



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**  
Facultad de Medicina

Facultad de Medicina



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS  
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN**

**TESIS**

**Tumores pancreáticos de células beta con  
predominio de secreción de proinsulina como  
causa de hipoglucemia orgánica**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

**ENDOCRINOLOGÍA**  
P R E S E N T A

Guadalupe Lismeys Pérez

DIRECTOR DE TESIS: Dr. Francisco Javier Gómez Pérez  
Dr. Daniel Cuevas Ramos

MÉXICO, D.F.

2012





Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

Todo el material contenido en esta tesis 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.

## AUTORIZACIÓN

---

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez.  
Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán (INCMNSZ)

---

Dr. Francisco Javier Gómez Pérez  
Jefe del departamento de Endocrinología y Metabolismo Instituto Nacional de  
Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)  
Profesor titular del curso y residencia de Endocrinología  
**Director De Tesis.**

---

Dr. Daniel Cuevas Ramos  
Médico Titular del Departamento de Endocrinología y Metabolismo Instituto  
Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)  
**Asesor de Tesis.**

## Agradecimientos

*A Dios, a mi familia, mis maestros y a todos mis amigos por las enseñanzas y apoyo  
brindado durante la carrera.*

# ÍNDICE

• MARCO TEORICO.....	5
• JUSTIFICACION .....	9
• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
• HIPOTESIS .....	10
• OBJETIVOS.....	11
• PACIENTES Y METODO.....	11
• RESULTADOS .....	16
• DISCUSIÓN .....	18
• CONCLUSIONES .....	21
• BIBLIOGRAFÍA .....	22
• ANEXOS.....	25

## MARCO TEORICO

### Introducción

El insulinoma es un tumor raro, la incidencia del mismo se ha estimado en cuatro casos por un millón de personas años. Los insulinomas pueden ocurrir a cualquier edad, son ligeramente más frecuentes en mujeres y están asociados con tasas bajas de cáncer (6 %); neoplasia endocrina múltiple (8%) y recurrencia (8%); sólo 9 por ciento de los pacientes tienen tumores múltiples. Tradicionalmente, el criterio usado para diagnosticar hipoglucemia debido a insulinoma se ha basado en las medidas de insulina. La prueba de ayuno de 72 horas supervisada es la principal prueba diagnóstica.(1)

La prueba de ayuno es fundamental en el abordaje de la hipoglucemia y tiene dos propósitos importantes; el primero es corroborar los niveles bajos de glucemia y su relación con la presencia de síntomas; el segundo es demostrar las concentraciones inapropiadamente altas de insulina durante el episodio de hipoglucemia en pacientes con insulinoma (2). Al momento de presentar hipoglucemia sintomática (glucosa < 45 mg/dL) y concluir la prueba, se espera que un enfermo con insulinoma no suprima adecuadamente la producción de insulina y presente cifras generalmente iguales o mayores a 6 mU/mL (ensayos mediante anticuerpos policlonales menos sensibles utilizados anteriormente,) (1; 3) Se estima que esta prueba tiene una exactitud de 95%.(4). Actualmente existen ensayos más específicos para la medición de insulina, en los que el punto de corte es  $\geq 3$ mU/mL (13; 2)

En un consenso reciente sobre hipoglucemia orgánica, publicado por la Endocrine Society (2), el hallazgo fisiopatológico clave del hiperinsulinismo endógeno es una falla en la declinación de los niveles de insulina de forma apropiada ante concentraciones decrecientes de glucosa. Tanto el péptido C, niveles de insulina y proinsulina están inapropiadamente altos ante la hipoglucemia. Varios informes, sin embargo, describen a pacientes con insulinoma en quienes los valores de insulina eran bajos o normales. (5 – 13). La

prevalencia de los proinsulinomas es desconocida, ya que la mayoría de tales informes no menciona valores de corte de proinsulina.

Ensayo altamente específico para la Insulina Humana

Después de la introducción del radioinmunoensayo para insulina que fue descrito por Yalow y Berson (14), los anticuerpos policlonales que reconocen a toda las moléculas similares a la insulina y tienen relativamente baja especificidad han sido usadas por muchos años. Con el desarrollo de anticuerpos monoclonales, sin embargo, ensayos más específicos y sensibles han sido desarrollados y son utilizados más extensamente. (15)

El ensayo policlonal, es menos específico, mide insulina inmunoreactiva que incluye a la propia insulina, proinsulina, y péptido C. Estos ensayos han formado la base para los puntos de corte diagnósticos en los niveles de insulina plasmática y la relación insulina/glucosa para el diagnóstico de insulinoma.

Los límites propuestos por Service (1), usando ensayos policlonales durante el ayuno, fueron un valor de insulina de 6mUI/L en la presencia de niveles de glucosa menores de 45mg/dl o 30 mg/dl en pacientes asintomáticos.

Las nuevas recomendaciones para el diagnóstico de insulinoma por la Endocrine Society incluyen la presencia de glucosa < 45mg/dl; un valor de insulina  $\geq$  3mUI/L durante la hipoglucemia, un péptido C  $\geq$  0.6ng/ml y un valor de proinsulina  $\geq$  5.0 pmol/L (2). En una serie, el criterio de insulina plasmática se alcanzó en 29 de 32 pacientes con insulinoma, y los criterios de péptido C y proinsulina se cumplieron en los 32 pacientes(16). El criterio de insulina no se cumplió en varios casos en un estudio que usó el nuevo ensayo altamente específico para medir insulina (17), y tuvo resultados equívocos en 17% de los 45 casos que fueron confirmados histológicamente como insulinomas. (18). La proinsulina puede contribuir a la inmunoreactividad en los ensayos policlonales (los valores parecen representar la suma de proinsulina y de insulina); pero no en los monoclonales. De acuerdo a esto, se ha concluido que el ensayo con una especificidad mas amplia (policlonal) es mejor para la identificación de casos con hiperproinsulinemia. Inmunoensayos con una especificidad más estrecha (monoclonal) podrían tener beneficios en algunas pruebas encaminadas en la localización del tumor. (19)

Las recomendaciones de la Endocrine Society de usar la combinación de péptido C, insulina y proinsulina es costosa. Sin embargo medir el péptido C es

esencial para distinguir pacientes con insulinomas de aquellos que utilizan insulina exógena (tienen valores elevados de insulina y bajos de péptido C).

#### proinsulinoma vs Insulinomas

La mayor distinción entre insulinomas y proinsulinomas parece ser bioquímica. Las manifestaciones clínicas y tratamiento son las mismas. Los médicos deben sospechar la presencia de proinsulinoma cuando los niveles de insulina son normales o bajos (medidos por ensayos altamente específicos) y hay coexistencia de hipoglucemia. En adición, un nivel de peptide C normal alto, puede sugerir la existencia de un estado hiperproinsulinémico. En ambas situaciones, los niveles de proinsulina también deberían ser medidos. La explicación fisiopatológica de la alta secreción de proinsulina comparada con insulina en los casos de proinsulina es actualmente desconocida y permanece como un punto para futuras investigaciones.(13)

Existen reportes de insulinomas con niveles de insulina plasmática normales que pueden ocasionar dificultad en la interpretación de la prueba de ayuno (9). Para este fenómeno, existen algunas explicaciones factibles. La primera es que la molécula de insulina puede ser digerida por enzimas proteolíticas cuando la muestra es procesada tardíamente. Otra posibilidad es que el tumor retenga cierto grado de sensibilidad a la insulina y disminuya la producción de esta hormona de manera adecuada, aunque con un punto de ajuste diferente. Por último, aunque la proinsulina es una molécula cosecretada en los insulinomas, algunos tumores secretan proinsulina de manera predominante. La proinsulina es una molécula precursora de insulina que retiene aproximadamente del 5 al 10% de la actividad biológica de la insulina. Normalmente es secretada en cantidades pequeñas en relación con la secreción de insulina. Debido a que su vida media es 3 a 4 veces mayor que la de insulina, esta molécula se acumula en el plasma y constituye hasta el 20% de la insulina detectable con ensayos inmunoreactivos. En los casos de insulinoma este porcentaje puede ascender hasta un 90% (9). Considerando lo anterior, la medición simultánea de proinsulina durante la prueba de ayuno es muy útil en un diagnóstico de insulinoma, particularmente en los casos en los que los niveles de insulina son bajos en el momento de la hipoglucemia. Hirshberg y cols.(7) encontraron que



en el 82% de sus pacientes los niveles de proinsulina eran mayores a 0.2 ng/mL (22 pmol/L) al momento de la hipoglucemia. Estimaron que esto tiene una sensibilidad del 90% para el diagnóstico de insulinoma cuando se determina en el momento de la hipoglucemia.

Una vez hecho el diagnóstico bioquímico se recurre al estudio de localización. En la actualidad, con el ultrasonido endoscópico y el ultrasonido transoperatorio, en combinación con la palpación del cirujano, se logran niveles de sensibilidad del 95%. La imagen por resonancia magnética (IRM) tiene una sensibilidad cercana al 94%, aunque ésta disminuye en tumores extrapancreáticos. Los tumores múltiples y aquéllos localizados en la cola del páncreas son difíciles de identificar por tomografía axial computada (TAC). Aún así la TAC puede alcanzar una sensibilidad cercana al 80%.<sup>10</sup> Existen técnicas de localización por radiología intervencionista con una sensibilidad elevada; su uso se limita a centros de referencia con experiencia en el diagnóstico de estas neoplasias. (11)

El tratamiento de elección de estos tumores es la enucleación; sin embargo, cuando el tumor invade el conducto pancreático se opta por una cirugía más extensa. La sobrevida después de cirugía alcanza el 88% a los 10 años, siendo significativamente menor en los casos de insulinoma maligno (29% a los 10 años). El riesgo de recurrencia a 20 años es de 7%. En los casos asociados a NEM 1 las recurrencias son del 21% en el mismo lapso de tiempo. (20;23)

### JUSTIFICACIÓN:

Al conocer como probable causa de hipoglucemia orgánica el proinsulinoma consideramos necesaria la medición de proinsulina sobre todo en aquellos casos en donde hay coexistencia de hipoglucemia con niveles normales o bajos de insulina, ya que la distinción entre ambos es únicamente bioquímica.

Una vez identificado al proinsulinoma como causa de la hipoglucemia orgánica, se evitarían mayores estudios en el paciente y así disminuir el tiempo de pérdida en el diagnóstico y su respectivo tratamiento.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Existen casos de hipoglucemia orgánica en donde hay una discrepancia entre el valor de glucosa y la insulina, es decir tienen glucosa disminuida y un valor de insulina normal o bajo que no explica dicha hipoglucemia; por lo cual nosotros describimos a los pacientes que se presentan con éstas características y en los cuales se debería de medir niveles de proinsulina, que explican ésta situación de hipoglucemia orgánica, niveles de insulina normal o bajos y péptido C normal o bajo con proinsulina elevada

## HIPOTESIS

Los pacientes con tumores de células beta con predominio en la secreción de proinsulina tienen características clínicas y bioquímicas diferentes a los que tienen secreción predominante de insulina.

## OBJETIVOS.

### **OBJETIVOS GENERALES:**

Comparar las características clínicas y bioquímicas de los tumores de células beta pancreáticas con secreción predominante de proinsulina e insulina.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Describir la frecuencia de proinsulinoma en los casos de hipoglucemia orgánica.
- Describir las características asociadas a los proinsulinomas o tumores con predominio de producción de insulina en cuanto a: edad, género, tiempo de los síntomas hasta el diagnóstico, predominio de los síntomas, asociación a tumores múltiples, asociación con NEM, desarrollo de diabetes en el seguimiento, predominio de síntomas, curación.

## **PACIENTES Y METODOS.**

**a) DISEÑO DEL ESTUDIO:** estudio comparativo, observacional, de procedimiento, transversal, retrolectivo.

**b) PARTICIPACION DE LOS INVESTIGADORES:** Estudio observacional.

**c) UNIVERSO DE ESTUDIO:** se revisaron expedientes clínicos desde el período de 1989 a 2012 en el Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, que habían ingresado con el diagnóstico de hipoglucemia orgánica.

### **Criterios de Inclusión:**

Pacientes de cualquier edad y sexo que ingresara al instituto para estudio de hipoglucemia orgánica y se haya confirmado el diagnóstico de tumor de células beta o insulinoma por histopatología adecuadamente documentado en el expediente clínico

**Criterios de Exclusión:**

- Pacientes con hipoglucemia debida a otras causas que no sean tumores de células beta, insulinoma y proinsulinoma, de acuerdo a los criterios diagnósticos descritos previamente.

**d) DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:**

Se analizarán en forma retrolectiva expedientes en archivos del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán en el período de enero 1989 a mayo de 2012, que habían ingresado con el diagnóstico de hipoglucemia orgánica en estudio y cuya causa había sido insulinoma confirmado por histopatología. En este trabajo no se realizará ninguna maniobra o intervención en particular. Únicamente recolección de datos. En todos los pacientes el diagnóstico de insulinoma fue sugerido por los síntomas adrenérgicos y/o neuroglupénicos asociados a hipoglucemia. La confirmación bioquímica del diagnóstico se realizó mediante la demostración de hipoglucemia (glucemia en ayunas < 45mg/dl) en presencia de niveles inadecuadamente elevados de insulina (>6uU/ml por RIA o > 3uU/ml por quimioluminiscencia) acompañados por péptido C >0.6ng/ml (1;2) en la prueba de ayuno o espontáneamente. Algunos pacientes tenían hipoglucemia espontánea menor de 45mg/dl y se les tomaron muestras de sangre para insulina, proinsulina y péptido C y a otros se les sometió a prueba de ayuno y al cumplir con los criterios antes señalados, se suspendió la prueba y se medían la insulina, proinsulina y péptido C. De estos pacientes, se analizaron aquellos que se les había confirmado el diagnóstico de insulinoma por diagnóstico histopatológico que en total fueron 41 pacientes. Luego de este grupo se compararon aquellos tumores de células beta pancreáticos confirmados por histopatología cuyo patrón bioquímico predominaba en producción de proinsulina sobre insulina, a la vez que se analizaron las características de cada grupo (predominio de proinsulina versus insulina).

De los 41 pacientes con diagnóstico histopatológico de insulinoma, sólo se les midió proinsulina a 15 de ellos ya que se contaba con el reactivo para proinsulina desde el 2003 en el instituto, por ello la comparación del predominio de producción de proinsulina versus insulina en los tumores de células beta

pancreáticos se hace en este grupo de quince. Se definió aquellos productores de proinsulina así: en el momento de la hipoglucemia  $< 45\text{mg/dl}$  un valor de insulina  $< 6\text{uU/ml}$  por RIA o  $< 3\text{uU/ml}$  por quimioluminiscencia, proinsulina  $\geq 5\text{pmol/L}$  y péptido C  $\geq 0.6\text{ng/ml}$  y aquellos en los que la tendencia era a una mayor producción de proinsulina los definimos como aquellos que presentaban una relación proinsulina/ insulina  $>$  de 5 veces.

El diagnóstico de localización de los tumores se estableció mediante estudios por imágenes no invasivo (TAC y RMN) o invasivos (ecoendografía y arteriografía selectiva con estimulación con gluconato de calcio), según la disponibilidad y los resultados obtenidos en la evaluación inicial. La localización intraoperatoria se realizó mediante palpación bimanual del páncreas y ecografía transoperatoria.

El diagnóstico de insulinoma fue confirmado por histopatología e inmunohistoquímica. Los tumores que presentaron invasión a tejidos vecinos, embolias vasculares y /o metástasis a distancia en el momento del diagnóstico o en el seguimiento posterior, fueron catalogados como malignos.

#### **e) TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Muestra consecutiva de todos los casos registrados en el archivo clínico del INCMNSZ

#### **EVALUACIÓN ESTADÍSTICA.**

Se utilizará estadística descriptiva con promedio y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartil de acuerdo a la distribución de las variables. Las variables cualitativas se compararán con chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher según corresponda. Las variables cuantitativas paramétricas serán comparadas con la prueba t de Student para muestras independientes y para las no paramétricas U de Mann Whitney para las independientes o Wilcoxon para las pareadas.. Se considerará una  $p < 0.05$  como estadísticamente significativa. Se utilizará el programa de estadística SPSS.

#### **Medidas Bioquímicas y Antropométricas (Variables)**

La edad es dada en años, el peso en kg, la talla en metros. El IMC es la relación de peso (kg) dividido entre la talla (m<sup>2</sup>). Se analizó si los pacientes desarrollaron diabetes luego del procedimiento quirúrgico, y se definió DM2 según los criterios de la ADA 2010 (Glucosa  $\geq$  126 en ayunas, glucosa luego de 2 horas de una carga oral de glucosa  $\geq$  200; Glucosa al azar  $\geq$  200 con síntomas de poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso o una hemoglobina glucosilada  $\geq$  6.5%). La prueba de ayuno se analizó siguiendo las guías y protocolo de la Endocrine Society 2009. La prueba de 72 horas se suspendía si el paciente tenía glucosa  $\leq$  45mg/dl y síntomas de hipoglucemia (adrenérgicos o neuroglucopénicos) o si cumplía el ayuno de 72 horas, o si la glucosa era  $\leq$  55mg/dl y ya se tenía antecedente confirmado de triada de Whipple (signos y síntomas de hipoglucemia, hipoglucemia y mejoría de los síntomas con el tratamiento con glucosa. Se midió el tiempo en el cual se hizo la hipoglucemia y al momento del nadir se tomaron y analizaron :

GLU1: nivel de glucosa medida en mg/dl al momento de la hipoglucemia  $\leq$  45mg/dl en sangre venosa con signos y síntomas para suspender la prueba de ayuno o que fuera espontánea

INSULINA1: nivel de insulina medida en uU/ml al momento de la hipoglucemia  $\leq$  45mg/dl en sangre venosa durante la prueba de ayuno o espontánea

PROINSULINA1: nivel de proinsulina en pmol/L al momento de la hipoglucemia  $\leq$  45mg/dl en sangre venosa durante la prueba de ayuno o espontánea.

PEPTIDOC1: nivel de péptido C en ng/ml al momento de la hipoglucemia  $\leq$  45mg/dl en sangre venosa durante la prueba de ayuno o espontánea

Los síntomas adrenérgicos se referían a la presencia de palpitaciones, temblor, ansiedad, sudoración, hambre, parestesias. Los síntomas neuroglucopénicos se referían a la presencia de cefalea, mareo, disminución del estado de alerta, desorientación, confusión, fatiga, convulsiones, pérdida de la conciencia, déficit neurológico focal. Y se analizó si estos síntomas se presentaban en ayuna, postprandrial o en ambas circunstancias. También se definió el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico.

Se analizó también la curva de tolerancia oral a la glucosa (CTGO), ya que se observó que es necesario analizar el patrón de la misma y los valores al inicio y al final de glucosa, insulina y proinsulina. A los que se les midió (según lo que había en los expedientes revisados, ya que no todos tenían estas medidas)

glucosa, insulina y proinsulina basal, a los 30 minutos, a la hora, a la hora y media, a las 2 horas, 3 horas, 4 horas y 5 horas.

También se analizó si había o no antecedentes familiares o personales de neoplasia endocrina múltiple. Si desarrollaron o no hiperglucemia postquirúrgica inmediata a las 24 a 48 horas luego de la cirugía (como dato de buen pronóstico de curación).

Los estudios de imagen para localización del tumor, las características por imagen de estos como tamaño en centímetros. Las modalidades que se utilizaron para diagnóstico imagenológico fue por tomografía computada, resonancia magnética, ultrasonido transendoscópico.

En cuanto al diagnóstico bioquímico de proinsulinoma, se definió como aquellos tumores que tenían al momento de la hipoglucemia  $\leq 45\text{mg/dl}$  un valor de insulina  $\leq 6\text{ mU/mL}$  (ensayos menos sensibles descritos anteriormente, de anticuerpos policlonales) (1; 3) o  $\leq 3\text{ mU/mL}$  (ensayos actuales, más específicos).

El diagnóstico bioquímico de los tumores beta pancreáticos con predominio de producción de proinsulina se definió como aquellos que tenían una relación de proinsulina/insulina con la hipoglucemia  $\leq 45\text{mg/dl}$  mayor de 5 (esta relación fue escogida arbitrariamente, ya que se vio que hay tumores donde es evidente la mayor producción de proinsulina sobre insulina).

El diagnóstico histopatológico fue dado por el servicio de patología del instituto, basados en los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímica. Con los resultados de histopatología se definieron las características de número de tumores, localización anatómica (cabeza, cuello, cuerpo o cola), si habían características de malignidad (invasión extrapancreática, metástasis a ganglios u órganos vecinos, índice de proliferación ki 67 y número de mitosis).

Se analizaron otras variables como curación que se definió como la ausencia de signos y síntomas luego de la cirugía. También si se le hizo una o mas cirugías, la fecha de la cirugía en día, meses y año. El seguimiento poscirugía (por endocrinología, por oncología o si fue fuera del Instituto.)



## CONSIDERACIONES ÉTICAS.

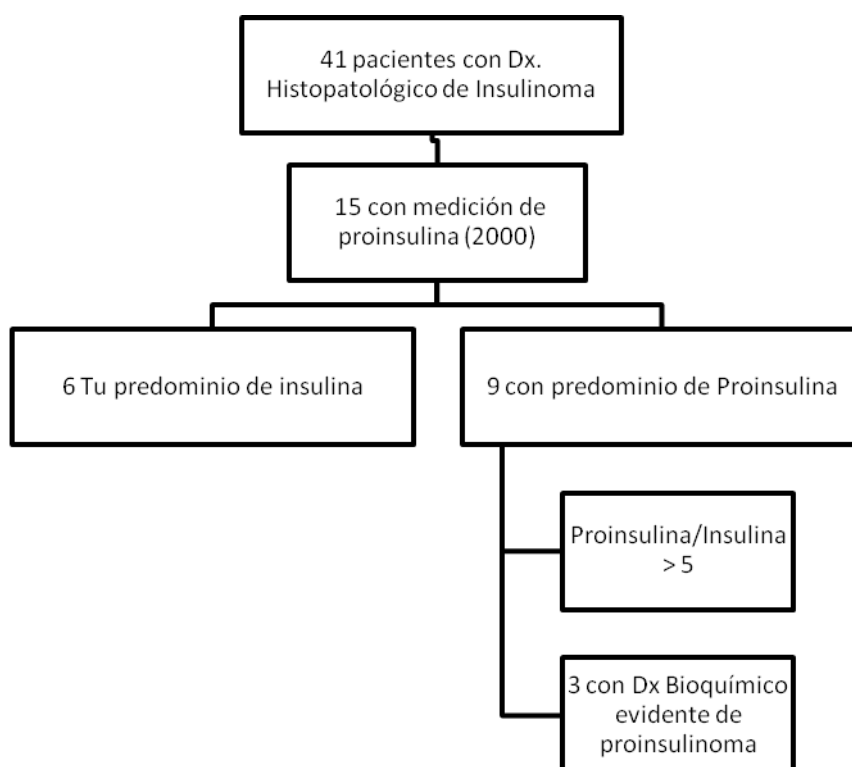
Dado que se hará únicamente revisión de expedientes clínicos, no se considera que habrá riesgos para el paciente (por tal motivo no fue necesario la implementación del consentimiento informado)

Los beneficios consisten en identificar un abordaje diagnóstico más eficiente en aquellos casos con tumores célula beta pancreáticos con secreción predominante de proinsulina.

No existe costo por llevar a cabo este estudio retrolectivo, tampoco existirán incentivos o algún otro tipo de compensación

## RESULTADOS

El total de los pacientes estudiados con diagnóstico histopatológico de insulinoma fueron 41, de los cuales 10 eran hombres y 31 mujeres. La edad en años en hombres era de 39.5 (19 – 46.5) y en mujeres era de 42 (34 – 52). Las características clínicas y bioquímicas de la población estudiada según género se muestran en la tabla 1 (anexos).



Al comparar a los pacientes que presentaban tumores de células beta pancreáticas con predominio de proinsulina con respecto a la insulina, los cuales en total fueron 15 de los 41 pacientes ( a los que se les había medido proinsulina), hubo 6 pacientes con predominio de insulina y 9 con predominio de proinsulina. En el grupo de predominio de insulina (n=6) la edad era de 46.5 (31 – 54.7) y en el grupo predominio de proinsulina la edad era de 41 (20 -51), estas características bioquímicas y clínicas se muestran en la tabla 3. Los pacientes que presentaron exclusivamente tumores productores de proinsulina los ubicamos dentro del grupo de predominio de proinsulina y fueron 3 en total.

En el grupo de predominio de proinsulina la mediana **de Glucosa** durante la prueba de ayuno fue de 32 y el intervalo IQ iba de 31.5 a 38 ; mientras que en el grupo de no predominio de proinsulina ( osea q predominaba insulina) la mediana fue de 34.5 y el intervalo IQ de 34.5 a 39.25 , sin embargo no fue estadísticamente significativo ( $p = 0.85$ ). En cuanto al valor de **Insulina** en el grupo con predominio de proinsulina la mediana fue de 13.3 y el intervalo IQ de 4.76 a 19.7; mientras que en el grupo no predominante de secreción de proinsulina la mediana fue de 24.4 y el intervalo IQ de 16 a 66.3 con una  $P= 0.025$  (estadísticamente significativa). Al analizar el valor de **Proinsulina** en el grupo predominante de secreción de proinsulina la mediana fue de 131 y el intervalo IQ 67.4 a 207.4 en tanto que en el grupo no predominante de proinsulina la mediana fue 55.3 y el intervalo IQ 32.8 a 119.6, sin embargo no fue estadísticamente diferente ( $p = 0.15$ ). Por último, la mediana de **Péptido C** en el grupo de predominio de proinsulina fue de 3.2 y el intervalo IQ de 1.91 a 5.0 con una  $p$  no estadísticamente significativa ( $p= 0.84$ ). Para el análisis de estas pruebas se utilizó la U de Mann Whitney. (ver tabla 2)

El peso habitual de los pacientes que se les midió proinsulina (en el grupo de predominio de proinsulina) era de 63 ( 55.5 – 78.2), mientras que el peso al momento del Diagnóstico era de 73 ( 59 – 87), se mostró un aumento de peso con respecto al peso habitual que fue estadísticamente significativo  $P= 0.05$ . (Wilcoxon).

En cuanto al grupo de pacientes que tenían exclusivamente tumores beta pancreáticos con producción de proinsulina (proinsulinoma) e insulina normal, las características bioquímicas y clínicas se muestran en la tabla 4. Los 3 pacientes eran de género femenino y su edad promedio fue de  $38 \pm 16.5$ . En

cuanto a los parámetros con la hipoglucemia la glucosa fue de 30 (28 – 32), insulina 3.1 (2.8 – 6) el valor hasta 6 era con los ensayos policlonales, proinsulina 42.9 (25.7 – 131) y péptido C 1.12 (1.11 – 3.2). Los síntomas más frecuentes de presentación fueron los neuroglucopénicos que los adrenérgicos, se caracterizaron por tener sobrepeso, asociados 2 a NEM1, y uno con historia familiar de NEM1. (ver características en tabla 4).

## **DISCUSIÓN.**

De acuerdo a lo descrito en la literatura el hallazgo clave fisiopatológico del hiperinsulinismo endógeno lo constituye una falla en el decline apropiado de los niveles de insulina ante la presencia de hipoglucemia. Las nuevas recomendaciones para el diagnóstico de insulinoma por la Endocrine Society incluyen la presencia de glucosa < 45mg/dl; un valor de insulina  $\geq 3$ mUI/L durante la hipoglucemia, un péptido C  $\geq 0.6$ ng/ml y un valor de proinsulina  $\geq 5.0$  pmol/L (2). Varios reportes, sin embargo, describen a pacientes con insulinoma en quienes los valores de insulina eran bajos o normales. (5 – 13). La prevalencia de los proinsulinomas es desconocida, ya que la mayoría de tales reportes no menciona valores de corte de proinsulina.

La mayoría de la información de la que disponemos actualmente en cuanto a proinsulinomas se ha tomado de reportes de casos, por lo cual su prevalencia es actualmente desconocida. El diagnóstico se hace sobre todo desde el punto de vista bioquímico. Las manifestaciones clínicas y tratamiento son las mismas del insulinoma versus proinsulinoma. Los médicos deben sospechar la presencia de proinsulinoma cuando los niveles de insulina son normales o bajos (medidos por ensayos altamente específicos) y hay coexistencia de hipoglucemia. En adición, un nivel de peptide C normal alto, puede sugerir la existencia de un estado hiperproinsulinémico.

La explicación fisiopatológica de la mayor secreción de proinsulina sobre la insulina es actualmente desconocida y permanece con un foco de futura investigación. Las hipótesis propuesta por diferentes autores es una alteración en las proconvertasas 1 y 2 lo cual hace que se acumule la proinsulina y este acúmulo de proinsulina es mayor si la alteración es en la proconvertasa 1 (que

escinde un 75% de la proinsulina para pasarla a insulina) con respecto a la proinsulina 2 (escinde un 25%) (21). Basados en este argumento, se realizó un estudio aun no publicado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en donde se analizó una muestra de tejido pancreático normal y otro de tejido tumoral por proinsulinoma y otro insulinoma, con el objetivo de analizar la expresión de proconvertasa 1 y 2 en tejido normal y en el paciente que bioquímicamente tenía insulinoma y en el que tenía proinsulinoma. Se le hizo electroforesis de proteínas (Western blot) y se observó que hay mayor expresión de proconvertasas en ambos tumores (proinsulinoma e insulinomas) con respecto al tejido pancreático normal; sin embargo, una alteración en el extremo carboxilo de la proconvertasa 1 en el proinsulinoma le confirió menor peso molecular. Esto se tradujo en que probablemente este defecto lleve a una menor actividad de dicha proconvertasa y acúmulo de proinsulina con respecto a insulina. Dichos hallazgos deben ser confirmados, pero sugieren que alteraciones estructurales en las proconvertasas les confieren menor actividad y acúmulo de proinsulina, lo cual se ve en los proinsulinomas. (22)

De los 41 pacientes descritos en nuestro estudio, la mayoría fueron mujeres, tenían sobrepeso, presentaron hipoglucemia, sintomática o no, dentro de las 15 horas de iniciada la prueba, el predominio de los síntomas fue neuroglucopénicos, tal y como se ha descrito previamente en la literatura, y los principales métodos para detección de las lesiones empleados fueron tomografía y resonancia magnética. Todos recibieron tratamiento quirúrgico, y sólo 3 desarrollaron diabetes en el seguimiento. La mayoría se curaron y sólo 2 requirieron reoperación y éstos tenían predominio de producción de proinsulina.

Es importante recalcar que en este estudio de los 41 pacientes sólo se les había medido proinsulina a 15 de ellos a partir de cuando se contaba con el reactivo en el Instituto, y que de éstos 9 tenían predominio de proinsulina y dentro de estos 9 estaban los que netamente sólo producían proinsulina (3 pacientes en total) ya que los niveles de insulina estaban normales. Este grupo que era el objetivo principal de analizar y de los cuales no se tiene mucha información, se caracterizaron por ser más frecuentes en mujeres, tienden a estar más asociados a NEM1 y antecedentes familiares de NEM1, tienden a ser múltiples y

a recurrir. Otro hallazgo en este grupo de pacientes que obtuvimos de nuestro estudio es que se tarda el diagnóstico en aproximadamente 2 a 3 años, ya que tienen clínica de hipoglucemia orgánica pero como se observa niveles apropiadamente suprimidos de insulina y sino se mide proinsulina no se hace evidente que se puede tratar de un tumor de células beta de predominio de secreción de proinsulina, lo cual puede retrasar el diagnóstico y el manejo oportuno de estos pacientes, esto se ha visto en los diferentes reportes de casos que se han publicado hasta la fecha.

En el momento de la hipoglucemia, un valor de glucosa  $< 45$ mg/dl; insulina  $< 3$ uU/ml; proinsulina  $> 5$ pmol/L con un valor de péptido C normal o alto sugiere Proinsulinoma, por lo cual debemos tenerlo presente.

Es importante conocer esta entidad, ya que de esta forma no atrasaríamos el diagnóstico y daríamos un tratamiento oportuno y a tiempo.

Hasta la fecha no hay rangos de corte específicos para insulina, pero son aceptados los cortes descritos previamente de hipoglucemia con insulina normal o baja y proinsulina elevada. Recientemente se le está prestando más atención a esta entidad, lo cual se ve en un estudio de casos y controles presentado recientemente en un congreso de la Endocrine Society 2011 y con el abstracto sólo en líneas donde se postula el rol de proinsulina en el diagnóstico de Insulinoma: una evaluación crítica de las guías de la Endocrine Society. En este estudio Jean – Marc Guettier y cols., concluyen que la proinsulina permanece como una prueba de uso en la era moderna de los nuevos ensayos de insulina y que el valor de la proinsulina es de particular uso en aquellos casos en donde luego del final de una prueba de ayuno, la insulina está adecuadamente suprimida con la hipoglucemia. (24)

## CONCLUSIONES.

El presente trabajo tiene como limitantes la escasa cantidad de pacientes, por lo cual no nos permite evaluar claras diferencias entre estas manifestaciones de los tumores de células beta pancreáticas

Se deberá seguir estos pacientes y estar atentos de detectar futuros casos, para así evaluar una muestra mayor y analizar la conducta de cada uno y ver si hay diferencias significativas entre ambos.

**BIBLIOGRAFIA.**

1. Service F. J. Hypoglycemic Disorders. *N Engl J Med* 1995;332:1144-1152.
2. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al (Endocrine Society). Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:709-728.
3. Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, Libutti SK, Alexander HR, Doppman JL, et al. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3222-3226.
4. López-Alvarenga JC, Cáceres-Agreda N, Rivera L, Gamboa A, Gómez- Pérez FJ, Rull JA. Diagnóstico de insulinomas malignos y benignos. Experiencia en el Instituto Nacional de la Nutrición. *Rev Invest Clin* 1999;51:167-173.
5. Chia CW, Saudek CD. The diagnosis of fasting hypoglycemia due to an islet-cell tumor obscured by highly specific insulin assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1464-1467.
6. Alsever RN, Roberts JP, Gerber JG, Mako ME, Rubenstein AH. Insulinoma with low circulating insulin levels: the diagnostic value of proinsulin measurements. *Ann Intern Med.* 1975;82:347-350.
7. Piovesan A, Pia A, Visconti G, et al. Proinsulin-secreting neuroendocrine tumor of the pancreas. *J Endocrinol Invest.* 2003;26:758-761.
8. Dons RF, Hodge J, Ginsberg BH, et al. Anomalous glucose and insulin responses in patients with insulinoma: caveats for diagnosis. *Arch Intern Med.* 1985;145:1861-1863.
9. Gury H, Rio F, Neamtu D, Boivin S. Insulinoma with hyperproinsulinemia: a two cases report [in French]. *Ann Endocrinol.* 2002;63:240-242.
10. Gorden P, Skarulis MC, Roach P, et al. Plasma proinsulin- like component in insulinoma: a 25 year experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:2884-2887.
11. Coelho C, Druce MR, Grossman AB. Diagnosis of insulinoma

in a patient with hypoglycemia without obvious hyperinsulinemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5:628-631.

12. Hattori N, Ishihara T, Saiki Y, et al. Insulinoma with normal plasma insulin concentrations and insulin/glucose

ratios during hypoglycemic episodes. *Intern Med.* 1994;33: 813-894.

13. Gómez Pérez FJ, Cuevas Ramos D. Beta – Cell Adenomas without hyperinsulinemia with use of highly specific insulin radioimmunoassay: case report and review of literature. *EndocriPract.* 2010;16:660-663.

14. Yalow RS, Berson SA. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. *Nature.* 1959;184(suppl21):1648-1649.

15. Deberg M, Houssa P, Frank B, Sodoyez-Goffaux F, Sodoyez JC. Highly specific radioimmunoassay for human insulin based on immune exclusion of all insulin precursors. *Clin Chem.* 1998;44:1504-1513.

16. Vezzosi D, Bennet A, Fauvel J, Caron P. Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism [published correction appears in *Eur J Endocrinol.* 2007;157:693]. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:75-83.

17. Vezzosi D, Bennet A, Fauvel J, et al. Insulin levels measured with an insulin-specific assay in patients with fasting hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:413-419.

18. Chammas NK, Teale JD, Quin JD. Insulinoma: how reliable is the biochemical evidence? *Ann Clin Biochem.* 2003;40(pt 6):689-693.

19. Shimizu T, Sasakuma F, Ishikawa O, Matsumiya K, Hasegawa K, Sasaki A. Assessment of immunoassays for insulin in diagnostic tests for insulinoma. *Diabetes Res Clin Pract.* 1994;26:149-154.

20. Service FJ, McMahon MM. Functioning insulinoma-incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 1991;66:711-719.

21. Xiaorong Zhu. Severe block in processing of proinsulin to insulin accompanied by elevation of des-64,65 proinsulin intermediates in islets of mice lacking prohormone convertase 1<sub>3</sub>. *PNAS* ;2002; 99: 10299–10304.

22. Daniel Cuevas-Ramos , Francisco J Gómez-Pérez. ABNORMAL EXPRESSION OF THE PRO-PROTEIN CONVERTASES 1/3 (PC1) AND PC2 IN



HUMAN INSULINOMAS, THE SO CALLED "PROINSULINOMAS". Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" *Department of Endocrinology and Metabolism Mexico City, Mexico. (presentado en Congreso de Endocrine Society 2008, aún no publicado).*

23. Aurelio Ríos-Vaca,<sup>a</sup> Manuel E. Sierra-Ascencio,<sup>a</sup> Alfredo Reza-Albarrán. Mujer de 54 años con episodios de palpitaciones, visión borrosa, desorientación e hipoglucemia. *Gac Méd Méx* Vol. 142 No. 6, 2006.

24. Guetier JM. The Role of Proinsulin in the Diagnosis of Insulinoma: A Critical Evaluation of the Endocrine Society Guidelines. *Endocrine Rev.* Vol 32 (03 \_Meeting Abstracts), 2011.

## ANEXOS

**TABLA 1.** Parámetros Clínicos y Bioquímicos según género de la población estudiada (n= 41)

VARIABLES	Totales (n=41)	Hombres (n=10)	Mujeres (n= 31)	p
Edad (años)	41(100)	39.5 (19 – 46.5)	42 (34 – 52)	0.21
Peso (kg)	41(100)	85.3 (72.8 – 91.9)	72 (60 – 80)	0.048
Talla (m)	40(98)	1.69±0.09	1.58±0.07	0.001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	40(98)	30.7 (24.5-36.5)	29.6 (25.2 – 32.2)	0.82
Síntomas (%)				
Adrenérgicos	18(44)	7 (70)	11 (35.5)	0.07
Neuroglucopénicos	36(88)	8(80)	28 (90.3)	0.58
Ambos	12(29)	5 (50)	7 (22.6)	0.12
DM2 Postop (%)	3(7)	1 (10)	2 (6.5)	0.58
Prueba de Ayuno (% realizado)	29(70)	8 (80)	21 (67.7)	NS
CTGO (% realizado)	29(70)	8 (80)	21 (67.7)	NS
Parámetros con la hipoglucemia				
Glucosa (mg/dl)	29(70)	34.5 (28.2 – 38)	32 (20.7 – 35.7)	0.54
Insulina (mU/L)	29(70)	65.5 (24.3 – 79.2)	19.6 (11.3 – 31.4)	0.01
Proinsulina (pmol/L)	29(70)	173.5 (92.8 – 173.5)	79 (38.5 – 173.9)	0.24
Péptido C (ng/ml)	29(70)	6.08 (3.7 – 10.6)	3.3 (2.3 – 5.6)	0.05
Tiempo de duración Pba Ayuno (h)	29(70)	7 (3.2 – 15.5)	5 (2 – 10.5)	0.67
Estudios de imagen % (localización)				
TAC	24(58)	7 (70)	17 (54.8)	0.53
RM	13(32)	3 (30)	10 (32.3)	0.54
USG endoscópico	14(34)	4 (40)	10 (32.3)	1.0
Número de tumores % (por imagen)				
1	36(88)	10 (100)	26 (96.7)	0.73
4	1(2)	-	1 (3.2)	-
Diagnóstico Bioquímico (%)				
Insulinoma	33(80)	10 (100)	23 (74.2)	0.54
Proinsulinoma	3(7)	-	3 (9.7)	-
* No determinado	5(12)	-	5 (16.1)	-
Curación (%)	37(90)	9 (90)	28 (90.3)	1.00
Reoperación (%Sí)	2(5)	1 (10)	1 (3.23)	0.43
No especificado	2(5)	-	2 (6.47)	-

H: Hombre; M: mujer; IMC: Índice de Masa Corporal; DM2: Diabetes mellitus tipo2; CTGO: Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa; TAC: tomografía computada; RM: Resonancia magnética; USG: Ultrasonido

Resultados expresados como promedio ± Desviación estándar o como mediana (rango intercuartil) y en porcentajes. NS= no significancia estadística.

\*No determinado por falta de medición de proinsulina

**TABLA 2.** Comparación de los pacientes que presentan tumores de células beta pancreáticos con predominio de proinsulina con respecto a Insulina

<b>Variables</b>	<b>Total (n=15)</b>	<b>Predominio insulina (n=6)</b>	<b>Predominio proinsulina (n= 9)</b>	<b>p value</b>
<b>Género</b>				
H	3(20)	2(33.3)	1(11.1)	0.5
M	12(80)	4 /66.7)	8 (88.9)	0.5
<b>Edad (años)</b>	15(100)	46.5 (31-54.7)	41(20-51)	0.48
<b>Peso habitual (Kg) antes del Dx.</b>	15 (100)	69.7 (59.2 – 86.2)	58.2 (55.2 – 73)	0.25
<b>Peso (kg) al Dx.</b>	15(100)	76.1 (64.3 – 90.4)	66 (58.7 – 83.5)	0.35
<b>Talla (m)</b>	15(100)	1.64±0.12	1.60±0.05	0.54
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	15(100)	26.6 ±3.87	27.4 ± 4.5	0.74
<b>Síntomas (%)</b>				
Adrenérgicos	7(47)	3(50)	4(44.4)	1.0
Neuroglucopénicos	15(100)	6(100)	9(100)	1.0
Ambos	7(47)	3 (50)	4 (44.4)	1.0
<b>DM2 Postop (%)</b>	1(7)	0	1(11.1)	1.0
<b>Prueba de Ayuno (% realizado)</b>	14(93)	6 (100)	8 (88.9)	1.0
<b>CTGO (% realizado)</b>	12(80)	6 (100)	6(66.7)	0.22
<b>Parámetros con la hipoglucemia</b>				
Glucosa (mg/dl)	15(100)	34.3 ±6.4	34±4.82	0.25
Insulina (mU/L)	15(100)	24.4 (16 – 66.3)	13.3 (4.7 – 19.7)	0.02
Proinsulina (pmol/L)	15(100)	55.3 (32.8 – 119.6)	131 (67 – 207.4)	0.15
Péptido C (ng/mL)	15(100)	2.29 (1.4 – 8.7)	3.2 (1.9 – 5.0)	0.84
<b>Tiempo de duración Pba Ayuno (h)</b>	14(93)	7 (1.75 – 17.2)	11 (5 – 19)	0.39
<b>Estudios de imagen % (localización)</b>				
TAC	8(53)	4 (44.4)	4 (44.4)	1.0
RM	8(53)	4 (44.4)	4 (44.4)	1.0
USG endoscópico	4(27)	2 (22.2)	2 (22.2)	1.0
<b>Número de tumores % (por imagen)</b>				
1	13(87)	6 (100)	7 (77.8)	0.4
2	1(7)	-	1 (11.1)	-
3	1(7)	-	1 (11.1)	-
<b>Tamaño (&gt; diámetro) tumor por imagen</b>	15(100)	1.75 (1.12 – 2.45)	1.45 (1.22 – 1.95)	0.28
<b>Curación (% Sí)</b>	12(80)	5(83.3)	7 (77.8)	1.0
<b>Reoperación (%Sí)</b>	2(13)	-	2 (22.2)	-
<b>Procedimiento Quirúrgico</b>				
Enucleación Laparoscópica	9(60)	2 (33.3)	7 (77.8)	0.23
Pancreactomía distal	2(13)	2 (33.3)	0	-
Whipple	3(20)	2(33.3)	1 (11.1)	1.0
Enucleación Cabeza	1(7)	-	1 (11.1)	-
<b>Metástasis (% Sí)</b>	1(7)	1 (16.7)	0	-

Lugar de Metástasis				
Bazo, hilio esplénico y ganglios	1(7)	1 (16.7)	0	-
Hiper glucemia postquirúrgica (% ) a las 24hs	10(67)	5 (83.3)	5 (55.6)	0.58
Tiempo desde el inicio de los Sxs hasta el				
Dx. (m)				
6	3(20)	1(16.7)	1(11.1)	1.0
12	1(7)	-	1 (11.1)	-
24	6(40)	4(66.7)	2(22.2)	0.52
36	4(27)	1(16.7)	3(33.3)	0.16
72	1(7)	-	1(11.1)	-
Localización del tumor por histopatología				
Cabeza	5(33)	1(16.7)	4(44.4)	0.54
Cuello	3(20)	2(33.3)	1(11.1)	0.18
Cuerpo	2(13)	1(16.7)	1(11.1)	1.0
Cola	4(27)	2(33.3)	2(22.2)	1.0
Cabeza, cuerpo y cola	1(7)	-	1(11.1)	-
Resección completa por histopatología (%)	13(87)	5(83.3)	8(88.9)	0.46
Borden quirúrgicos positivos (%)	13(87)	1(16.7)	1(11.1)	1.0
Malignidad (Ki 67>15; Mitosis >4)%	1(7)	1(16.7)	-	-
Seguimiento postquirúrgico				
Endocrinología		5(83.3)	6(66.7)	0.20
Oncología		1(16.7)	-	-
FINNSZ		-	3(33.3)	-

H: Hombre; M: mujer; IMC: Índice de Masa Corporal; DM2: Diabetes mellitus tipo2; CTGO: Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa; TAC: tomografía computada; RM: Resonancia magnética; USG: Ultrasonido. FINNSZ: Fuera del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán

\*Resultados expresados como promedio  $\pm$  Desviación estándar o como mediana (rango intercuartil) y en porcentajes. NS= no significancia estadística.

**TABLA 3.** Comparación de otras características clínicas entre los pacientes que presentan tumores de células beta pancreáticas con predominio de proinsulina con respecto a Insulina

	<b>Total</b> (n=15)	<b>Predominio insulina</b> (n=6)	<b>Predominio proinsulina</b> (n= 9)	<b>p value</b>
Asociación con NEM 1	3(20)	0	3 (33.3)	-
Historia familiar de NEM1	2(13)	0	2 (22.2)	-
Síntomas de ayuno (%Sí)	15(100)	6 (100)	9 (100)	0.48
Síntomas Postprandriales (%)	6(40)	1 (16.7)	5 (55.6)	0.28
Frecuencia de los síntomas (%)				
Diaforesis	7(47)	2 (33)	5(55.6)	1.0
Palpitaciones	5(33)	1(16.7)	4(44.4)	1.0
Ansiedad	4(27)	1(16.7)	3(33.3)	0.6
Temblor	5(33)	2(33.3)	3(33.3)	1.0
Mareo	4(27)	3(50)	1(11.1)	0.23
Cefalea	3(20)	1(16.7)	2(22.2)	1.0
Somnolencia	10(67)	4(66.7)	6(66.7)	1.0
Sensación de hambre	2(13)	0	2(22.2)	-
Parestesias	3(20)	1(16.7)	2(22.2)	1.0
Confusión	4(27)	3(50)	1(11.1)	0.23
Convulsiones	6(40)	2 (33.3)	4(44.4)	1.0
Desorientación	7(47)	2 (33.3)	5(55.6)	1.0
Disminución estado de alerta	6(40)	3 (50)	3 (33.3)	0.62
Estupor	2(13)	1(16.7)	1(11.1)	1.0

\*Resultados expresados como promedio  $\pm$  Desviación estándar o como mediana (rango intercuartilar) y en porcentajes. NS= no significancia estadística.

**TABLA 4.** Características clínicas y bioquímicas de los pacientes con proinsulinomas (n=3)

<b>Variables</b>	
Género	
H	0
M	3(100)
Edad (años)	38±16.5
Peso (kg)	73±7
Talla (m)	1.62±0.005
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.8±2.65
Síntomas (%)	
Adrenérgicos	-
Neuroglucopénicos	1 (33.3)
Ambos	2 (66.7)
DM2 Postop (%)	1(33.3)
Prueba de Ayuno (% realizado)	3(100)
CTGO (% realizado)	2 (66.7)
Parámetros con la hipoglucemia	
Glucosa	30 (28-32)
Insulina	3.1 (2.8 – 6)
Proinsulina	42.9 (25.7 – 131)
Péptido C	1.12 (1.11-3.2)
Tiempo de duración Pba Ayuno (h)	9±3.6
Estudios de imagen % (localización)	
TAC	1(33.3)
RM	2(66.7)
USG endoscópico	-
Número de tumores % (por imagen)	
1	2 (66.6)
3	1(33.3)
Tamaño > tumor por imagen	1.65± 0.21
Curación (% Sí)	2(66.6)
Reoperación (%Sí)	1(33.3)
Procedimiento Quirúrgico	
Enucleación Laparoscópica (cabeza/cuello)	1(33.3)
Pancreatctomia distal+Enucleacion cabeza	1 (33.3)
No especificado	1 (33.3)
Metástasis (% Sí)	-
Hiperglucemia postquirúrgica (% Si) a las 24hs	1 (33.3)
Peso habitual (Kg) antes del Dx.	65±14.1
Asociación con NEM 1(%)	2(66.7)
Historia familiar de NEM1	1(33.3)
Síntomas de ayuno (%Sí)	3 (100)

Síntomas Postprandriales (%)	1 (33.3)
Frecuencia de los síntomas (%)	
Diaforesis	2 (66.7)
Palpitaciones	2(66.7)
Ansiedad	1(33.3)
Temblor	2(66.7)
Cefalea	2(66.7)
Somnolencia	2(66.7)
Sensación de hambre	1(33.3)
Parestesias	2(66.7)
Confusión	1(33.3)
Desorientación	1 (33.3)
Disminución estado de alerta	1 (33.3)
Tiempo desde el inicio de los Sxs hasta el Dx. (m)	
12	1(33.3)
24	1(33.3)
36	1(33.3)
Localización del tumor por histopatología	
Cabeza	1(33.3)
Cuello	1(33.3)
Cabeza, cuerpo y cola	1(33.3)
Resección completa por histopatología (%)	2(66.7)
No especificado	1(33.3)
Borden quirúrgicos positivos (%)	-
Malignidad (Ki 67>15; Mitosis >4)%	-
Seguimiento postquirúrgico	
Endocrinología	2(66.7)
FINNSZ	1(33.3)

H: Hombre; M: mujer; IMC: Índice de Masa Corporal; DM2: Diabetes mellitus tipo2; CTGO: Curva de Tolerancia Oral a la Glucosa; TAC: tomografía computada; RM: Resonancia magnética; USG: Ultrasonido. FINNSZ: Fuera del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán

\*Resultados expresados como promedio  $\pm$  Desviación estándar o como mediana (rango intercuartil) y en porcentajes. NS= no significancia estadística.