolvió, además de mantener la euglicemia de forma rápida, segura y efectiva (Fischer, Smith y Harkin, 2000). Una infusión continua IV de glucagón (5 a 13 ng/kg/min con o sin dextrosa 10%) resolvió los signos en 20 minutos y la bajada de glucosa en 1 hora. El glucagón incrementa la glucosa sanguínea promoviendo la glicogenólisis y la gluconeogénesis. Aunque también aumenta la secreción de insulina y, por tanto, los animales tratados necesitan una monitorización de un empeoramiento o rebote de hipoglucemia (Ettinger, Feldman y Côté, 2017). Esta terapia también fue efectiva en un grupo de 7 pacientes caninos con insulinoma, este estudio demostró la eficiencia en el incremento de la glucosa sanguínea en perros hipoglucémicos, además de ser un método seguro que podría aplicarse a la práctica (Datte et al., 2016).

### **5.5.2. TRATAMIENTO A LARGO PLAZO**

El tratamiento a largo plazo para los tumores de las células beta incluye una exploración quirúrgica, tratamiento médico para la hipoglucemia crónica y ambos tratamientos combinados. La cirugía ofrece una oportunidad de curar a los pacientes con una masa solitaria resecable. En el caso de perros con tumores que no son resecables o con lesiones metastásicas obvias, la extirpación de tanto tejido anormal como sea posible frecuentemente resulta en la remisión, o al menos alivio, de los signos y una mejor respuesta a la terapia médica. Generalmente, la cirugía no está recomendada en perros de edad avanzada ( $\geq 12$  años) y perros con enfermedades importantes concurrentes (Nelson y Couto, 2014).

#### **5.5.2.1. Tratamiento quirúrgico**

La cirugía es el tratamiento recomendado para el insulinoma en perros (Vail, Thamm y Liptak, 2019) y consiste en la resección del tumor y de sus metástasis (Ettinger, Feldman y Côté, 2017)

#### Manejo preoperatorio

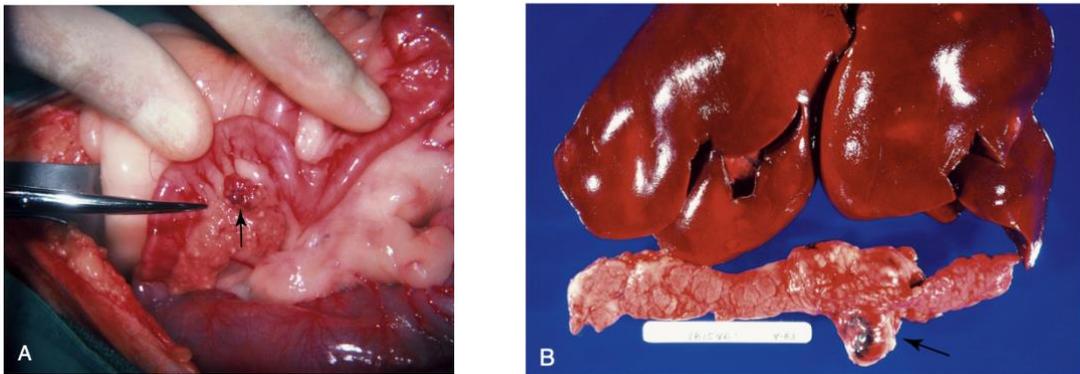
Se debe administrar fluidoterapia con glucosa 5% unas 12-24 horas antes de la cirugía y el animal no debe comer de 6 a 8 horas antes de la cirugía. Si la concentración de glucosa es menor a 75 a 100 mg/dL hay que administrar glucosa adicional (Fossum, 2018).

### Anestesia

Para la inducción se puede utilizar tiopental, propofol o alfaxalona ya que reducen el metabolismo cerebral de glucosa. Se debe evitar el uso de etomidate ya que puede causar supresión adrenal. Tras la intubación, la anestesia se puede mantener con isoflurano o sevoflurano ya que reducen el metabolismo cerebral más que el halotano. Durante la cirugía se debe monitorizar la glucosa sanguínea regularmente con el fin de prevenir la hipoglucemia (Fossum, 2018)

### Técnica quirúrgica

Primeramente, se realiza una exploración a fondo de la cavidad abdominal. A continuación, se palpa con cuidado y suavemente la totalidad del páncreas en busca de nódulos tumorales. La mayoría de perros tienen nódulos solitarios (fig. 9 y 10). Los tumores se encuentran con la misma frecuencia en el lóbulo izquierdo y derecho del páncreas y en el cuerpo. En el 50% de los casos se detectan metástasis a la hora de la cirugía.

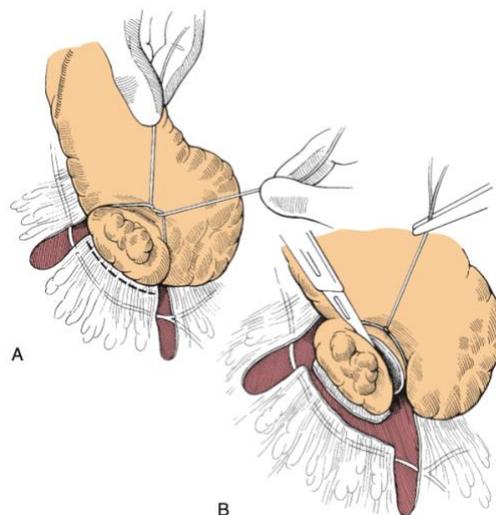


**Figura 9.** Tumor secretor de insulina de las células beta de los islotes (flechas) (Feldman et al., 2014)



**Figura 10.** Adenocarcinoma funcional de los islotes del páncreas en un perro (Fossum, 2018)

Se lleva a cabo una pancreatectomía parcial, extirpando los nódulos con un margen tan ancho de tejido normal como sea posible. Las lesiones extirpadas deben mandarse para examinación histopatológica. También, si es posible, se deben extirpar los nódulos metastásicos. La pancreatectomía parcial consiste en la eliminación de lesiones focales cercanas a la extremidad del páncreas mediante la técnica sutura fractura. Primeramente, se incide el mesoduodeno u omento en cada lado del páncreas (fig. 11A). A continuación, se pasa el material de sutura absorbible (3-0 a 4-0) de un lado del páncreas al otro, a través de las incisiones, con el fin de que la sutura esté proximal a la lesión a extirpar. Se aprieta la sutura, permitiendo que aplaste el parénquima, ligando así vasos y conductos (fig. 11B). Finalmente, la lesión focal se extirpa distalmente a la ligadura y se cierra cualquier agujero que se haya producido en el mesoduodeno con sutura absorbible (Fossum, 2018). Un estudio destaca la importancia de la cirugía a pesar de la presencia de metástasis, ya que describen un caso con insulinooma, metástasis hepática y complicaciones postquirúrgicas el cual tuvo un periodo libre de enfermedad (23 meses) más largo de lo usual tras realizar la pancreatectomía (Rychel et al., 2013).



**Figura 11.** Técnica de sutura fractura para eliminar lesiones focales en el páncreas (Fossum, 2018)

Si no se puede identificar el tumor, se puede administrar azul de metileno intravenoso. Este producto puede teñir las células beta neoplásicas, ayudando a diferenciarlas del tejido normal. El azul de metileno puede provocar efectos secundarios como anemia hemolítica debida a la formación de cuerpos de Heinz. La administración consiste en la dilución de 3 mg/kg de azul de metileno 1% en 250 mL de solución salina estéril 0,9% y administrado intravenoso durante 30-40 minutos (Fossum, 2018).

Otra técnica quirúrgica es mediante la utilización de un dispositivo bipolar de sellado de vasos (BVSD), un estudio demostró que el tiempo quirúrgico y de hospitalización fue menor que con la técnica tradicional de sutura-fractura (SF). Además, tres perros operados con SF sufrieron pancreatitis postquirúrgica mientras que ninguno de los operados con BVSD la sufrió (Wouters et al., 2011.) El bisturí bipolar también puede ser utilizado junto con la laparoscopia, lo cual permite observar y confirmar el insulinoma a la vez que extirparlo de una manera menos invasiva y sin complicaciones (Mcclaran et al., 2017).

En un estudio se realizó una pancreatectomía parcial con un bisturí ultrasónico en dos Spaniel con insulinoma. Esta técnica ofrece un menor sangrado y un mínimo riesgo de daño termal comparado con un bisturí eléctrico. Además, reduce el daño en el páncreas gracias a su efecto coagulante al cortar y no se necesita clampar o suturar el parénquima reduciendo así el daño isquémico y la laceración. Finalmente, reduce la probabilidad de formación de fístulas pancreáticas (Park, Lee y Jeong, 2017)

#### Cuidados postquirúrgicos

Se debe medir la concentración de glucosa sanguínea con frecuencia (cada 1-2h) durante las primeras 24 horas postquirúrgicas. Se continúa la infusión de fluidos con glucosa. El día después de la cirugía se deben administrar pequeñas cantidades de agua, y si no hay vómitos, se puede comenzar a dar con frecuencia pequeñas comidas. Cuando la glucosa se estabiliza a 75-100 mg/dL, la infusión de glucosa se puede finalizar. Los signos neurológicos pueden persistir a pesar de la normogluemia (Fossum, 2018). En aproximadamente un 10% de los pacientes, tras la cirugía, se desarrolla diabetes mellitus y requieren tratamiento con insulina durante un tiempo variable que puede durar años hasta que las células beta normales atrofiadas recuperan su capacidad secretora (Feldman et al., 2014).

#### Complicaciones

Alguna de las complicaciones debidas a la cirugía son: hipoglucemia persistente, pancreatitis, diabetes mellitus (DM), epilepsia y polineuropatía difusa. Las causas más comunes de la hipoglucemia son metástasis no detectadas o irresecables y tumores múltiples o resecados de forma incompleta.

Los pacientes que sufran pancreatitis deben ser alimentados tan pronto como toleren la alimentación enteral (bien sea oral o por esofagostomía). La alimentación se inicia con pequeñas cantidades bajas en grasa (menos de 2-3 g grasa/100 kcal) y dieta blanda (p. ej.

arroz, pollo blanco desgrasado). A los pacientes que no acepten nutrición enteral se les dará nutrición parenteral. La hidratación y electrolitos (concretamente potasio) se deben mantener con fluidoterapia intravenosa ya que la perfusión pancreática es esencial en su curación (Fossum, 2018).

#### **5.5.2.2. Tratamiento médico**

Se debe recurrir a este tratamiento cuando no se puede realizar una celiotomía exploratoria o cuando metástasis o neoplasias que no pueden ser operadas producen la reaparición de signos clínicos. Los objetivos de esta terapia son reducir la frecuencia y severidad de los signos y evitar crisis hipoglucémicas agudas. La reducción quirúrgica tumoral puede mejorar la efectividad del tratamiento médico.

El tratamiento estándar consiste principalmente en terapia nutricional, limitar el ejercicio a paseos (evitar ejercicios agotadores) y terapia con glucocorticoides. Los tratamientos adicionales incluyen terapia con diazóxido, con somatostatina y con estreptozocina (Feldman et al., 2014).

#### Comidas frecuentes

La alimentación frecuente del paciente proporciona un sustrato que puede ser utilizado por el exceso de insulina secretado y así reducir las crisis hipoglucémicas. Se recomiendan dietas altas en grasa, carbohidratos complejos y alimentos ricos en fibra ya que retrasan el vaciamiento gástrico, ralentizan la absorción intestinal de glucosa y reducen la posibilidad de un rápido incremento de glucosa en la sangre portal para evitar así aun más secreción de insulina. La mejor opción es una combinación de comida enlatada y seca, administrada en tres a seis comidas al día. Finalmente, decir que hay que controlar la ingesta calórica diaria debido a que la hiperinsulinemia estimula la obesidad (Nelson y Couto, 2014).

#### Glucocorticoides

En el caso de que la terapia nutricional no sea efectiva frente a los signos clínicos, se puede recurrir a este tratamiento. Los glucocorticoides antagonizan los efectos de la insulina, estimulan la glucogenolisis hepática e indirectamente la gluconeogénesis hepática. La prednisona es la más utilizada con una dosis inicial de 0.25 mg/kg oralmente cada 12 horas y aumentando la dosis progresivamente en el tiempo debido al crecimiento tumoral.

La poliuria es uno de los efectos adversos que pueden incomodar a los dueños, lo cual ocurre cuando la dosis es sobre 1 mg/kg dos veces al día y es entonces cuando se debe reducir la dosis en un 25% a 50% y considerar una terapia adicional (Feldman et al., 2014).

### Diazóxido

El diazóxido (nombre comercial Proglycem) es una benzotiadizina diurética que inhibe la secreción de insulina, estimula la gluconeogénesis y la glucogenolisis hepática, e inhibe el uso de glucosa por parte de los tejidos. El efecto neto es el desarrollo de una hiperglucemia pero no inhibe la síntesis de insulina ni tiene efectos citotóxicos (antineoplásicos) (Feldman et al., 2014). Su funcionamiento está basado en la inhibición de la liberación intracelular de calcio ionizado, previniendo así la exocitosis de insulina por las células beta, además, estimula la liberación de epinefrina (Grant y Burgess, 2016). Se puede comenzar a administrar junto con los glucocorticoides a dosis bajas en las fases iniciales o más tarde cuando ya no son efectivos controlando los signos y la poliuria y polidipsia es inaceptable por el cliente. La dosis inicial de diazóxido es de 5 mg/kg cada 12 horas oralmente. Con el fin de controlar los signos se puede aumentar la dosis, pero nunca exceder los 60 mg/kg al día. Para potenciar el efecto hiperglucémico se puede administrar junto con diuréticos como la hidroclorotiazida (1 a 2 mg/kg oral cada 12h) en el caso de que el diazoxido por sí solo no sea efectivo.

Los efectos secundarios más comunes son anorexia y vómitos. Para controlar estos efectos se puede administrar diazoxido con la comida o disminuir su dosis, al menos temporalmente. Otras complicaciones que pueden producirse son diarrea, taquicardia, supresión de la médula ósea, anemia aplásica, trombocitopenia, pancreatitis, diabetes mellitus, cataratas y retención de sodio y fluidos. Debido a que este fármaco es metabolizado en el hígado, las reacciones adversas se desarrollan antes o con una menor dosis en pacientes con disfunciones hepáticas (Feldman et al., 2014).

### Somatostatina

El octreotido (nombre comercial Sandostatin) es un análogo de la somatostatina que inhibe la síntesis y secreción de insulina por las células beta normales y neoplásicas. Su administración intravenosa en pacientes con insulinoma puede disminuir rápidamente la concentración de insulina sérica e incrementar los niveles de glucosa. Estas acciones inhibitorias se pueden mantener durante varias horas con la administración subcutánea (Feldman et al., 2014). Las concentraciones plasmáticas de glucagón, GH, ACTH y cortisol no se ven afectadas (Robben et al., 2006). La sensibilidad del tumor a los efectos supresores depende de la presencia de

receptores en las células tumorales que se unan a la somatostatina. Autoradiografías realizadas en perros con insulinomas demostraron la presencia de un solo receptor, el receptor sst2 el cual tiene sitios muy afines para unirse al octreotido (Robben et al., 1997). La dosis es de 10 a 40 µg subcutáneo dos o tres veces al día, y puede usarse en hipoglucemias crónicas y agudas ya que es muy bien tolerada por el paciente.

No se han descrito reacciones adversas a estas dosis. Los inconvenientes son que es extremadamente caro, debe administrarse por inyección, tiene un efecto supresivo de la insulina relativamente corto (< 6 horas) en algunos perros, la respuesta clínica al tratamiento es impredecible y algunos perros que inicialmente responden al tratamiento pueden volverse refractarios (Feldman et al., 2014).

### Estreptozocina

Este fármaco es una nitrosourea que existe de forma natural, similar estructuralmente a la glucosa y absorbido por la proteína transportadora transmembrana GLUT-2 pero no por otros transportadores de glucosa. Debido a que las células beta pancreáticas tienen altas concentraciones de transportadores GLUT-2, la estreptozocina destruye selectivamente las células beta mediante la depresión de los nucleótidos de piridina dinucleotido adenina nicotinamida (NAD) y en su forma reducida (NADH) (Feldman et al., 2014).

En 1977, un tratamiento con estreptozocina en un perro tuvo graves efectos adversos como nefropatía y hepatopatía y finalmente fueron eutanasiados en el día 97 de tratamiento (Meyer, 1977). En 2002, Moore describió un protocolo de diuresis fluida que permitió utilizar la estreptozocina con mínimos efectos adversos ya que reduce el tiempo de contacto entre el fármaco y el epitelio tubular renal. El protocolo consiste en una diuresis salina con cloruro de sodio 0.9% a un ritmo de 18.3 mL/kg/hr administrado a través de un catéter durante 7 horas. La estreptozocina (Zanosar) se administró durante un periodo de 2 horas empezando a las 3 horas de iniciar la diuresis. La estreptozocina (500 mg/m<sup>2</sup>) fue diluida en un volumen de solución salina 0.9% para mantener la misma velocidad de administración de fluidos durante 2 horas. La diuresis se continuó a la misma velocidad durante 2 horas más tras completar la administración de estreptozocina. Como antiemético se administró Butorfanol (0.4 mg/kg IV) tras la administración de estreptozocina. El tratamiento se repitió en intervalos de 3 semanas hasta que se evidenció progresión tumoral, reaparición de hipoglucemia o toxicidad inducida por el medicamento. Moore realizó 58 tratamientos administrados a 17 perros tras la cirugía, los efectos adversos descritos en algunos de los pacientes fueron: azotemia, incremento en la

actividad de la alanina aminotransferasa sérica, vómitos y diabetes mellitus. Cabe decir que dos perros tuvieron una reducción importante del tamaño del tumor y otros dos tuvieron una rápida resolución de la neuropatía periferal paraneoplásica. La media de tiempo de supervivencia de 14 perros en estadio II y III tratados con estreptozocina fue de 163 días mientras que la del grupo control en una fase similar de la enfermedad fue de 90 (Moore et al., 2002).

Dado que en el estudio anterior no se observó mielosupresión, Northrup investigó un aumento de la intensidad de la dosis reduciendo el intervalo entre dosis con estreptozocina de 3 a un intervalo de 2 semanas. Trató a 19 perros con insulinoma con el mismo protocolo que el de Moore (diuresis salina y antieméticos) administrado cada dos semanas. El tratamiento se inició tras la cirugía de insulinoma o en el momento de la reaparición. El protocolo consistía en administrar cinco tratamientos a cada perro, aunque 13 de ellos recibieron menos debido a los efectos adversos. Estos efectos ocurrieron en todos los perros e incluían náuseas, anorexia, emesis aguda o regurgitación, diarrea, aumento de la actividad enzimática del hígado, lesiones tubulares renales y colapso hipoglucémico o convulsiones durante el tratamiento. El efecto más común fue toxicidad gastrointestinal moderada. No se detectó mielosupresión. Ocho perros desarrollaron diabetes mellitus y seis de ellos murieron o fueron eutanasiados. La media de tiempo de supervivencia en los 19 perros fue de 308 días (rango de 20 a 1404 días). El tiempo de supervivencia libre de progresión medio, definido como el número de días desde el primer tratamiento hasta la reaparición de hipoglucemia, detección de reapariciones locales o metástasis, o muerte por cualquier causa, fue de 196 días (rango de 20 a 840 días). En este estudio no hubo grupo control y por tanto no se pudo establecer la tasa de respuesta (Northrup et al., 2013).

En un tratamiento realizado en un Springer Spaniel con glucocorticoides y con estreptozocina (500 mg/m<sup>2</sup> y con diuresis) contra un insulinoma metastásico, se resolvió la hipoglucemia pero el paciente desarrolló diabetes mellitus. Fue eutanasiado 118 días después del tratamiento con estreptozocina debido al dolor cervical causado por la metástasis (Bell et al., 2005)

En base a la experiencia, la efectividad de este tratamiento mejorando la hipoglucemia, controlando los signos clínicos, y aumentando el tiempo de supervivencia ha sido impredecible y los efectos adversos son comunes y pueden ser mortales. Por tanto, se debe debatir con el dueño y tener en cuenta las complicaciones del tratamiento antes de iniciarlo (Feldman et al., 2014).

### Toceranib fosfato

Recientemente se estudia la eficacia de los inhibidores de la tirosina quinasa como el Toceranib fosfato (Palladia) en el tratamiento de perros con insulinoma. Este fármaco es bien tolerado a una dosis de 2.5 mg/kg oralmente cada 48 horas. Los principales efectos adversos son gastrintestinales (diarrea, disminución del apetito y nauseas), mielosupresión y proteinuria (Grant y Burgess, 2016).

Este tratamiento se realizó a un paciente en un insulinoma en estadio III junto con un tratamiento con prednisona tras realizar una pancreatectomía parcial. También se le administró benazepril (0.4 mg/kg cada 24 horas) tras 2 semanas de tratamiento debido a un incremento en el ratio proteína/creatinina en orina. Con este tratamiento, el paciente pudo sobrevivir durante 24 meses, controlar los signos clínicos y la glucemia a largo plazo, a pesar de haber un aumento del volumen tumoral, reducir la dosis de prednisona y las comidas frecuentes (Flesner et al., 2019).

### **5.6. PRONÓSTICO**

El pronóstico en pacientes con insulinoma es bueno a corto plazo, pero de reservado a pobre a largo plazo. Los perros que son tratados quirúrgicamente y después se someten a tratamiento médico es más probable que se conviertan en euglicémicos, mantener la normoglucemia durante periodos más largos y tener un tiempo de supervivencia mayor que los que solo reciben terapia médica.

El tiempo de supervivencia medio tras una pancreatectomía parcial varía entre 12 y 14 meses. Los perros que se encuentran en estadio I tienen un intervalo libre de la enfermedad mayor que los de estadio II y III. El 50% de los casos en estadio I están libres de hipoglucemia 14 meses después de la cirugía, mientras que menos del 20% de los casos en estadio II y III están libres de la hipoglucemia en ese tiempo. Los perros en estadio III tienen un tiempo de supervivencia significativamente menor que los de I y II (aproximadamente el 50% de los perros con metástasis fallecen a los 6 meses) (Vail, Thamm y Liptak, 2019).

En un estudio se describió una mejoría en el tiempo de supervivencia con una media de intervalo libre de enfermedad y de supervivencia de 496 y 785 días, respectivamente, en 19 perros que se habían sometido a una pancreatectomía parcial. Otro grupo de nueve perros que también fueron atendidos quirúrgicamente y con prednisolona postquirúrgica tuvieron una media de supervivencia de 1316 días. Mientras que ocho perros que solo recibieron

terapia medica, 196 días. Además, el tiempo de vida media fue 785, 547 y 217 días en pacientes de estadio I, II y III, respectivamente (Polton et al., 2007).

Recientemente, se analizaron los tiempos de supervivencia en un grupo de 49 pacientes tratados quirúrgicamente. 39 (80%) de ellos tuvieron una resolución inmediata de la hipoglucemia mientras que los 10 restantes se mantuvieron hipoglucémicos persistentemente tras la cirugía (la mayoría de ellos en estadio III). El tiempo de supervivencia medio de todos ellos fue de 561 días, para los que tuvieron una resolución de la hipoglucemia fue de 746. El tiempo medio que se mantuvieron euglicémicos fue de 424 días y el 44% tuvo una recaída hipoglucémica a los 2 años. También destaca la importancia del estadiaje ya que 8 de los 10 pacientes que se mantuvieron hipoglucémicos estaban en estadio III (Cleland, Morton y Delisser, 2020)

Otro estudio, también reciente, destaca la importancia del estadiaje en un grupo de 48 perros en los que se realizó una pancreatectomía parcial y cuyo tiempo de supervivencia medio fue de 372 días. Los pacientes en estadio I tuvieron una mayor media (652 días), mientras que los de estadio II y III fue menor (320 días). Los perros con hipoglucemias postquirúrgicas también se asociaron con una mayor probabilidad de recaída y un menor tiempo de supervivencia. Además, se identificó hiperglucemias persistentes en 16 pacientes (33%), de los cuales, 9 desarrollaron diabetes mellitus persistente (Del Busto et al., 2020)

Los biomarcadores Ki67 también han sido demostrados como buenos indicadores del pronóstico en casos con tumores de las células beta, teniendo un mayor periodo de supervivencia y libre de enfermedad en aquellos casos con un índice Ki67 negativo (Buishand, Kik y Kirpensteijn, 2010). Otro estudio evidenció un aumento en la expresión de GH y IGF-1 mRNA en metástasis de insulinomas en comparación con el tumor primario. También se observó un aumento de la expresión de la proteína IGF-1 mediante inmunohistoquímica (Buishand et al., 2012).

## **5.7. CASO CLÍNICO**

Reseña clínica. Perro macho de raza Shih-tzu de 5 años de edad, 7.6 Kg de peso (C.C: 3/5)

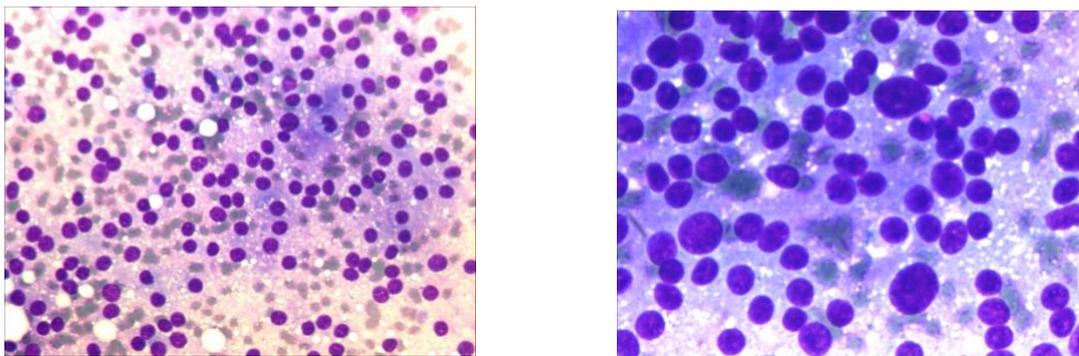
El motivo de consulta fueron episodios de debilidad, descoordinación con pérdida de equilibrio incluso con caída del animal y en ocasiones con algo de pedaleo de las extremidades durante momentos de juego/actividad del animal. Estos episodios duraban menos de un minuto y los propietarios lo habían observado unas 2-3 veces en el último mes.

La exploración general y neurológica fue normal. Se realizaron analíticas sanguíneas y una ecocardiografía y no se encontraron alteraciones.

El caso se orientó como posibles convulsiones parciales y se mantuvo en observación.

Los episodios se repitieron varias veces más en el mes siguiente asociadas al paseo y entonces se instauró un tratamiento con fenobarbital. Al mes de iniciar el tratamiento el animal sufrió un episodio de mayor intensidad.

Diagnóstico. Se realizaron de nuevo analíticas y se encontró hipoglucemia (glucosa: 65 mg/dl). Se realizó una ecografía de abdomen y se encontró un nódulo hipoeicoico y algo heterogéneo en la zona caudal del lóbulo pancreático izquierdo. No se encontró ninguna otra alteración ecográfica en el abdomen. Se procedió a la punción ecoguiada de la masa y el resultado del estudio citológico fue de neoplasia epitelial con diferenciación neuroendocrina compatible con insulinooma (fig. 12).



**Figura 12.** Citología del nódulo del lóbulo pancreático izquierdo compatible con insulinooma (Dra. M. Carmen Aceña Fabián)

Se realizó una radiografía de tórax en la que no se encontraron alteraciones en el parénquima pulmonar ni en mediastino.

Tratamiento. Se instauró un tratamiento con prednisona (0.5 mg/kg/día) y se propuso la resección quirúrgica del nódulo. Ésta se llevó a cabo sin complicaciones y el resultado del estudio histopatológico confirmó el diagnóstico de insulinooma.

Se fue controlando la glucemia que se mantuvo en valores normales tras la cirugía. Clínicamente el animal se mantenía bien sin ningún tratamiento y se plantearon controles periódicos analíticos y ecográficos.

6 meses. En un control a los 6 meses de la cirugía se encontró en ecografía un aumento de tamaño del lóbulo derecho del páncreas con disminución de la ecogenicidad aunque

clínicamente no había habido cambios, el animal se mantenía sin signos clínicos y la glucemia estaba en rango de normalidad.

9 meses. A los 9 meses de la cirugía la imagen ecográfica había empeorado, se encontró ligero aumento de tamaño y mayor heterogeneidad. Ante la sospecha de recidiva se propuso tratamiento con toceranib fosfato (2.5mg/kg/en pauta de administración de lunes, miércoles y viernes).

15 meses. A los seis meses de iniciar el tratamiento, la imagen ecográfica se mantenía estable pero el animal había perdido peso, presentaba también caída de pelo y las heces eran de consistencia pastosa. Estos signos se consideran efectos adversos del tratamiento con toceranib y se decidió disminuir la dosis a dos días en semana.

18 meses. Tres meses después (nueve meses de tratamiento) el animal se encontraba estable, la caída de pelo se había controlado, las heces tenían consistencia normal y en el control ecográfico se encontraron los mismos hallazgos que en ecografías previas (enfermedad estable).

20 meses. A los dos meses el animal se presentó con vómitos y diarrea y se retiró el tratamiento con toceranib instaurándose un tratamiento sintomático y dieta.

El animal se recuperó, pero tras este incidente los propietarios reusaron continuar con el tratamiento con toceranib. En un control ecográfico a los cuatro meses de retirar el tratamiento se hallaron tres nódulos hiperecoicos de aproximadamente un centímetro en el hígado. Como el animal seguía encontrándose clínicamente estable los propietarios no accedieron a realizar una punción ecoguiada de dichos nódulos para confirmar si se trataba de metástasis. Un mes después el animal empezó con sintomatología de debilidad y vómitos. En la analítica se detectó incremento de las enzimas hepáticas e hipoglucemia. Ante el mal estado del animal se optó por la eutanasia humanitaria.

El tiempo total de supervivencia fue de 750 días. La necropsia confirmó las metástasis en hígado del insulinoma.

### Discusión

En primer lugar, analizar que la raza de este caso (Shih-tzu) es clasificada como raza pequeña, por lo tanto, como se menciona en el trabajo, a pesar de que en los estudios prevalezcan las razas grandes-medianas, nunca debemos descartar el insulinoma en otras razas.

Respecto a los signos clínicos, son los habituales del insulinoma, además de acentuarse durante el ejercicio debido a la intensificación de la hipoglucemia, la cual se detectó en la analítica a los tres meses de presentarse los signos.

Mediante ecografía, se detectó un nódulo en el páncreas del cual se realizó una citología que confirmó la presencia de una neoplasia con diferenciación neuroendocrina. Estos resultados diagnósticos se consideraron suficientes para determinar la existencia de un insulinoma. Cabe destacar que se podría haber realizado otras pruebas como la determinación de insulina basal y glucosa y/o una tomografía computerizada con el fin de confirmar el diagnóstico. Inicialmente, las radiografías torácicas no detectaron ninguna alteración y, por tanto, se podría clasificar como estadio I.

En relación con el tratamiento, se confirma la eficacia de la cirugía y el tratamiento con toceranib, a pesar de sus efectos secundarios, ya que, una vez retirado el tratamiento, se desarrollaron metástasis hepáticas.

El tiempo de supervivencia de 750 días es bastante positivo probablemente debido a la ausencia inicial de metástasis (estadio clínico I) y al tratamiento quirúrgico junto con el médico e incluso algo superior a lo descrito en la bibliografía.

## **6. CONCLUSIONES**

- El principal signo clínico del insulinoma en el perro son las convulsiones, además de otros signos neurológicos, debidos a la falta de glucosa necesaria por el cerebro y a la liberación de catecolaminas en sangre.
- La determinación de la concentración de insulina basal y glucosa es un método diagnóstico esencial en esta neoplasia ya que detecta la hiperinsulinemia en condiciones de hipoglucemia. En casos normoglucémicos persistentes se puede medir la concentración de fructosaminas séricas.
- Durante la fase arterial de la tomografía computerizada de triple fase podemos detectar con precisión insulinomas y en ocasiones puede ser de utilidad detectando metástasis. Si este método no está disponible se puede recurrir a la ecografía.
- Se puede realizar una citología mediante punción con aguja fina de las masas tumorales pancreáticas también para confirmar el diagnóstico.
- El tratamiento principal en crisis hipoglucémicas agudas es la administración de dextrosa, y si no es eficaz junto con dexametasona y/o un análogo de somatostatina, con el fin de controlar los signos clínicos.

- El tratamiento a largo plazo mediante cirugía está basado en la pancreatectomía parcial del nódulo neoplásico con la técnica de sutura fractura. En el tratamiento médico se utilizan fármacos como la prednisona, y cuando ya no es eficaz se puede recurrir a otros como el diazóxido, somatostatina, estreptozocina y más recientemente a inhibidores de la tirosin kinasa (toceranib fosfato).
- El pronóstico es mejor en pacientes que son tratados quirúrgicamente y medicamente. Además, los casos en estadio I tienen un tiempo de vida mayor.

## 7. VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este trabajo me ha permitido profundizar más en el campo de la oncología, ya que es una de las especialidades que más me interesan, además de conocer más acerca del insulinooma y poder diagnosticarlo y tratarlo eficazmente el día de mañana.

Además, debido al aumento de tiempo de vida media de nuestras mascotas, las neoplasias son cada vez más frecuentes, como el insulinooma, del cual apenas hay información en castellano y por tanto este trabajo me ha sido, y será, de gran utilidad.

Finalmente agradecer a mi tutora M. Carmen Aceña Fabián por todo su tiempo y esfuerzo dedicado a este trabajo.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

Bell, R., Mooney, C. T., Mansfield, C. S., & Jones, B. R. (2005). "Treatment of insulinooma in a springer spaniel with streptozotocin." *The Journal of small animal practice*, 46(5) pp. 247–250. DOI:10.1111/j.1748-5827.2005.tb00318.x

Buishand, F. O., Kik, M., Kirpensteijn, J. (2010). "Evaluation of clinico-pathological criteria and the Ki67 index as prognostic indicators in canine insulinooma." *Veterinary journal*, 185(1), pp. 62–67. DOI:10.1016/j.tvjl.2010.04.015

Buishand, F. O., van Erp, M. G., Groenveld, H. A., Mol, J. A., Kik, M., Robben, J. H., Kooistra, H. S., Kirpensteijn, J. (2012). "Expression of insulin-like growth factor-1 by canine insulinoomas and their metastases." *Veterinary journal*, 191(3). pp. 334–340. DOI:10.1016/j.tvjl.2011.03.014

Buishand, F., Vilaplana Grosso, F., Kirpensteijn, J., van Nimwegen, S. (2018) "Utility of contrast-enhanced computed tomography in the evaluation of canine insulinooma location" *Veterinary Quarterly*, 38:1 pp. 53-62. DOI:10.1080/01652176.2018.1481545

Cleland, N., T., Morton, J., Delisser, P., J. (2020) "Outcome after surgical management of canine insulinoma in 49 cases." *Veterinary and Comparative Oncology*. pp. 1–14. DOI:10.1111/vco.12628

Datte, K., Guillaumin, J., Barrett, S., Monnig, A., Cooper, E. (2016) "Retrospective evaluation of the use of glucagon infusion as adjunctive therapy for hypoglycemia in dogs: 9 cases (2005-2014)" *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 26(6) pp.775-781 DOI:10.1111/vec.12513

Davison, L., Podd, S., Ristic, J., Herrtage, M., Parnham, A., Catchpole, B. (2002) "Evaluation of two point-of-care analysers for measurement of fructosamine or haemoglobin A1c in dogs" *Journal of Small Animal Practice*, 43. pp. 526-532

Del Busto, I., German, A. J., Treggiari, E., Romanelli, G., O'Connell, E. M., Batchelor, D. J., Silvestrini, P., & Murtagh, K. (2020). "Incidence of postoperative complications and outcome of 48 dogs undergoing surgical management of insulinoma." *Journal of veterinary internal medicine*, 34(3) pp. 1135–1143. DOI:10.1111/jvim.15751

Ettinger, S., Feldman, E., Côté, E. (2017). *Textbook of veterinary internal medicine*. (8<sup>th</sup> ed.) St. Louis, Missouri: Elsevier.

Feldman, E., Nelson, R., Reusch, C., Scott-Moncrieff, C., Behrend, E. (2014). *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. (4<sup>th</sup> ed.) St. Louis, Missouri: Saunders.

Fenton, A. (2003). "Pancreatic insulin-secreting neoplasia in a 9-year old Afghan hound". *The Canadian Veterinary Journal*, 44. pp. 918-920

Ferrero, I. (2014). Infovet: hipoglucemias en el perro. Disponible en: <https://www.infovet.es/veterinario-Hipoglucemias-en-el-perro-119.php> [Consultado 18-07-2020]

Fischer, J., Smith, S., Harkin, H. (2000) "Glucagon constant-rate infusion: a novel strategy for the management of hyperinsulinemic-hypoglycemic crisis in the dog." *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36(1). pp. 27-32. DOI:10.5326/15473317-36-1-27

Flesner, B. K., Fletcher, J. M., Smithee, T., & Boudreaux, B. (2019). "Long-Term Survival and Glycemic Control with Toceranib Phosphate and Prednisone for a Metastatic Canine Insulinoma." *Journal of the American Animal Hospital Association*, 55(1), e55105. DOI:10.5326/JAAHA-MS-6751

Fossum, T. (2018). *Small animal surgery*. (5<sup>th</sup> ed.) Philadelphia: Elsevier

Fukazawa, K., Kayanuma, H., Kanai, E., Sakata, M., Shida, T., Suganuma, T. (2009) "Insulinoma with Basal Ganglion Involvement Detected by Magnetic Resonance Imaging in a Dog" *The Journal of Veterinary Medical Science*, 71(5). pp. 689-692

Garden, O., Reubi, J., Dykes, N., Yeager, A., McDonough, S., Simpson, K. (2005) "Somatostatin Receptor Imaging In Vivo by Planar Scintigraphy Facilitates the Diagnosis of Canine Insulinomas" *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19. pp. 168-176

Goutal, C., Brugmann, B., Ryan, K. (2012) "Insulinoma in Dogs: A Review". *Journal of the American Animal Hospital Association*, 48. pp. 151-163 DOI:10.5326/JAAHA-MS-5745

Grant, E., Burgess, K. (2016). "Canine insulinoma: diagnosis, treatment & staging". *TODAY'S VETERINARY PRACTICE*, 6. pp. 60-64.

Guevara, JL., Tobias, KM., Stokes, JE., Zhu, X., Smith, RA. (2019). Portal veterinaria: ¿Dónde es más fiable la medición de glucosa en perros? Disponible en: <https://www.portalveterinaria.com/animales-de-compania/articulos/32220/donde-es-mas-fiable-la-medicion-de-glucosa-en-perros.html> [Consultado 27-07-202]

Leifer, C., Peterson, M., Matus, R. (1986) "Insulin-secreting tumor: Diagnosis and medical and surgical management in 55 dogs" *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 188. pp. 60-64

Lerman, O., Bruchim, Y., Kelmer, E., Lenchner, I. (2014). "Concurrent Heatstroke and Insulinoma in a Dog: A Case Report." *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 69. pp. 45-49

Madarambe, H., Kayanuma, H., Shida, T., Tsuchiya, R. (2009) "Retrospective Study of Canine Insulinomas: Eight Cases (2005-2008)" *The Journal of Veterinary Medical Science*, 71(7). pp. 905-911

McClaran, J. K., Pavia, P., Fischetti, A. J., Donovan, T. A. (2017). "Laparoscopic Resection of a Pancreatic  $\beta$  Cell Tumor in a Dog" *Journal of the American Animal Hospital Association*, 53(6) pp. 338–345. DOI:10.5326/JAAHA-MS-6417

Mellamby, R., Herrtage, M. (2002) "Insulinoma in a normoglycaemic dog with low serum fructosamine" *Journal of Small Animal Practice*, 43. pp. 506-508

Meuten, D. (2016). *Tumors in domestic animals*. (5<sup>th</sup> ed.) Ames, Iowa: Wiley Blackwell

Meyer D. J. (1977). "Temporary remission of hypoglycemia in a dog with an insulinoma after treatment with streptozotocin." *American journal of veterinary research*, 38(8), pp. 1201–1204.

Moore, A. S., Nelson, R. W., Henry, C. J., Rassnick, K. M., Kristal, O., Ogilvie, G. K., & Kintzer, P. (2002). "Streptozocin for treatment of pancreatic islet cell tumors in dogs: 17 cases (1989-1999)." *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(6) pp. 811–818. DOI:10.2460/javma.2002.221.811

Nelson, R., Couto, G. (2014). *Small animal internal medicine*. (5<sup>th</sup> ed.) St. Louis: Elsevier

Northrup, N. C., Rassnick, K. M., Gieger, T. L., Kosarek, C. E., McFadden, C. W., & Rosenberg, M. P. (2013). "Prospective evaluation of biweekly streptozotocin in 19 dogs with insulinoma." *Journal of veterinary internal medicine*, 27(3) pp. 483–490. DOI:10.1111/jvim.12086

Park, J., Lee, H-B., Jeong, S. (2017) "Partial Pancreatectomy Using an Ultrasonic-Activated Scalpel in Two Spaniel Dogs with Canine Insulinoma," *Journal of Veterinary Clinics*, 34(5), pp. 359–365. DOI:10.17555/jvc.2017.10.34.5.359.

Polton, G. A., White, R. N., Brearley, M. J., & Eastwood, J. M. (2007). "Improved survival in a retrospective cohort of 28 dogs with insulinoma." *The Journal of small animal practice*, 48(3), pp. 151–156. DOI:10.1111/j.1748-5827.2006.00187.x

Robben, J. H., Pollak, Y., Kirpensteijn, J., Boroffka, S., van den Ingh, T., Teske, E., Voorhout, G. (2005) "Comparison of Ultrasonography, Computed Tomography, and Single-Photon Emission Computed Tomography for the Detection and Localization of Canine Insulinoma" *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19. pp. 15-22

Robben, J. H., van den Brom, W. E., Mol, J. A., van Haeften, T. W., & Rijnberk, A. (2006). "Effect of octreotide on plasma concentrations of glucose, insulin, glucagon, growth hormone, and cortisol in healthy dogs and dogs with insulinoma." *Research in veterinary science*, 80(1) pp. 25–32. DOI:10.1016/j.rvsc.2005.03.005

Robben, J. H., Visser-Wisselaar, H. A., Rutteman, G. R., van Rijk, P. P., van Dongen, A. J., Voorhout, G., van den Ingh, T. S., Hofland, L. J., & Lamberts, S. W. (1997). "In vitro and in vivo detection of functional somatostatin receptors in canine insulinomas." *Journal of nuclear medicine*, 38(7). pp. 1036–1042.

Rollon, E., Acosta, M., Santos, G. (2018) Supervisión de más de 18 meses en un caso de insulinoma canino metastásico tras tratamiento quirúrgico y terapia dirigida. Disponible en: [http://colvetcadiz.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=3628:articulo-cientifico-supervision-de-mas-de-18-meses-en-un-caso-de-insulinoma-canino-metastasico-tras-tratamiento-quirurgico-y-terapia-dirigida&catid=16:noticias&Itemid=101](http://colvetcadiz.org/index.php?option=com_content&view=article&id=3628:articulo-cientifico-supervision-de-mas-de-18-meses-en-un-caso-de-insulinoma-canino-metastasico-tras-tratamiento-quirurgico-y-terapia-dirigida&catid=16:noticias&Itemid=101) [Consultado 08-09-2020]

Rychel, J., Worley, D. R., Hardy, C. S., & Webb, B. T. (2013). "Prolonged survival in an aged Labrador retriever with a metastatic insulinoma." *Journal of the American Animal Hospital Association*, 49(3) pp. 224–229. DOI:10.5326/JAAHA-MS-5860

Vail, D., Thamm, D., Liptak, J. (2019). *Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology*. (6<sup>th</sup> ed.) St. Louis, Missouri: Elsevier.

Vanderperren, K., Haers, H., Van Der Vekens, E., Stock, E., Paepe, D., Daminet, S., Saunders, J. (2013) "Description of the use of contrast-enhanced ultrasonography in four dogs with pancreatic tumors" *Journal of Small Animal Practice*, 55. pp. 164-169

Wouters, E., Buishand, F., Kik, M., Kirpensteijn, J. (2011) "Use of a bipolar vessel-sealing device in resection of canine insulinoma" *Journal of Small Animal Practice*, 52(3) pp. 139-145. DOI:10.1111/j.1748-5827.2011.01040.x

Zeugswetter, F., Schornsteiner, E., Haimel, G., Schwendenwein, I. (2012) "Metabolic and hormonal responses to subcutaneous glucagon in healthy beagles" *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22(5). pp. 558-563 DOI:10.1111/j.1476-4431.2012.00793.x