



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CMN SIGLO "DR. BERNARDO SEPULVEDA"

TITULO

**MANEJO QUIRÚRGICO DE INSULINOMA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"BERNARDO SEPULVEDA" CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI EN 5 AÑOS DE
EXPERIENCIA DE ENERO DEL 2015 A DICIEMBRE DEL 2019**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA:

DR. JUAN FRANCISCO MURO IBARRA



TUTOR PRINCIPAL:

DR. PATRICIO ROGELIO SÁNCHEZ FÉRNANDEZ

CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

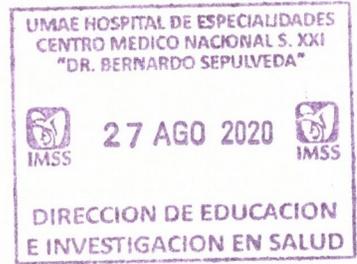


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
DR. ROBERTO BLANCO BENAVIDES
PROFESOR TITULAR DE LA
ESPECIALIDAD

DOCTOR
NOMBRE DEL TUTOR
DR. PATRICIO ROGELIO SÁNCHEZ FÉRNANDEZ



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 03 de agosto de 2020

M.C. PATRICIO ROGELIO SANCHEZ FERNANDEZ

P R E S E N T E

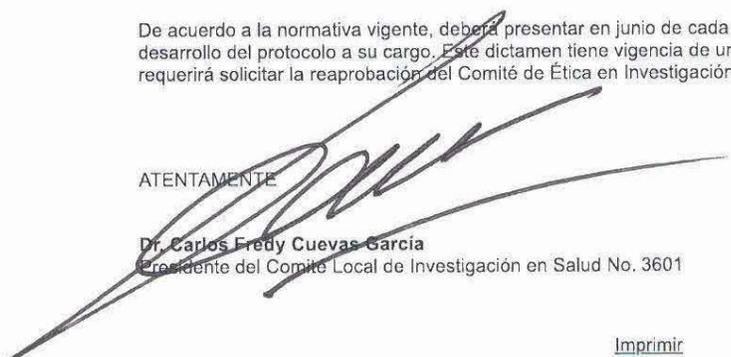
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **MANEJO QUIRÚRGICO DE INSULINOMA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPULVEDA" CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI EN 5 AÑOS DE EXPERIENCIA DE ENERO DEL 2015 A DICIEMBRE DEL 2019** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-209

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Carlos Fredy Cuevas Garcia
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

IMSS

SECRETARÍA Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTO

No tengo palabras para externar lo agradecido que estoy con todas las personas involucradas en mi formación profesional y humana.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social por ayudarme con recursos físicos, financieros y académicos para realizar este sueño.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Facultad de Medicina y a la División de estudios de Posgrado que cumplen día a día su misión de formar profesionales en las ciencias de la salud.

A mi asesor de tesis, Dr. Patricio Rogelio Sánchez Fernández que con su vocación, profesionalismo y experiencia ha fomentado en mí el deseo de cada día ser mejor cirujano y persona.

Al jefe de servicio, Dr Roberto Blanco Benavides , Titular del Curso de Especialidades, su sencillez, humanismo, experiencia y liderazgo que guía con templanza nuestro obrar en el servicio.

A los adscritos del servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, que día a día sobrellevan y resuelven los problemas clínicos de pacientes sumamente complejos.

A mis compañeros que compartieron mis sueños y pesares en estos cuatro años de rápido crecimiento.

A mi familia por su apoyo incondicional, por su valores y amor en mi largo camino profesional.

A Dios por todo. Gracias...

DEDICATORIA

Al amor de mi vida, María del Socorro Castro Contreras, por su compañía, animo y aliento al compartir el ideal de vivir para servir.

ÍNDICE

TEMA		PÁGINA
1	Resumen	6
2	Marco teórico	8
3	Planteamiento del problema	24
4	Justificación	24
5	Pregunta de investigación	24
6	Hipótesis	24
7	Objetivos	25
8	Pacientes y métodos	25
9	Diseño del estudio	25
10	Criterios de selección y tamaño de muestra	25
11	Análisis estadístico	26
12	Definición de variables	26
13	Aspectos éticos	36
14	Resultados	41
15	Discusión	44
16	Conclusión	46
18	Bibliografía	47
19	Anexos	67

RESUMEN

Introducción: Los insulinomas pancreáticos pertenecen a un grupo heterogéneo de neoplasias conocidas como tumores neuroendocrinos. Su incidencia aproximada es de 1 a 5 casos por 1,000,000 de habitantes y conforman entre el 1 y 2% de todas las neoplasias del páncreas. Pueden tomar un comportamiento benigno o maligno, aunque son la estirpe histológica asociada al mejor pronóstico, con una supervivencia hasta del 97% a cinco años para tumores benignos y de un 30% para tumores malignos.

Objetivo: Se reporto la experiencia en el tratamiento quirúrgico de los insulinomas en el servicio de gastrocirugía del hospital de especialidades Centro Médico Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda” en los últimos 5 años; con énfasis en las técnicas quirúrgicas empleadas, complicaciones, reoperaciones y recurrencias.

Pacientes y métodos: Serie de casos, retrospectivo y longitudinal, en el cual se analizaron los expedientes de todos los pacientes diagnosticados con insulinoma de páncreas en un periodo de cinco años, con un seguimiento en promedio entre 12 y 72 meses.

Análisis estadístico: Se realizó una descripción estadística no paramétrica, considerando la baja frecuencia de la enfermedad. Las variables cualitativas se expresaran en frecuencia y proporciones; mientras que las cuantitativas en mediana.

Resultados: Se encontró un total de ocho casos, 75% del genero masculino, edad media de 39 años, IMC promedio de 28.8, un caso relacionado a MEN1. Todos los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico; 50% se les realizo enucleación, 25% pancreatectomía distal, 12.5% enucleación con pancreatectomía distal y un 12.5 % pancreatectomía subtotal extendida. Ninguna defunción ni complicación intraoperatoria ni ingreso a unidad de terapia intensiva, 25% con necesidad de reoperación. En el seguimiento por consulta externa con 62.5% de complicaciones

menores que remiten con tratamiento médico y sin identificar recurrencia clínica, serológica o imagenológica.

Conclusiones: Los insulinomas son tumores neuroendocrinos funcionales de páncreas usualmente benignos y menores de 2 cm, que precisan tratamiento quirúrgico con tasas altas de éxito y tasas aceptables de complicaciones; las cuales suelen remitir con tratamiento médico, por lo que conllevan buen pronóstico a largo plazo. La reoperación por persistencia o recurrencia de la enfermedad suele relacionarse a la complejidad de la localización del tumor.

1. DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO	Muro
APELLIDO MATERNO	Ibarra
NOMBRE	Juan Francisco
TELEFONO	8711349103
UNIVERSIDAD	Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD O ESCUELA	Facultad de Medicina
CARRERA/ESPECIALIDAD	Cirugía General
No. DE CUENTA	517229257
CORREO ELECTRÓNICO	drmuro@outlook.com
2. DATOS DE LOS TUTORES	
TUTOR PRINCIPAL:	Dr Patricio Rogelio Sánchez Fernández Especialista en Cirugía Hepatopancreatobiliar Médico Adscrito en Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI Teléfono: 5554530795 E-mail: pasafe63@yahoo.com
3. DATOS DE LA TESIS	
TITULO	Manejo quirúrgico de insulinoma en el Hospital de Especialidades "Bernardo Sepulveda" Centro Medico Nacional Siglo XXI en 5 años de experiencia de Enero del 2015 a diciembre del 2019.
No. DE PAGINAS	70 P
AÑO	2020
NUMERO DE REGISTRO	R-2020-3601-209

MARCO TEÓRICO

Introducción

Los insulinomas son tumores neuroendocrinos originarios de células beta de Langerhans generalmente localizados en páncreas, de comportamiento benignos y de pequeño tamaño, principalmente caracterizados por el síndrome debido a hipersecreción de insulina, con el consiguiente desarrollo de hipoglucemia.¹⁻⁴

Pocos años después del descubrimiento de la insulina por Banting y Best, en 1927, Wilder et al publicaron la observación de un tumor de islotes pancreáticos asociado a clínica de hipoglucemia, una entidad denominada más adelante insulinoma.⁵ En 1929, Roscoe Graham realizó en paciente con insulinoma la primer cirugía curativa de la historia.⁶

Epidemiología

Es una entidad poco frecuente, su incidencia oscila entre 1 y 4 casos/millón de habitantes. Mientras que su incidencia en autopsias ha sido reportada de 0.8%-10%. Pueden presentarse en cualquier edad de la vida con una media de 50 años, con ligero predominio en mujeres (1,4:1). Representa el 1-2% de las neoplasias pancreáticas y el 40 % de los tumores neuroendocrinos del páncreas funcionantes, siendo en el tumor más común de esta categoría.⁷⁻¹¹

Anatomía patológica

Alrededor del 90% de los insulinomas son benignos, 90% solitarios, 90% menores de 2 cm de diámetro y con respecto a la distribución del tumor en el páncreas es igual en cabeza, cuerpo y cola, mientras que la localización extrapancreática es excepcionalmente rara representado menos del 2% de los casos, siendo más comúnmente encontrada en la pared del duodeno.¹²⁻¹⁵

Evidencia señala que los insulinomas tiene su origen de células del sistema acinar y ductal más que de los islotes.¹⁶ El estudio citológico por punción aspiración con aguja fina o histológico son similares a los de otros tumores neuroendocrinos pancreáticos, con excepción de la presencia de depósitos de amiloide, característicos de los insulinomas. Suelen ser tumores benignos, bien delimitados, uniformes, con escasas figuras mitóticas. Presentan reacción inmunohistoquímica positiva para marcadores comunes a la mayoría de los tumores neuroendocrinos (cromogranina A, sinaptofisina, enolasa neuronal-específica), además de tinción positiva para insulina. Los insulinomas malignos, definidos fundamentalmente por la presencia de metástasis, pueden, además, caracterizarse por un índice mitótico elevado, angiainvasión e invasión perineural, y un índice de proliferación Ki-67 > 2%.

17-19

Etiopatogenia

Los mecanismos por los cuales los insulinomas mantienen una elevada secreción de insulina en presencia de hipoglucemia no están aclarados, se ha descrito que estos tumores expresan una variante de ARNm de insulina (splice-variant), con una eficacia de traslación aumentada, en una proporción muy superior (hasta el 90%) respecto a su expresión en células β normales (< 1%)²⁰. La expresión de diversos genes implicados en la regulación de la secreción de insulina está alterada en los insulinomas²¹⁻²³.

Además, existe un procesamiento anómalo de la proinsulina, con presencia de gránulos que contienen simultáneamente insulina y proinsulina; la relación plasmática proinsulina:insulina a menudo está aumentada. La hipoglucemia resultante de la secreción “inadecuada” de insulina desencadena la liberación de hormonas de contrarregulación (glucagón, adrenalina, hormona de crecimiento y cortisol), con aparición de síntomas adrenérgicos y de neuroglucopenia, e inhibición de la cetogénesis (efecto anticetogénico de la insulina).²⁴

Genética

La mayoría de los insulinomas son tumores esporádicos; menos de un 10% son familiares, asociados a el síndrome de neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 (MEN1). La MEN1 es una enfermedad autosómica dominante muy infrecuente (1:30.000 individuos), caracterizada por el desarrollo de tumores paratiroides, endocrinos enteropancreáticos e hipofisarios. El síndrome se debe a una mutación germinal inactivadora del gen *menina*, un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 11 (11q13), que codifica una proteína nuclear que interactúa con factores de transcripción, tales como JunD y API. Prácticamente en todos los casos de MEN1 se han identificado mutaciones germinales del gen *menina*²⁵. Los tumores neuroendocrinos de páncreas (insulinomas y otros) se desarrollan en alrededor del 50% de los individuos afectados, suelen ser multifocales y su historia natural es muy variable (pueden ser tanto indolentes como agresivos). Posiblemente el mejor marcador bioquímico de sospecha de MEN1 sea la hipercalcemia, ya que el hiperparatiroidismo primario es su componente más prevalente. También está justificado este estudio ante tumores multifocales. En los restantes casos, sólo parece justificado en un contexto de investigación. Tampoco existe consenso sobre la estrategia de cribado y seguimiento en las familias con MEN1. Si bien está claro que el estudio genético identifica a los sujetos afectados, no está demostrado que el diagnóstico genético modifique claramente la morbimortalidad de la enfermedad pancreática dado que no existe un tratamiento profiláctico de su desarrollo.²⁶⁻³⁰

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) es mucho menos frecuente que la MEN1 y está producida por mutaciones en un gen localizado en el cromosoma 3 (3p25.2). Aproximadamente el 14% de los pacientes con VHL presentan TNEP, que ocasionalmente son insulinomas³¹.

Poco se sabe de las bases moleculares de la oncogénesis y la progresión de los insulinomas esporádicos. Los tumores más grandes y agresivos muestran más alteraciones genéticas que los pequeños y clínicamente benignos, lo que indica que estas alteraciones se acumulan durante la progresión tumoral. La disregulación de la supresión tumoral y la inestabilidad genómica aparecen

como mecanismos asociados a la progresión tumoral. Entre las alteraciones observadas, son frecuentes las mutaciones somáticas del gen *menin*.³²

Cuadro clínico

La hipoglucemia sintomática en insulinoma causa dos clases de síntomas; los síntomas adrenérgicos (ansiedad, temblor, palpitaciones, hambre, sudoración, debilidad) y los síntomas neuroglucopénicos (alteraciones de conducta, confusión, síntomas visuales, amnesia, coma, cefalea y convulsiones).³³⁻³⁸

Los síntomas aparecen de manera episódica dado que el tumor libera esporádicamente bolos de insulina, en la mayoría de los casos en periodos de ayuno viéndolo en 73% de los casos, pero en una 6 % de forma postprandial y en 21 % en ambas fases.³⁹⁻⁴¹

A menudo los pacientes con insulinoma presentan tolerancia a valores muy bajos de glucosa por presentar hipoglucemia crónica, que se acompañan de poca sintomatología; esto se debe a una alteración del umbral de respuesta de los diferentes mecanismos de contrarregulación. Alrededor de una cuarta parte de los pacientes presentan aumento de peso significativo por incremento de la ingesta, como mecanismo aprendido de evitación de síntomas.⁴²⁻⁴³ Dado que los síntomas de hipoglucemia son inespecíficos, a menudo suelen preceder al diagnóstico en más de un año y erróneamente se catalogados como alteración psiquiátrica, alteraciones cardíacas, demencia o epilepsia.⁴⁴

Diagnostico

Clásicamente el diagnostico de insulinoma se realizaba con la triada de Whipple que se caracteriza por: (1) hipoglucemia menor de 50 mg/dl; (2) síntomas de neuroglucopénia; y (3) alivio de los síntomas al ingerir glucosa; esta triada se presenta en 90% de pacientes con insulinoma.⁴⁵ Muchos años fueron usado como diagnostico el índice insulina/glucosa e índice insulina/péptido C < 1.0, pero

se vio que no todos los pacientes con insulinoma tienen niveles altos de insulina al medir estos índices ⁴⁶⁻⁴⁷

El consenso actual para el diagnóstico de insulinoma requiere confirmar síntomas de hipoglucemia y 6 de los siguientes criterios de laboratorio obtenidos durante hipoglucemia espontánea o en la prueba de ayuno de 72 horas o en caso de hipoglucemia postprandial en la prueba de tolerancia a la comida mixta: (1) glucosa sérica ≤ 2.2 mmol/L (≤ 40 mg/dL), (2) niveles de insulina ≥ 6 U/mL (≥ 36 pmol/L; ≥ 3 U/L por ELISA), (3) péptido C ≥ 200 pmol/L, (4) proinsulina ≥ 5 pmol/L, (5) BHOB ≤ 2.7 mmol/L, y (6) ausencia de sulfonilureas en orina y/o plasma.⁴⁸

Pruebas de laboratorio

La hipoglucemia es el resultado de un desequilibrio entre la producción, el consumo y el aporte externo de glucosa. Clásicamente, se clasifica como postabsortiva (o de ayuno) y postprandial. Las hipoglucemias del insulinoma pueden aparecer en cualquier situación (postabsortiva o posprandial), aunque habitualmente se detectan en ayuno, o bien son desencadenadas por el ejercicio. El diagnóstico se fundamenta en la demostración de un valor inadecuadamente elevado de insulina durante un episodio de hipoglucemia espontáneo o inducido mediante ayuno; simultáneamente, se debe determinar presencia de péptido-C (cuya presencia descarta la hipoglucemia por insulina exógena), y también descartar la presencia de sulfonilureas (capaces de producir un aumento de insulina y péptido-C no diferenciable del insulinoma).⁴⁹⁻⁵⁰

Si durante una hipoglucemia espontánea se obtienen muestras para determinación de glucosa, insulina, péptido-C y sulfonilureas, estos datos ya pueden ser confirmativos del hiperinsulinismo endógeno. Si no, está indicado realizar una prueba de ayuno de hasta 72 horas (como máximo), que pondrá en evidencia un 66% de los casos al cabo de 12 horas, un 80% en 24 horas, un 90% en 48 horas y $> 99\%$ a las 72 horas.⁵¹⁻⁵²

Algunos autores indican que al terminar prueba de ayuno se debe determinar también β -hidroxibutirato, como marcador de la acción anticetogénica de la insulina, pero generalmente este dato no se considera indispensable excepto en situaciones de difícil interpretación.⁵³

La prueba del ayuno puede concluirse con una estimulación con glucagón o con ejercicio. La administración de 1 mg de glucagón (potente agente glucogenolítico) a pacientes con insulinoma, actúa sobre el glucógeno (preservado durante el ayuno por la potente acción antiglucogenolítica de la insulina) liberando glucosa, con un aumento de glucemia ≥ 25 mg/dl a los 20-30 minutos; el incremento en sujetos normales es claramente inferior. Por su parte, el ejercicio intenso produce secreción de adrenalina que incrementa la glucemia en sujetos normales, pero no en presencia de hiperinsulinismo. Hay que considerar la dificultad de lograr que el individuo estudiado haga ejercicio intenso al cabo de 72 horas de ayuno, y a menudo con glucemias inferiores a lo normal.⁵⁴

Pacientes que se sospecha de insulinoma con síntomas de hipoglucemia postprandial se debe realiza prueba de tolerancia a comida mixta, donde posterior a ingesta del alimento comercializado y estandarizado para dicha prueba (dicha preparación no contiene líquidos por poder causar dumping⁵⁵), posteriormente se toma cada 30 minutos por 5 horas análisis séricos de glucosa y cuando esta sea menor de 60 mg/dl se analizan también niveles séricos de insulina, péptido C e insulina.⁵⁶

Estudios de localización

La localización preoperatoria es fundamental para definir la estrategia quirúrgica, elegir entre abordaje laparoscópico o convencional, reducir el tiempo quirúrgico y limitar la morbimortalidad. Los estudios se dividen en métodos intraoperatorios como la palpación y ultrasonido intraoperatoria; y los métodos preoperatorios que se pueden dividir a su vez en métodos no invasivos como ecografía transabdominal, tomografía axial computarizada, resonancia magnética y estudios de medicina nuclear; y métodos invasivos como ultrasonido endoscópico y la arteriografía selectiva con

estimulación intraarterial de la secreción de insulina con calcio. Un esquema razonable parece ser emplear como primera exploración una prueba de imagen no invasiva y reservarse los métodos invasivos para aquellos casos con exploraciones convencionales negativas, o bien ya intervenidos y con persistencia de hipoglucemias.⁵⁷

La ecografía transabdominal convencional tiene grandes limitaciones cuando se trata de lesiones menores de 2 cm, claramente dependiente del operador, llegando su sensibilidad a tener rangos de 9-64%.⁵⁸

La ecografía endoscópica permite la detección de lesiones muy pequeñas (incluso menores de 1 cm), excepto las localizadas muy distalmente en la cola o extra pancreático; su sensibilidad es de 86-92% con la ventaja adicional de permitir obtener confirmación citológica mediante PAAF. Las características del insulinoma en dicho estudio se observa como un tumor homogéneo, hipoeoico, bien delimitado e hipervascular al aplicar el Doppler color.⁵⁹⁻⁶¹

La ecografía intraoperatoria y palpación por el cirujano, permite localizar lesiones, definir multifocalidad o presencia de adenopatías y establecer claras referencias respecto a estructuras vasculares y conductos pancreáticos con una sensibilidad de 75-95% y 80-100%, respectivamente.

62-64

La tomografía axial computarizada helicoidal y resonancia magnética , tienen una sensibilidad de 33-64% y 40-90%, respectivamente. Típicamente el insulinoma en tomografía se aprecia como un tumor hipervascular que capta medio de contraste en fase arterial, mientras que en resonancia magnética se aprecia como un tumor hipointenso en T1 e hiperintenso en T2. La resonancia magnética parece tener ventaja sobre la tomografía en patología extrapancreática, mientras que la tomografía es mejor para valorar enfermedad metastásica.⁶⁵⁻⁶⁹

En cuanto a medicina nuclear, el insulinoma tiene una pobre habilidad proliferativa por lo que las imágenes obtenidas por FDG-PET son decepcionantes.⁷⁰ La gammagrafía con análogos de la somatostatina (indio-111 pentateótrido) tiene una baja sensibilidad (alrededor del 50%), pero alta especificidad (cerca del 100%); puede permitir el estudio de extensión en insulinomas malignos, y también es útil como predictor de respuesta terapéutica a análogos de somatostatina de acción prolongada.⁷¹

Muchos insulinomas tienen concentraciones altas de receptores de GLP-1, alrededor el 90%, dicho estudio ha demostrado sensibilidad del 100% en estudios pequeños, por lo que actualmente se investiga para su uso en el futuro como estudio de imagen no invasiva.⁷²

La arteriografía selectiva con estimulación intraarterial de secreción de insulina con calcio se realiza inyectando mediante arteriografía gluconato de calcio (0.025 mEq/kg) por turno en la arteria mesentérica superior, gastroduodenal, hepática propia y esplénica para estimular las células betas hiperfuncionantes, y medir en sangre venosa de la porta si existe incremento de niveles de insulina en 0, 30, 60, 90 y 120 segundos, teniendo como positivo un incremento de 2 veces su cifra basal. El estudio conlleva una exploración invasiva y compleja, sólo disponible en algunos centros; su sensibilidad y su especificidad son arriba del 90%, si bien no definen localización precisa sino territorio arterial donde se debe buscar el insulinoma.⁷³⁻⁷⁵

Diagnostico diferencial

Dos tercios de los pacientes con hipoglucemia tienen diabetes mellitus, y un cuarto sepsis. Siendo los fármacos como insulina, sulfonilurea, pentamidina, quinina, bloqueadores beta, haloperidol y salicilatos la causa más común del cuadro. Otras causas se presentan en pacientes con enfermedad críticos como pacientes con enfermedad renal crónica, falla hepática y endocrinopatías (Insuficiencia suprarrenal y panhipopituitarismo).⁷⁶⁻⁷⁷

Tras pruebas de tolerancia, la demostración de hiperinsulinismo endógeno como causa de la hipoglucemia indica que se trata de una disfunción de la célula β , pero no confirma el insulinoma. En alrededor de un 5% de los casos (y hasta 20% en los centros de referencia, que concentran casos de difícil diagnóstico) se trata de un síndrome de hipoglucemia pancreatogénica del adulto no debida a insulinoma (NIPHS), ocasionada por la hiperplasia hiperfuncionante de los islotes, y caracterizado por cuadros de neuroglucopenia posprandiales tardíos, o bien a cuadros de inicio en la infancia, como la hiperinsulinemia congénita (generalmente transmitida de forma autosómica recesiva) y la hipertrofia de los islotes pancreáticos (nesidioblastosis).⁷⁸⁻⁷⁹ También se ha descrito anomalías en los islotes pancreáticos tras realización de bypass gástrico, aunque estos hallazgos siguen siendo cuestionables.⁸⁰

Otros diagnósticos diferenciales al contar con hiperinsulinismo endógeno son enfermedades autoinmunes que presenten anticuerpos contra insulina o contra los receptores de insulina y el abordaje clínico es con medición sérica de dichos anticuerpos;⁸¹ y por último la hipoglucemia inducida por sulfonilurea que se descarta con historia clínica y medición sérica del fármaco. Algunos hipoglucemiantes de reciente introducción (repaglinida, nateglinida) son difíciles de descartar como causa de hipoglucemia provocada, ya que no se pueden detectar en la mayoría de los laboratorios.⁸²

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento de elección del insulinoma es la resección quirúrgica, cuya extensión dependerá del tamaño del tumor, su localización, su naturaleza solitaria o múltiple, relación con conducto pancreático, grado de diferenciación histológica y la presencia de metástasis; teniendo diferentes técnicas quirúrgicas como enucleación, técnica de Whipple y pancreatectomía parcial (distal o central), subtotal y total.⁸³⁻⁸⁵

Dado que alrededor de 90% de los insulinomas son benignos y menores de 2 cm, en todos estos casos se planteará una cirugía restringida a resecar el tumor, ya sea mediante enucleación o

resección pancreática parcial dependiendo de la localización, para preservar la mayor parte de la función del páncreas. En cuanto al abordaje se pueden emplear técnicas abiertas o laparoscópicas.

86-90

La técnica laparoscópica más común es enucleación y pancreatectomía distal, teniendo resultados comparables a los de la cirugía abierta, con una incidencia similar de complicaciones, pero con ventajas en cuanto a tiempo de hospitalización y recuperación.⁹¹ La tasa de conversión a cirugía abierta se acerca al 17%, siendo la causa más común la proximidad del tumor a conductos biliares o vena porta; otras causas de conversión es proximidad o sangrado de vasos esplénicos, multifocalidad, malignidad, localización en cabeza de páncreas y no poder ser localizado por ultrasonido intraoperatorio.⁹²

La enucleación por su menor tasa de complicaciones y mortalidad se prefiere en tumores superficiales y lejanos a conducto pancreático (al menos 2-3 mm). Se debe de asegurar quitar la capsula de tumor para evitar recurrencia.⁹³⁻⁹⁴ Mientras que las resección más radicales como el procedimiento de Whipple y las pancreatectomías parciales, subtotaes y totales se realizan para evitar recidivas, fistulas pancreáticas y sangrado importante en tumores mayores de 4 cm, no encapsulada, cercanos al conducto pancreático principal o a vasos importantes, sospechosos de malignidad y/o multifocales.⁹⁵⁻⁹⁷ Evidentemente, las resecciones más extensas aumentan el riesgo de complicaciones postoperatorias, entre ellas el desarrollo de diabetes mellitus por insuficiente tejido secretor.⁹⁸

Existe controversia respecto a la estrategia quirúrgica óptima en los pacientes con MEN1 y enfermedad potencialmente multifocal. En caso de un tumor único se hará su enucleación, pero si hay evidencia de que puedan ser múltiples se optará por la pancreatectomía subtotal distal más enucleación de posibles tumores identificados ecográficamente en la cabeza del páncreas. Aparte

por la relación del síndrome con malignidad, el tratamiento oportuno evita la progresión de enfermedad metastásica.⁹⁹⁻¹⁰⁰

Aproximadamente 10% de los tumores permanecen ocultos a pesar de la palpación bimanual y estudios de imagen, sobre todo los ubicados en la profundidad de la cabeza del páncreas, por lo que es importante en estos casos la realización de ultrasonido intraoperatorio que logra identificar más del 90% de estos casos, aparte de identificar multifocalidad, estructuras vasculares, adenopatías, conductos pancreáticos y biliares.¹⁰¹⁻¹⁰⁵

Actualmente no se acepta la resección a ciegas por su alta morbilidad, mortalidad y recidiva. Este tipo de paciente se ven beneficiados de la realización de la arteriografía selectiva con estimulación intraarterial de secreción de insulina con calcio para localizar el territorio a resecar.¹⁰⁶

El seguimiento postquirúrgico mediato se observa una elevación de niveles de glucosa sérica aproximadamente entre 180-230 mg/dl y se debe seguir administrado solución glucosada las primeras 24 horas. En las primeras semanas puede persistir elevación de glucosa sérica en rangos de 200-400 mg/dl necesitando dosis bajas de insulina.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

En una revisión sistemática realizada en 2014 donde se analizaron 6222 casos de pacientes con insulinoma colectados de 114 artículos de todo el mundo, se observó que 95.6% se sometían a tratamiento quirúrgico, siendo el 5% por vía laparoscópica y el resto abierto; mientras que el restante 4.4% seguía solo tratamiento farmacológico. Dentro de las diferentes técnicas quirúrgicas practicadas la enucleación era la cirugía más empleada en un 56%, seguida de diferente tipo de resecciones pancreáticas con un 32%, procedimiento de Whipple con un 3% y pancreatectomía subtotal en menos del 3%. Las complicaciones de la cirugía más común es la fistula pancreática vista en una 14.6% especialmente relacionada a enucleación aunque su severidad es menor a las relacionadas a las otras técnicas quirúrgicas más radicales. Otras complicaciones son la diabetes mellitus 7.5%, absceso intrabdominal 4.8%, infección de herida 4.5%, pseudoquiste 3%, sangrado 2%,

pancreatitis 3.1% y embolia pulmonar 1.8%. La mortalidad global reportada de 3.7% y la recurrencia después de cirugía de 7%.¹¹⁰

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico del insulinoma se reserva a paciente con enfermedad metastásica no resecable, pacientes en los que el riesgo quirúrgico haga imposible la intervención, de manera preoperatoria y las recidivas postoperatorias sintomáticas hasta tanto se plantea la nueva estrategia quirúrgica. En cuanto a la dieta se recomienda la ingesta de comidas fraccionadas y frecuentes, que contengan alimentos complejos que retarden la absorción como cereales, pastas, pan, papa y leguminosas.¹¹¹

El diazóxido, descrito inicialmente como antihipertensivo, inhibe la secreción de insulina por acción directa sobre las células β , y también tiene acciones extrapancreáticas tales como incremento de la glucogenólisis. A dosis plenas (200-600 mg/día) controla las hipoglucemias en un 50% de los casos. Los efectos adversos son comunes e incluyen edema, aumento de peso, hirsutismo y náuseas.¹¹²⁻¹¹⁴

El verapamil¹¹⁵ y la fenitoina¹¹⁶ se han mencionado para su uso pero con limitada experiencia clínica.

Los análogos de la somatostatina (octreótida, lanreótido) requieren presencia de receptores SSTR2, los insulinomas presentan un patrón muy heterogéneo de receptores de somatostatina¹¹⁷, y sólo en 50% la unión del análogo marcado con trazador isotópico es suficiente como para dar imagen de la lesión primaria o sus metástasis, siendo estos casos los más indicados para tratarse con análogos de acción prolongada. Eventualmente, también podrían ser tributarios de procedimientos de radioterapia selectiva guiada por ligandos específicos para el tumor. Actualmente, se logra en el mejor de los casos un control sintomático parcial en alrededor de 50% de los pacientes, si bien se han documentado algunos casos de buena respuesta funcional y regresión de metástasis.¹¹⁸⁻¹²⁰

Otra opción terapéutica es la ablación química del tumor con etanol guiada por ultrasonido endoscópico o ablación por radiofrecuencia guiado por tomografía que reporta resultados alentadores en estudios con grupos pequeños de pacientes, necesitando más pruebas para su futura implementación.¹²¹⁻¹²²

Tratamiento oncológico

El insulinoma maligno representando menos del 10% de los casos de insulinoma, en la mayoría de los casos asociada a metástasis hepáticas y linfáticas; otros lugares de metástasis son peritoneo, hueso, cerebro y pulmón.¹²³⁻¹²⁴

La sobrevida general de los paciente con insulinoma benigno no difiere a la esperada en la población general, pero en el insulinoma maligno tiene una sobrevida menor pero prolongada a pesar de contar con metástasis hepáticas y linfáticas, con una media de 20 años.¹²⁵

La Organización Mundial de la Salud propone clasificar los tumores neuroendocrinos del aparato digestivo según hallazgos histopatológicos de la siguiente manera:¹²⁶

- NET G1 (tumor neuroendocrino G1): bien diferenciado, grado bajo, índice mitótico menor de 2 mitosis/2 mm² y Ki-67 menor de 3%.
- NET G2 (Tumor neuroendocrino G2): bien diferenciado, grado intermedio, índice mitótico entre 2 y 20 mitosis/2 mm² y Ki 67 entre 3-20%.
- NET G3 (Tumor neuroendocrino G3): bien diferenciado, grado alto, índice mitótico mayor de 20 mitosis/2 mm², Ki-67 mayor de 20%.
- SCNEC (Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas): poco diferenciado, grado alto, índice mitótico mayor de 20 mitosis/2 mm² y Ki-67 mayor de 20%

- LCNEC (Carcinoma neuroendocrino de células grandes): poco diferenciado, grado alto, índice mitótico mayor de 20 mitosis/2 mm² y Ki-67 mayor de 20%
- MiNEN (Neoplasia neuroendocrina mixta) bien o poco diferenciado, con índice mitótico, grado y Ki-67 variable.

La AJCC en su octava edición propone el estadiaje de los tumores neuroendocrinos de páncreas de la siguiente manera:¹²⁷

T1 tumor pancreático menor de 2 cm, T2 tumor de 2-4 cm, T3 tumor mayor de 4 cm o con afección a duodeno o conducto biliar, T4 tumor invadiendo vasos de tronco celiaco o mesentérica superior u otros órganos; N0 sin presencia de ganglios con malignidad y N1 con presencia de ganglios con malignidad; M0 sin presencia de metástasis y M1a con metástasis en hígado, M1b con metástasis extrahepática y M1c con metástasis en hígado y extrahepáticas.

1. Estadio I (T1N0M0)
2. Estadio II (T2-3N0M0)
3. Estadio III (T4N0M0 o T1-4N1M0)
4. Estadio IV (T1-4 N0-1 M1)

La quimioterapia habitualmente se utiliza en pacientes con síntomas causados por la masa tumoral que no pueden paliarse mediante cirugía citorreductora o en pacientes con síndromes no controlados debido al exceso de hormonas. En insulinoma bien diferenciado que no se pueda resear se puede tratar con estreptozotocina, doxorubicina y/o fluororacilo teniendo tasas de respuesta de 6-70% en cuanto a control de síntomas y de tamaño tumoral.¹²⁸

La estreptozotocina, junto a 5- fluorouracilo en los carcinomas neuroendocrinos pueden inducir respuestas bioquímicas en el 50% de los casos, y regresión tumoral en el 30%, durante 9-12 meses.

Tiene toxicidad gastrointestinal y renal. Con el interferón- α hay escasa experiencia en insulinomas, y su posible utilidad se extrapola de otros TNEP. Se reserva como segunda opción tras fracaso de estreptozotocina + 5-fluorouracilo, pero podría ser la primera opción en tumores malignos poco proliferativos. También se puede utilizar el cisplatino con irinotecan y en caso de no lograr control adecuado de los síntomas se puede optar por una resección quirúrgica para reducir por lo menos el 90% de tumor.¹²⁹

La dacarbazina ha demostrado eficacia en insulinoma y en estudios más recientes ha sido reemplazada por la temozolomida, disponible por vía oral. Las combinaciones de temozolomida y talidomida, o temozolomida y capecitabina han demostrado resultados prometedores, con tasas de respuesta radiológica de hasta el 70%.¹³⁰⁻¹³¹

La terapia dirigida se enfoca a la inhibición de la vía de mTOR, el fármaco más representativo es el everolimus que ha demostrado potencial eficacia en la prolongación de la supervivencia, incluso en ausencia de respuestas radiológicas frecuentes. En el estudio de fase III RADIANT-3, everolimus (10 mg/día) se comparó con placebo y demostró una mejora en supervivencia libre de progresión de 4,6 meses frente a 11,0 meses, con el 34% de los pacientes vivos sin progresión a los 18 meses de tratamiento. Este resultado se consiguió con una tasa de respuesta radiográfica modesta del 5% (2% con placebo).¹³²⁻¹³⁴

La radioterapia tiene indicaciones para lesiones sintomáticas, particularmente en etapas terminales y complicaciones raras de enfermedad metastásica ósea. Entre los pacientes que no son candidatos para la resección quirúrgica, algunos datos procedentes de casos clínicos y pequeñas series de casos indican que la radioterapia puede producir mejoría sintomática y ausencia de progresión local.

¹³⁵⁻¹³⁶

Para el tratamiento de metástasis hepática existen varias opciones dependiendo de la localización, número de metástasis y estado general del paciente, entre las cuales se describe resección

quirúrgica de la metástasis, embolización, quimioembolización, radioembolización con radioisotopo (90-y), crioablación, radioablación y trasplante hepático. La resección quirúrgica de la metástasis se practica ante la ausencia de enfermedad difusa o bilobular, ausencia de metástasis extrahepática y con adecuada función hepática; en cambio si se tiene una enfermedad difusa hepática en ausencia de enfermedad extrahepática se puede realizar un trasplante hepático.¹³⁷⁻¹⁴²

Otra opción adecuada para el tratamiento paliativo es el uso de dispositivos de medición de glucosa continua para detectar y prevenir hipoglucemias severas.¹⁴³⁻¹⁴⁶

JUSTIFICACIÓN

El insulinoma es un tumor pancreático poco frecuente, que suele referirse a hospitales de concentración por requerir un equipo de especialistas para el diagnóstico desde el punto de vista endocrinológico y una planeación quirúrgica que exigen experiencia tanto en la ejecución de las diversas técnicas empleadas, como en el manejo de las complicaciones y en el seguimiento a largo plazo.

El motivo de esta revisión de casos fue reportar la experiencia obtenida en el servicio de gastrocirugía del hospital de especialidades Centro Médico Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda” en los últimos 5 años en cuanto al tratamiento quirúrgico y seguimiento posoperatorio de pacientes con diagnóstico de insulinoma.

PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cual ha sido el tratamiento quirúrgico y la evolución posquirúrgica, tanto clínica como bioquímica, de los pacientes con diagnóstico de insulinoma en los últimos 5 años en el hospital de especialidades Centro Médico Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda”?

HIPÓTESIS

El tratamiento quirúrgico del insulinoma es altamente efectivo para evitar nuevos episodios de hipoglucemia. La técnica quirúrgica más empleada de acuerdo a las características del tumor en el páncreas es la enucleación y la pancreatectomía distal. En cuanto la evolución postquirúrgico las complicaciones más frecuente son la diabetes mellitus y esteatorrea.

OBJETIVO GENERAL

1. Reportar nuestra experiencia en el tratamiento quirúrgico de insulinoma tratados en el servicio de gastrocirugía del hospital de especialidades Centro Médico Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda” en los últimos 5 años

OBJETIVOS SECUNDARIOS

2. Reportar las técnicas quirúrgicas más utilizadas en cada caso en particular tomando en cuenta las características del paciente y del tumor.
3. Reportar la evolución posoperatoria en cuanto a complicaciones, ingreso a unidad de terapia intensiva, defunciones, reoperaciones y recurrencias.
4. Reportar los laboratorios (insulina, péptido C y glucosa) y estado clínico posterior a la intervención quirúrgica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ámbito: Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Fecha de inicio y conclusión: 1 de enero 2015 hasta 31 de diciembre del 2019. Tipo de estudio: Serie de casos, descriptivo, observacional, retrospectivo y longitudinal.

Universo de estudio: Pacientes ingresados por los servicios de medicina interna, endocrinología o gastrocirugía por presentar episodios de hipoglucemia relacionada a hiperinsulinismo endógeno, que fueron intervenidos quirúrgicamente con resección pancreática como opción terapéutica y que en el estudio histopatológico se confirma insulinoma.

Selección y tamaño de la muestra: Se realizó un muestreo intencional (no probabilístico) incluyendo a todos los pacientes ingresados por los servicios de medicina interna, endocrinología o

gastrocirugía por presentar episodios de hipoglucemia relacionada a hiperinsulinismo endógeno, que fueron intervenidos quirúrgicamente con resección pancreática como opción terapéutica y que en el estudio histopatológico se confirma insulinoma en un periodo comprendido del 1 de enero del 2015 hasta 31 de diciembre del 2019, con un seguimiento posquirúrgico entre 12 a 72 meses.

Criterios de inclusión: Pacientes posoperados de resección pancreática con resultado histopatológico de insulinoma.

Criterios de no inclusión: Pacientes con hipoglucemia ficticia, síndromes paraneoplásicos, nesidioblastosis y aquellos que no completaron protocolo de estudio

Criterios de exclusión: Ninguno

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una descripción estadística no paramétrica, considerando la baja frecuencia de la enfermedad. Las variables cualitativas se expresaran en frecuencia y proporciones; mientras que las cuantitativas en mediana y cuarteles.

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

Variable	Tipo	Definición Conceptual.	Definición operacional	Escala de medición	Tipo
Edad	Independiente	Tiempo cronológico de vida cumplido por el paciente al momento del estudio.	Edad al momento de la recolección de datos	Años	Cuantitativa numérica

Sexo	Independiente	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.	Femenino: género gramatical; propio de la mujer. Masculino: género gramatical, propio del hombre.	Femenino/ Masculino	Cualitativa nominal
Índice de masa corporal	Independiente	Relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de	Índice de masa corporal medido al momento de diagnóstico	Kg/m ²	Cuantitativa Numérica

		su talla en metros.			
Síndrome MEN 1	Independiente	Enfermedad hereditaria autosómica dominante, caracterizada por el desarrollo de tumores paratiroides, endocrinos enteropancreáticos e hipofisarios	Documentación de hiperparatiroidismo primario, tumor de hipófisis y neoplasia neuroendocrina en páncreas, tubo digestivo bronquio y timo	Si / No	Cualitativa dicotómica
Localización de tumor	Independiente	Ubicación espacial exacta de tumor con respecto al páncreas.	Ubicación detectada con los estudios de imagen de forma prequirúrgica o a la palpación en cirugía.	Cabeza/ cuello/ cuerpo/ cola/ extrapancreático	Cualitativa nominal
Procedimiento quirúrgico	Independiente	Es el conjunto de técnicas quirúrgicas	Cirugía realizada en el paciente con	*Enucleación *Pancreat	Cualitativa nominal

		indicadas según la localización de tumor, su naturaleza única o múltiple, benigna o maligna y/o relación con conducto pancreático cuya finalidad es la curación de la enfermedad o sus síntomas.	insulinoma para conseguir la resección del tumor.	ectomía distal *Procedimiento de Whipple *Pancreat ectomía central *Pancreat ectomía parcial *pancreate ctomía subtotal *Pancreat ectomía total	
Tamaño de tumor	Independiente	Dimensiones físicas de una cosa material, por las cuales tiene mayor o menor volumen.	Diametro de tumor medido en centímetros posterior a la resección visto en el estudio histopatológico.	Centimetro	Cuantitativa continua
Grado	Independiente	Clasificación	Categorización	*NET G1	Cualitativa

histológico	nte	de la OMS creada en 2010 para clasificar los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos según hallazgos histopatológicos como diferenciación, grado histológico, índice mitótico y el Ki67.	revisada de manera postquirúrgica en el estudio histopatológico definitivo.	*NET G2 *NET G3 *SCNEC *LCNEC *MiNEN	va nominal
Abordaje quirúrgico	Independiente	Vía de acceso quirúrgico, dissección específica por medio de la cual se expone un órgano o una estructura	Vía de acceso utilizada para la resección del tumor pancreático.	*Abierto *Laparoscópico (mínima invasión)	Cualitativo nominal

		en la cirugía.			
Sangrado quirúrgico	Independiente	Estimación de pérdida sanguínea en intervención quirúrgica tomando en cuenta frascos de aspiración, gasas y compresas empapadas con sangre.	Mililitros de sangre perdido en la intervención quirúrgica.	Mililitro	Cuantitativa continua
Tiempo quirúrgico	Independiente	Tiempo destinado en cirugía para la incisión, corte, hemostasia, exposición, disección y sutura de los tejidos.	Minutos que se tardó en realizar intervención quirúrgica.	Minutos	Cuantitativa continua
Ingreso a UCI	Independiente	Ingreso a la unidad de cuidados intensivos en	Ingreso a UCI por estado crítico al necesitar apoyo	Si/No	Cualitativa dicotómica

		la que un equipo interdisciplinario proporciona atención médica a pacientes en estado agudo crítico, con el apoyo de recursos tecnológicos de monitoreo, diagnóstico y tratamiento.	ventilatorio y/o circulatorio en el posquirurgico inmediato.		
Defunción	Independiente	La muerte se define como un evento resultante de la incapacidad orgánica de sostener la homeostasis.	Cese de todas las funciones vitales.	Si/No	Cualitativa dicotómica
Complicación	Independiente	Resultado desfavorable de una	Resultado adverso presentado en	*Fistula Pancreática	Cualitativa nominal

		enfermedad, condición de salud o tratamiento.	la cirugía o posterior a la misma con un seguimiento mínimo de 6 meses en la consulta externa.	*Absceso intrabdomi nal *Infección de herida quirúrgica *Seudoqui ste *Sangrado con choque hipovolémi co *Diabetes mellitus *Pancreati tis	
Reinterve nación quirúrgica	Independie nte	Realización de una nueva operación a causa del fracaso de la anterior por no cumplir el objetivo propuesto,	Realización de segunda cirugía por complicación o recurrencia de síntomas de hipoglucemia.	Si / No	Cualitati va dicotómi ca

		aparición de complicaciones o diagnósticos de iatrogenias.			
Recurrencia	Independiente	Acción de volver a ocurrir o aparecer una cosa con cierta frecuencia o de manera iterativa.	Reaparición de datos clínicos y bioquímicos de episodios de hipoglucemia.	Si / No	Cualitativa dicotómica
Triada de Whipple	Independiente	Tres hallazgos presentes clásicamente en pacientes con insulinooma: (1) hipoglucemia menor de 50 mg/dl; (2) síntomas de neuroglucopenia; y (3) alivio de los síntomas al ingerir glucosa	Antecedente posquirúrgico de presentar los 3 hallazgos descritos en la triada de Whipple	Si / No	Cualitativa dicotómica

Insulina sérica	Independiente	<p>Hormona polipeptídica formada por 51 aminoácidos, producida y secretada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. La insulina interviene en el aprovechamiento metabólico de los nutrientes, sobre todo con el anabolismo de los glúcidos.</p>	<p>Insulina sérica medida mediante análisis sanguíneo en ayuno de manera postquirúrgica. Su valor anormal es menor de 3.21 U/ml y mayor de 16.32 U/ml.</p>	U/ml	Cuantitativa continua
Glucosa	Independiente	<p>Monosacárido con fórmula molecular $C^6H^{12}O^6$. Al ser ingerido</p>	<p>Glucosa sérica medida mediante análisis sanguíneo en</p>	Mg/dl	Cuantitativa continua

		proporciona energía inmediata a través de un proceso de oxidación, en la mayoría de las células no fotosintéticas,	ayuno de manera postquirúrgica. Su valor anormal es menor a 70 mg/dl o mayor de 105 mg/dl.		
Péptido C	Independiente	Cadena de aminoácidos que forma parte de la proinsulina, que es escindido en el procesamiento de la proinsulina a insulina.	Péptido C sérica medida mediante análisis sanguíneo en ayuno de manera postquirúrgica. Su valor anormal es menor a 1.1 ng/ml o mayor a 4,4 ng/ml.	Pmol/L	Cuantitativa continua

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se apego a los artículos 3, 13, 14, 16 y 18 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki de 1975; el resto de los

artículos no fueron mencionados por no encontrarse aplicados en este estudio. De igual forma, se apega a los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

La investigación científica ha dado como resultado beneficios substanciales sin embargo han planteado problemas éticos desconcertantes. Los códigos de ética y leyes que protegen y controlan la metodología de la investigación, son reglas que de manera general o específica guían el trabajo de los investigadores. Uno de los primeros esfuerzos por regular la práctica en la investigación, fue el código de Nuremberg de 1978 cuyo objetivo fue juzgar a los médicos y a científicos que llevaron a cabo experimentos biomédicos en prisioneros en campos de concentración y sirvió como piedra angular para asegurar la ética en la investigación con sujetos humanos.

El presente estudio de investigación no se utilizó consentimiento informado ya que se trabajó sobre los expedientes clínicos de los pacientes que fueron intervenidos en el servicio de Gastrocirugía, no se revela el nombre de los pacientes, se respetaron los principios éticos básicos referentes en el código de Nuremberg de 1978:

- 1- Respeto a las personas: Tratando a los participantes del estudio como seres autónomos, razonables e individuales y se respetan sus correspondientes decisiones de no participar en el estudio o de hacerlo de forma libre, sin privar de información para que realice un juicio meditado sobre el estudio.
- 2- Beneficencia: el término beneficencia se entiende como aquellos actos de bondad y de caridad que van más allá de la obligación estricta; con dos reglas que rigen nuestro estudio y descritos en el código de Nuremberg 1. No causar ningún daño y 2, maximizar los beneficios posibles y disminuir los posibles daños, como beneficios traerá una identificación temprana del dolor y de esta manera realizar las medidas adecuadas para su control, y que los resultados beneficiaran a mediano plazo su bienestar social y de salud.

- 3- Justicia: El principio de justicia se aplica en el estudio siguiendo la formulación A cada persona una parte igual, entendiéndose que en el estudio predominara la imparcialidad y sin preferencia en la selección de los médicos que se encuestarán para el estudio

Dentro de la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983, y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 1989, cumpliendo con dichos principios, dentro de los que se incluyen respeto a las personas, justicia y beneficencia, donde el diseño y la realización del estudio se formula y describe en este protocolo que se llama a consideración del presente comité. Nuestra investigación biomédica se encuentra avalada por personas científicamente cualificadas y bajo supervisión de un facultativo competente, se han evaluado los beneficios del estudio encontrando un beneficio mayor para la población de nuestro hospital que se podrá magnificar y ser aún más un bien común y que se podrá generalizar, mostrando los riesgos casi nulos. Haciendo énfasis en la sección II de investigación médica combinada con asistencia profesional, nos menciona que el médico podrá combinar investigación médica con asistencia profesional, con la finalidad de adquirir nuevos conocimiento médicos únicamente en la medida que la investigación lo justifique; por último la sección tercera de investigación biomédica no terapéutica menciona que en investigaciones en el hombre, el interés de la ciencia y la sociedad jamás debe prevalecer sobre las consideraciones relacionadas con el bienestar de las personas, tomando como punto final de consideración y análisis, nuestra investigación respeta cada uno de los principios de la Asamblea Médica Mundial.

Citando a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud cuyos lineamientos y principios son a los que todo investigadores científico y tecnológico correspondiente a la salud debe someterse, describiendo que la investigación para la salud es un factor determinante para mejora las acciones encaminas a proteger promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en

general; para desarrollar tecnología mexicana en los servicios de salud y para incrementar su productividad, es aquí donde nuestro estudio pretender ajustar sistemas ya validados en otros países y ajustarlas a la población mexicana con el objetivo de asociar y posteriormente calcular el riesgo cardiovascular en nuestra población para adoptar acciones preventivas que beneficien a la población en general. Refiriéndose en el título segundo de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos artículo 17, se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Clasificando este estudio con una investigación sin riesgo debido a que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. Es así como cumpliendo con los códigos y leyes generales que rigen la investigación se cumplen y se respetan cada uno de sus lineamientos en nuestro estudio.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

El estudio fue realizado por el personal médico del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI que se encuentra realizando el curso de especialización médica (residencia médica) en Cirugía General, bajo supervisión y guía del Tutor. La información para la realización del estudio fue tomada de los expedientes clínicos que se encuentran en resguardo en el Servicio de Archivo Clínico de la unidad médica.

Para este estudio no se necesitó de financiamiento por parte del personal médico, por la unidad médica, ni por otra institución. El desarrollo de esta investigación fue factible porque el lugar donde se efectuó es una unidad médica de alta especialidad y centro de referencia para pacientes quienes presentar insulinooma, además de que en la unidad se cuenta con los recursos humanos y tecnológicos para el tratamiento y manejo de dicha patología.

Recursos propios del investigador y recursos propios de la unidad.

Recursos humanos

- 1 Investigador asesor
- 2 Investigador

Recursos materiales

- 1 Computadoras
- 2 Material de oficina
- 3 Formato de recolección de datos
- 4 Formato de vaciamiento de datos
- 5 Los propios de la unidad

Recursos financieros

- Los propios del investigador

RESULTADOS

Se encontraron 8 casos de insulinoma pancreático, todos ellos sometidos a tratamiento quirúrgico con intención curativa.

Características de los pacientes: Se encontró una mayor incidencia en el género masculino, con 6 pacientes, que representaron un 75 % del total de la muestra. La edad media fue de 39 años, con una mínima de 17 años y una máxima de 68 años. El Índice de Masa Corporal promedio de los pacientes fue de 28.8, con un mínimo de 22 y un máximo de 45. Se encontró un caso (12.5%) relacionado a síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1.

Diagnostico: Cabe recalcar que todos de los pacientes contaba con periodos de hipoglucemia clínica, con documentación de hiperinsulinismo endógeno en prueba de ayuno, con por lo menos un estudio de localización del tumor (tomografía axial computarizada, ultrasonido endoscópico y/o octreoscan) y con confirmación por histopatología de insulinoma tras resección de tumor.

La localización anatómica del tumor fue, en orden de frecuencia: tres casos en cola (37.5 %), dos en cabeza (25%), uno en cuello (12.5 %), uno multifocal en cabeza-cola (12.5%) y uno extrapancreático en confluencia porto-mesentérica (12.5%).

Tratamiento: Cuatro casos (50%) fueron tratados mediante enucleación, con tumores ubicados en distintos segmentos (cabeza, cuello y cola). La enucleación fue exitosa en un 75% de los casos, ya que un paciente requirió posterior pancreatectomía distal laparoscópica por enfermedad residual.

La pancreatectomía distal fue realizada en dos casos (25%) por tumores localizados en cola de páncreas, teniendo éxito en un 100%, en un caso siendo necesaria la esplenectomía y en otro realizar una pancreatectomía distal extendida.

La asociación de enucleación y pancreatectomía distal fue realizada en un caso asociado a MEN 1 (12.5%) por la localización multifocal (tumor en cabeza y cola), con una tasa de éxito del 100%.

La realización de una pancreatometomía subtotal extendida se realizó en un caso (12.5%) el cual tuvo que ser reoperado en 2 ocasiones por recurrencia clínica y bioquímica, encontrando en última intervención un tumor extrapancreático en la confluencia porto-mesentérica.

El abordaje de todas las cirugías fue abierto, siendo solo una reoperación por vía laparoscópica. No hubo complicaciones transoperatorias. El tiempo quirúrgico promedio fue de 3.5 horas con un rango de 2 a 4 horas. El sangrado promedio fue de 256.25 ml, con un mínimo de 100 ml y un máximo de 600 ml.

El resultado del estudio histopatológico confirmó el diagnóstico de insulinoma en todas las muestras, con márgenes libres en 100% (incluyendo los casos que requirieron reoperación). El tamaño promedio de los tumores fue de 1.93 cm, siendo el menor de 1.2 cm y el mayor de 2.8 cm. Se realizó inmunohistoquímica pudiendo clasificar a cinco de ellos como GI grado bajo (62.5%) y tres como GII grado intermedio (37.5%), reportando solo en uno de ellos permeabilidad vascular (12.5%) y ninguno como carcinoma neuroendocrino.

	Sexo	Edad	IMC	Sitio de tumor	Tamaño	Grado	Cirugía	Abordaje	2da Cirugía	3er Cirugía	Sangrado	Tiempo	Complicaciones
1	F	68	45	Cuello	2.8 cm	I	Enucleación	Abierto			100 ml	3.2 hrs	Prediabetes + Infección herida
2	M	49	30	Cabeza	1.8 cm	I	Enucleación	Abierto			100 ml	4.2 hrs	Fistula Pancreática
3	M	36	29	Cabeza y cola	2.3 cm 2.5cm	I	Enucleación + Pancreatometomía distal	Abierto			450 ml	4.0 hrs	No
4	M	17	27	Extrapancreático	1.8 cm	II	Pancreatometomía subtotal extendida	Abierto	Enucleación	Resección de tumor extrapancreático	100 ml	4.2 hrs	No
5	M	44	24	Cola	1.3 cm	II	Enucleación	Abierto	Pancreatometomía distal laparoscópica		100 ml	2.2 hrs	Prediabetes
6	F	42	22	Cabeza	2.2 cm	I	Enucleación	Abierto			100 ml	2.3 hrs	Esteatorrea
7	M	18	22	Cola	1.2 cm	I	Pancreatometomía distal extendida	Abierto			600 ml	3.5 hrs	Esteatorrea
8	M	42	31	Cola	1.5 cm	II	Pancreatometomía distal + esplenectomía	Abierto			500 ml	3.2 hrs	No

Cuadro I. Cirugías

Evolución: Durante el seguimiento intrahospitalario ninguno de los pacientes requirió ingresar a Unidad de Cuidados Intensivos. En el seguimiento por consulta externa se realizó en un periodo

entre 12 y 72 meses tras egreso de última cirugía, no registrando defunciones, reoperación en 2 casos (25%), sin recurrencias tras cirugía definitiva, teniendo complicaciones en 5 casos (62.5%); dos casos con prediabetes (25%), dos casos con esteatorrea (25%), un caso con infección de herida quirúrgica (12.5%) y un caso con fistula pancreática grado A (12.5%) siendo todos manejados de manera conservadora.

	Ingreso a UCI	Complicaciones	Reoperaciones	Recurrencia	Triada de Whipple postquirurgico
Total	0	5	2	0	0
Proporción	0.0%	62.5%	25.0%	0.0%	0.0%

Cuadro II. Evolución postquirurgica

La resolución de los síntomas iniciales de hipoglucemia fue del 100%. Mientras que los últimos laboratorios registrados de los pacientes encontramos en un caso una discreta elevación de insulina, péptido C y glucosa (12.5%), y otro solo con discreta elevación de glucosa (12.5%) siendo catalogadas como pacientes con prediabetes. Otro hallazgo visto en 2 casos con insulina y péptido C bajo de lo normal (25%) y un caso con discreta disminución de glucosa (12.5%). No se encontró datos de recidiva ni clínica, ni radiológica ni por laboratorio.

	Insulina	Peptido C	Glucosa
Media	9.13	2.6	94
Mínima	2.3	0.97	65
Máxima	23.9	9.61	119

Rango elev	1(12.5%)	1(12.5%)	2 (25%)
Rango baj	2 (25%)	2 (25%)	1 (12.5%)

Cuadro III. Laboratorios postquirúrgicos.

DISCUSIÓN

Según nuestros resultados y experiencia, prácticamente todos los insulinomas deben ser resecados debido a las complicaciones metabólicas que suelen acompañarlos y la eficacia del tratamiento quirúrgico con tasa aceptables de complicaciones.

La mayoría de los pacientes en el estudio eran hombres en edad productiva, pero en estudios con muestras más grandes se ha visto que el insulinoma no tiene una incidencia mayor dependiente de alguna edad o sexo. Otra características en la exploración física es el sobrepeso y la obesidad por los hábitos alimenticios que desarrollan estos pacientes para evitar episodios de hipoglucemia, característica que en ocasiones puede dificultar la intervención quirúrgica. También se hace mención a un caso relacionado a neoplasia endocrina múltiple tipo 1 en el cual se debe considerar su carácter familiar y su relación con tumores hipofisarios y neuroendocrinos gastroenteropancreáticos; así como el carácter multifocal en el insulinoma que obliga a intervenciones quirúrgicas combinadas o más extensas.

Las características histopatológicas encontradas en nuestro estudio coinciden con la literatura universal, siendo todos tumores benignos y menores de 2 cm. Mientras que su localización tampoco presenta algún predominio dentro del páncreas, siendo los extrapancreáticos los más raros. Las técnicas de localización prequirúrgica son importantes para planear el tipo de cirugía, la tomografía es el primer estudio a realizar pero teniendo una sensibilidad de 33-64%. Le siguen estudios como el ultrasonido endoscópico que puede valorar tumores menores de 1 cm, así como su relación con el conducto pancreático y de la posibilidad de tomar biopsias. En nuestro estudio se concluyó la localización en el postquirúrgico, dos casos a pesar de estudios de localización adecuados tuvieron que ser sometidos a nueva intervención. En pacientes con lesiones recurrentes o cuando otros métodos de localización han sido equívocos, se puede realizar estudios de medicina nuclear o

inyección selectiva de calcio en las arterias pancreáticas, y posteriormente, medir los niveles de insulina en la vena hepática derecha o izquierda (procedimiento de Imamura-Doppman).

Por lo general, los insulinomas son tumores benignos y pequeños siendo la cirugía de elección la enucleación, siempre y cuando se encuentren a una distancia prudente del conducto pancreático principal. Este procedimiento puede ser realizado por laparoscopia o por cirugía abierta para tumores únicos y localizados. Si la enucleación no es posible, se debe llevar a cabo una resección quirúrgica, la cual consistirá en un procedimiento de Whipple para tumores localizados en la cabeza o cuello del páncreas, o bien, una pancreatectomía distal para tumores de cuerpo y cola.

Las complicaciones suelen ser debidas a la insuficiencia exocrina y endocrina posterior a cirugía, con el desarrollo de diabetes mellitus y esteatorrea. Otras complicaciones propias de la cirugía son la fistula pancreática, pancreatitis, pseudoquiste e infección de herida quirúrgica; la cuales la mayoría son complicaciones menores (Claiven y Dindo II) que remiten con tratamiento conservador.

La duración óptima de la vigilancia es desconocida, pero se sabe que la mayoría de las recurrencias se aprecian en los primeros dos años, y todas las que se han reportado han sido en un periodo máximo de 10 años. Tampoco se ha logrado determinar el intervalo ideal entre revisiones; se sugieren rangos de entre 3 y 12 meses en función del estado del paciente y del estatus benigno o maligno de la enfermedad. El seguimiento requiere de marcadores séricos en todos los casos y eventuales estudios de imagen (TAC o RM).

Aunque clínicamente remitieron los síntomas de todos los pacientes, uno de ellos continuaban con niveles de glucosa, insulina y peptido C discretamente elevados, tal vez relacionado a un cuadro de prediabetes; mientras que otros dos paciente presentaban niveles bajos de insulina y peptido C sin hipoglucemia. Se requieren mayores estudios de las alteraciones bioquímicas resultantes en pacientes postoperados a pesar de su mejoría clínica, así como su importancia en la evolución y recurrencia a largo plazo.

CONCLUSIONES

Después de analizar esta serie de casos de insulinoma tratados quirúrgicamente en los últimos 5 años en nuestro hospital podemos concluir que los insulomas son tumores de páncreas que suelen medir menos de 2 cm, de histología benigna, susceptibles la mayoría del tiempo a tratamiento quirúrgico obteniendo buenos resultados.

La enucleación deberá ser la primera opción a considerar, aunque no todos los pacientes son candidatos a ella; seguida de resecciones quirúrgicas, cuya extensión estará en función de la localización del tumor.

Las complicaciones del tratamiento quirúrgico suelen ser menores y remitir con tratamiento médicos, siendo comunes las relacionadas a insuficiencia endocrina y/o exocrina.

La reoperación suele ser necesaria en tumores de localización compleja con datos clínicos, bioquímicos y/o radiológicos de persistencia o recurrencia del tumor. Aunque el tiempo de seguimiento óptimo no está establecido, es importante realizarlo estrechamente en los primeros 2 años después de la cirugía, dado que en este periodo se evidencian la mayoría de las recidivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML et al. ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012;95(2):98–119.
2. Vaidakis D, Karoubalis J, Pappa T, et al Pancreatic insulinoma: current issues and trends. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010;9:234–241.
3. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL et al. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 2010;39(6):735–752.
4. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008;135(5):1469–1492. 5 Vanderveen K, Grant C. Insulinoma. *Cancer Treat Res* 2010;153:235–252.
5. Wilder RM, Allan FM, Power MH, Robertson HE. Carcinoma of the islands of the pancreas. *JAMA.* 1927;89:348.
6. Howland G, Campbell WR, Malthby EJ, et al. Dysinsulinism: Convulsions and coma due to islet cell tumor of pancreas, with operation and cure. *JAMA* 1929; 93:674.
7. Fajans SS, Vinik AI. Insulin-producing islets cell tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1989;18:45-74.

8. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma- incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 1991; 66:711
9. Díaz Pérez JA, Villar E, Sevilla Garcia I, Sastre J, Salazar R, Villabona C, et al. Primeros resultados 2001-2005 del Registro Español de Tumores Gastroenteropancreáticos (RETEGEP). *Endocrinol Nutr.* 2005; 52:123.
10. Shao S, Zeng Z, Hu S. An observational analysis of insulinoma from a single institution. *QJM* 2018; 111:237.
11. Halfdanarson TR, Rabe KG, et al Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol.* 2008;19:1727–1733.
12. Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, Shahraeeni S, Ainechi S, Zeinali F, Kolahdoozan S. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. *Endocrine* 2007; 31: 238-241 [PMID: 17906369 DOI: 10.1007/s12020-007-0045-4]
13. Doi R, Komoto I, Nakamura Y, Kawamura J, Fujimoto K, Wada M, Saga T, Imamura M. Pancreatic endocrine tumor in Japan. *Pancreas* 2004; 28: 247-252 [PMID: 15084965 DOI: 10.1097/00006676-200404000-00006]
14. Mittendorf EA, Liu YC, McHenry CR. Giant insulinoma: case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 575-580 [PMID: 15522939 DOI: 10.1210/jc.2004-0825]

15. Kondo T, Tomita S, Adachi H, Motoshima H, Taketa K, Matsuyoshi A, Tokunaga H, Miyamura N, Araki E. A case of hyperinsulinemia of undetermined origin, successfully treated with long-acting octreotide. *Endocr J* 2005; 52: 511-517 [PMID: 16284426 DOI: 10.1507/endocrj.52.511]
16. Vortmeyer AO, Huang S, Lubensky I, Zhuang Z. Non-islet origin of pancreatic islet cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1934
17. Heitzs PU, Kasper M, Polak JM, Kloppel G. Pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol.* 1982;13:263-71.
18. Kloppel G, Heitzs PU. Pancreatic endocrine tumors. *Pathol Res Pract.* 1988;183:155-68.
19. Panzuto F, Severi C, Cannizaro R, Falconi M, Angeletti S, Pasquali A. Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptide in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:6-11.
20. Minn AH, Kayton M, Lorang D, Hoffmann SC, Harlan DM, Libutti SK, et al. Insulinomas and expression of an insulin splice variant. *Lancet.* 2004;363:363.
21. Kayton ML, Costouros NG, Lorang D, Alexander HR, Hewitt SM, Cochran C, et al. Peak stimulated insulin secretion is associated with specific changes in gene expression profiles in sporadic insulinomas. *Surgery.* 2003;134:982-7.

22. Obsugi M, Cras-Meneur C, Zhou Y, Warren W, Bernal-Mizrachi E, Permutt MA. Glucose and insulin treatment in insulinoma cells results in transcriptional regulation of a common set of genes. *Diabetes*. 2004; 53:1496-508.
23. Wang XC, Xu SY, Wu XY, Song HD, Mao YF, Fan HY, et al. Gene expression profiling in human insulinoma tissue: genes involved in the insulin secretion pathway and cloning of novel full-length cDNAs. *Endocr Relat Cancer*. 2004;11:295-303.
24. Wiesli P, Perren A, Saremaslani P, Pfammatter T, Spinass GA, Schmidt C. Abnormalities of proinsulin processing in functioning insulinomas: clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:424-30.
25. Glascock JM, Carty SE. Multiple endocrine neoplasia type 1: fresh perspective on clinical features and penetrance. *Surg Oncol*. 2002;11: 143-50.
26. Ito T, Igarashi H, Nakamura K et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol* 2015;50(1):58–64.
27. Niina Y, Fujimori N, Nakamura T et al. The current strategy for managing pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *Gut Liver* 2012;6(3):287–294.
28. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):2990–3011.

29. Manickam P., Vogel A.M., Agarwal S.K., et al: Isolation, characterization, expression and functional analysis of the zebrafish ortholog of MEN1. *Mamm Genome* 2000; 11: pp. 448-454
30. Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE, Gagel RF, Sherman SI, Sellin RV, et al. Genotype-phenotype analysis in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg.* 2002;137:641-7.
31. Lubensky IA, Pack, S, Ault D, Vortmeyer AO, Libutti SK, Choyke PL, et al. Multiple neuroendocrine tumors of the pancreas in von HippelLindau disease patients: histological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 1998;153:223
32. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 753-781 [PMID: 16253899 DOI: 10.1016/j.bpg.2005.06.002]
33. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *Am J Med* 1999; 106:307.
34. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 3592-3601 [PMID: 16306382 DOI: 10.2337/ diabetes.54.12.3592].
35. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Hirata K. Insulinoma with early-morning abnormal behavior. *Intern Med* 2007; 46: 405-408 [PMID: 17409607 DOI: 10.2169/internalmedicine.46.6071]
36. Halperin Rabinovich R, Insulinoma, *Endocrinol Nutr.* 2007;54(Supl 1):15-20

37. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26(6):737–753.
38. Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann Surg* 2008;247(1):165–172.
39. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1069.
40. Rindi G, Capella C, Solcia E. Introduction to a revised clinicopathological classification of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *Q J Nucl Med*. 2000;44:13–21.
41. Service FJ, Dale AJ, Elveback LR, Jiang NS. Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 1976; 51:417
42. Harrington MG, McGeorge AP, Ballantyne JP, Beastall G. A prospective survey for insulinomas in a neurology department. *Lancet* 1983; 1:1094.
43. Grant CS. Insulinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19: 783-98.
44. Kar P, Price P, Sawers S, Bhattacharya S, Reznick RH, Grossman AB. Insulinomas may present with normoglycemia after prolonged fasting but glucose-stimulated hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4733-4736 [PMID: 17003090 DOI: 10.1210/jc.2006-1430]

45. Coelho C, Druce MR, Grossman AB. Diagnosis of insulinoma in a patient with hypoglycemia without obvious hyperinsulinemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5:628–631.
46. Lebowitz MR, Blumenthal SA. The molar ratio of insulin to C-peptide. An aid to the diagnosis of hypoglycemia due to surreptitious (or inadvertent) insulin administration. *Arch Intern Med* 1993; 153: 650-655 [PMID: 8439228 DOI: 10.1001/ archinte.1993.00410050082011]
47. Van Bon AC, Benhadi N, Endert E, Fliers E, Wiersinga WM. Evaluation of endocrine tests. D: the prolonged fasting test for insulinoma. *Neth J Med* 2009; 67: 274-278 [PMID: 19687521]
48. Takehiro Okabayashi, Yasuo Shima, Tatsuaki Sumiyoshi, Akihito Kozuki, Satoshi Ito, Yasuhiro Ogawa, Michiya Kobayashi, Kazuhiro Hanazaki; Diagnosis and management of insulinoma, *World J Gastroenterol* 2013 February 14; 19(6): 829-837 ISSN 1007-9327
49. Merimee TJ, Fineberg SE. Homeostasis during fasting. II. Hormone substrate differences between men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37:698.
50. Fajans SS, Floyd JC Jr. Fasting hypoglycemia in adults. *N Engl J Med* 1976; 294:766.
51. Service FJ, Natt N. The prolonged fast. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3973.
52. Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, et al. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3222.

53. Service FJ, O'Brien PC. Increasing serum betahydroxybutyrate concentrations during the 72-hour fast: evidence against hyperinsulinemic hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4555.
54. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 1995; 332:1144.
55. Tack J, Arts J, Caenepeel P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6:583
56. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:709.
57. Grossman AB, Reznick RH. Commentary: imaging of islet-cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19:241.
58. Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. The management of insulinoma. *Br J Surg* 2006; 93: 264-275 [PMID: 16498592 DOI: 10.1002/bjs.5280
59. Goh BK, Ooi LL, Cheow PC, Tan YM, Ong HS, Chung YF, Chow PK, Wong WK, Soo KC. Accurate preoperative localization of insulinomas avoids the need for blind resection and reoperation: analysis of a single institution experience with 17 surgically treated tumors over 19 years. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 1071-1077 [PMID: 19291334 DOI: 10.1007/ s11605-009-0858-y]
60. Fernández-Esparrach G, Bordas JM, Ginés A. Ultrasonografía endoscópica en el estudio del páncreas. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:665-70.

61. Ginés A, Vázquez-Sequeiros E, Soria MT, Chelín JE, Wiersema MJ. Usefulness of EUS-guided fine needle aspiration (EUS_FNA) in the diagnosis of functionin neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:291-6.
62. Ritzel RA, Isermann B, Schilling T, Knaebel HP, Büchler MW, Nawroth PP. Diagnosis and localization of insulinoma after negative laparotomy by hyperinsulinemic, hypoglycemic clamp and intra-arterial calcium stimulation. *Rev Diabet Stud* 2004; 1: 42-46 [PMID: 17491664 DOI: 10.1900/ RDS.2004.1.42]
63. Ravi K, Britton BJ. Surgical approach to insulinomas: are pre-operative localisation tests necessary? *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89: 212-217 [PMID: 17394700 DOI: 10.1308/00358 8407X179008]
64. Wong M, Isa SH, Zahiah M, Azmi KN. Intraoperative ultrasound with palpation is still superior to intra-arterial calcium stimulation test in localising insulinoma. *World J Surg* 2007; 31: 586-592 [PMID: 17322973 DOI: 10.1007/ s00268-006-0106-5]
65. Rockall AG, Reznek RH. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007;21(1):43–68.
66. Owen N, Sohaib SA, Peppercorn PD, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, et al. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Radiol.* 2001;74:968-73.
67. McAuley G, Delaney H, Colville J, Lyburn I, Worsley D, Govender P, Torreggiani WC. Multimodality preoperative imaging of pancreatic insulinomas.

Clin Radiol 2005; 60: 1039-1050 [PMID: 16179163 DOI: 10.1016/j.crad.2005.06.005]

68. Noone TC, Hosey J, Firat Z, Semelka RC. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. Best Pract Res Clin Endocrinol Metal 2005; 19: 195-211 [PMID: 15763695 DOI: 10.1016/j.beem.2004.11.013]

69. Balci NC, Semelka RC. Radiologic features of cystic, endocrine and other pancreatic neoplasms. Eur J Radiol 2001; 38: 113-119 [PMID: 11335093 DOI: 10.1016/S0720048X(01)00296-0]

70. Kauhanen S, Seppänen M, Minn H, et al. Fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine (18FDOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or beta-cell hyperplasia in adult patients. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:1237.

71. Mirallié E, Pattou F, Malvaux P, et al. [Value of endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localization of insulinomas and gastrinomas. Experience of 54 cases]. Gastroenterol Clin Biol 2002; 26:360.

72 Christ E, Wild D, Forrer F, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for localization of insulinomas. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:439

73. Caballero A, Recasens M, Simó O, Casamitjana R, Ginés A, Montañá J, et al. Arteriografía selectiva estimulada con calcio como método de localización de los insulinomas ocultos. Endocrinol Nutr. 2001; 48:54.

74. Abboud B, Boujaoude J. Occult sporadic insulinoma: localization and surgical strategy. *World J Gastroenterol* 2008;14(5):657–665.
75. Tseng L, Chen J, Won JG et al. The role of intra-arterial calcium stimulation test with hepatic venous sampling (IACS) in the management of occult insulinomas. *Ann Surg Oncol* 2007;14(7):2121–2127.
76. Fischer KF, Lees JA, Newman JH. Hypoglycemia in hospitalized patients. Causes and outcomes. *N Engl J Med*. 1986;315:1245–1250.
77. Malouf R, Brust JC. Hypoglycemia: causes, neurological manifestations, and outcome. *Ann Neurol*. 1985;17:421–430.
78. Service FJ, Thompson GB, Service FJ, et al. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005; 353:249.
79. Starke A, Saddig C, Kirch B, Tschahargane C, Goretzki P. Islet hyperplasia in adults: challenge to preoperatively diagnose non-insulinoma pancreatogenic hypoglycemia syndrome. *World J Surg*. 2006;30: 1-10.
80. Patti ME, McMahon G, Mun EC, et al. Severe hypoglycaemia post-gastric bypass requiring partial pancreatectomy: evidence for inappropriate insulin secretion and pancreatic islet hyperplasia. *Diabetologia* 2005; 48:2236.
81. Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, et al. Autoimmune forms of hypoglycemia. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88:141
82. Perros P, Henderson AK, Carter DC, Toft AD. Lesson of the week. Are spontaneous hypoglycaemia, raised plasma insulin and C peptide concentrations,

and abnormal pancreatic images enough to diagnose insulinoma? *BMJ* 1997; 314:496.

83. Fendrich V, Waldmann J, Bartsch DK et al. Surgical management of pancreatic endocrine tumors. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6(7):419–428.

84. Clancy TE. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016;30(1):103–118.

85. Liu H, Peng C, Zhang S et al. Strategy for the surgical management of insulinomas: analysis of 52 cases. *Dig Surg* 2007;24(6):463–468.

86. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic pancreatic surgery for islet cell tumors of the pancreas. *World J Surg* 2004; 28:1239.

87. Ayav A, Bresler L, Brunaud L, et al. Laparoscopic approach for solitary insulinoma: a multicentre study. *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390:134.

88. Belfiori G, Wiese D, Partelli S, et al. Minimally Invasive Versus Open Treatment for Benign Sporadic Insulinoma Comparison of Short-Term and Long-Term Outcomes. *World J Surg* 2018; 42:3223.

89. Berends FJ, Cuesta MA, Kazemier G et al. Laparoscopic detection and resection of insulinomas. *Surgery* 2000;128(3):386–391.

90. Isla A, Arbuckle JD, Kekis PB, et al Laparoscopic management of insulinomas. *Br J Surg.* 2009;96:185–190

91. Fernandez-Cruz L, Martinez I, Cesar-Borges G, Astudillo E, Orduña D, Halperin I, et al. Laparoscopic surgery in patients with sporadic and multiple insulinomas associates with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Gastrointest Sug.* 2005;9:381-8.
92. Zhao YP, Zhan HX, Zhang TP, et al Surgical management of patients with insulinomas: result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol.* 2011;103: 169–174.
93. Glickman MH, Hart MJ, White TT. Insulinoma in Seattle: 39 cases in 30 years. *Am J Surg.* 1980;140:119–125.
94. Hackert T, Hinz U, Fritz S, et al Enucleation in pancreatic surgery: indications, technique, and outcome compared to standard pancreatic resections. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396:1197–1203.
95. Okabayashi T, Maeda H, Nishimori I, Sugimoto T, Ikeno T, Hanazaki K. Pancreatic fistula formation after pancreaticoduodenectomy; for prevention of this deep surgical site infection after pancreatic surgery. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 519-523 [PMID: 19579634]
96. Okabayashi T, Kobayashi M, Nishimori I, Sugimoto T, Onishi S, Hanazaki K. Risk factors, predictors and prevention of pancreatic fistula formation after pancreatoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 557-563 [PMID: 18040620 DOI: 10.1007/s00534-007-1242-5]

97. Okabayashi T, Hanazaki K, Nishimori I, Sugimoto T, Yoshioka R, Dabanaka K, Kobayashi M, Onishi S. Pancreatic transection using a sharp hook-shaped ultrasonically activated scalpel. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 1005-1008 [PMID: 17973117 DOI: 10.1007/s00423-007-0236-8]
98. Hirono S, Tani M, Kawai M, et al Treatment strategy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas based on malignant predictive factors. *Arch Surg*. 2009;144:345–349.
99. Demeure MJ, Klonoff DC, Karam JH, et al. Insulinomas associated with multiple endocrine neoplasia type I: the need for a different surgical approach. *Surgery* 1991; 110:998
100. Lopez CL, Waldmann J, Fendrich V, et al Long term results of surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms in patients with MEN1. *Langenbecks Arch Surg*. 2011;396:1187–1196.
101. Fendrich V, Bartsch DK, Langer P, et al Diagnosis and surgical treatment of insulinoma—experiences in 40 cases. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004;129:941–946.
102. Stefanini P, Carboni M, Patrassi N. Beta-islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1,067 cases. *Surgery*. 1974;75:597–609.
103. Kaplan EL, Lee CH. Recent advances in the diagnosis and treatment of insulinomas. *Surg Clin North Am*. 1979;59:119–129.
104. May GR, James EM, Johnson CM. The radiologist's role in acute endocrine problems. *World J Surg*. 1982;6:725–734.

105. Hirshberg B, Libutti SK, Alexander HR, et al Blind distal pancreatectomy for occult insulinoma, an inadvisable procedure. *J Am Coll Surg.* 2002;194:761–764.
106. Thompson GB, Service FJ, van Heerden JA, et al Reoperative insulinomas, 1927 to 1992: an institutional experience. *Surgery.* 1993;114:1196–1204.
107. Grant AG, et DA. The identification of a novel NCA-related pancreatic tumour-associated antigen, DD9-antigen: a comparison with the expression of other tumour antigens by the pancreatic tumour cell line GER. *Pancreas.* 1991;6:132–141.
108. Stabile Ianora AA, Muscogiuri E, Scardapane A, et al Multislice CT in the study of insulinomas: preliminary experience. *Radiol Med.* 2004;107:325–331.
109. Galbut DL, Markowitz AM. Insulinoma: diagnosis, surgical management and long-term follow-up. Review of 41 cases. *Am J Surg.* 1980; 139:682–690.
110. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, Dirlwanger A, Grenacher L, Diener MK, Fonouni H, Golriz M, Garoussi C, Fard N, Rahbari NN, Werner J, Buchler MW. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas* 2014; 43(5): 675-686
111. Arnold R, Simon B, Wied M. Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatin analogues: a review. *Digestion.* 2000;62(suppl. 1):84–91.
112. Goode PN, Farndon JR, Anderson J, Johnston ID, Morte JA. Diazoxide in the management of patients with insulinoma. *World J Surg.* 1986;10:586-92.

113. Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgrad Med J.* 1997;73:640–641.
114. Cohen MS, Bower RH, Fidler SM, et al Inhibition of insulin release by diphenylhydantoin and diazoxide in a patient with benign insulinoma. *Lancet.* 1973;1:40–41.
115. Ulbrecht JS, Schmeltz R, Aarons JH. Insulinoma in a 94-year-old woman: long term therapy with verapamil. *Diabetes Care.* 1986; 9:186-8.
116. Hofeldt FD, Dippe SE, Levin SR, et al Effects of diphenylhydantoin upon glucose-induced insulin secretion in three patients with insulinoma. *Diabetes.* 1974;23:192–198.
117. Bertherat J, Tenenbaum F, Perlemoine K, Videau C, Alberini JL, Richard B, et al. Somatostatin receptors 2 and 5 are the major somatostatin receptors in insulinomas: an in vivo and in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5353-60.
118. Romeo S, Milione M, Gatti A, Fallarino M, Corleto V, Morano S, et al. Complete clinical remission and disappearance of liver metastases after treatment with somatostatin analogue in a 40-year-old woman with a malignant insulinoma positive for somatostatin receptors type 2. *Horm Res.* 2006;65:120-5.
119. Ricci S, Antonuzzo A, Galli L, et al. Long-acting depot lanreotide in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors. *Am J Clin Oncol* 2000; 23:412.

120. Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, et al. Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2001; 37:1014.
121. Jürgensen C, Schuppan D, Naser F, Ernstberger J, Junghans U, Stölzel U. EUS-guided alcohol ablation of an insulinoma. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 1059-1062 [PMID: 16733126 DOI: 10.1016/j.gie.2005.10.034]
122. Limmer S, Huppert PE, Juette V, Lenhart A, Welte M, Wietholtz H. Radiofrequency ablation of solitary pancreatic insulinoma in a patient with episodes of severe hypoglycemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1097-1101 [PMID: 19685572 DOI: 10.1097/MEG.0b013e328323d70e]
123. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology* 2006;84(3):183–188.
124. de Herder WW, van Schaik E, Kwekkeboom D et al. New therapeutic options for metastatic malignant insulinomas. *Clin Endocrinol* 2011;75(3):277–284.
125. Hirshberg B, Cochran C, Skarulis MC, et al. Malignant insulinoma: spectrum of unusual clinical features. *Cancer* 2005; 104:264.
126. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014:13

127. Bergsland EK, Woltering EA, Rindo G. Neuroendocrine tumors of the pancreas. In: AJ CC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.407. Corrected at 4th printing, 2018.
128. Frilling A, Clift AK. Therapeutic strategies for neuroendocrine liver metastases. *Cancer* 2015;121(8):1172–1186.
129. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Therapy of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs): recent insights and advances. *J Gastroenterol* 2012;47(9):941–960.
130. Kulke M.H., Stuart K., Enzinger P.C., and Phase I.I.: study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24: pp. 401-406
131. Strosberg J.R., Fine R.L., and Choi J.: First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117: pp. 268-275
132. Yao J.C., Shah M.H., and Ito T.: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: pp. 514-523
133. Fiebrich HB, Siemerink EJM, Brouwers AH et al. Everolimus induces rapid plasma glucose normalization in insulinoma patients by effects on tumor as well as normal tissues. *Oncologist* 2011;16(6):783–787.
134. Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC. Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. *N Engl J Med* 2009;360(2):195–197.132.

135. Contessa J.N., Griffith K.A., Wolff E., Ensminger W., Zalupski M., Lawrence T.S., et al: Radiotherapy for pancreatic neuroendocrine tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: pp. 1196-1200
136. Strosberg J., Hoffe S., Gardner N., Choi J., and Kvols L.: Effective treatment of locally advanced endocrine tumors of the pancreas with chemoradiotherapy. *Neuroendocrinology* 2007; 85: pp. 216-220
137. Yuan C, Wang J, Xiu D et al. Meta-analysis of liver resection versus nonsurgical treatments for pancreatic neuroendocrine tumors with liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2016;23(1):244–249.
138. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26(13):2124–2130.
139. Le Treut YP, Grégoire E, Klempnauer J et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe—results and trends in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study. *Ann Surg* 2013;257(5):807–815.
140. Rossi RE, Burroughs AK, Caplin ME. Liver transplantation for unresectable neuroendocrine tumor liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2014;21(7):2398–2405.
141. Gillams A, Cassoni A, Conway G, Lees W. Radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: the Middlesex experience. *Abdom Imaging* 2005; 30: 435-441 [PMID: 15759207 DOI: 10.1007/s00261-004-0258-4

142. Scott A, Hinwood D, Donnelly R. Radio-frequency ablation for symptom control in a patient with metastatic pancreatic insulinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 557-559 [PMID: 11966750 DOI: 10.1046/j.1365-2265.2002.01506.x]
143. Sawyer AM, Schade DS. Use of a continuous glucose monitor in the management of inoperable metastatic insulinoma: a case report. *Endocr Pract* 2008; 14: 880-883 [PMID: 18996817]
144. Munir A, Choudhary P, Harrison B, Heller S, Newell-Price J. Continuous glucose monitoring in patients with insulinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 912-918 [PMID: 18088393 DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03161.x]
145. Yamashita K, Okabayashi T, Yokoyama T, Yatabe T, Maeda H, Manabe M, Hanazaki K. The accuracy of a continuous blood glucose monitor during surgery. *Anesth Analg* 2008; 106: 160-163, table of contents
146. Yamashita K, Okabayashi T, Yokoyama T, Yatabe T, Maeda H, Manabe M, Hanazaki K. Accuracy and reliability of continuous blood glucose monitor in post-surgical patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 66-71

ANEXO 1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	2019	2020												2021	
	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Agos	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb
ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN															
REGISTRO EN SIRELCIS Y ASIGNACIÓN DE FOLIO.															
EN CASO DE ACEPTACIÓN DE PROTOCOLO POR EL CLIES REVISIÓN DE EXPEDIENTES DEL PERIODO ESTABLECIDO															
EN CASO DE ACEPTACIÓN DE PROTOCOLO POR EL CLIES LLENADO DE HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS															
EN CASO DE ACEPTACIÓN DE PROTOCOLO POR EL CLIES CAPTACIÓN Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN EN BASE DE DATOS ELECTRÓNICO															
EN CASO DE ACEPTACIÓN DE PROTOCOLO POR EL CLIES REALIZACIÓN DE CONCLUSIONES															
EN CASO DE ACEPTACIÓN DE PROTOCOLO POR EL CLIES ESCRITURA DE TESIS															
EN CASO DE ACEPTACIÓN DE PROTOCOLO POR EL CLIES PRESENTACIÓN DE TESIS															



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN

Y POLITICAS DE SALUD

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN (ADULTOS)

Nombre del estudio:

MANEJO QUIRÚRGICO DE INSULINOMA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPULVEDA" CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI EN 5 AÑOS DE EXPERIENCIA DE ENERO DEL 2015 A DICIEMBRE DEL 2019

Patrocinador externo (si aplica):

Lugar y fecha:

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DIA: MES: AÑO:

Número de registro:

PENDIENTE

Justificación y objetivo del estudio:

En el Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de referencia en México en el tratamiento de pacientes con insulinoma, se cuenta con la experiencia clínica y quirúrgica para su manejo, siendo el objetivo de este estudio la descripción de nuestra experiencia en estos últimos cinco años en cuanto a las características del tratamiento quirúrgico y complicaciones.

Procedimientos:

Se recabarán y revisaran expedientes clínicos obtenidos del registro de censos de pacientes archivados en la jefatura del servicio de Gastrocirugía de pacientes internados de ambos sexos, con diagnóstico de insulinoma. Se recolectará la información a través de una hoja de recolección de datos en donde se incluye la edad, género, IMC, asociación con MEN1, procedimiento quirúrgico y evolución posquirúrgica.

Posibles riesgos y molestias:

La revisión de expedientes y la aplicación de métodos estadísticos no genera ningún riesgo a su salud (riesgo menor al mínimo)

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

El uso de la información obtenida del expediente clínico para conocer la experiencia en el manejo de los pacientes con insulinoma ayudara a mejorar el tratamiento y seguimiento de los mismos.

Información sobre resultados:
Alternativas de tratamiento:

Se entregará el resultado al paciente de forma personal en caso de solicitarlo.

Participación o retiro:

La participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en plena libertad de negarse a participar o de retirar su consentimiento del mismo en cualquier momento.

Privacidad y confidencialidad:

Toda la información que usted nos proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se

presentarán de tal manera que no podrá ser identificados.

Declaracion de concentimiento : Depues de haber leído y habiendoseme expliado todas mis dudas acerca de este estudio

No acepto que mi familiar o representado participe en el estudio

Si acepto que mi familiar o representado participe y que se tome la muestra solo para este estudio

Si acepto que mi familiar o representado participe y que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, por favor comuníquese con el/la investigador/a responsable del proyecto: Dr. Juan Francisco Muro Ibarra al siguiente número de teléfono 8711349103 en un horario de 7:00-21:00 horas,

Colaboradores:

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del participante, familiar o

Tutor, o representante legal

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

ANEXO 3 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

1. Datos generales

1.- Nombre del paciente: _____

2.- Afiliación: _____

3.- Edad: _____ 4.- Género: (Masculino) (Femenino)

5.- IMC: _____ 5.- Síndrome MEN1 (Si) (No)

2. Localización de tumor

Cabeza [] Cuello [] Cuerpo [] Cola [] Múltiple [] Extrapancreático []

3. Tamaño de tumor _____ cm.

4. Grado histológico NET G1 [] NET G2 [] NET G3 [] SCNEC [] LCNEC [] MiNEN []

5. Procedimiento quirúrgico

Enucleación [] Pancreatectomía distal [] Procedimiento de Whipple []

Pancreatectomía parcial [] Pancreatectomía subtotal [] Pancreatectomía total []

Pancreatectomía central []

6. Abordaje quirúrgico

Abierto [] Laparoscópico []

7. Sangrado quirúrgico _____ ml.

8. Tiempo quirúrgico _____ min.

9. Ingreso a UCI (Si) (No)

10. Defunción (Si) (No)

11. Complicaciones quirúrgicas

Fistula pancreática [] Absceso intrabdominal [] Infección de herida quirúrgica []

Sseudoquiste [] Choque hipovolémico por sangrado [] Diabetes mellitus []

Pancreatitis []

12. Reoperación (Si) (No)

13. Recurrencia (Si) (No)

14. Evolución clínica y bioquímica posquirúrgica

Triada de Whipple	Si	No
Insulina		UI
Glucosa		mg/dl
Péptido C		UI