

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

**CIRUGIA GENERAL**

**EXPERIENCIA EN EL MANEJO CLINICO-QUIRÚRGICO DEL HIPERINSULINISMO ENDOGENO  
(INSULINOMA, NESIDIOBLASTOSIS Y COEXISTENCIA DE HIPERPLASIA DE LOS ISLOTES CON  
INSULINOMA) EN LA CLINICA DE PANCREAS DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO “DR. EDUARDO  
LICEAGA”**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL**

**CARMEN JUDITH ROCA VÁSQUEZ  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

**ASESORES DE TESIS**

**DR. OSCAR CHAPA AZUELA**

JEFE UNIDAD 304, 305 Y CLINICA DE PANCREAS. CIRUJANO ADSCRITO DE CIRUGÍA GENERAL  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”.

**DR. FELIPE RAFAEL ZALDIVAR RAMIREZ**

CIRUJANO ADSCRITO DE CIRUGÍA GENERAL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO  
LICEAGA”.

**DR CESAR ATHIÉ GUTIÉRREZ**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO CIRUGIA GENERAL  
DIRECTOR GENERAL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

México, D. F. Julio del 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

---

**Dr. Cesar Athié Gutiérrez**

Profesor titular del Curso Universitario de posgrado Cirugía General  
Director General Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

---

**Dr. Oscar Chapa Azuela**

Jefe unidad 304, 305 y clínica de páncreas. Cirujano adscrito de Cirugía General  
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

---

**Dr. Felipe Rafael Zaldívar Ramírez**

Cirujano adscrito de Cirugía General  
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

---

**Dr. Luis Mauricio Hurtado López**

Jefe de servicio de Cirugía General  
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

---

**Dra. Carmen Judith Roca Vásquez**

Médico Residente de Cirugía General  
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

## **AGRADECIMIENTOS**

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos difíciles y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad al haber hecho este sueño anhelado realidad.

Le doy gracias a mi madre Emma, a mis hermanos Juan Carlos, Carola, María y Julio Cesar por apoyarme en todo momento, por los valores que me han inculcado, por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida y sobre todo por ser un excelente ejemplo a seguir.

Les agradezco enormemente la confianza, apoyo y dedicación de tiempo a mis Maestros por haber compartido conmigo sus conocimientos y sobre todo su amistad.

Agradezco especialmente al Dr. Oscar Chapa A. y al Dr. Agustín Etchegaray D. por haber formado parte del día a día en mi educación como Cirujano General; a ellos muchísimas gracias.

Reconocimiento a mis compañeros de residencia por haber compartido conmigo una hermosa amistad y la dicha de esta profesión.

Y el máximo reconocimiento y agradecimiento indiscutiblemente a todos aquellos pacientes que depositan su confianza y su vida en nuestras manos.

Gracias a todos ustedes.

## **DEDICATORIA**

A mi padre Julio, que desde el cielo guía mi camino.

# INDICE

I.	RESUMEN ESTRUCTURADO.....	01
II.	ANTECEDENTES.....	03
	2.1. HIPOGLUCEMIA.....	03
	2.1.1. CUADRO CLÍNICO.....	03
	2.1.2. MANIFESTACION CLÍNICAS SEGÚN EL NIVEL DE GLUCOSA.....	04
	2.1.3. ETIOLOGÍA DE LA HIPOGLUCEMIA.....	05
	2.2 SINDROME DE HIPOGLUCEMIA HIPERINSULICA ENDOGENA (SHHE).....	05
	2.3 INSULINOMA.....	07
	2.4 NESIDIOBLASTOSIS.....	11
	2.5 NESIDIOBLASTOSIS COEXISTENTE CON INSULINOMA.....	14
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
IV.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
V.	JUSTIFICACIÓN.....	17
VI.	OBJETIVOS.....	17
	6.1 OBJETIVO GENERAL.....	17
	6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
VII.	MATERIAL Y METODOS.....	18
	7.1 TIPO DE ESTUDIO.....	18
	7.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	
	18	
	7.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	19
	7.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	19
VIII.	DESCRIPCIÓN OPERATIVA.....	19
IX.	ANALISIS ESTADISTICO.....	
	19	
X.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	20
XI.	RESULTADOS.....	21
XII.	DISCUSIÓN.....	43
XIII.	CONCLUSIÓN.....	47
XIV.	PERSPECTIVAS.....	48
XV.	BIBLIOGRAFIA.....	49

## I. RESUMEN ESTRUCTURADO

El hiperinsulinismo endógeno está causado por dos enfermedades quirúrgicas principalmente: el insulinoma y la nesidioblastosis. El insulinoma es un tumor neuroendocrino funcional más frecuente del páncreas con diferenciación de células  $\beta$  y se presenta mayormente en adultos y es el principal responsable del hiperinsulinismo endógeno en esta población. En segunda instancia la nesidioblastosis que es la hiperplasia de los islotes pancreáticos se presenta mayormente en niños y en menor proporción en adultos. El índice insulina/glucosa mayor a 0.3 confirma el diagnóstico en un 98% de los casos.

**MATERIAL Y MÉTODOS.-** Este estudio se llevó a cabo con la información obtenida de la base de datos de la Clínica de Páncreas - Unidad 305 del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" en el periodo comprendido de Enero 2008 - Marzo 2015, con diagnóstico Histopatológico de insulinoma, nesidioblastosis y coexistencia de hiperplasia de los islotes con insulinoma.

**RESULTADOS.-** Nuestro grupo de estudio incluyó 11 pacientes, 8 mujeres (73%) y 3 hombres (27%). La edad media fue de 46.36 años (18-74 años), IMC de mayor de 25kg/m<sup>2</sup> en 9/11. Con un tiempo de evolución promedio de 36 meses. Presentando triada de Whipple el 100% de los pacientes.

Los hallazgos de laboratorio tuvieron un promedio de glucosa 30mg/dl (VN= 70-100mg/dl) Peptido C 5.49ng/ml (VN=0.78-1.89ng/ml), Insulina 16.36 mU/l (VN 5-24mU/l), índice insulina /glucosa 0.57

El diagnóstico preoperatorio en localización del tumor se realizó mediante TAC de abdomen con contraste trifásica identificándose en 7/9.

El procedimiento quirúrgico se individualizó en cada caso; la cirugía de elección fue enucleación y pancreatectomía distal; la distribución de las lesiones fueron: cabeza (4 casos), cuerpo (1 caso), cola (4 casos), con un tamaño promedio de 2cm, los pacientes que presentaron hiperplasia de los islotes se encontró de forma difusa en todo el páncreas. El tiempo quirúrgico fue de 4.27 horas,

sangrado de 160ml, y estancia hospitalaria de 15 días. La complicación más frecuente fue la Diabetes postquirúrgica 5/11.

**CONCLUSION.-** En nuestra experiencia los pacientes que presentan hiperinsulinismo endógeno tienen el 100% triada de Whipple con hallazgos de laboratorio y TAC que confirman estas enfermedades. La evolución clínica es crónica que puede llegar hasta años. La realización de TAC abdominal y ultrasonido endoscópico previas a la cirugía es la mejor opción para planear el procedimiento, siendo la cirugía curativa en el 100% de los casos. La técnica quirúrgica dependerá del tamaño, localización y distancia del tumor con el conducto pancreático. Actualmente en nuestra serie todos los pacientes se encuentran libres de enfermedad en un seguimiento a 7 años.

**PALABRAS CLAVES.-** Hipoglucemia, hiperinsulinismo endógeno, índice insulina glucosa, insulinoma, nesidioblastosis, coexistencia hiperplasia de los islotes con insulinoma.

## **II. ANTECEDENTES**

### **2.1. HIPOGLUCEMIA**

La hipoglucemia es la concentración de glucosa en sangre inferior a 60 mg/dl. <sup>(1)</sup>  
El umbral de glucosa para la activación de las vías contrarreguladoras es de aproximadamente 50-60 mg/dl; pero esto puede alterarse por hiperglucemia o hipoglucemia recientes.

Los componentes de la defensa endocrina a la hipoglucemia fueron identificados en 1980 por Cryer, Gerich y col. cuando los niveles de glucosa bajan el primer mecanismo contrarregulador es la supresión de secreción de insulina endógena, luego se liberan hormonas contrarreguladoras que se oponen a la acción de la insulina, estas hormonas activan la glucogenólisis y gluconeogénesis y estimulan la oxidación de ácidos grasos y la utilización de proteínas para mantener los substratos para la gluconeogénesis. El glucagón y la epinefrina son cruciales agudamente para la corrección de la hipoglucemia. Con hipoglucemias más severas o prolongadas (después de tres horas), se incrementa la secreción de hormona del crecimiento y el cortisol. Por consiguiente, el cuerpo tiene mecanismos integrados para mantener la glucosa del plasma dentro de un rango estrecho de 70-100 mg/dl tanto en ayuno como posterior a la ingesta de alimentos.<sup>(1)</sup>

#### **2.1.1. CUADRO CLÍNICO**

Los síntomas de hipoglucemia son adrenérgicos y neurológicos:

- Adrenérgicos: sudoración, taquicardia y ansiedad.
- Neurológicos: debilidad, fatiga, mareo, confusión, visión borrosa. En casos extremos, coma y muerte.<sup>(1, 2)</sup>

## 2.1.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS SEGUN EL NIVEL DE GLUCEMIA

Menor a 60mg/dl.

Síntomas hipoglucémicos de alerta.

Diaforesis, temblores, astenia, hambre, palidez, ansiedad, parestesias, palpitaciones, sed, náuseas, arritmias, angor, hipertensión pulmonar, hipertensión arterial, alteración en la percepción.

Menor a 50mg/dl.

Disfunción cognitiva y otras manifestaciones neuroglucopénicas como desorientación, confusión, mareos, incoordinación, convulsiones, hemiparesia, diplopía, bradicardia, coma, muerte.

El conocimiento del tiempo de inicio de los síntomas es crucial en la evaluación diagnóstica de los pacientes con hipoglucemia. Es importante conocer si se presentan en ayuno o después de las comidas.<sup>(1, 3)</sup>

Los síntomas postprandiales ocurren dos a tres horas de después de la ingesta de alimentos, en particular cuando tienen un alto contenido de carbohidratos se asocian con hipoglucemia reactiva la cual no se manifiesta con valores de glucemia tan bajos como para causar síntomas neurológicos; por lo tanto, cuando se presenta pérdida de conciencia, es necesario descartar una causa potencialmente grave de hipoglucemia.<sup>(3)</sup>

La tríada de WHIPPLE aún hoy constituye la prueba diagnóstica más segura para el diagnóstico de hipoglucemia. <sup>(1, 2, 4)</sup>

## TRIADA DE WHIPPLE

- 1- Síntomas de hipoglucemia.
- 2- Glucosa plasmática menor a 2.2 mmol/L (40mg/dl).
- 3- Alivio de los síntomas con la administración de glucosa.

### **2.1.3. ETIOLOGÍA DE LA HIPOGLUCEMIA**

1. Hipoglucemia de ayuno.
  - a. Hiperinsulinismo endógeno (insulinoma, nesidioblastosis).
  - b. Deficiencias endocrinas (insuficiencia suprarrenal, hepática, sepsis)
  - c. Insuficiencia renal.
  - d. Fármacos (alcohol, propanol, sulfonamidas, beta bloqueadores, salicilatos, IECAS).
  - e. Tumores malignos.
2. Hipoglucemia Postprandial.
  - a. Reactiva.
  - b. Relacionada con diabetes mellitus.<sup>(1, 2)</sup>

### **2.2. SINDROME DE HIPOGLUCEMIA HIPERINSULÍNICA ENDÓGENA (SHHE).-**

Existen 2 situaciones patológicas que pueden generar este síndrome. El más frecuente está dado por tumores neuroendocrinos pancreáticos conocidos como insulinomas y en segunda instancia la hiperplasia de los islotes pancreáticos también conocida como nesidioblastosis o síndrome hipoglucémico pancreático no insulinoma en adultos (SHPNI).<sup>(2, 5)</sup>

Aproximadamente el 90-95% de los casos de hiperinsulinismo endógeno en el adulto son causados por insulinomas y la nesidioblastosis constituye una causa

rara que representa entre 0,5%-5% de los casos de hiperinsulinismo endógeno.<sup>(2, 5, 6)</sup>

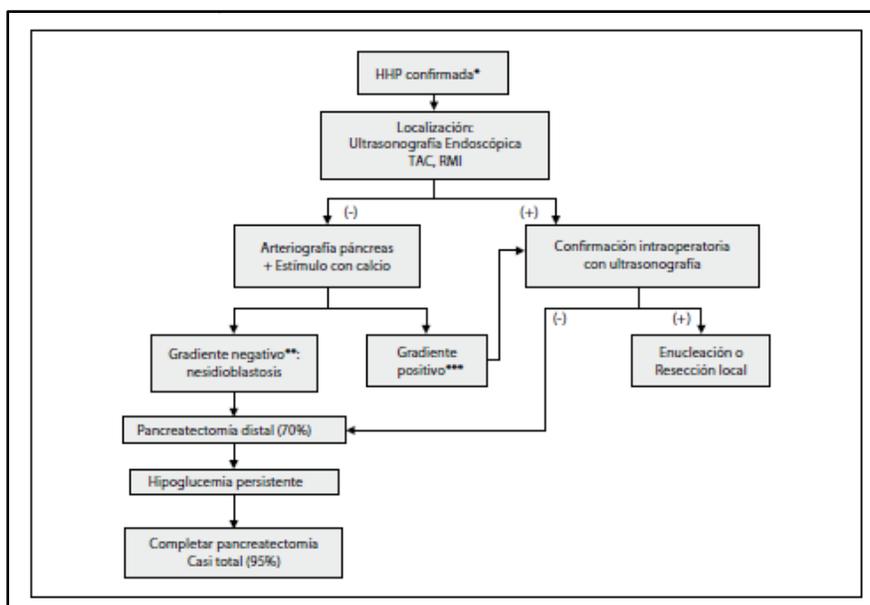
Estas patologías de muy escasa incidencia un caso por millón de habitantes hace que el diagnóstico se retrase al no obtener respuesta de múltiples tratamientos médicos en las cuales han sido tratados como hipoglucemias postprandiales, siendo que el problema es una hipoglucemia de ayuno y que el tratamiento es netamente quirúrgico el cual varía desde una enucleación hasta una resección casi completa del páncreas. De no diagnosticarse y tratarse estas patologías presentan un problema directo para el paciente quien puede tener como efecto adverso como la muerte.

En el SHHE los niveles de glucosa en suero menores a 40 mg/dl, junto con una concentración de insulina plasmática inmunorreactiva inapropiadamente alta (mayor a 6 mU/l ), y con un índice insulina/glucosa mayor a 0.3 confirman el diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno con un nivel de seguridad de hasta el 98%.<sup>(6)</sup>

La elevación correspondiente de péptido C implica que hay hipersecreción endógena de insulina y sirve para detectar pacientes consumidores de insulina exógena.<sup>(6)</sup>

Los insulinomas malignos secretan una gran proporción de proinsulina en comparación con los benignos y esto puede ser utilizado como indicador de malignidad.

El test de ayuno controlado, que se realiza evitando la ingesta durante 24, 48 y hasta 72 horas, con el paciente internado, seguido de la determinación del índice insulina/ glucosa es de enorme utilidad.<sup>(5)</sup>



(Figura N°1) Algoritmo para el diagnóstico del origen de la hipoglucemia hiperinsulínica persistente.<sup>(5)</sup>

### 2.3. INSULINOMA

Este tipo de neoplasia fue descrita inicialmente por Nicholls en 1902. La primera operación por un adenoma funcional de páncreas fue realizada por Graham en 1929 en Toronto-Canada.<sup>(7)</sup> Y la primera cirugía para la resección de un insulinoma en México fue en el año 1959 en el Instituto Nacional de la Nutrición “Salvador Zubirán”.<sup>(8)</sup>

Su incidencia oscila entre 1-3 por millón, son más frecuentes en la 5ta década de la vida y en mujeres. Solo el 10% de los pacientes es menor de 20 años.<sup>(9)</sup> Alrededor del 10% son múltiples y menos del 10% son malignos. Entre 5 - 10% están asociados a síndrome MEN-1.<sup>(5, 9-12)</sup>

La relación de insulinoma y embarazo hasta el 2009 fue de 23 paciente y hasta la fecha no hay más de 30 casos reportados a nivel mundial.<sup>(13, 14)</sup>

Son los tumores neuroendocrinos funcionales más frecuentes del páncreas, la evidencia sugiere que los insulinomas surgen de las células del sistema ductal/acinar; la célula  $\beta$ . El mecanismo por el cual los insulinomas mantienen niveles altos de secreción de insulina en presencia de hipoglucemia es desconocida. Sin embargo, un estudio informó que una variante del ARNm de insulina con una mayor eficiencia de la traducción está presente en altas cantidades en los insulinomas en comparación con los islotes normales.<sup>(7)</sup> No se han reconocido factores de riesgo para este tumor.

Son tumores bien diferenciados y están mayormente localizados en el páncreas (sin tener predilección por una porción). Los extrapancreáticos representan el 1.8% y se encuentran en la pared duodenal, íleon, yeyuno, hilio esplénico, ligamento gastroesplénico, pulmón, cérvix y ovario.<sup>(10)</sup>

Los mecanismos metabólicos intratumorales generadores de eventos que llevan a la hipoglucemia son la síntesis y secreción rápida de insulina no regulada por los niveles de glucemia (secreción autónoma), y la elaboración y secreción de insulinas patológicas de vida media prolongada, presentando como síntoma principal la triada de Whipple:

El diagnóstico de insulinoma puede ser absolutamente establecido usando los siguientes criterios:

- 1- Niveles documentados de glucosa sanguínea menor a 40mg (2.2 mmol/l)
- 2- Concomitantes niveles de insulina mayores a 6mU/L (36pmol/L)
- 3- Niveles de Peptido C mayores a 200 pmol/L
- 4- Niveles de proinsulina mayores a 5 pmol/L
- 5- Niveles de beta hidroxibutirato mayores a 2.7mmol/L
- 6- Ausencia de sulfonilurea (metabolitos) en el plasma o en la orina.<sup>(7)</sup>

El diagnóstico por imagen de preferencia es el Ultrasonido Endoscópico siendo sensible hasta en un 95% de los casos.<sup>(3, 7, 15-17)</sup>

La estimulación intra-arterial (hepática, esplénica, gastro-duodenal y mesentérica superior) con calcio y/o secretina para luego medir insulina en las venas suprahepáticas (test de Imamura-Dopmann) logrando una mayor precisión de localización preoperatoria (85% a 90% de las lesiones).<sup>(18, 19)</sup> Cuando todos los territorios arteriales estimulados causan el aumento de la secreción de insulina debe pensarse en enfermedad multicéntrica, hiperplasia de los islotes o nesidioblastosis.<sup>(3)</sup>

TAC helicoidal y la RNM oscila entre el 50% y el 68% cada una. Teniendo en cuenta que casi un 70% de los tumores son menores a 1,5cm, y que pueden ser isodensos con el resto el tejido pancreático. Sin embargo cuando se combinas estos estudios pueden tener una sensibilidad hasta el 95%.<sup>(7, 9, 15, 17, 19, 20)</sup>

El gammagrama con octreótide marcado para Insulinomas tiene una sensibilidad menor del 50%.<sup>(15, 19)</sup>

Macroscópicamente son tumores blandos, bien delimitados, pudiendo estar rodeados por una capsula incompleta. La superficie de corte, es pardo-rojiza. El 75% mide al momento del diagnóstico entre 0.5-2cm de diámetro. Aquellos tumores con estroma y amiloide abundante son más firmes y pálidos. En los pacientes con MEN-1 suelen ser múltiples.<sup>(12, 21)</sup>

Casi la totalidad de los insulinomas son inmunoreactivos para insulina y la intensidad de la inmunoreacción no se correlaciona con los niveles de insulina circulantes y cerca del 50% de los insulinomas son multihormonales y pueden resultar positivos para glucagon, somatostatina, polipetido pancreático, etc. En aquellos casos que la inmunohistoquímica no sea de utilidad para detectar insulina, la hibridación *in situ* puede detectar RNAm de insulina en cortes histológicos.<sup>(21)</sup>

El tratamiento ideal de los insulinomas, benignos o malignos, es su extirpación quirúrgica por vía abierta o laparoscópica; enucleación para los tumores de fácil

acceso, pancreatometomía distal para tumores de cuerpo y cola que no pueden ser enucleadas; ya sea por su tamaño, ubicación o contacto con el conducto de Wirsung (esto se ve claramente con el uso de la ecografía intraoperatoria) con o sin preservación de bazo y hasta la duodenopancreatometomía, con conservación del píloro de ser posible en algunas lesiones de la cabeza del páncreas de gran volumen o que están cerca de los conductos biliares o del conducto de Wirsung. Siempre debe tenerse en cuenta la posibilidad de multicentricidad (presente en 10% de los casos) y en estos sospechar la existencia de un síndrome de Werner (MEN-I).<sup>(11, 12, 22)</sup>

Durante la cirugía, la movilización pancreática completa, con palpación bimanual y el uso de ultrasonido transoperatorio con transductores de 7,5 mHz logran un diagnóstico topográfico en más del 95% de los casos.

La confirmación de resección completa de la masa celular hiperfuncionante puede efectuarse con el uso de test rápido de detección de insulina, cuando se sospecha la presencia de tumores múltiples (determinación de insulina rápida en 8 minutos).

Los insulinomas malignos son raros, sin embargo se tiene que tomar en cuenta el comportamiento biológico de los tumores endocrinos pancreáticos que no siempre corresponde a sus características histológicas; incluso algunos tumores malignos muestran poca o ningún pleomorfismo celular, hiperromasia o aumento de la actividad mitótica. Así los sistemas de estadificación y clasificación se han desarrollado para un mejor estudio y predecir los resultados a largo plazo. A modo de ejemplo, la Organización Mundial de la Salud estima que el potencial maligno de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos utilizando un esquema de clasificación que se basa en la etapa relacionada (es decir, el tamaño del tumor > 2 cm, y la presencia de metástasis) y la relación con el grado (índice mitótico, la invasión linfovascular y perineural y el índice proliferativo Ki.67).<sup>(21)</sup>

En los casos de MEN-I la conducta es diferente recomendándose la enucleación de todos los tumores en la cabeza del páncreas y la resección del páncreas distal, previamente al tratamiento de la neoplasia pancreática debe extirparse el adenoma paratiroideo cuando esté presente.

Dentro de los hábitos dietéticos se recomienda realizar comidas pequeñas y frecuentes a lo largo del día para evitar las hipoglucemias. Los fármacos más empleados son: el diazóxido que controla los síntomas en un 50-60% y los análogos de la somatostatina (Octreótido, Lanreótido), con tasas de respuesta menor (40-60%) debido a que expresan menor número de receptores. La duración del tratamiento es de 1 año y se debe tener precaución con su uso ya que se ha visto que el octreótido reduce los niveles de glucagón y hormona de crecimiento pudiendo empeorar las hipoglucemias. Otros fármacos con menor efectividad son: fenitoína, verapamilo, glucocorticoides, propranolol y glucagón.<sup>(23)</sup>

## 2.4. NESIDIOBLASTOSIS

El término nesidioblastosis se deriva del griego *νεσιδιον* islotes y *βλαστος* germinación, o germinación de los islotes. Este término fue utilizado por primera vez por Georgef Laidlaw, en 1938, para definir la neodiferenciación de las células de los islotes de Langerhans a partir del epitelio ductal exocrino pancreático.<sup>(5, 24-28)</sup>

El primer caso de nesidioblastosis en un adulto fue reportado en 1975 y desde entonces se han realizado reportes de casos individuales; recientemente se han publicado pequeñas series.<sup>(5, 24, 25, 28, 29)</sup>

Los términos como “displasia de células beta”, “Hiperplasia de células de los islotes”, “Hipertrofia de células de los islotes”, “Microadenomatosis” y “Síndrome

de hipoglucemia pancreatogena no insulinoma” como sinónimos de nesidioblastosis.<sup>(5, 30)</sup>

La nesidioblastosis es una hiperplasia de la célula beta y es reconocida por ser la causa principal de hipoglucemia hiperinsulinémica persistente (HHP) en los neonatos o hiperinsulinismo congénito; se identifican varias anormalidades genéticas causantes de este desorden, las más importantes mutaciones se dan en dos genes: ABCC8 (SUR1) y KCNJ11 (Kir6.2), que codifican para subunidades del canal de potasio sensible a ATP en la membrana de la célula beta con permanente secreción de insulina.<sup>(5, 26-30)</sup>

El diagnóstico de nesidioblastosis se establece por parámetros bioquímicos:

- 1.- Requerimiento de más de 6 a 8 mg/kg/min de glucosa para mantener una glucemia por arriba de 45 mg/dl.
- 2.- Niveles sumamente altos de insulina y péptido C asociados a niveles inapropiadamente bajos de ácidos grasos y cuerpos cetónicos durante la hipoglucemia.<sup>(5, 31)</sup>

Es difícil diagnosticar la nesidioblastosis con base en las características clínicas; algunos pacientes presentan síntomas de hipoglucemia predominantemente posprandial y no en ayuno, como lo presentan los pacientes con hipoglicemia hiperinsulinémica persistente secundaria a insulinoma; sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan los síntomas típicos de hipoglucemia (tríada de Whipple).<sup>(5, 29, 31)</sup>

Uno de los mejores métodos para evaluar la presencia de hipoglucemia es la prueba de ayuno de 72 horas, cuyo objetivo es evaluar el papel de la insulina en la génesis de la hipoglucemia. Se ha propuesto una prueba de 48 horas, pero hasta el 14% de los pacientes no desarrollan la tríada de Whipple hasta después de las 48 horas, por lo cual la prueba de 72 horas de ayuno continúa siendo el estándar.<sup>(5, 29)</sup>

Una vez confirmado el diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno, se procede a realizar estudios de imagen con el fin de localizar la lesión.

El diagnóstico de nesidioblastosis debe ser considerado cuando los estudios de imagen (ultrasonografía endoscópica, TAC, RMI y angiografía) no localizan una lesión en el páncreas. Se realiza la arteriografía pancreática con estimulación con gluconato de calcio (0.025mEq/kg) inyectando las arterias gastroduodenal, esplénica, mesentérica superior y hepática y se recolectan muestras para medir niveles de insulina a los 0, 30, 60, 90, 120 y 180 segundos después de la inyección. El aumento de dos o más veces en los niveles de insulina basal indica que el tumor está localizado en esa área vascular de la arteria evaluada, con una sensibilidad aproximada del 66%. <sup>(18, 31)</sup>

En el estudio histopatológico la apariencia macroscópica del páncreas es normal. Los hallazgos varían entre los pacientes y hasta en una tercera parte de los casos los cambios son mínimos y es difícil diferenciarlos del páncreas normal.

Los principales criterios para el diagnóstico de nesidioblastosis del adulto son:

1. Exclusión macroscópica, microscópica e inmunohistoquímica de insulinoma.
2. Distribución espacial normal de los islotes con parénquima exocrino normal, aunque en algunos casos se evidencian cambios hiperplásicos del epitelio ductal.
3. Núcleo grande y citoplasma claro abundante en las células de los islotes, con inmunohistoquímica positiva para insulina, lo que indica hipertrofia de las células beta.
4. Ausencia de actividad proliferativa de las células de los islotes (Ki-67 e índice mitótico). <sup>(5, 21, 26, 29, 30)</sup>

La cirugía para la nesidioblastosis del adulto sigue siendo controversial ya que la línea que separa el éxito del fracaso es muy estrecha para el riesgo de insuficiencia pancreática endocrina y exocrina. La pancreatectomía casi total

(90%) es la aproximación lógica debido a la naturaleza difusa de la enfermedad en el adulto. La mejor recomendación es la pancreatectomía del 70%; si hay persistencia de la hipoglucemia en el posquirúrgico, se tiene la opción de tratamiento médico con diazóxido, y en caso de no responder, se puede realizar pancreatectomía casi total del 90%.<sup>(26, 29)</sup>

En cuanto al tratamiento médico el Diazóxido es de elección, por su efecto agonista en el canal de potasio dependiente de ATP que inhibe la secreción de insulina, pero su uso está asociado con múltiples efectos secundarios, como edema, hipertricosis, hipotensión y supresión de médula ósea. Otros medicamentos como los análogos de somatostatina (octreótide), bloqueadores de los canales de calcio (nifedipino), glucagón y glucocorticoides; la respuesta clínica de estos medicamentos es variable y generalmente se usa como terapia de soporte, mientras el paciente es llevado a una intervención quirúrgica definitiva.<sup>(32)</sup>

## **2.5. NESIDIOBLASTOSIS COEXISTENTE CON INSULINOMA**

¿Asociación, fenómeno secundario o transformación neoplásica?

La nesidioblastosis es una característica frecuentemente descrita en el páncreas de pacientes con insulinoma, evidenciada por parámetros morfométricos y criterios cualitativos; y el hecho de encontrar este desorden difuso de las células  $\beta$  en un paciente con hipoglucemia hiperinsulinémica endógena no descarta la posibilidad de la presencia de un tumor de las células de los islotes.<sup>(5, 33)</sup>

La nesidioblastosis del adulto podría ser un fenómeno secundario a los cambios hormonales producidos ante la presencia de un tumor de células de los islotes; aunque algunos autores han descrito una relación entre la hiperplasia de las células  $\beta$  y progresión a insulinoma, esto implica que el tumor de las células de

los islotes podría representar una transformación neoplásica focal, a partir de una hiperplasia de dicha células.<sup>(5, 33)</sup>

Se ha reportado que la proliferación de las células  $\beta$  localizada, produce un adenoma pancreático o ser parte de un espectro amplio de desórdenes proliferativos, que van desde nesidioblastosis, múltiples adenomas, hasta malignidad y metástasis.<sup>(5)</sup>

La provocación de nesidioblastosis que lleva a un aumento de la tumorigénesis pancreática ha sido observada en hámsteres tratados con un carcinógeno N-nitrosobis(2-oxopropil)amina; así, los islotes pancreáticos constituyen el sitio para la formación del tumor. Una secuencia de múltiples pasos en el desarrollo de insulinomas en un modelo de ratón transgénico, que van desde la nesidioblastosis hasta la hiperplasia, displasia y, finalmente formación de tumor de las células de los islotes ha llevado a postular que la nesidioblastosis hace parte de un proceso que pudiera progresar hasta la transformación neoplásica.<sup>(5)</sup>

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El hiperinsulinismo endógeno es una enfermedad con incidencia reportada muy baja, aproximadamente 1-3 casos por millón de habitantes, por lo que el diagnóstico suele ser tardío. Por lo anterior es importante conocer las características de esta enfermedad en nuestra población, buscando optimizar el diagnóstico, para evitar tratamientos no resolutivos y disminuir la morbi-mortalidad asociada a este padecimiento.

Las entidades que causan el hiperinsulinismo endógeno (insulinoma, nesidioblastosis y coexistencias de hiperplasia de los islotes con insulinoma) representan un reto médico porque su presentación clínica es muy confusa y la evolución prolongada de estas enfermedades trasciende en un problema directo para el paciente quien ya que puede tener como efecto adverso la muerte sin una detección a tiempo de estas enfermedades, así como su tratamiento oportuno el cual es netamente quirúrgico.

### **IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

Al tratarse de un estudio basado en una serie de casos y al ser este un estudio descriptivo – observacional no lleva pregunta de investigación ni hipótesis, sin embargo para fines de tesis se elaboró la siguiente pregunta.

¿Cuáles son las características clínicas, hallazgos de laboratorio, radiológico, quirúrgico, histopatológico de los pacientes con hiperinsulinismo endógeno (insulinoma, nesidioblastosis y coexistencia de hiperplasia de los islotes con insulinoma) tratados quirúrgicamente en la Clínica de páncreas - Unidad 305 del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”?

## **V. JUSTIFICACIÓN**

Por lo raro de esta patología y difícil diagnóstico es importante conocer las características clínicas, hallazgos de laboratorio, radiológico, quirúrgico e histopatológico de los pacientes con hiperinsulinismo endógeno, para establecer las bases para un diagnóstico temprano e iniciar un tratamiento oportuno, difundiendo estos hallazgos entre los médicos de primer contacto, urgencias clínico- quirúrgicas, cirujanos generales y endocrinólogos.

## **VI. OBJETIVO**

### **6.1. Objetivo General**

Describir las características clínicas, hallazgos de laboratorio, radiológico, quirúrgico, histopatológico de los pacientes con hiperinsulinismo endógeno (insulinoma, nesidioblastosis y coexistencia de hiperplasia de los islotes con insulinoma) tratados quirúrgicamente en la Clínica de páncreas del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” periodo Enero 2008 – marzo 2015.

### **6.2. Objetivos Específicos**

- Describir las características clínicas.
- Describir los hallazgos de laboratorio.
- Describir las características de radiológicas.
- Describir las características quirúrgicas.
- Describir las características histopatológicas.
- Describir las complicaciones postquirúrgicas.

## **VII. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1 TIPO DE ESTUDIO**

Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo de una serie de casos.

Sede: Clínica de páncreas - Unidad 305, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Tiempo: Enero 2008 – marzo 2015

Población: Pacientes referidos a la Clínica de páncreas con hiperinsulinismo endógeno (insulinoma, nesidioblastosis y coexistencia de hiperplasia de los islotes con insulinoma).

Muestra: Todos los casos que fueron diagnosticados y confirmados de insulinoma, nesidioblastosis y coexistencia de hiperplasia de los islotes con insulinoma.

### **7.2. CRITERIOS DE INCLUSION:**

- Expedientes completos de pacientes atendidos en el Hospital General de México O.D.
- Ambos géneros.
- Edad entre los 18-85 años.
- Presencia de cuadro clínico con síntomas de hipoglucemia
- Estudios de laboratorio con datos que sugieran hipoglucemia
- Estudio Histopatológico con datos que diagnostiquen insulinoma, nesidioblastosis y coexistencia de hiperplasia de los islotes con insulinoma

### **7.3. CRITERIOS DE EXCLUSION:**

Menores de 18 años.

Hipoglucemias de otra índole como en los pacientes que presentan hipoglucemia reactiva, relacionada a la diabetes por consumo de hipoglucemiantes orales o insulinas, insuficiencia suprarrenal, hepática, sepsis, consumo de alcohol, propranol, sulfonamidas, beta bloqueadores, salicilatos, IECAS, Tumores malignos como los sarcomas.

### **7.4. CRITERIOS DE ELIMINACION**

Expediente incompleto.

## **VIII. DESCRIPCIÓN OPERATIVA**

Se recabo información de la base de datos de la Clínica de páncreas – Unidad 305 del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” tomando en cuenta solamente los casos confirmados por histopatología e inmunohistoquímica con los diagnósticos de insulinoma, nesidioblastosis y coexistencia de hiperplasia de los islotes con insulinoma, de la historia clínica, laboratorio, imagen, procedimiento quirúrgico empleado y seguimiento posquirúrgico, para anotarlos directamente en tabla de Excel diseñada.

## **IX. ANALISIS ESTADISTICO**

- Se realizó una base de datos con las variables de interés para la investigación.
- Se obtuvo medidas de dispersión
- Se analizó la información mediante sistema SPSS versión 20.

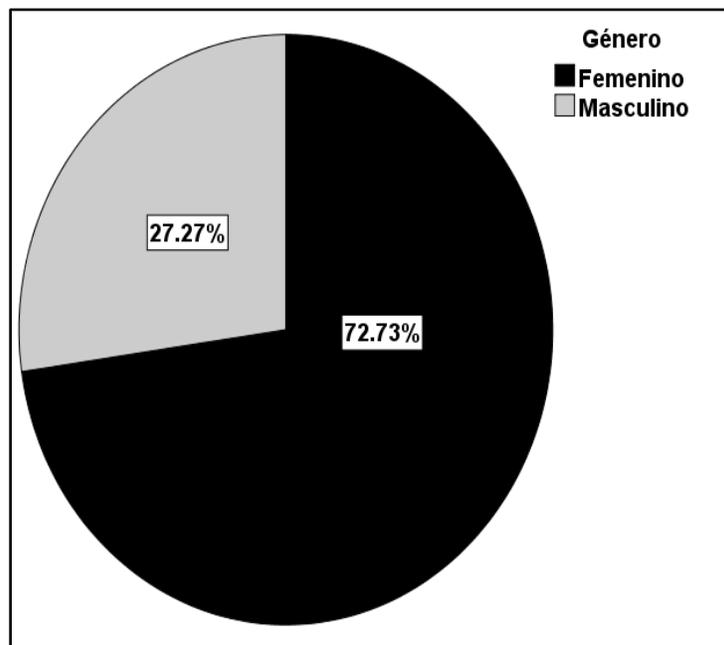
## **X. CONSIDERACIONES ETICAS**

Para el presente protocolo, se respetaron las normas nacionales e internacionales vigentes para la investigación en seres humanos, ya que no involucra riesgos adicionales a la salud del paciente, ya que solo se tomaron datos.

El presente estudio de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el Artículo N°17 refiere a la Categoría 1 sin riesgo; por lo que no es necesario el consentimiento informado del paciente.

## XI. RESULTADOS

Durante el periodo Enero 2008 – Marzo 2015 se revisaron 11 casos con el diagnóstico de hipoglicemia secundario a hiperinsulinismo endógeno por insulinoma, nesidioblastosis y coexistencia de hiperplasia de los islotes con insulinoma; que cumplían con los criterios de inclusión previamente descritos.



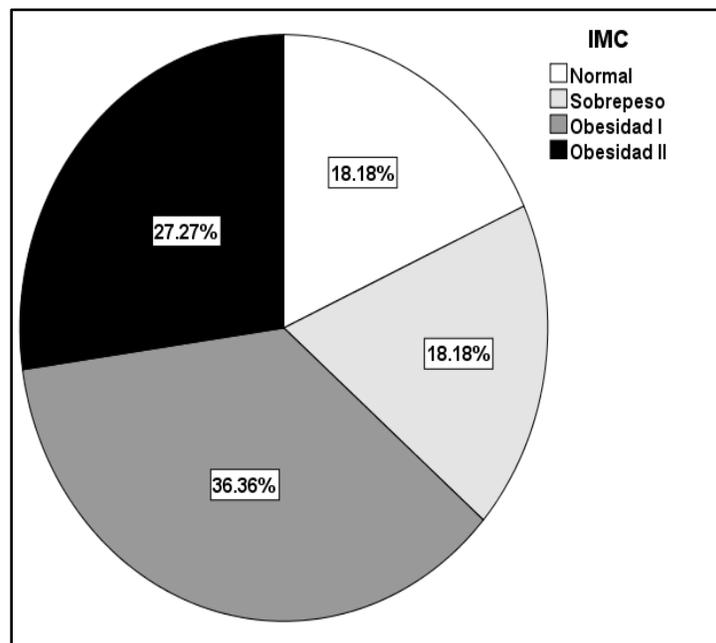
**(Gráfico N°1) Distribución de casos por género.**

El género femenino correspondió a 8 casos (73%) y al masculino 3 (27%) del 100% de los pacientes.

	Número Pacientes	Media	Min	Max	DE +/-
Edad	11	46.36	18	74	18.71

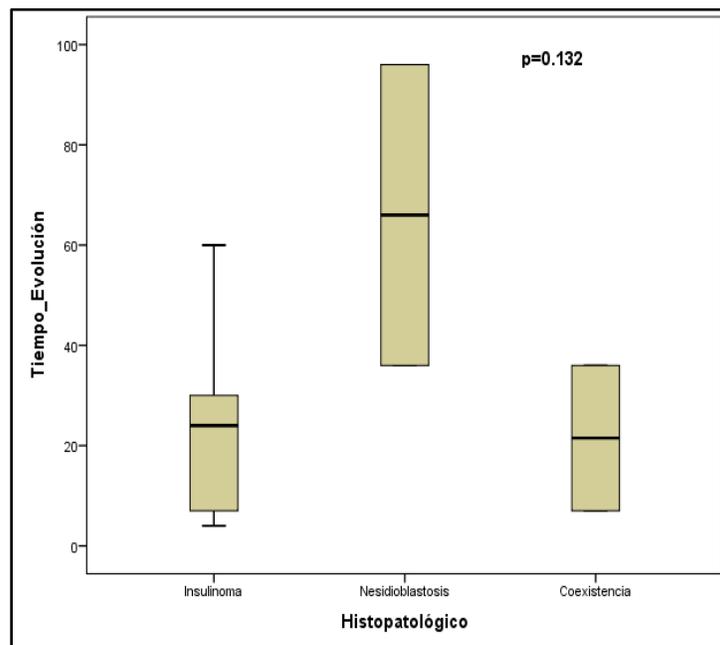
**(Tabla N° 1) Distribución de casos por edad.**

La edad tuvo una media de 46.36 años (18 a 74 años) con un DE +/- 18.71 años.



**(Gráfico N°2) Distribución de casos por índice de masa corporal.**

El IMC Normal (18-24.9kg/m<sup>2</sup>) estuvo presente en 2 pacientes, sobrepeso (25-29.9kg/m<sup>2</sup>) en 2, obesidad grado I (30-34.5 kg/m<sup>2</sup>) en 4 y obesidad grado II (35-39.9kg/m<sup>2</sup>) en 3.



**(Gráfico N° 3) Tiempo de evolución para el diagnóstico.**

El tiempo de evolución de diagnóstico para el insulinoma fue de 23.1 (4 a 60 meses), nesidioblastosis de 66 meses (36 a 96 meses) y para los pacientes que presentaban la coexistencia de hiperplasia de islotes con insulinoma de 21.5 meses (7 a 36 meses) con una  $p= 0.132$ .

<b>SINTOMAS</b>	<b>%</b>
<b>Astenia</b>	<b>100%</b>
<b>Adinamia</b>	<b>100%</b>
<b>Somnolencia</b>	<b>100%</b>
<b>Diaforesis</b>	<b>81.90%</b>
<b>Crisis convulsivas</b>	<b>72.70%</b>
<b>Taquicardia</b>	<b>72.70%</b>

**(Tabla N° 2) Síntomas más frecuentes a lo largo de la enfermedad.**

Los síntomas que con mayor frecuencias estaban presentes fueron; astenia 100%, adinamia 100%, somnolencia 100%, diaforesis 81.8%, crisis convulsivas 72.7%, Taquicardia 72.7% presentando todos triada de Whipple.

	<b>Insulinoma (I)</b>	<b>Nesidioblastosis (N)</b>	<b>Coexistencia I-N</b>	<b>P</b>
<b>Glucosa</b>	<b>38</b>	<b>28</b>	<b>25.5</b>	<b>0.256</b>
<b>Peptido C</b>	<b>5.02</b>	<b>1.95</b>	<b>9.5</b>	<b>0.133</b>
<b>Insulina</b>	<b>24.7</b>	<b>14.5</b>	<b>9.9</b>	<b>0.488</b>
<b>Índice insulina/glucosa</b>	<b>0.7</b>	<b>0.62</b>	<b>0.41</b>	<b>0.594</b>

Glucosa VN (70-100mg/dl), Peptido C VN (0.78-1.89ng/ml), Insulina VN (5-24mU/l), índice insulina/glucosa es positivo para hiperinsulinismo endógeno si es mayor de 0.3.

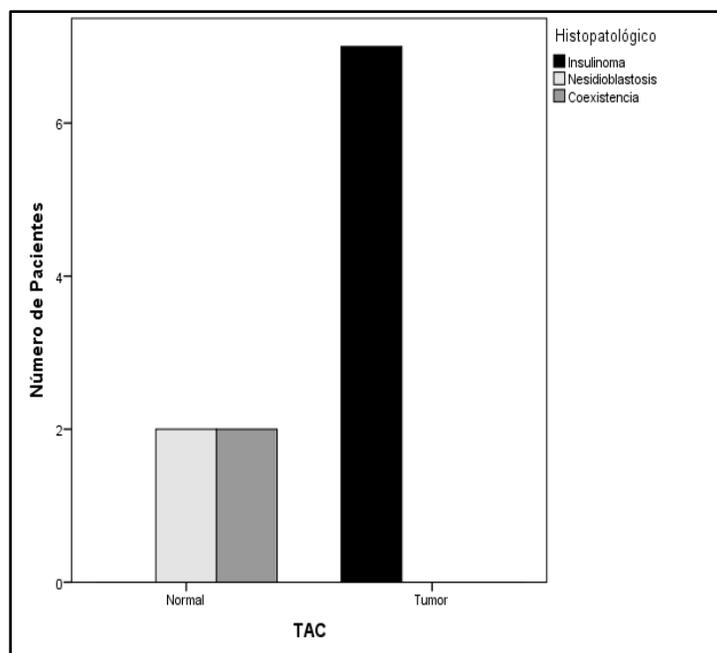
**(Tabla N°3) Hallazgos de laboratorio y comparación de medias.**

La media de la glucosa en los insulinomas fue de 38 mg/dl (32 a 50 mg/dl), para la nesidioblastosis 28 mg/dl (13 a 43mg/dl), y en la coexistencia de hiperplasia de los islotes con insulinoma 25.5 mg/ dl (17 a 43 mg/dl) con una p =0.256.

La media del Peptido C en los insulinomas fue de 5.02 ng/ml (2.07-6.37ng/ml), para la nesidioblastosis 1.95ng/ml (0.69- 3.25 ng/ml), y en la coexistencia de hiperplasia de los islotes con insulinoma 9.5 ng/ml (13.93-5.01ng/ml) con una p= 0.133.

La media de la insulina en los insulinoma fue de 24.7mU/l (5.7-41.4 mU/l), para la nesidioblastosis 14.5mU/l (10.54- 18.6mU/l), y en la coexistencia de hiperplasia de los islotes con insulinoma 9.9mU/l (1.19- 25.7 mU/l) con una p=0.488.

La media del índice insulina/ glucosa en los insulinoma fue de 0.66 (0.17-1.63), para la nesidioblastosis 0.6 (0.43-0-81), y en la coexistencia de hiperplasia de los islotes con insulinoma 0.41 (0.07-0.75) con una p=0.594.

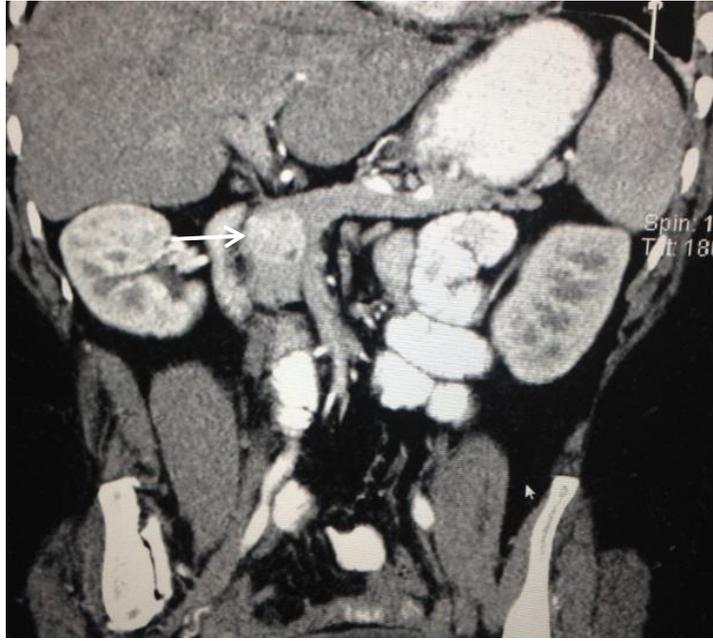


**(Gráfico N°4) Distribución de la presencia del tumor en la Tomografía axial computada**

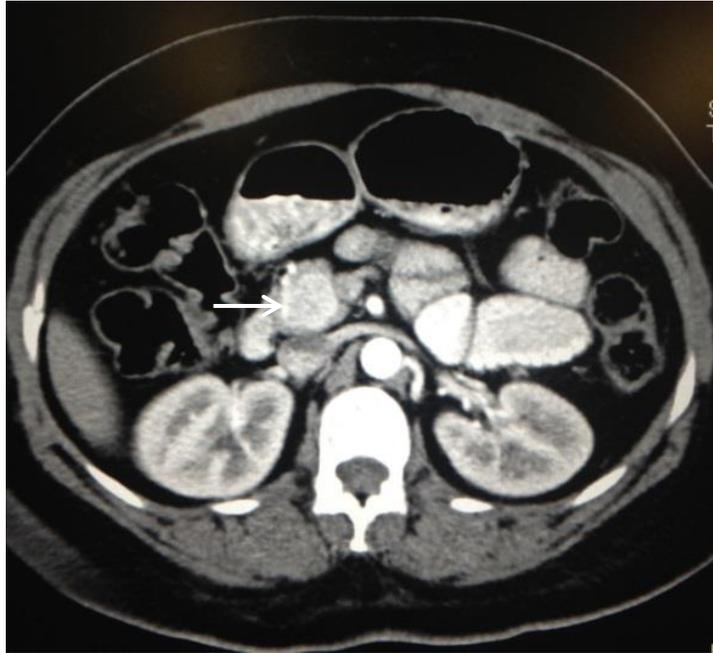
La nesidioblastosis es una hiperplasia que no se detecta por TAC, por lo que el estudio de imagen se reporta como normal.

Los 2 pacientes que presentaron la coexistencia de hiperplasia de los islotes con insulinoma en la TAC no se evidenció el tumor.

Los tumores (insulinomas) se evidenciaron en los 7/9 pacientes.

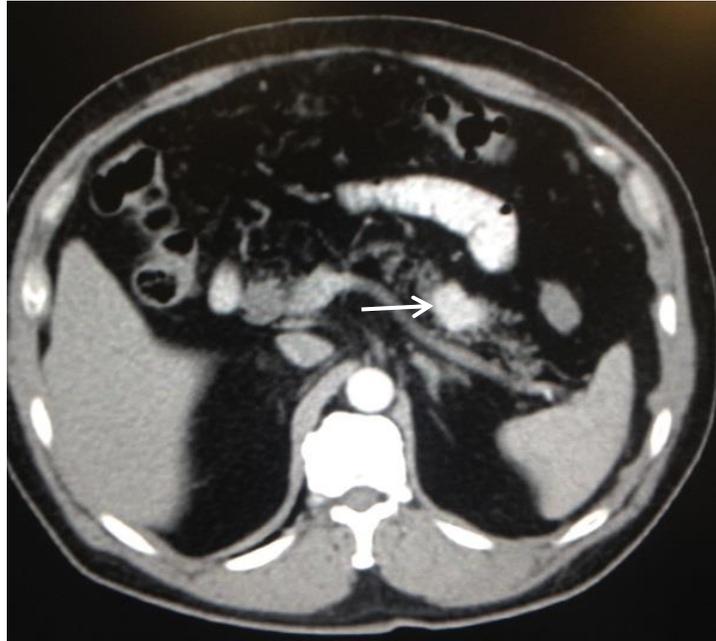


**(Imagen N°1A) TAC de abdomen con contraste fase portal en corte coronal.**



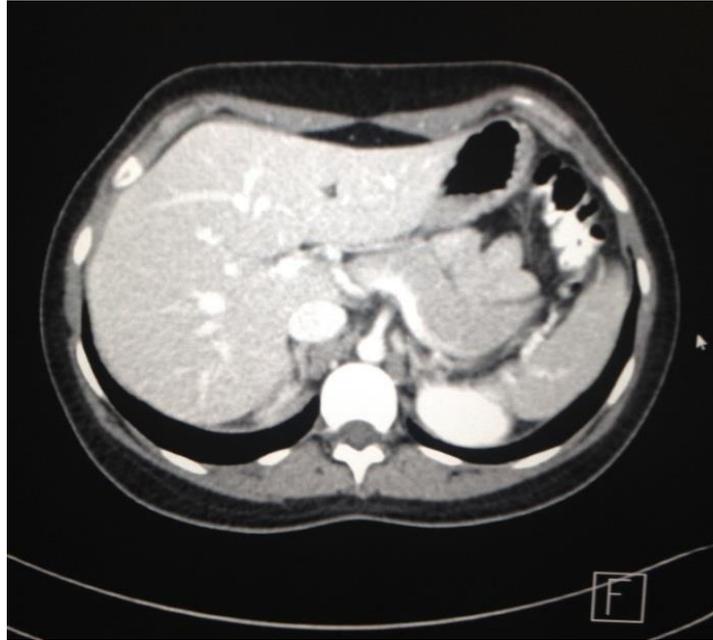
**(Imagen N°1B) TAC de abdomen con contraste fase arterial, corte axial.**

En imágenes 1A- y 1B.- Se observa en la cabeza del páncreas, una lesión de morfología redondeada, bordes regulares bien definidos, con intenso realce a la administración de contraste con dimensiones de 2.6x2.4cm.



**(Imagen N°2) TAC de abdomen contrastada fase arterial, en corte axial.**

Se observa en cola del páncreas con lesión de morfología redondeada, bordes regulares bien definidos, con intenso realce a la administración de contraste y dimensiones de 2.6x1.4cm.



**(Imagen N°3) TAC de abdomen con contraste fase arterial, en corte axial.**

Se observa páncreas de características morfológicas normales (El reporte histopatológico de este paciente fue nesidioblastosis).



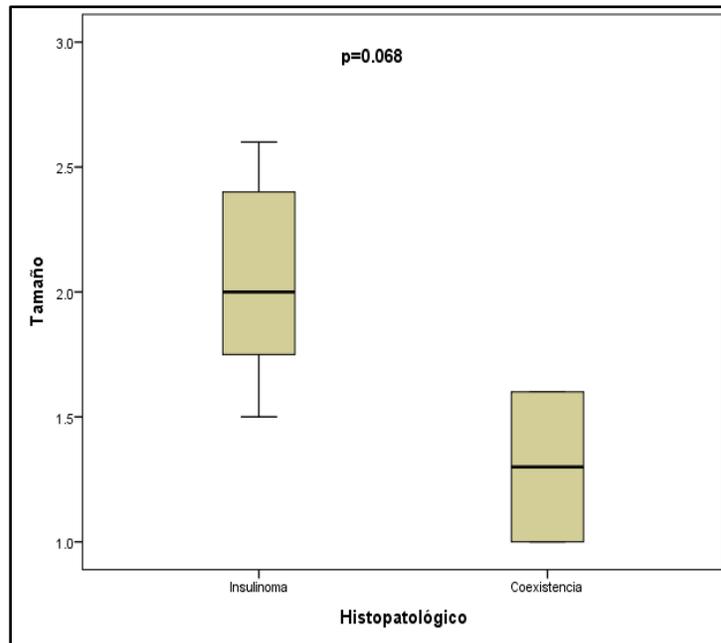
**(Imagen N°4) Ultrasonido endoscópico pancreático.**

Se observa tumor (insulinoma) en relación con la vena porta con dimensiones de 2.2 x 2.1 cm.

Paciente	Tipo de cirugía	
1.-	Duodenopancreatectomía con preservación pilórica	Insulinoma
2.-	1ra cirg. Enucleación laparoscópica 2da cirg. Pancreatectomía distal + esplenectomía	Insulinoma
3.-	Pancreatectomía distal + esplenectomía	Insulinoma
4.-	Enucleación	Insulinoma
5.-	Pancreatectomía distal + esplenectomía laparoscópica	Insulinoma
6.-	Enucleación laparoscópica	Insulinoma
7.-	Pancreatectomía distal + esplenectomía laparoscópica	Insulinoma
8.-	Pancreatectomía subtotal + esplenectomía	Nesidioblastosis
9.-	Pancreatectomía subtotal + esplenectomía laparoscópica	Nesidioblastosis
10.-	1ra cirg. Enucleación 2da cirg. Pancreatectomía subtotal + esplenectomía	Coexistencia I-N
11.-	1ra cirg. Pancreatectomía distal 2da cirg. Duodenopancreatectomía con preservación de píloro	Coexistencia I-N

**(Tabla N° 4) Tipo de cirugía realizada.**

Las cirugías fueron individualizadas según el diagnóstico y los hallazgos de imagen. Los casos 1-7 se trataron de insulinomas, 8-9 nesidioblastosis, 10-11 coexistencia de hiperplasia de los islotes con insulinoma. A 5 pacientes se realizó procedimiento laparoscópico y a 6 procedimiento abierto.

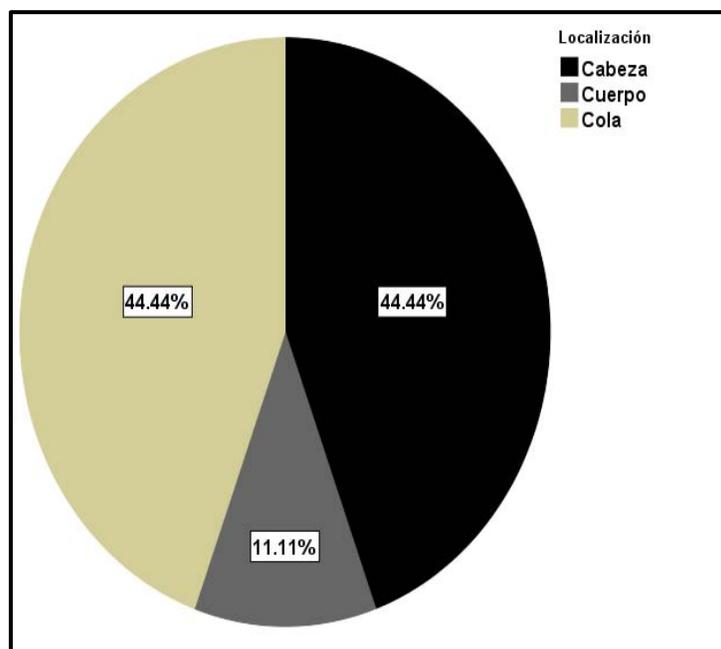


**(Gráfico N°5) Distribución del tamaño tumoral.**

El tamaño promedio en el reporte histopatológico para los pacientes que presentaban insulinoma fue de 2 cm (1.6-2.6cm) y coexistencias de hiperplasia de los islotes con insulinoma fue de 1.3cm (1-1.6cm) con una  $p=0.068$ .

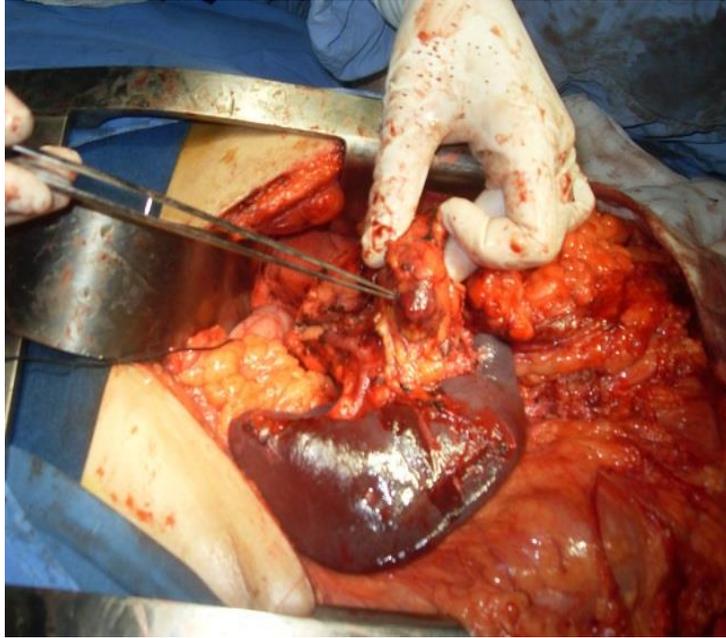


**(Imagen N°5)** Tumor neuroendocrino funcional (insulinoma) cirugía realizada enucleación; tumor con dimensiones de 1.5x1x1cm Macroscópicamente son tumores blandos, bien delimitados, de color pardo rojizo

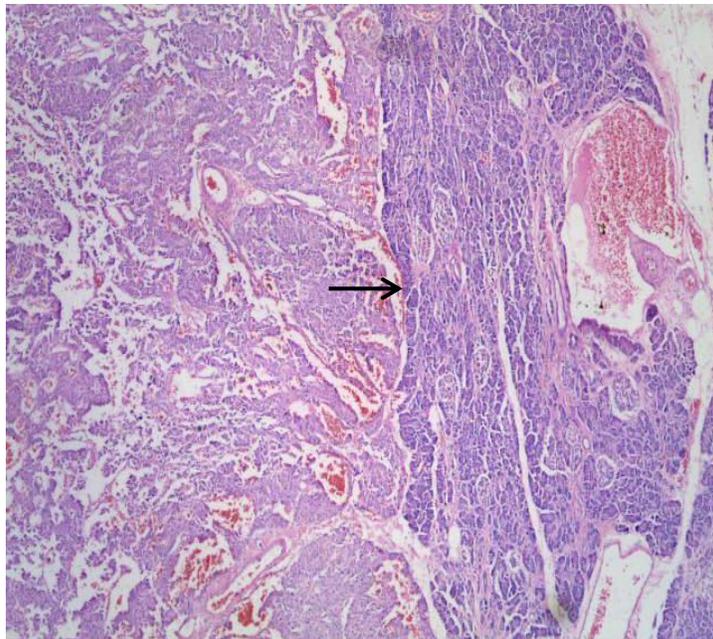


**(Gráfico N ° 6) Distribución de la Localización tumoral.**

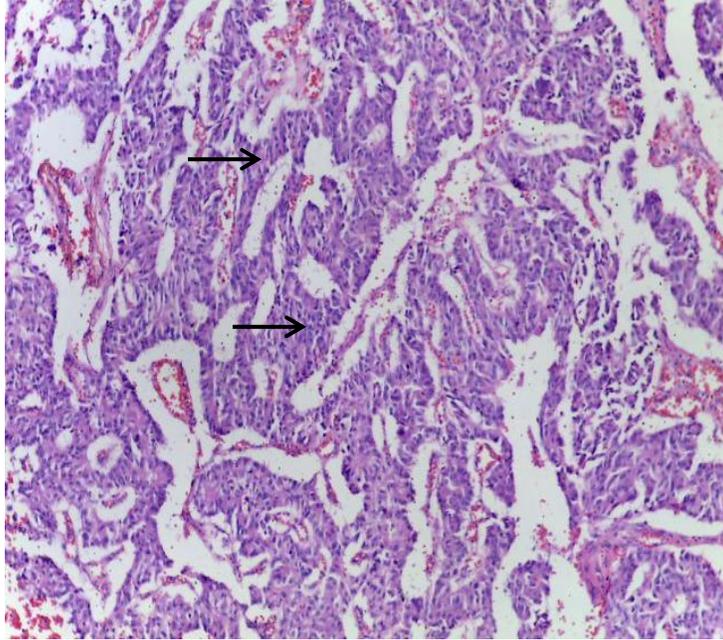
La localización de los tumores en el páncreas fue cabeza 4 (44.44%), cuerpo 1 (11.11%) y cola 4 (44.44%).



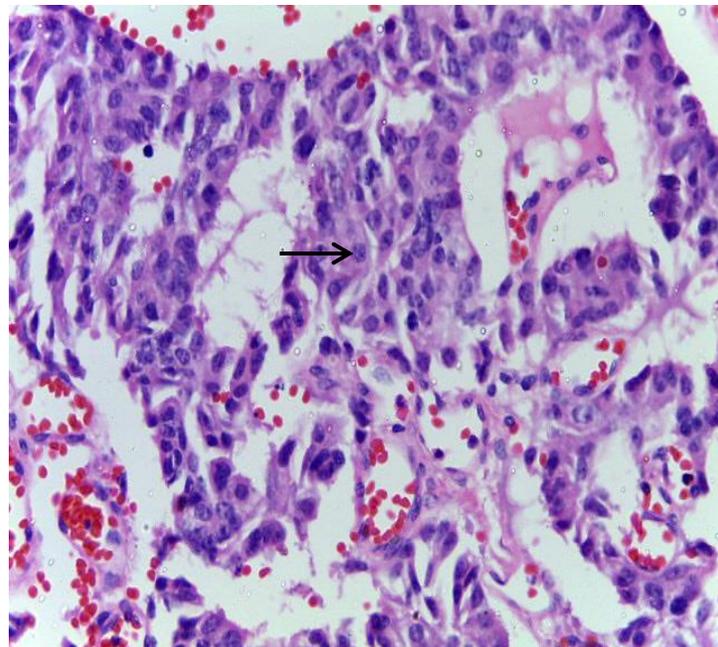
**(Imagen N°6)** Pancreatectomía distal con esplenectomía; lesión tumoral en cola del páncreas de dimensiones 2x1.8x1cm.



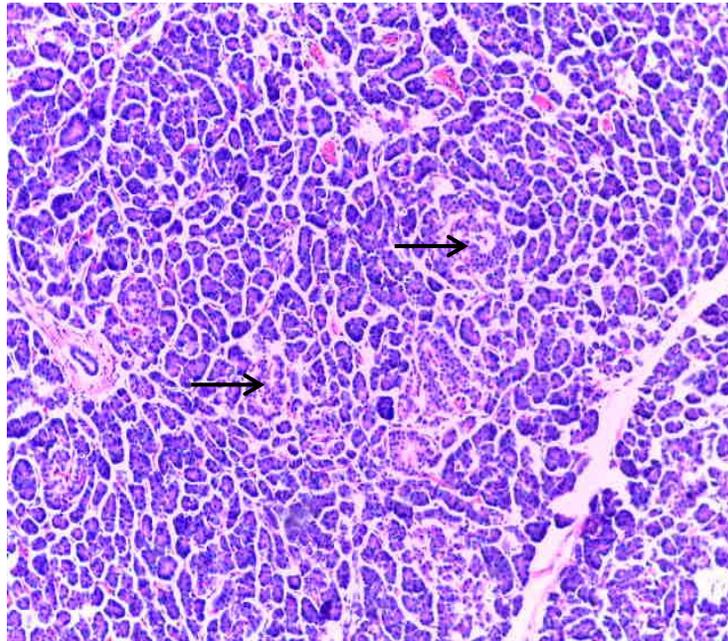
**(Imagen N° 7)** Hematoxilina-eosina. Aumento 4 X. Transición de páncreas normal y tumor neuroendocrino.



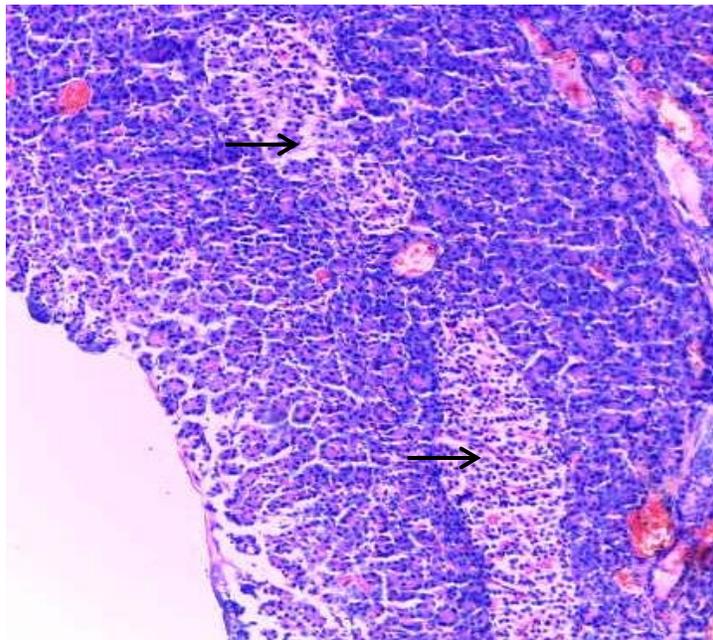
**(Imagen N° 8)** Hematoxilina-eosina. Aumento 10 X. Tumor neuroendocrino formando cordones o festones y nidos.



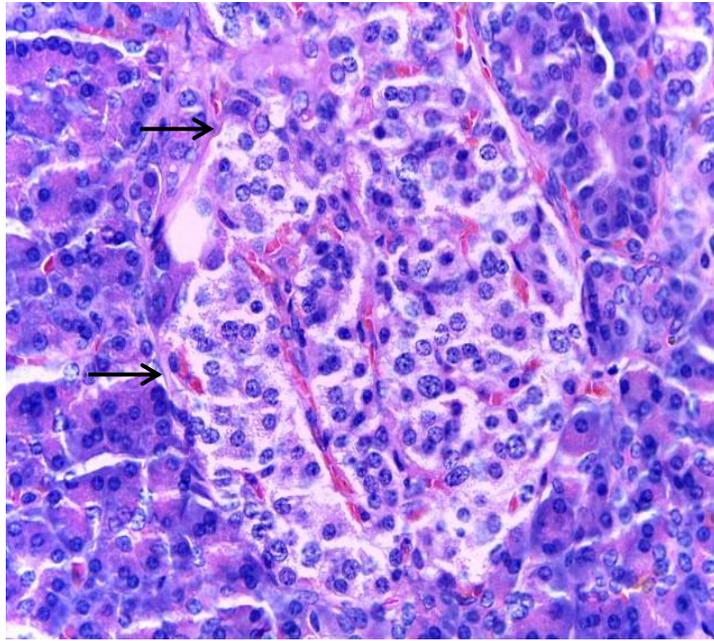
**(Imagen N°9)** Hematoxilina – eosina. Aumento 40X. Células pequeñas con escaso citoplasma, nucleó hiper cromático con cromatina grumosa.



**(Imagen N°10)** Hematoxilina- eosina. Aumento 4 X. Hiperplasia difusa de tejido endocrino.



**(Imagen N° 11)** Hematoxilina-eosina. Aumento 4X. Hiperplasia de los islotes



**(Imagen N° 12)** Hematoxilina-eosina. Aumento 40X. Islote de mayor tamaño que muestra variación en los componentes celulares

	Media	Min	Max	DE +/-	P
<b>Tiempo Quirúrgico</b>	<b>4.27</b>	<b>2</b>	<b>9</b>	<b>1.79</b>	<b>0.528</b>
<b>Sangrado Transoperatorio</b>	<b>160.5</b>	<b>30</b>	<b>750</b>	<b>197.5</b>	<b>0.948</b>
<b>Estancia Hospitalaria</b>	<b>15.6</b>	<b>5</b>	<b>40</b>	<b>13.5</b>	<b>0.022**</b>
<b>Estancia en UCI</b>	<b>1.64</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>2.5</b>	<b>0.614</b>

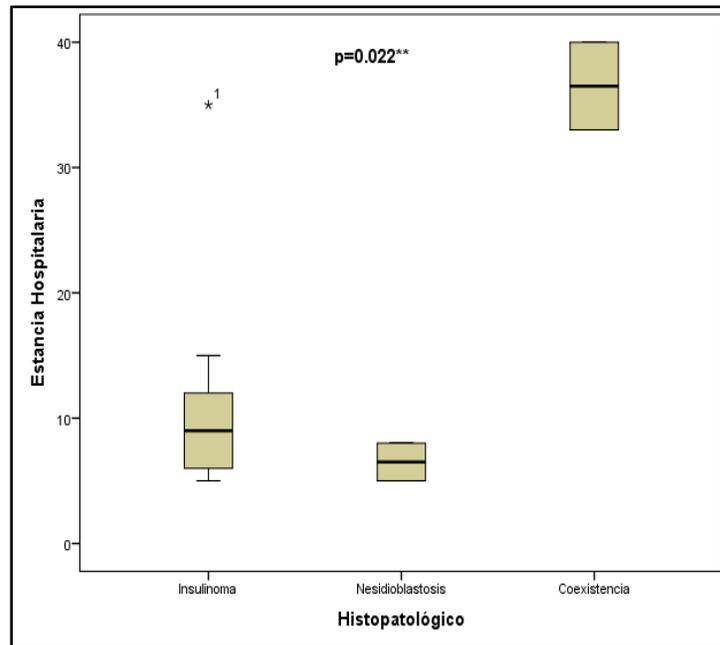
**(Tabla N°5) Distribución del tiempo quirúrgico, sangrado transoperatorio, días de estancia hospitalaria, estancia en UCI.**

El tiempo quirúrgico presento una media de 4.27 horas, mínimo de 2 horas y máximo de 9 horas, DE +/- 1.79 y una p= 0.528.

El sangrado transoperatorio con una media de 160.5ml, mínimo de 30ml y máximo de 750ml, DE +/- 197.5 ml y una p= 0.948.

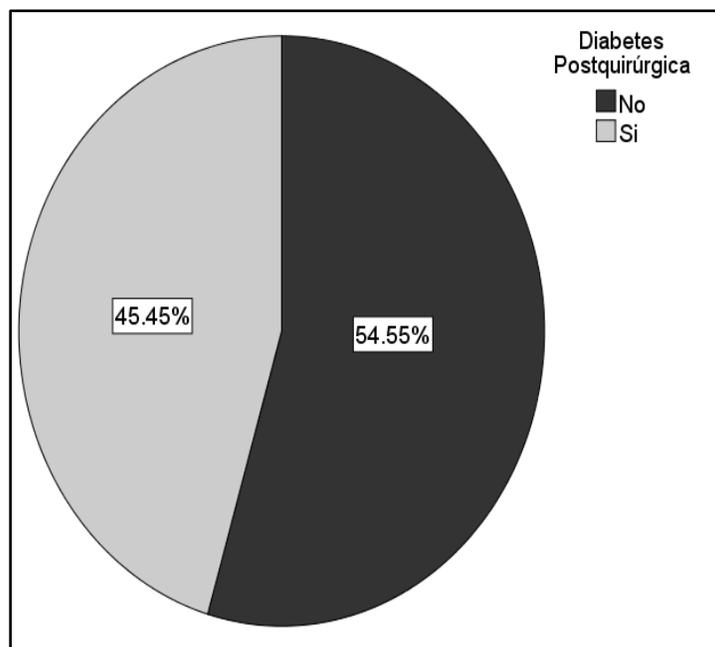
Días de estancia intrahospitalaria con una media de 15.6 días, mínimo de 5 días y máximo de 40 días, DE +/- 13.5 días y una p= 0.022\*\*.

El requerimiento de UCI con una media de 1.64 días, mínimo de 0 días y máximo de 7 días, DE +/- 2.5 días y una p= 0.614. Del total de pacientes solo 4 requirieron UCI 36% motivo; control metabólico con una media de 4.5 días.



**(Gráfico N° 7) Estancia hospitalaria según la estirpe histológica.**

Para el insulinoma presento una media de 12.14 días con un mínimo de 5 días y máximo de 35 días, nesidioblastosis con una media de 6.5 días mínimo de 5 y máximo de 8 días, coexistencia de ambas enfermedades con una 36.5 días mínimo de 33 días y máximo de 40 días. Con una comparación de estos grupos con  $P= 0.022$  significativa para el grupo de la coexistencia.



**(Gráfico N° 8) Presencia de Diabetes postquirúrgica.**

Los pacientes que presentaron Diabetes postquirúrgica fueron 5 pacientes (45.45%) 2 con realización de pancreatometomía distal, 2 con pancreatometomía subtotal y uno con pancreatometomía total.

## XII. DISCUSION.-

### 12.1 INSULINOMA.-

El insulinoma es el tumor neuroendocrino pancreático funcionante más frecuente. Su mayor incidencia es en la 5ta década de la vida y su predominio es el sexo femenino.<sup>(2, 5)</sup> Se confirma en nuestra serie en donde la edad media de presentación fue 46.36 años y el 73% fueron mujeres.

En la serie de Felicio JS sobre hiperinsulinismo endógeno <sup>(34)</sup> mencionan del IMC con un reporte de  $25 \text{ kg/m}^2 \pm 5.8 \text{ kg/m}^2$  ( $13.6-41.3 \text{ kg/m}^2$ ) en nuestra serie el IMC promedio fue  $29.56 \text{ kg/m}^2$  (sobrepeso) esto debido a la mayor cantidad y frecuencia de ingesta de carbohidratos simples.

El tiempo de evolución en las distintas series mencionan una media de 4 años (6 meses-14 años)<sup>(34)</sup>, en otra serie una media de 27 meses (4-96 meses) <sup>(8)</sup>; en nuestra serie el insulinoma tuvo un tiempo de evolución menor con una media de 23 meses (4-60 meses).

Es característico de los pacientes con Insulinomas la triada de Whipple <sup>(1, 2)</sup>, todos nuestros casos presentaron el cuadro clínico clásico de hipoglucemia con síntomas adrenérgicos y neuroglucopenicos de hipoglucemia que cedían tras la ingesta de glucosa. En la serie de Felicio JS <sup>(34)</sup> los síntomas que mayormente se presentaron fueron los neuroglucopenicos de igual manera en nuestra serie se confirma.

En la serie de Priego P. los insulinomas presentan una glucosa un rango de (27-57 mg/dl) <sup>(7)</sup> en la nuestra el rango fue de 32-50mg/dl similar a la serie de comparación; el péptido C en la serie de <sup>(7)</sup> presento un rango de (2.1- 12.5ng/dl) y en la nuestra el rango fue de 2.07-6.37ng /dl; la insulina en las serie de <sup>(7)</sup> fue de 23-88 uU/ml y en nuestra fue de 5.7-41.4 uU/ml.

La prueba de ayuno se realiza solo a 6 /9 pacientes siendo esta positiva antes de las 8 horas.

A pesar del gran número de pruebas de imagen que disponemos, el tamaño pequeño de los tumores no es siempre posible visualizarlos para establecer el

diagnostico topográfico. En la serie <sup>(2)</sup> presento una sensibilidad del 66%, <sup>(7)</sup> el 83%, <sup>(8)</sup> el 40% En nuestra serie la TAC demostró el tumor en el 77.7% de los casos (7/9). El Ultrasonido endoscópico solo se realizó a 4 pacientes corroborando los hallazgos descritos en la tomografía.

La cirugía constituye el tratamiento de elección, siendo la enucleación el procedimiento más realizado <sup>(7)</sup> 9/12, <sup>(8)</sup> 6/18. En nuestra serie se realizó a 4 pacientes enucleación, en 4 pacientes pancreatometomía distal y en un paciente duodenopancreatectomia con preservación de píloro, la exploración por vía convencional se realizó en 5 pacientes y en 4 pacientes por vía laparoscópica; midiendo la glucosa en el transoperatorio y postoperatorio inmediato (hasta las 48 horas) las cuales se reportaron normales. En un caso se presentó cuadro de hipoglucemia a las 72 horas por lo que se decide su reintervención quirúrgica; en este caso la primera cirugía fue enucleación quedando tumor residual no visible, por lo que se amplió procedimiento a pancreatometomía distal.

En la literatura médica el 90% de los tumores son benignos, con un tamaño menor de 2cm localizándose por igual en las tres regiones del páncreas. En la serie de <sup>(2)</sup> predominó la localización en la cabeza en un 79%. En nuestra serie no tuvimos ninguna forma maligna y el tamaño promedio fue de 2cm con una distribución de mayor predominio en cabeza y cola del páncreas, con reporte histopatológico compatible para tumor neuroendocrino funcionante ( insulinoma) e inmunohistoquímico positivo para insulina.

Aproximadamente un 90% de los tumores son solitarios siendo un pequeño porcentaje múltiples, fundamentalmente los relacionados con el síndrome MEN-1(10%)<sup>(5, 8, 9)</sup>. Todos nuestros Insulinomas eran únicos, no encontrándose ninguno multicéntrico o asociado a MEN-1.

El tiempo quirúrgico en la serie de Santibañez M. tuvo un promedio de 168 minutos <sup>(2)</sup>, en nuestra serie fue de 2 horas para la enucleación laparoscópica y 9 horas para el procedimiento de Whipple, el sangrado dependió del tipo de procedimiento; enucleación con sangrado aproximado de 30cc y el procedimiento Whipple de 750cc aproximadamente.

En la serie de Campuzano M. <sup>(8)</sup> presentaron una mortalidad de 3/18 pacientes, con complicaciones de absceso, 3 reintervenciones. En nuestra serie no presentamos ningún caso de fistulas o mortalidad; sin embargo presentaron diabetes postquirúrgica 2 de los 7 pacientes de este grupo (28%) a quienes se les realizó resección pancreática.

Durante el seguimiento efectuado desde el primer caso hasta el último no hubo ningún caso de recidiva, desapareciendo los síntomas hipoglucémicos y normalizándose las cifras de glucemia en todos los pacientes.

## 12.2 NESIDIOBLASTOSIS

La nesidioblastosis es una enfermedad rara solo habiéndose reportado en la serie más grande 10 casos y de forma aislada algunos reportes de casos. <sup>(27)</sup>

Durante el periodo de estudio hemos visto 2 casos de Nesidioblastosis, en la actualidad la incidencia en los adultos sigue siendo desconocida, ambos casos fueron mujeres de 26 y 41 años, estando presente en ambas pacientes la triada clásica de Whipple. El IMC promedio fue de 26.72 kg/mt<sup>2</sup> (sobrepeso) de igual manera como en el insulinoma debido a la mayor frecuencia y cantidad de ingesta de carbohidratos simples, con un tiempo de evolución de 66 meses (36 - 96 meses).

La prueba de ayuno se realizó a ambos pacientes (100%) la cual fue positiva antes de las 8 horas. Test de ayuno positivo en el 100% <sup>(26)</sup>

Las TAC de abdomen se reportaron como normal en ambos pacientes, sin embargo las hipoglicemias que presentaron eran severas, por lo que se decidió procedimiento quirúrgico de pancreatectomía subtotal por sospecha de hiperplasia de los islotes, confirmándose por histopatológico hiperplasia difusa de los islotes, con inmunohistoquímica positivo para insulina, con una media de tiempo quirúrgico de 4 horas. Sin complicaciones, con evolución postquirúrgica satisfactoria; sin embargo las dos pacientes (100%) presentaron Diabetes postquirúrgica por resección pancreática.

## **12.3 COEXISTENCIA DE HIPERPLASIA DE LOS ISLOTES CON INSULINOMA**

Los casos reportados en la literatura son solo reportes de un solo caso <sup>(5)</sup> no existiendo ninguna serie. En el presente trabajo que presentaron coexistencia de estas enfermedades, ambos fueron de distintos géneros (femenino y masculino) de 46 y 61 años respectivamente, con un IMC de 32.5kg/mt<sup>2</sup> (obesidad grado I) esto de igual manera como se vio en los pacientes que presentaron insulinomas y nesidioblastosis por aumento en cantidad y frecuencia de ingesta de carbohidratos simple. La triada de Whipple siempre estuvo presente. La prueba de ayuno se realizó a ambos pacientes siendo esta positiva antes de las 3 horas. Las tomografías de abdomen se reportaron como normal; sin embargo los pacientes presentaron hipoglicemias severas por lo que se decidió realizar en uno pancreatectomía distal, con persistencia a las 48 horas de hipoglicemia por lo que se amplía cirugía a procedimiento de Whipple. Al segundo paciente se realiza exploración pancreática evidenciándose tumoración pancreática realizándose enucleación de Insulinoma, presentando hipoglicemia a las 48 horas, por lo que se decide reintervención quirúrgica a pancreatectomía casi total del 90%. En ambos pacientes el reporte histopatológico e inmunohistoquímico confirmo hiperplasia de los islotes así como insulinoma; uno en la cabeza y el otro en la cola del páncreas.

La estancia hospitalaria en este grupo fue mayor, ya que se tuvo que reintervenir a ambos pacientes por persistencia de los signos y síntomas de hipoglicemia siendo mayor en este grupo 33 y 40 días en relación a los grupos de insulinoma y nesidioblastosis únicamente.

En cuanto a las complicaciones postoperatorias, no hubo fistulas o mortalidad; sin embargo un paciente presento diabetes postquirúrgica por resección pancreática total requiriendo máximo 30 UI de insulina.

### **XIII. CONCLUSION.-**

En nuestra experiencia los pacientes que presentan hiperinsulinismo endógeno tienen un cuadro clínico caracterizado por astenia, adinamia, somnolencia, diaforesis, taquicardia, crisis convulsivas, sobrepeso y obesidad importante desde el inicio de los síntomas, con triada de Whipple presente en el 100% de los casos. En los hallazgos de laboratorio no existen diferencias entre estas enfermedades. La evolución clínica es crónica que puede llegar hasta años, este cuadro clínico con hallazgos de laboratorio, se debe sospechar altamente en hiperinsulinismo endógeno. La realización de TAC abdominal y ultrasonido endoscópico previas a la cirugía es la mejor opción para planear el procedimiento.

La cirugía de páncreas por hiperinsulinismo endógeno en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" es un procedimiento que se realiza de manera segura, con sangrado en límites permisibles, sin mortalidad en esta serie y en general menos de 15 días de estancia hospitalaria.

La toma de decisión de reintervención de un paciente, es dinámica y se estableció en el mismo internamiento por persistencia de valores de glucosa en parámetros bajos menor de 40mg/dl con reintervención quirúrgica segura.

La complicación más frecuente encontrada es la Diabetes posquirúrgica, por lo que se hace necesario un control estricto del paciente, para iniciar tratamiento con insulina lo más pronto y oportuno posible.

#### **XIV. PERSPECTIVAS.-**

Como tesis de grado para obtener el título de cirujano general, para publicación en revista médica, para generar sistematización para el diagnóstico, manejo y tratamiento de estas patologías.

## XV. BIBLIOGRAFIA

1. Lizcano F. Hipoglucemia: Guías para Manejo de Urgencias. Federación Panamericana de Asociaciones de Facultades de Medicina Bogotá. 1996;3:648-50.
2. de Santibañes M, Cristiano A, Mazza O, Grossenbacher L, de Santibañes E, Clariá RS, et al. Síndrome de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno: tratamiento quirúrgico. Cirugía Española. 2014;92(8):547-52.
3. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(4):1069-73.
4. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009;94(3):709-28.
5. Restrepo K, Garavito G, Rojas L, Romero A, Neira F, Oliveros R, et al. Nesidioblastosis del adulto coexistente con insulinoma. Revista Colombiana de Cancerología. 2009;13(1):49-60.
6. De León DD, Stanley CA. Determination of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2013;27(6):763-9.
7. Priego P, Sanjuanbenito A, Martínez Molina E, Lobo E, García Teruel D, Morales V, et al. Manejo diagnóstico y terapéutico del insulinoma pancreático. Revista Española de Enfermedades Digestivas. 2007;99(4):218-22.
8. Campuzano Fernández M, del Castillo Ancira F. Tratamiento quirúrgico del insulinoma. Experiencia en el Instituto Nacional de la Nutrición" Salvador Zubirán".[Surgical treatment of insulinoma. Experience at the Salvador Zubiran National Nutrition Institute]. Rev Invest Clin. 1989;41:151-8.

9. Lin XZ, Wu ZY, Tao R, Guo Y, Li JY, Zhang J, et al. Dual energy spectral CT imaging of insulinoma—value in preoperative diagnosis compared with conventional multi-detector CT. *European journal of radiology*. 2012;81(10):2487-94.
10. Cardenas C, Domínguez I, Campuzano M, Bezaury P, Iñiguez-Rodríguez M, Gamboa-Domínguez A, et al. Malignant insulinoma arising from intrasplenic heterotopic pancreas. *JOP*. 2009;10:321-3.
11. Campuzano Fernández M, del Castillo Ancira F. Tratamiento quirúrgico del insulinoma. Experiencia en el Instituto Nacional de la Nutrición" Salvador Zubirán".[Surgical treatment of insulinoma. Experience at the Salvador Zubiran National Nutrition Institute]. 1989.
12. Bartsch DK, Albers M, Knoop R, Kann PH, Fendrich V, Waldmann J. Enucleation and limited pancreatic resection provide long-term cure for insulinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. *Neuroendocrinology*. 2013;98(4):290-8.
13. Ahn J, Lee SE, Lee ES, Chung YJ, Oh YS, Shinn SH, et al. A case of nesidioblastosis causing hypoglycaemia after delivery. *Diabetes research and clinical practice*. 2009;83(1):e5-e7.
14. Viruez-Sotoa JA, Vallejo-Narváeza CM, Tórrez-Moralesa F, Briones-Vegab CG, Ochoa-Carrilloc FJ, Briones-Garduñod JC. Insulinoma y embarazo. Caso de Medicina Crítica en Ginecología y Obstetricia. *www smeo org mx*. 2014;13(5):320-4.
15. Varas M, Gornals J, Prieto JL, Iglesias-García J. Protocolo diagnóstico de los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP). *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2012;104(1):29-32.
16. Roca ABD, Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Orive V, Domínguez-Muñoz JE. Qué aporta la ultrasonografía endoscópica en el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos de páncreas. *Gastroenterología y Hepatología*. 2011;34(1):29-34.

17. Gouya H, Vignaux O, Augui J, Dousset B, Palazzo L, Louvel A, et al. CT, endoscopic sonography, and a combined protocol for preoperative evaluation of pancreatic insulinomas. *American Journal of Roentgenology*. 2003;181(4):987-92.
18. Moreno PM, Alcántara CG, del Carmen Muñoz-Villanueva M, Ortega RP, Jiménez MdSC, Tendero LZ, et al. Valoración de la utilidad del test de estimulación intraarterial con calcio en el diagnóstico de localización del hiperinsulinismo endógeno. *Endocrinología y nutrición*. 2010;57(3):95-9.
19. Felechosa MD, Fernández MR, Torre EM. Insulinoma. Criterios diagnósticos y tratamiento. *Avances en diabetología*. 2009;25(4):293-9.
20. Gutiérrez Mejía G, Ramírez Méndez AR, Ramírez Wiella G, Gómez Peralta L, Szymanski Gómez JJ, González Villalpando C. Insulinoma: diagnóstico y tratamiento; experiencia de 20 años. *Rev méd IMSS*. 1985;23(1):31-5.
21. Cabrero IA. Tumores neuroendocrinos del aparato gastrointestinal y el páncreas. *pat*. 2009;47(3).
22. Toyomasu Y, Fukuchi M, Yoshida T, Tajima K, Osawa H, Motegi M, et al. Treatment of hyperinsulinemic hypoglycemia due to diffuse nesidioblastosis in adults: a case report. *The American surgeon*. 2009;75(4):331-4.
23. Mella Laborde M, Nofuentes Riera C, Compañ Rosique A. Evaluación y manejo de los insulinomas. Presentación de 4 casos y revisión de la literatura. *I see procedural advantage thru*. 2015:7.
24. Ferrario C, Stoll D, Boubaker A, Matter M, Yan P, Puder JJ. Diffuse nesidioblastosis with hypoglycemia mimicking an insulinoma: a case report. *J Med Case Rep*. 2012;6(1):332.
25. Qintar M, Sibai F, Taha M. Hypoglycemia due to an adult-onset nesidioblastosis, a diagnostic and management dilemma. *Avicenna journal of medicine*. 2012;2(2):45-7.
26. Raffel A, Krausch M, Anlauf M, Wieben D, Braunstein S, Klöppel G, et al. Diffuse nesidioblastosis as a cause of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: a diagnostic and therapeutic challenge. *Surgery*. 2007;141(2):179-84.
27. Fong T-L, Warner NE, Kumar D. Pancreatic nesidioblastosis in adults. *Diabetes Care*. 1989;12(2):108-14.

28. Zaldívar Ochoa JR, Rodríguez Carballo A, Quesada Cortés M, Martínez Álvarez M, Santiago Oconnor A, Menéndez Rodríguez M. Nesidioblastosis: hipoglucemia hiperinsulínica persistente en un recién nacido. *Medisan*. 2012;16(12):1948-53.
29. Ramírez-González LR, Sotelo-Álvarez JA, Rojas-Rubio P, Macías-Amezcu MD, Orozco-Rubio R, Fuentes-Orozco C. Nesidioblastosis en el adulto: reporte de un caso. *Cirugia y cirujanos*. 2015.
30. Klöppel G, Anlauf M, Raffel A, Perren A, Knoefel WT. Adult diffuse nesidioblastosis: genetically or environmentally induced? *Human pathology*. 2008;39(1):3-8.
31. McElroy MK, Lowy AM, Weidner N. Case report: focal nesidioblastosis (“nesidioblastoma”) in an adult. *Human pathology*. 2010;41(3):447-51.
32. Val E, Saiz F, Iriarte A, Racionero M, editors. *Insulinoma maligno en una mujer de 84 años*. *Anales de medicina interna*; 2003: SciELO Espana.
33. Bright E, Garcea G, Ong SL, Madira W, Berry DP, Dennison AR. An unusual case of concurrent insulinoma and nesidioblastosis. *J Pancreas (Online)*. 2008;9(5):649-53.
34. Felício JS, Martins CP, Semer M, Kalinin L, Nery M, Machado MC, et al. Hiperinsulinismo endógeno: revisão e seguimento de 24 casos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2012;56:83-95.