

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA

**CARACTERISTICAS CLINICAS Y DEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES
CON DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO DE INSULINOMA ATENDIDOS
EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA” ENTRE 2001 Y 2015.**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA

PRESENTA

DRA. MARY YOMMARA FORERO CASTELBLANCO

ASESOR

DR. ANDRÉS MUÑOZ SOLÍS

MEXICO DF

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



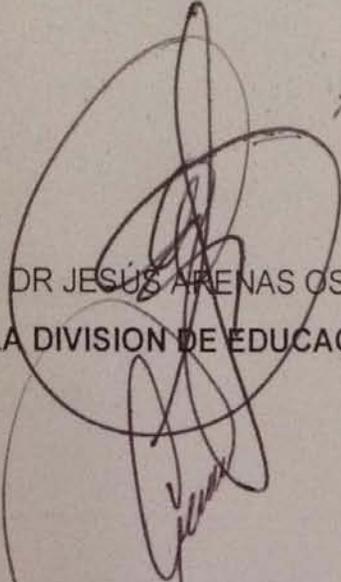
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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).

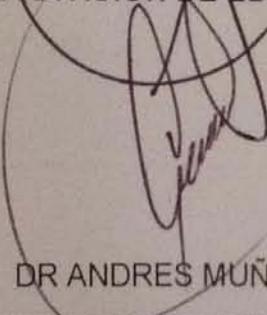
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"



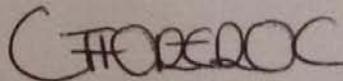
DR JESÚS ARENAS OSUNA

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD



DR ANDRES MUÑOZ SOLÍS

TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ENDOCRINOLOGIA



MARY YOMMARA FORERO CASTELBLANCO

MÉDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA

PROTOCOLO NÚMERO:

R-2015-3501-51

**PROCOLO NÚMERO:
R-2015-3501-51**

Contenido

1. RESUMEN:.....	4
2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	6
3. MATERIALES Y METODOS	14
4. RESULTADOS	16
5. DISCUSIÓN.....	20
6. CONCLUSIONES.....	24
7. BIBLIOGRAFIA.....	28
8. ANEXOS.....	32

1. RESUMEN:

CARACTERISTICAS CLINICAS Y DEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO DE INSULINOMA ATENDIDOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA” ENTRE 2001 Y 2015.

El insulinoma es el tumor neuroendocrino pancreático más frecuente, con incidencia de 0,7 a 4 casos por millón de habitantes por año. La base del diagnóstico es clínica, el diagnóstico bioquímico se establece documentando hipoglucemia, elevación de insulina y péptido C.

Materiales y Métodos: estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo sobre características clínicas y demográficas de 26 pacientes (42% mujeres y 58% hombres) con diagnóstico histopatológico de insulinoma atendidos en Centro Médico Nacional la Raza, entre 2001 y 2015.

Resultado: edad media al diagnóstico 46 años, evolución promedio de 27 meses, triada de Whipple en el 69%, con test de ayuno positivo en las primeras 6 horas en el 81%, el tamaño tumoral de 17mm en promedio, localizados en cola 39% y cuerpo 35%. La localización se realizó por TC en el 66%, la complicación más frecuente fue la fístula en el 23,5%. Seguimiento promedio de 48 meses, sin recidiva, con curación del 100%. Presencia de enfermedad neuropsiquiátrica en el 38% de los pacientes, relacionado con retraso en el diagnóstico hasta de 5 años. El 58% de los casos se presentó de 2011 a 2015.

Conclusiones: Conocer el amplio espectro de síntomas, ayuda al médico a diagnosticar el insulinoma en etapas iniciales, limitando el impacto de los síntomas de hipoglucemia en el entorno laboral, social y familiar del paciente.

Palabras Clave: Hipoglucemia, Hiperinsulinemia, Insulinoma, Tumor Neuroendocrino de Páncreas.

ABSTRACT

CLINICAL AND DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH INSULINOMA HISTOLOGICAL DIAGNOSIS MANAGED IN LA RAZA NATIONAL MEDICAL CENTER BETWEEN 2001 AND 2015.

BACKGROUND: Insulinoma is the most common neuroendocrine tumor of the pancreas with an annual incidence of 0.7 to four in every 1 million persons. The diagnosis is based on clinical assessment. Biochemical diagnosis is made by documentation of hypoglycemia, increase levels of insulin and C peptide.

STUDY DESIGN: observational, retrospective transversal descriptive study analyzing clinical and demographic characteristics of 26 patients (42% women. 58% men) with histological diagnose of insulinoma managed in a tertiary –level institution: La Raza National Medical Center during a 15 years period (2001 - 2015).

RESULTS: Mean age at diagnosis 46 years. Symptoms evolution time 27 months. 69% Whipple's triad. Fasting test positive in first 6 hours in 81%. Tumoral size average 17 mm, with localization on tail 39% and body 35%. The tumor was successfully localized with TAC in 66%.

Most frequent surgery complication was fistula in 23.5%. Follow up period average 48 months, without recidive and cure rate of 100%. Neuropsychiatric symptoms in 38% related with delay in diagnose upon 5 years. 58% occurred between 2011 and 2015.

CONCLUSIONS: knowing the disease spectrum of symptoms helps physicians to a better approach and earlier diagnose of insulinoma. Avoiding the impact of the manifestations in all areas of patient.

KEY WORDS: hypoglycemia, hyperinsulinemia, insulinoma, neuroendocrine tumor of pancreas.

2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Los tumores neuroendocrinos de páncreas (TNEP), son un grupo clínicamente heterogéneo de neoplasias. Su incidencia ha incrementado 2 a 3 veces en las últimas 2 décadas, alcanzando 1000 nuevos casos por año en Estados Unidos; siendo el insulinoma el tumor funcionante más frecuente, y el 25-30% de todos los tumores endócrinos pancreáticos.^{1, 2.}

Los TNEP son clínicamente clasificados como funcionantes o no, de acuerdo a la presencia de síntomas derivados de hipersecreción hormonal. La presencia de hipoglucemia en ayuno en adultos bien nutridos, es rara y comúnmente se debe a una neoplasia de las células beta de los islotes de Langerhans, llamado insulinoma.^{3.} Este tipo de neoplasia fue descrita inicialmente por Nicholls, en 1902, y Wilder, en 1927. Partiendo de los estudios de de Whipple y Frantz se inició el mejor conocimiento de la enfermedad.⁴

Después de excluir hipoglucemia facticia, esta es la causa más común de hipoglucemia en pacientes sin enfermedades sistémicas.^{5.}

El insulinoma se relaciona con evidencia de hipoglucemia clínica y bioquímica, ocurre en aproximadamente 0.7- 4 individuos por millón de habitantes por año;^{2,5} el 90% ocurren esporádicamente, y entre 5 y 10% se asocian a NEM 1 (Neoplasia endocrina múltiple), menos del 10% son malignos.^{3, 4,5.} La incidencia en estudios postmortem es del 0,8 al 10%. Son más frecuentes en mujeres y usualmente diagnosticados en la quinta década de la vida, en una edad media de 47 años, con un rango de 8 – 82 años.^{1.}

Son típicamente crecimientos pequeños, bien circunscritos y solitarios, que ocurren en el 99% de los casos dentro del páncreas. Los insulinomas benignos son de aparición esporádica, pequeños, usualmente miden entre 0.5 y 2 cm, el

90% miden menos de 2cm y el 30% menos de 1cm de diámetro, lo cual hace más difícil su localización.⁶ Macroscópicamente se ven rojizos o café por la vascularidad, el estudio de microscopia no puede distinguir entre benigno y maligno. Las lesiones malignas pueden ser de un tamaño promedio de 6.2cm, el diagnóstico de malignidad es hecho por imagen, o intraoperatorio con la identificación de diseminación local, a nódulos linfáticos o metástasis hepáticas.³

Los síntomas de hipoglucemia son secundarios a secreción excesiva y no controlada de insulina por el tumor, y usualmente ocurren en estado de ayuno (73%), aunque puede estar presente en el postprandio hasta en el 6% de los casos y en ambos casos hasta en el 21%.⁶ El diagnóstico preciso se puede retrasar hasta 2 años desde el inicio de la sintomatología, con un rango entre un mes y 30 años en distintas series de casos. En el cuadro clínico del insulinoma, desde los primeros relatos,⁵ hasta los trabajos más recientes, llama la atención la presencia de síntomas neuropsiquiátricos. Kavlie y White mostraron que el 50% de los pacientes portadores de insulinoma, antes de que la enfermedad neuroendocrina hubiese sido diagnosticada, habían sido sometidos a tratamiento neuropsiquiátrico^{7, 8, 9}, Díaz en su serie de 37 casos a lo largo de 19 años reporta una incidencia del 73%¹⁰ y Boukhman en la serie de casos de 41 años de seguimiento con 67 pacientes reporta un 75%.¹¹

El insulinoma se caracteriza por episodios reiterados de hipoglucemia, el marco histórico en el diagnóstico de esta enfermedad es la descripción de la tríada de Whipple caracterizada por síntomas adrenérgicos y/o neuroglucopénicos, hipoglucemia inferior a 55 mg/dl y reversión de los síntomas con la administración de glucosa¹². Los síntomas se presentan en ayuno, varias horas luego de la última ingesta o posterior a la realización de ejercicio, aunque la aparición de un episodio postprandial no excluye el diagnóstico.⁷

La gama de síntomas neuroglucopénicos se presenta hasta en el 90% de los pacientes, con concentraciones de glucosa inferiores a 45mg/dl, dentro de los cuales se incluye: Amnesia, dificultad de concentración, excitación, ansiedad, alteraciones del pensamiento, cambios en el comportamiento, síntomas obsesivo-compulsivos, histrionismo, depresión, psicosis con alucinaciones, ataques de violencia, ideas de suicidio, delirium, estupor, coma y demencia. Además cefalea, diplopía u otras alteraciones visuales, convulsiones, hemiplejía, afasia, arreflexia, acinesia; es habitual que el paciente no recuerde el episodio. También se pueden documentar signos y síntomas de sobre estimulación simpática (autonómicos) hasta en el 60-70% de los pacientes con glucosa inferior a 50 mg/dl, por ejemplo hambre, sudoración, parestesias, palpitaciones, diaforesis, ansiedad, temblor.^{3, 13.}

Adicionalmente los pacientes pueden presentar ganancia de peso y obesidad, por la ingesta alimentaria en mayor cantidad para evitar los síntomas de hipoglucemia.

La presencia de hipoglucemia en ausencia de síntomas, es el resultado de la adaptación del sistema nervioso a la hipoglucemia crónica.

El diagnóstico bioquímico de insulinoma se establece confirmando el hiperinsulinismo endógeno mediante la demostración de niveles séricos de insulina inapropiadamente elevados, asociados con hipoglucemia, ya sea espontánea o durante el test de ayuno de 72 horas . Los criterios bioquímicos basados en la relación insulina sérica-glucemia ≥ 0.3 , presentan una elevada tasa de falsos positivos, por lo que actualmente se prefiere utilizar los criterios de la Clínica Mayo,⁴ con valores absolutos de glucemia ≤ 55 mg/dl (3.0 mmol/l), asociada a elevación de insulina medida por métodos ultrasensibles: ≥ 3 μ U/ml (18 pmol/l) por inmunoquimioluminiscencia o >6 μ U /ml (43 pmol/L) por radioinmunoensayo;¹⁴ acompañados por niveles de péptido C ≥ 0.2 nmol/l (0.6

ng/ml) y, cuando fuera necesario, demostración de ausencia de sulfonilureas. Adicionalmente se incluye la determinación de cuerpos cetónicos (β-hidroxiacetato) < 2.7 mmol/l², proinsulina ≥ 5 pmol/l, e incremento en la glucosa sérica mayor a 25mg/dL (1.4 mmol/l) tras 30 minutos de la administración de 1mg Intravenoso de glucagón.¹

Cuando la triada de Whipple no se documenta en pacientes con evidencia clínica sugestiva de hipoglucemia, o cuando el estudio durante el episodio de hipoglucemia no puede ser realizado, se debe efectuar una prueba de ayuno supervisada de 72 horas para reproducir el episodio de hipoglucemia, esta es considerada el estándar de oro para el diagnóstico, y cumple dos propósitos, el primero establecer la relación entre los síntomas e hipoglucemia documentada y segundo demostrar la concentración inapropiadamente elevada de insulina en presencia de bajos niveles séricos de glucosa.³

La mayoría de los pacientes con insulinoma tienen prueba positiva en las primeras 48 horas; el 33% son sintomáticos en las primeras 12 horas, el 80% dentro de las primeras 24 horas, el 90% a las 48 horas y el 98% a las 72 horas.⁷ Hasta un 7% de los pacientes con insulinoma, presenta prueba de ayuno negativa a las 48 horas.

Una vez establecido el diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno, con el fin de planear el abordaje, se debe confirmar la localización por métodos convencionales de imagen, como son la Tomografía axial computarizada TC (Sensibilidad del 30 al 66%), ultrasonido transabdominal USG (Sensibilidad del 9 al 66%), resonancia magnética nuclear RMN (Sensibilidad, de 85 al 95%), tomografía helicoidal (Sensibilidad del 95%). Un estudio negativo no excluye la presencia del insulinoma, pues puede haber lesiones muy pequeñas.^{6, 15}

Técnicas invasivas como Arteriografía pancreática han mostrado sensibilidad que va del 25 al 50%.⁹ La arteriografía selectiva, combinada con estimulación con calcio y muestra transhepática de la vena porta, fue previamente considerado el estándar de oro, con un rango de sensibilidad del 87,5% al 100%, es la herramienta más certera, pero requiere de cateterización venosa y arterial, lo cual hace que sea empleado únicamente en pacientes con alta sospecha diagnóstica y con estudios no invasivos negativos. El ultrasonido endoscópico con transductor de 7,5 a 10MHz (Sensibilidad y especificidad superiores al 90%), puede detectar tumores hasta de 5mm y los ubicados en intestino, cuenta con un punto ciego en el hilio esplénico³. Con ultrasonido intraoperatorio, (Sensibilidad del 40 al 93%), los resultados dependen de la localización y la experticia del operador. También se cuenta con tomografía por emisión de positrones con 11 C-5-hidroxi-L triptófano (C-5-HTP), 18-3, 4-Dihidroxi-6-fluoro-DLfenilalanina (F-DOPA), y 67 Ga-DOTA-DPhe 1-Tyr3-octreotide (67 Ga-DOTATOC), por medio de los cuales se puede adicionalmente visualizar de tórax y abdomen, aunque su disponibilidad y costo limitan su uso.^{3, 16, 17,18.}

Otra opción diagnóstica invasiva es el gammagrama con Indio 111 marcado con análogos de somatostatina, el cual es positivo solamente en el 46% de los casos, dado que no todos los insulinomas expresan receptores de somatostatina tipo 2.

Algunos estudios muestran que del 10 al 27% de los pacientes sin localización preoperatoria, el insulinoma no es detectado en el transquirúrgico; como resultado de esto, la localización preoperatoria es indispensable para el exitoso planeamiento del procedimiento.^{3.}

El tratamiento de elección es escisión quirúrgica, con tasas de curación mayores al 95%; el método empleado en el 60% de los casos es la enucleación, seguida por la pancreatectomía parcial.^{7, 13} Debido a la alta incidencia de diabetes postquirúrgica, hasta del 9,3%, observada después de la pancreatectomía distal,

se ha propuesto la enucleación como tratamiento de elección¹⁹. La mayoría de los procedimientos aún se realizan con técnica abierta, comparando la resección de insulinooma por procedimiento abierto versus resección laparoscópica en el caso de enucleación y pancreatectomía distal, no hay diferencia significativa entre estancia hospitalaria, sangrado, y tiempo quirúrgico, evidenciándose curación con el procedimiento laparoscópico hasta en el 99%.²⁰

Cuando el tumor se localiza en cuerpo o cola (65-80%) el abordaje laparoscópico es el que ofrece mayor beneficio; la desventaja de este abordaje es la imposibilidad de realizar palpación de la glándula¹⁸. Es indispensable la localización preoperatoria precisa para el abordaje laparoscópico, cuando el tumor no se localiza, la ultrasonografía laparoscópica es la herramienta más confiable para localizar el tumor y evitar la conversión a laparotomía.

Las complicaciones relacionadas con el procedimiento son similares si es laparotomía o laparoscopia (Odds Ratio 0,64 95% intervalo de confianza(CI) 0,35-1,17; $p=0,14$)²¹, se han reportado hasta en un 45% de los procedimientos realizados, dentro de las que se encuentra la fístula pancreática entre el 15 y el 43%,^{20,22} colecciones intraabdominales, pseudoquiste pancreático; las cuales son usualmente autolimitadas después de pocas semanas, requieren manejo conservador con drenaje, nutrición parenteral y análogos de somatostatina para disminuir la secreción pancreática. La mortalidad en pancreatoduodenectomía (Whipple) es menor al 5%, con morbilidad referida en las grandes series cercana al 50%.¹⁰ También se puede presentar retraso en el vaciamiento gástrico, en el postquirúrgico mediato, que resuelve con tratamiento farmacológico. Con laparoscopia se ha evidenciado disminución en el tiempo de estancia hospitalaria, con una diferencia medida de -5.64; 95%CI, -7.11 a -4.16 $p < 0,00001$.²¹

La tasa de conversión de cirugía laparoscópica a cirugía abierta se estima hasta del 41,3% en la revisión sistemática de 7 estudios clínicos observacionales con 452 pacientes.²¹

La apropiada localización, seguida de resección quirúrgica completa resulta en curación en más del 95% de los casos.⁵ y la supervivencia en estos casos es similar a la de la población general.²³

El 91% de los pacientes intervenidos mantiene criterios de remisión 6 meses después de la cirugía. De éstos, el 11% experimenta una hipoglucemia recurrente durante el seguimiento. Puede haber recidivas hasta 18 años después de la intervención. La incidencia acumulada de recurrencias es de 6% a los 10 años y de 8% a los 20 años. En pacientes con NEM 1 la tasa de recurrencia es más elevada, ya que alcanza el 21% a los 10 años.

El tratamiento médico es de elección en pacientes en espera de tratamiento quirúrgico o no candidatos al mismo, se compone de modificaciones alimentarias y medicamentos. La terapia médica con Diazóxido 200-600mg/día vía oral puede controlar los síntomas de hipoglucemia en el 50-60% de los pacientes, se ha evidenciado efecto por más de 20 años; suprime la producción de insulina por acción directa sobre las células beta, e incrementa la glucogenólisis, sus efectos adversos son náusea, hirsutismo, retención hídrica y de sodio, en aproximadamente 50% de los pacientes con adecuada respuesta al tratamiento con diuréticos.¹⁵

Los análogos de somatostatina (octreótide, lanreotide) pueden ser utilizados, son efectivos en el 35–50% de los pacientes, con el riesgo de empeoramiento de hipoglucemia por inhibición de mecanismos contrarreguladores, debido a su efecto sobre hormona de crecimiento, hormona tiroestimulante (TSH), insulina y glucagón.

También se encuentran reportes de la efectividad de everolimus, inhibidor de mTOR, fármaco inmunosupresor con efecto antiangiogénico, en el control de hipoglucemia en pacientes con insulinoma maligno o que no son candidatos a resección quirúrgica.¹³ Recientemente se ha reportado éxito en la inyección con aguja fina, de etanol guiado por ultrasonido endoscópico o intraoperatorio, en el tratamiento de insulinomas que requieren resección extensa o no candidatos a tratamiento quirúrgico.²³

La presencia de un insulinoma asociado a otro tumor neuroendocrino pancreático evoca la posibilidad de estar en presencia de pacientes portadores de NEM tipo 1. En estos pacientes los insulinomas presentan el mismo cuadro clínico que pacientes con tumores esporádicos, aunque con mayor frecuencia suelen presentarse a menor edad, son múltiples, tienen mayor tasa de recurrencia y se asocian a otro tumor neuroendocrino.¹³

En el Centro Médico Nacional la Raza, UMAE Dr Antonio Fraga Mouret, contamos con dos estudios sobre manejo quirúrgico de insulinoma que abarcan el periodo 2001 a 2011, en total se evaluaron 10 casos, en la primera muestra del 2001 al 2006 un total de 4 casos, con localización del 50% en la cabeza del páncreas, tasa de complicaciones del 50% y mortalidad del 25% secundaria a sangrado;²⁴ en el segundo entre 2006 y 2011, 6 casos, con rango de glucosa postquirúrgica de 120-280mg/dL, el 83,3% localizados en el cuerpo, con 16,6% de complicaciones postquirúrgicas, sin mortalidad asociada.¹⁹ Los dos estudios reportan incidencia de Insulinoma Benigno en el 100% de los casos, el procedimiento quirúrgico más frecuentemente empleado fue la pancreatoduodenectomía, el promedio del tamaño tumoral fue de 2,9 cm en el primer estudio y de 17.8mm en el segundo.

3. MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo en pacientes con diagnóstico histopatológico de insulinoma, que fueron atendidos en el servicio de hospitalización o la consulta externa del Departamento de Endocrinología del Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret” en el periodo comprendido entre Enero de 2001 y Marzo de 2015; analizando su presentación, características clínicas, bioquímicas, imagenológicas, tratamiento, complicaciones y evolución. El cual fue autorizado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, Hospital de Especialidades CMN La Raza, asignado con el número de registro 2015-3501-51.

A partir de los expedientes clínicos se realizó el llenado de la hoja de recolección de datos, con base en los criterios de inclusión propuestos y posteriormente se llevó a cabo la captura de los mismos en el software Microsoft Office Excel versión 2010 y el software IBM SPSS Statistics versión 21 (SPSS Inc., Chicago IL, USA), en el cual se creó la base de datos.

Para identificar a los pacientes candidatos se utilizaron los siguientes criterios de selección, siendo considerados potencialmente elegibles quienes los cumplieran en su totalidad : derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, mayores de 16 años, ambos géneros, atendidos en el departamento de endocrinología por hipoglucemia hiperinsulinémica, con reporte histopatológico de insulinoma, que cuenten con estudios bioquímicos y de imagen, que cuenten con expediente completo y hoja quirúrgica, con seguimiento por lo menos 1 vez en postquirúrgico.

Todos los datos disponibles fueron analizados, los datos cuantitativos son presentados de manera descriptiva por medio del valor de rango o porcentajes, se utilizaron medidas de tendencia central o estadística descriptiva. Por conveniencia estadística decidió incluir a todos aquellos pacientes mayores de 16 años de edad, en quienes se ha confirmado presencia de Insulinoma con diagnóstico histopatológico, dada la rareza en la frecuencia de presentación.

4. RESULTADOS

Se captó la totalidad de pacientes con diagnóstico histopatológico de insulinoma que cumplían con los criterios de inclusión n=26, de los cuales 11 fueron mujeres y 15 hombres, (42% y 58% h), con una relación 0,7:1. La presentación por años fue 2001-2004: 15% (n=4), 2005-2010: 27% (n=7), 2011-2015: 58% (n=15). Asociado a NEM 1, 4%(n=1).

En cuanto a las variables demográficas, encontramos un promedio de edad de 46 años (25-85), peso promedio de 76,5Kg (53-124), con índice de masa corporal promedio (IMC) de 29,9Kg/m² (19,3-43).

Presentación clínica: la presencia de triada de Whipple predomina en el 69% de los casos con síntomas neuroglucopénicos en el 31%. El tiempo de evolución al diagnóstico fue de 27 meses en promedio, (2-132). El 50% de los tumores fueron diagnosticados en el primer año desde el inicio de los síntomas, el 23% en el segundo año, el 15,4% entre 25 y 48 meses, y el 7,7% después de 60 meses. El 60% de los tumores ubicados en la cabeza del páncreas se diagnosticaron en el primer año de evolución de los síntomas y el 40% durante el segundo año. El 50% de los tumores localizados en el cuerpo fueron diagnosticados durante el primer año, 25% entre 13 y 24 meses y el 25% entre 37 y 60 meses. El 40% de los tumores localizados en la cola se diagnosticaron durante el primer año, el 28% entre 13 y 48 meses y el 20% fueron diagnosticados más de 60 meses después del inicio de los síntomas.

Diagnóstico bioquímico: El nivel nadir promedio de glucosa fue de 31mg/dL (14-54), el 62% de los pacientes presentaron nivel de hipoglucemia entre 21 y 40mg/dL. El promedio de insulina plasmática fue de 73mUI/L (11,5-254). El nivel promedio de Péptido C fue de 8,5 ng/ml (3,19-20). El test de ayuno fue positivo en las primeras 6 horas en el 80,8% de los pacientes y entre 6 y 12 horas en el

19,2% restante. El 100% de los pacientes contaban con valores de insulina en el momento de hipoglucemia $\geq 10\mu\text{U/mL}$ y el 73% con valores de péptido C hasta de 10ng/mL , sin documentarse correlación entre estos valores y el tamaño tumoral, el 23% de los tumores se presentaron valores de insulina $\geq 100\mu\text{U/mL}$.

Localización: En el 100% de los pacientes se empleó TC como primera herramienta diagnóstica para localización, siendo positiva en el 66% de los pacientes, en el 34% de los casos se requirió estudio de imagen invasivo siendo la angiotomografía el más frecuente en el 22% Gammagrama marcado con octreótide en el 8% y arteriografía en el 4%.

Características tumorales: El 100% de los tumores fueron benignos, con una distribución de localización así: 39% en cola, 35% en cuerpo y 19% en cabeza, los demás en proceso uncinado. El tamaño promedio del tumor fue de 17mm (6-40), en el 62% de los casos el tamaño tumoral fue $< 15\text{mm}$, el 15% de los pacientes tenían un tamaño tumoral $> 26\text{mm}$. El 50% de los tumores ubicados en cabeza y cola tuvieron un tamaño entre 21 y 25mm, el 50% de los tumores de cuerpo entre 11 y 15mm. Los tumores de mayor tamaño fueron los que tuvieron extensión a 2 áreas, es decir cuerpo y cola o proceso uncinado y cuerpo, con un tamaño mayor a 26mm.

Procedimiento: en el 7,7% se realizó enucleación y pancreatomectomía distal laparoscópica y en el 92,3% de los pacientes se realizó procedimiento quirúrgico abierto, de los cuales el 8,3% fue pancreatomectomía distal laparoscópica convertida, el 58,3% pancreatomectomía distal, 25% Whipple.

Porcentaje de curación se encontró en el 100% de los casos. Se realizó seguimiento promedio de 48 meses, no encontrándose casos de recidiva.

Complicaciones: Se presentaron en el 65,4% de los casos siendo en el 23,5% fístula, (50% en el grupo de 41 a 50 años y el 50% en pacientes de 51 a 60 años). En el 11,8% pseudoquiste (El 50% de los casos en pacientes entre 31 y 40 años y 50% entre 51 a 60 años), y en el 11,8% absceso. Se realizó esplenectomía en el 23% de los procedimientos realizados. Otras complicaciones no pancreáticas presentadas fueron un caso de isquemia cerebral transitoria y un caso de infarto esplénico.

Las complicaciones pancreáticas se presentaron con incidencia del 40% de los pacientes entre 41 y 50 años. En los pacientes mayores de 61 años no se presentaron complicaciones pancreáticas.

Las complicaciones no pancreáticas se presentaron en el 30% de pacientes entre 41 y 50 años, en el 30% de pacientes entre 51 y 60 años. En el 20% de pacientes entre 61 y 70 años y en el 10% en los pacientes mayores de 70 años. El 100% de los pacientes de 61 a 70 años tuvo complicaciones no pancreáticas.

Tomando en cuenta la relación entre el IMC, clasificado según la OMS y la incidencia de complicaciones pudimos encontrar que los pacientes con IMC normal (18,5-24,9Kg/m²) presentaron complicaciones en el 100%, siendo el 67% pancreáticas y el 33% no pancreáticas. Los pacientes con sobrepeso (25-29,9 Kg/m²) presentaron 50% de complicaciones pancreáticas y en el 30% de los casos no hubo complicaciones. Los pacientes con Obesidad clase I (30-34,9 Kg/m²) presentaron complicaciones no pancreáticas en el 33% y 45% no presentó complicaciones. Los pacientes con Obesidad clase II (35-39,9 Kg/m²), 50% presentaron complicaciones pancreáticas y 50% no presentaron complicaciones.

La mortalidad fue del 11,5%, asociada a sangrado en el 66% y pancreatitis en el 33%.

El tiempo de estancia hospitalaria promedio fue de 27 días (5-94), el 60% de los pacientes fue sometido a procedimiento quirúrgico durante la hospitalización para protocolo de diagnóstico de la enfermedad y el 40% hospitalizado nuevamente para la realización del procedimiento.

El promedio de glucosa de ayuno en el año posterior al procedimiento fue de 111mg/dL (70-220). El 67% de los pacientes con IMC normal tuvo glucosa normal (<100mg/dL) y el 33% niveles de glucosa en rango de glucosa alterada en ayuno (GAA) (101-126mg/dL). De los pacientes con sobrepeso 40% presentó glucosa normal y el 50% niveles de GAA. En los obesos clase I el 56% presentó glucosa normal, el 22% GAA y el 22% Glucosa >126mg/dL. Los pacientes con obesidad clase II presentaron 50% glucosa normal y 50% GAA. El 100% de los pacientes con obesidad clase III presento glucosa >126mg/dL durante su seguimiento.

Enfermedades neuropsiquiátricas previas: (58% mujeres y 42% hombres). El 15,4% de los pacientes tuvo diagnóstico previo de enfermedad psiquiátrica manifestada como depresión en el 75% y episodio psicótico en el 25%. El 23% de los pacientes tuvo diagnóstico de enfermedad neurológica previa, manifestada en el 83% con epilepsia y en el 17% con alteraciones de la memoria. El tiempo de evolución de los síntomas hasta el diagnóstico de insulinoma fue de 60 meses en promedio.

Durante el seguimiento efectuado a partir del año 2001 en que se inicia el estudio, no presentamos ningún caso de recidiva, entre 6 meses y 10 años, corroborando normalización de las cifras de glucosa y desaparición de los síntomas en todos ellos.

5. DISCUSIÓN

La incidencia de los tumores neuroendocrinos de páncreas, ha incrementado 2 a 3 veces en las últimas 2 décadas, el insulinoma es el tumor pancreático funcionante más frecuente, con incidencia hasta de 4 casos por millón de habitantes por año, son tumores poco frecuentes y en su mayoría benignos, series iniciales describen distribución semejante entre mujeres y varones, con un 57% y un 43%.^{4, 5} En la presente serie, la incidencia fue del 42% en mujeres y 58% en varones.

La edad de los pacientes incidió con mayor frecuencia en la quinta década de la vida, datos compatibles con los de la bibliografía, existen reportes de enfermedades en los extremos de la vida, al igual que en nuestra población donde se encontraron 3 pacientes ubicados entre los 70 y 85 años de edad.

El tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico en los pacientes de nuestra población es similar a los de las diferentes series revisadas en nuestro trabajo.^{4, 5, 11, 10, 25,27}

Respecto a la presentación clínica, desde los primeros relatos^{4,5} hasta los trabajos más recientes,^{8, 9,27} es de relevancia la presencia de síntomas neuropsiquiátricos, en nuestra serie se encontró en el 38% de los casos, con un consecuente retraso hasta de 5 años en el diagnóstico, en estos casos no hubo relación entre la sintomatología y niveles nadir de glucosa, tamaño o localización tumoral (50% en cola, 25% en cuerpo y 25% en cabeza).

Desde el inicio de estudio de Insulinoma se considera de importancia la presencia la descripción de la tríada caracterizada por síntomas neuroglucopénicos, glucemia inferior a 55 mg/dL y reversión de los síntomas con la administración de la glucosa. A pesar de no ser patognomónica de insulinoma, la tríada de Whipple

es aún la mejor forma de orientarse en el diagnóstico de la hipoglucemia inducida por el hiperinsulinismo.^{4, 5} En la presente casuística, la tríada se observó en el 69% de los pacientes, por lo que se postula como la principal manifestación clínica de la enfermedad.

El diagnóstico bioquímico se basa en la interacción de insulina y glucosa, con control inadecuado de la producción de insulina en los adenomas de célula β , el estándar de oro para el diagnóstico durante los últimos 80 años ha sido la medición de niveles elevados de insulina en presencia de hipoglucemia, posterior a ayuno prolongado, esta es la prueba de ayuno de 72 horas; en el 95% de los casos se presenta hipoglucemia dentro de las primeras 48 horas,^{4,5,27} el 33% son sintomáticos en las primeras 12 horas, el 80% dentro de las primeras 24 horas.⁷ En la presente serie, se mostró positivo en la mayoría de los pacientes (81%) en las primeras 6 h de ayuno y el 19% restante entre 6 y 12 horas. En los últimos años se ha sugerido la posibilidad de cambiar el test de ayuno de 72 horas a test de 48 horas,²⁷ en nuestra población la presencia de hipoglucemia temprana durante el test de ayuno está acorde con lo reportado en la población a nivel mundial.

Los métodos de imagen no invasivos utilizados en el diagnóstico de insulinoma se destacan la TC y la RMN. La TC es un método citado con frecuencia como de valor en el diagnóstico de las neoplasias del páncreas, con sus resultados variables, dependiendo de la técnica empleada, esta se realizó en todos nuestros pacientes, en un 66% de las veces se obtuvo un resultado positivo para la localización del insulinoma.

Con respecto a la distribución de las lesiones en el páncreas, algunos datos merecen consideración; trabajos iniciales mostraban una mayor incidencia en el cabeza y cuerpo del páncreas,^{11,25} posteriormente esta distribución se describió, de manera uniforme,^{4,5} entre la cabeza, cuerpo y cola del órgano. En la revisión

sistemática 2014²⁷ se encontró un cambio en la presentación, siendo en orden de frecuencia: cabeza, cola y cuerpo. La localización extrapancreática de los insulinomas oscila entre el 1 y el 2%.²⁷ En la presente serie, la localización de las lesiones se hizo predominantemente en cola (39%), cuerpo (35%) y cabeza (19%). Aquellos tumores localizados en cabeza y cuerpo se relacionan con un diagnóstico más temprano. (50% de los localizados en cuerpo y 60% de los ubicados en cabeza diagnosticados dentro del primer año de los síntomas).

La bibliografía afirma de manera unánime que los insulinomas son únicos entre el 80 y el 90% de las veces, en nuestra serie de casos fue del 100%

La enucleación es el procedimiento más citado en grandes casuísticas, especialmente en lesiones únicas, superficiales y principalmente localizadas en la cabeza del páncreas. En nuestro estudio la frecuencia de procedimientos fue 7,7 enucleación o pancreatectomía distal laparoscópica. En el 92% de procedimientos abiertos el 58% fue pancreatectomía distal, y el 25% Pancreatoduodenectomía.

Grandes series observaron mayor incidencia de complicaciones postoperatorias, principalmente fístulas y pseudoquistes,^{25,27} la fístula pancreática es, sin duda, la más frecuente de estas complicaciones y parece estar relacionada al tipo de cirugía realizada, habitualmente de evolución favorable. En la presente serie, esta complicación fue observada en el 23,5%, en el 11.8% pseudoquiste y 11,8% absceso todos con evolución favorable. La mayor incidencia de complicaciones no pancreáticas se presentó en los adultos mayores y en los pacientes con IMC normal; el 45% de los pacientes con obesidad I y el 50% de los pacientes con obesidad II no presentaron complicaciones.

La hiperglucemia observada en el postoperatorio inmediato y en los primeros días siguientes a la cirugía se considera fisiológica. Su reversión, con estabilización

de la glucemia en valores normales, hace de este episodio un hecho pasajero, y recibe por algunos la denominación de hiperglucemia transitoria. Su persistencia en valores patológicos define la aparición de diabetes mellitus, complicación considerada frecuente por algunos autores. En esta serie se encontró una incidencia del 15% siendo en el 22% de pacientes con Obesidad I y en el 100% de los pacientes con Obesidad III, el 100% de los casos con tiempo de evolución al diagnóstico superior a 12 meses. Adicionalmente se relaciona el diagnóstico de diabetes con el 50% de los tumores $\geq 26\text{mm}$ y el 100% de los tumores entre 16 y 25,9mm. Dentro de la literatura revisada no se encontró este tipo de correlaciones para comparar con nuestros hallazgos.

La desaparición de los síntomas, la normalización de los valores de glucemia, así como la confirmación histopatológica de la lesión, son criterios utilizados para caracterizar la cura de los pacientes portadores de insulinoma 6 meses después de la resección quirúrgica²⁷, hecho observado en todos los pacientes del presente estudio.

En el 2010, la sociedad Europea de tumores neuroendocrinos (ENETS) y el comité americano de cáncer en Cáncer (AJCC), propusieron un sistema de graduación basado en el índice de proliferación y mitosis Ki 67, como indicador de progresión de tumores neuroendocrinos pancreáticos, dado que este sistema es reciente, solamente los reportes histopatológicos de los últimos años cuentan con el mismo, lo cual hace que este parámetro no tenga validez estadística en este estudio.²⁸

6. CONCLUSIONES

Los insulinomas, aunque son tumores poco frecuentes y en su mayoría benignos, deben ser considerados dentro de los diagnósticos diferenciales de hipoglucemia y en todo cuadro poco claro de tipo convulsivo, con trastornos del sensorio o con signos de estimulación adrenérgica; es fundamental para el diagnóstico sospechar del cuadro al reconocer la constelación de síntomas y signos que indican hipoglucemia, siendo la neuroglucopenia el más frecuente de ellos.

La presencia de hipoglucemia en ayuno en adultos bien nutridos, es rara y comúnmente se debe a una neoplasia de las células beta de los islotes de Langerhans, después de excluir hipoglucemia facticia ⁵

Conocer el amplio espectro de síntomas, puede ayudar al médico a hacer diagnóstico de insulinoma en etapas iniciales, limitando así el impacto de los síntomas de hipoglucemia en el entorno laboral, social y familiar del paciente.

El insulinoma puede estar subdiagnosticado como un desorden neuropsiquiátrico, sobre todo en aquellos pacientes que presentan crisis convulsivas refractarias a tratamiento, o presentan otros síntomas de neuroglucopenia de manera intermitente como alteraciones en el estado de alerta, comportamiento anormal y síntomas psiquiátricos asociados al evento de hipoglucemia

Teniendo en cuenta que la población Mexicana para final de 2013 según el Consejo Nacional de Población CONAPO, fue de 122.300 millones de habitantes, con un incremento promedio por año de 1.300.000 habitantes, se estima que cada año debemos diagnosticar un número importante de casos nuevos, con un incremento esperado de 1 a 2 casos por año.

La base del diagnóstico clínico está en la presencia de síntomas neuroglucopénicos y adrenérgicos asociados a hipoglucemia documentada, muchos pacientes con insulinoma no reportan síntomas adrenérgicos y presentan manifestaciones neurológicas o psiquiátricas además de cursar con periodos intercurrentes asintomáticos. La tríada de Whipple caracterizada por síntomas neuroglucopénicos, glucemia inferior a 55 mg/dL y reversión de los síntomas con la administración de la glucosa, a pesar de no ser patognomónica de insulinoma, es aún la mejor forma de orientarse en el diagnóstico de la hipoglucemia inducida por el hiperinsulinismo endógeno.^{4,5}

La identificación, diagnóstico y tratamiento quirúrgico precoz evitarán las complicaciones asociadas y se verán seguidos, en la mayoría de los casos, de la resolución definitiva del problema.

El insulinoma se relaciona con evidencia de hipoglucemia clínica y bioquímica, más frecuentes en mujeres y usualmente diagnosticados en la quinta década de la vida,¹ aunque en nuestro caso se evidenció ligera predominancia en género masculino 58%

Al diferencia de lo reportado en la literatura sobre niveles iniciales bajos de glucosa y altas concentraciones de insulina y péptido c están relacionadas con mayor tamaño tumoral, y con un peor grado tumoral (Histopatológico)²⁸, en nuestra serie no existe correlación entre valores de insulina, péptido c y tamaño tumoral. En los reportes histopatológicos de nuestros pacientes, previo a 2010, no se cuenta con el índice Ki 67, para determinar su relación con la presentación clínica y pronóstico.

En términos generales se ha descrito la presencia de insulinoma con igual frecuencia a lo largo del páncreas, para nuestra población la localización de las lesiones se hizo predominantemente en cola (39%), cuerpo (35%) y cabeza

(19%). Los insulinomas de este estudio fueron 100% benignos, en el 62% de los casos menor a 15mm, acorde con lo reportado en la literatura ²⁷.

En los últimos años se ha sugerido la posibilidad de cambiar el test de ayuno de 72 horas a test de 48 horas, ²⁷ en nuestra población el test fue positivo en las primeras 24 horas, en la mayoría de los caso, acorde con lo reportado en la población a nivel mundial.

Es indispensable contar con pruebas de imagen que permitan la localización del tumor y la determinación de la existencia de metástasis previa al evento quirúrgico para realizar una adecuada planeación del abordaje a realizar.

El tratamiento quirúrgico ofrece curación en la mayoría de los casos de insulinoma, la cual se define como desaparición de los síntomas, normalización de los valores de glucemia, y confirmación histopatológica de la lesión, 6 meses después de la resección quirúrgica²⁷.

Basado en la naturaleza del tumor, la enucleación es la técnica quirúrgica de elección, asociada con baja tasa de morbilidad y mortalidad ²⁹. La técnica efectuada dependerá del tamaño, localización y distancia del tumor al conducto pancreático, así como su relación con el síndrome NEM 1. Las recurrencias tras cirugía son poco frecuentes, apareciendo fundamentalmente en los casos asociados a NEM 1.

El abordaje laparoscópico del insulinoma se relaciona con menor estancia hospitalaria, y se ha documentado tasa de complicaciones similar al abordaje abierto.²¹.

A mayor tiempo de evolución y tamaño tumoral hay mayor relación con el desarrollo de diabetes postquirúrgica.

Dentro de los factores para el retraso en el diagnóstico se encuentra que los síntomas de insulinoma carecen de especificidad, pues en su mayoría son similares a los de desórdenes psiquiátricos o neurológicos comunes, lo que conlleva a que los pacientes reciban tratamiento con fármacos anticomiciales, antipsicóticos o antidepresivos por tiempo prolongado, antes de llegar al diagnóstico final de hipoglucemia como causa principal de los síntomas.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Iglesias P, Diez J. Management of endocrine disease. A clinical update on tumor-induced hypoglycemia. *European Journal of Endocrinology* 2014; 170: R147–R157.
2. Krampitzand G, Norton J. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Current Problems in Surgery* 2013; 50: 509–545.
3. Dennis Vaidakis, John Karoubalis, Theodora Pappa, George Piaditis and George N Zografos. Pancreatic insulinoma: current issues and trends. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2010; 9 (3)
4. Service F, McMahon M, O'Brien P, Ballard D. Functioning insulinoma incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clinic Proceedings.* 1999; 66(7):711-9.
5. Placzkowski K, Vella A, Thompson G, Grant C, Reading C, Charboneau J, et al. Secular Trends in the Presentation and Management of Functioning Insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. *J Clin Endocrinology Metabolism* 2009, 94(4):1069 –1073.
6. Martens P, Tits J. Approach to the patient with spontaneous hypoglycemia. *European Journal of Internal Medicine* 2014; 25: 415–421.
7. Kavlie H, White T. Pancreatic islet beta cell tumors and hyperplasia: experience in 14 Seattle hospitals. *Ann Surg.* 1972; 175: 326-35.
8. Aupy J, Benoild A, Sarhan M, Dalvit C, Valenti M, Hirsch E. Misleading features of neuroimaging and electroencephalography: insulinoma misdiagnosed as temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord* 2013; 15 (1): 93-7.
9. Correia P, Panchani R, Ranjan R, Agrawal Ch. Insulinoma presenting as refractory seizure disorder. *Research* 2012, 1:15.

10. Diaz A, Lucas S, Ferraina P, Ferraro P, Puchulu F, Paes de Lima A. Experiencia clínica sobre 37 casos de insulinoma. *Medicina* 2006; 66: 499-504.
11. Boukhman M, Karam J, Shaver J, Siperstein A, Duh Q, Clark O. Insulinoma-Experience from 1950 to 1995. *West J Med* 1998; 169:98-104
12. Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir* 1938; 3:237–276.
13. Ito T, Igarashi H, Jensen R. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012; 26(6): 737–753.
14. De León D, Stanley Ch. Determination of Insulin for the Diagnosis of Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013; 27(6): 763–769.
15. Mathur A, Gorden P, Libutti S. Insulinoma. *Surg Clin N Am* 2009; 89: 1105–1121.
16. Ramage J, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen D, Caplin M. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012; 61:6e32.
17. Geijer H, Breimer L. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40:1770–1780.
18. Fischbach J, Gut P, Matysiak-Grzes M, Klimowicz A, Gryczynska M, Wasko R & Ruchala M. Combined octreotide and peptide receptor radionuclide therapy ((90)Y-DOTA-TATE) in case of malignant insulinoma. *Neuro Endocrinology Letters* 2012; 33: 273–278.

19. López Rodríguez G. Manejo quirúrgico del insulinoma, experiencia de 5 años en la UMAE Especialidades Dr Antonio Fraga Mouret. Centro

- Médico Nacional La Raza, en el periodo de Enero 2006 a Agosto 2011.
(Tesis de Especialidad) México 2012.
20. Richards ML, Thompson GB, Farley DR, Kendrick ML, Service JF, Vella A, et al. Setting the bar for laparoscopic resection of sporadic insulinoma. *World J Surg.* 2011;35(4):785-9. doi: 10.1007/s00268-011-0970-5
 21. Su AP, Ke NW, Zhang Y, Liu XB, Hu WM, Tian BL, et al. Is laparoscopic approach for pancreatic insulinomas safe? Results of a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res.* 2014; 186(1):126-34.
 22. Luo Y, Liu R, Hu MG, Mu YM, An LC & Huang ZQ. Laparoscopic surgery for pancreatic insulinomas: a single-institution experience of 29 cases. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2009; 13: 945–950.
 23. Levy MJ, Thompson GB, Topazian MD, Callstrom MR, Grant CS & Vella A. US-guided ethanol ablation of insulinomas: a new treatment option. *Gastrointestinal Endoscopy* 2012; 75: 200–206.
 24. Ortiz Millán M. Manejo quirúrgico del Insulinoma Pancreático en el HECMN La Raza, 2001-2006. (Tesis de Especialidad) México 2008.
 25. Eriguchi N, Aoyagi S, Imayama H, Hashino K, Tanaka F, Imamura I, et al. Endocrine Tumor of the Pancreas an Evaluation of Eighteen Patients who Underwent Resection Followed by Long Term Survival. *Kurume Medical Journal* 1999; 46:105-110.
 26. Priego P, Sanjuanbenito A, Martínez Molina E, Lobo E, García Teruel D, Morales D, G et al. Manejo diagnóstico y terapéutico del insulinoma pancreático. *Rev esp enferm dig.* 2007; 99(4): 218-222.
 27. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, Dirlwanger A, Grenacher L, Diener MK, et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas.* 2014; 43(5):675-86.
 28. Wolf P, Winhofer Y, Smajis S, Anderwald C, Scheuba C, Niederle B, et al. Clinical presentation in insulinoma predicts histopathological tumour characteristics. *Clinical Endocrinology.* 2015, 0:1-5.

29. Wang L, Yang M, Zhang Y, Xu S, Tian B, Prognostic validation of the WHO 2010 grading system in pancreatic insulinoma patients. *Neoplas*, 2015 doi:10.4149/neo_2015_058.

8. ANEXOS

CARACTERISTICAS CLINICAS Y DEMOGRAFICAS DE INSULINOMA, EN SERIES

DE CASO EN ESTADOS UNIDOS, ARGENTINA, ESPAÑA, 4, 5, 10, 11, 25, 26

VARIABLES	CLINICA MAYO ^{4,5}	UNIVERSIDAD DE CALIFORNIA ¹¹	UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES ¹⁰	HOSPITAL RAMON Y CAJAL ²⁵
TIEMPO DE ESTUDIO	1927-2007	1950-1995	1988-2005	1999-2006
PACIENTES	242/80 AÑOS	67/41 AÑOS	36/17 AÑOS	12/7 AÑOS
EDAD	51 (15-85)	46 (2sem-85a)	47+/- 18 (17-72)	56(16-72)
GENERO HOMBRE:MUJER	104:138	22:45	14:23	3:9
TIEMPO DE EVOLUCION	50 MESES(1-624)	3.8 AÑOS	2.8+/- 2.1 AÑOS	1.5 AÑOS(5-50 MESES)
SINTOMAS DEBUTANTES	NE	75%NEUROGLUCOPENIA 25% ADRENERGICOS	73%NEUROGLUCOPENIA 23% ADRENERGICOS	100% NEUROGLUCOPENIA
DURACION TEST AYUNO	>4HORAS	NE	9+/- 5.2 HORAS	NE
DIAGNOSTICO NEUROLOGICO PREVIO	20%	9 CASOS EPILEPSIA 6 CASOS ALT COMPORTAMIENTO O HISTERIA, CONFUSION	5 CASOS EPILEPSIA 1 CASO AIT	NE
DIAGNOSTICO DE IMAGEN	NE	46%	73%	83.3%
LOCALIZACION	33% CABEZA 23% CUERPO 24% COLA 12%PROC. UNCINADO	37% CABEZA 37% CUERPO 25% COLA 7 MULTIPLE	43% CUERPO Y COLA 16% CABEZA Y PROCESO UNCINADO 16% MULTIPLES	50% CABEZA 50% CUERPO Y COLA
TAMAÑO	1.6CM (0.1-7)	1.6CM	2.02CM +/- 1.73%	2CM(1-2.5)
MALIGNOS	NE	10%	13%	0%
NEM 1	6%	16%	8%	8.4%
MORTALIDAD	0%	2/67	NE	0%
COMPLICACIONES	PANCREATICAS 19% NO PANCREATICAS 12%	NE	NE	25% FISTULA Y PSEUDOQUISTE
CURACION	98%	58/67	NE	100%

ANEXO 2 CARACTERISTICAS CLINICAS Y DEMOGRAFICAS EN REVISION SISTEMATICA DE SERIES DE CASOS A NIVEL MUNDIAL DURANTE 51 AÑOS, COMPARADAS CON MEXICO IMSS CMNR 2015 ²⁷

VARIABLES	HEIDELBERG-ALEMANIA 2014 ²⁷	MEXICO IMSS CMN LA RAZA 2015
TIEMPO DE ESTUDIO	REVISION SISTEMATICA	14 AÑOS
PACIENTES	6222 CASOS/114 ARTICULOS 1960-2011 (51 AÑOS)	26 CASOS
EDAD	51-60 AÑOS (5 DIAS Y 89 AÑOS)	46 AÑOS (25-85)
GENERO HOMBRE:MUJER	1:1,4. 41% HOMBRE Y 59% MUJER	0,7:1. 42% MUJER Y 58% HOMBRES
TIEMPO DE EVOLUCION AL DIAGNÓSTICO	MESES A DECADAS	27 MESES (2-132)
SINTOMAS DEBUTANTES	90% TRIADA DE WHIPPLE	ADRENERGICOS 69% Y NEUROGLUCOPENICOS 31%
DURACION TEST AYUNO	90-95% TEST DE AYUNO 48HR	<6 HORAS 81% ENTRE 6 Y 12 HORAS 19%
DIAGNOSTICO NEUROPSIQUIATRICO PREVIO	NE	38%(n=10)
DIAGNOSTICO DE IMAGEN PREQX	TC 54%, RMN 54%, TEST DE ESTIMULACION CON CALCIO ARTERIAL 82%	66% TC, 22% ANGIOTC 8% OCTREOSCAN Y 4% ARTERIOGRAFIA.
LOCALIZACION	43% CABEZA 25,3% CUERPO 30,9% COLA 1% ECTOPICO	39% EN COLA, 35% EN CUERPO Y 19% EN CABEZA
TAMAÑO	11-20MM 82%	17MM (6-40) 62%
MALIGNOS	NE	NINGUNO
NEM 1	5-10%	4%
MORTALIDAD	4%	11,5%
COMPLICACIONES	Fistula 3-60%	23,5% FÍSTULA, 11,8% PSEUDOQUISTE Y 11,8% ABSCESO
CURACION	93%	100%
RECURRENCIA	7,2%	NINGUNO.

NE: No Especificado en el artículo.

