

Insulinoma de páncreas

Franz R. Apodaca-Torrez, Tarcisio Triviño, Edson José Lobo, Alberto Goldenberg, M. Ricardo Benvenuto y José Celso Ardeng

Disciplina de Gastroenterología Quirúrgica. Escuela Paulista de Medicina. Universidad Federal de São Paulo. São Paulo. Brasil.

Resumen

El insulinoma es la neoplasia más frecuente del grupo de tumores neuroendocrinos de páncreas. En el presente estudio se evaluaron los resultados clínicos e inmunohistoquímicos de 20 casos de pacientes tratados quirúrgicamente desde enero de 1986 hasta diciembre de 2004. Se describió el cuadro clínico, los exámenes de laboratorio e imageneológicos, y se hizo énfasis en los aspectos quirúrgicos, las complicaciones y el seguimiento a medio y largo plazo. La cirugía se indicó sobre la base de las evidencias clínicas y analíticas de hipoglucemia e hiperinsulinemia. En 15 pacientes se logró la localización previa de la lesión, en 5, su localización fue identificada durante la cirugía mediante la palpación y a través del ultrasonido intraoperatorio. Los procedimientos quirúrgicos realizados con más frecuencia fueron la resección pancreática en la mitad de los pacientes y la enucleación por laparotomía en la otra mitad. En 2 pacientes se utilizó la vía laparoscópica. Dos presentaron tardíamente diabetes mellitus. La complicación quirúrgica más frecuente fue la fístula pancreática en 13 de los casos. No hubo mortalidad en la presente serie. En la totalidad de los pacientes se obtuvo la reversión clínica de los síntomas, caracterizada por la desaparición de la tríada de Whipple, además de la normalización o el aumento de los valores de glucemia, comparados con los valores del preoperatorio.

Palabras clave: *Insulinoma. Cirugía. Neoplasias pancreáticas.*

PANCREATIC INSULINOMAS: RESULTS IN A SERIES OF CASES

Insulinoma is the most frequent neuroendocrine pancreatic tumor. In the present study, the clinical and immunohistochemical results of 20 patients who underwent surgery between January 1986 and December 2004 were evaluated. Clinical presentation, laboratory data, imaging studies, aspects of the surgical technique, complication rates and medium- and long-term follow-up were analyzed. Surgical treatment was recommended in all patients based on presenting symptoms and laboratory signs of hypoglycemia and hyperinsulinemia. In 15 patients, the lesion was identified preoperatively. In the 5 remaining patients, intraoperative palpation and ultrasonography were used to locate the lesion. The most frequently performed surgical procedures were pancreatic resection in 10 patients and laparotomic enucleation in the remaining 10. Laparoscopy was used in two patients. Two patients developed diabetes mellitus. The most frequent surgical complication was pancreatic fistula. No mortality was observed in the present series. Symptom reversion, characterized by disappearance of Whipple's triad and normal or increased glycemia values compared with preoperative values, was observed in all patients.

Key words: *Insulinoma. Surgery. Pancreatic tumors.*

Introducción

Los insulinomas del páncreas son neoplasias de las células beta de los islotes pancreáticos, caracterizados por la producción excesiva de insulina con la consecuen-

te hipoglucemia y que se manifiesta por síntomas neurovegetativos y neuroglucopénicos. Aunque es una neoplasia rara, el insulinoma es el más frecuente de los tumores neuroendocrinos del páncreas^{1,2}. Este tipo de neoplasia fue descrita inicialmente por Nicholls³, en 1902, y Wilder⁴, en 1927. No fue sino a partir de Whipple y Frantz⁵ cuando se inició el mejor conocimiento de la enfermedad. Son también causas de hiperinsulinismo orgánico el adenoma benigno de las células beta del páncreas, la microadenomatosis difusa de los islotes pancreáticos, la neoplasia maligna de los islotes pancreáticos y la nesidioblastosis⁶. La dificultad en el diagnóstico diferencial^{7,8} y los síntomas neuropsiquiátricos

Correspondencia: Dr. F.R. Apodaca-Torrez.
Rua Maracá 266. Ap. 131. CEP 04313-210.
Vila Guarani São Paulo SP. Brasil.
Correo electrónico: apodaca@uol.com.br

Artículo recibido el 17-11-2005 y aceptado el 23-2-2006.

con frecuencia llevan a conclusiones erradas⁹. Tras realizar el diagnóstico clínico de insulinoma y una vez obtenida su correcta localización, el tratamiento quirúrgico de los insulinomas es una alternativa efectiva para la terapia de esta enfermedad, y el seguimiento a largo plazo merece la mejor atención¹⁰.

El presente estudio tiene como objetivo analizar las características clínicas, quirúrgicas y anatomopatológicas de una serie de 20 pacientes portadores de insulinoma de páncreas tratados en un lapso de 18 años en la Disciplina de Cirugía Gastrointestinal, de la Universidad Federal de São Paulo, Brasil, Escuela Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).

Casuística y métodos

En el período comprendido entre enero de 1986 y diciembre de 2004, se estudió a 20 pacientes portadores de insulinoma de páncreas y sometidos a tratamiento quirúrgico. De ellos, 12 fueron de mujeres y 8 varones; sus edades oscilaban entre los 14 y los 74 años, con un promedio $\pm$ desviación estándar (DE) de $37,8 \pm 19,7$ años. La típica triada de Whipple se observó en 19 pacientes y el cuadro clínico se caracterizó, fundamentalmente, por los síntomas neuropsiquiátricos; los más frecuentes fueron las convulsiones, la somnolencia, la sudación, así como las alteraciones de la personalidad y del comportamiento (tabla 1).

El tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y la búsqueda de atención médica varió de 1 a 14 años. Diecisiete pacientes presentaban mejoría de los síntomas con la alimentación y en 19 de ellos los síntomas desaparecían totalmente con la administración de glucosa intravenosa. La dosificación de glucemia en ayunas fue el principal método de laboratorio en la investigación de estos pacientes, que mostró, en 19 de ellos, valores ≤ 50 mg/dl (promedio $\pm$ DE, $34,1 \pm 11,0$ mg/dl). Sólo un paciente presentó valores de 58 mg/dl. El examen de glucemia con ayuno prolongado se llevó a cabo en todos los pacientes, y mostró resultados positivos en las primeras 6 h del test. La dosificación de insulina sérica en ayunas se realizó en 18 pacientes, con resultados por encima del límite superior del normal en todos ellos (promedio $\pm$ DE, $84,23 \pm 76,4$); en estos pacientes se aplicó la relación insulina/glucemia propuesta por Fajans y Floyd⁶, que mostró, en todos los casos, valores superiores a 0,3 (promedio, 2,42).

Entre los métodos de imagen, la ultrasonografía abdominal identificó una imagen hipocogénica en la topografía de páncreas en 3 pacientes (15%); la tomografía computarizada (TC) mostró una lesión en la topografía pancreática en 7 (35%), y en 1 caso este examen sugirió extensión hepática de la enfermedad. La arteriografía selectiva del tronco celíaco se utilizó en 9 pacientes y en 2 de ellos (22,22%) reveló una lesión hipervascularizada en la topografía pancreática. La ecoendoscopia se llevó a cabo en 8 pacientes, y en 7 mostró nódulos hipocóicos (87,5%). En 2 pacientes de la serie también se realizó un cateterismo transarterial de la vena porta con dosis seriadas de insulina, que reveló valores elevados. En todos los pacientes de la serie, tomando como base la caracterización de la hipoglucemia secundaria al hiperinsulinismo de origen pancreático, y con independencia de la localización de la lesión, se indicó el tratamiento quirúrgico. En 16 pacientes se realizó abordaje quirúrgico mediante incisión transversa supraumbilical; en 2 pacientes se procedió a una incisión mediana supraumbilical, y en los 2 restantes, abordaje videolaparoscópico. En los casos de cirugía abdominal abierta, se practicó una revisión sistematizada de la cavidad, una exposición y una palpación minuciosa de la glándula. En 9 pacientes se realizó una ultrasonografía intraoperatoria con un transductor Sonosite de 5 Mhz, que en todos los casos confirmó los hallazgos de la palpación.

Durante el acto operatorio se llevó a cabo una monitorización de la glucemia. Una vez localizado el insulinoma, se procedió a la enucleación o la resección pancreática, considerando la localización de la lesión, la multiplicidad y las condiciones clínicas del paciente. Los tumores resecados fueron sometidos a examen histopatológico y estudio inmunohistoquímico mediante el método de la estreptoavidina-biotina-peroxidasa. En lo que concierne al análisis estadístico, se realizaron la prueba de la t pareada para comparar 2 grupos de informaciones con un nivel de medición numérica, y el examen G de Cochran para comparar la incidencia de 3 o más grupos de características en una muestra pareada.

TABLA 1. Presentación clínica inicial

Síntomas y señales	N	Porcentaje
Convulsiones	11	55
Alteración de la personalidad	5	25
Somnolencia	6	30
Sudación	9	45
Aumento de peso	10	50
Alteraciones visuales	6	30
Relajación de esfínteres	7	35
Pérdida de la conciencia	8	40
Mareos	6	30
Anorexia	3	15
Coma	4	20
Alteración de la conducta	5	25
Pérdida de peso	2	10
Confusión mental	2	10
Afasia y hemiplejía	1	5
Parestesia	2	10
Debilidad muscular	4	20
Amnesia transitoria	2	10
Cefalea	4	20
Taquicardia	1	5
Náuseas y vómitos	2	10

Resultados

En 15 pacientes fue posible localizar la neoplasia en el preoperatorio. Una vez realizado el abordaje y la exposición completa del páncreas, aplicada la maniobra de Kocher y palpación bidigital cuidadosa del páncreas, además del uso del ultrasonido intraoperatorio, fue posible localizar todas las lesiones.

En 15 pacientes se halló lesión única, y en 5, lesiones múltiples. El análisis conjunto de los pacientes permitió recoger 26 lesiones distribuidas en el páncreas de la siguiente manera: cuerpo, 9 (34,6%); cola, 11 (42,3%), y porción cefálica, 6 (23,1%). El tamaño de las neoplasias varió entre 0,5 y 4 cm. En 2 casos se realizaron biopsias por congelamiento, debido a la presencia de ganglios peripancráticos aparentemente comprometidos. Una de las biopsias resultó ser una neoplasia maligna.

La monitorización de la glucemia antes, durante y después del acto quirúrgico evidenció la reversión de los valores de hipoglucemia del preoperatorio a valores de hiperglucemia después de la resección de la neoplasia.

Se realizó una enucleación del insulinoma en 10 pacientes y una pancreatectomía caudal o cuerpocaudal en 10 pacientes, asociada o no a la esplenectomía (tabla 2).

En todos los pacientes, la dosis de glucemia realizada el primer día de postoperatorio reveló valores superiores a los observados en el preoperatorio, con una variación de entre 130 y 280 mg/dl (promedio, 201,5 mg/dl; $p < 0,001$).

En relación con el estudio anatomopatológico se encontró que todas las neoplasias estaban bien delimitadas y eran de consistencia fibroelástica. El análisis histológico reveló que 19 pacientes (95%) presentaban insulinoma benigno, y 1 (5%) era portador de insulinoma maligno. Para la inmunohistoquímica se probaron los siguientes marcadores tumorales: cromogranina, insulina, gastrina, somatostatina y glucagón. Hubo inmunocoloración intracitoplasmática de forma granular difusa para cromograninas en todas las células tumorales en todos los casos es-

TABLA 2. Procedimientos quirúrgicos realizados

Procedimiento quirúrgicos	N	Porcentajes
Pancreatectomía cuerpocaudal	2	10
Pancreatectomía cuerpocaudal y esplenectomía	5	25
Pancreatectomía caudal y esplenectomía	2	10
Pancreatectomía caudal, esplenectomía y enucleación	1	5
Enucleación	10	50
Total	20	100

tudiados. La inmunoeexpresión para insulina fue positiva, aunque variable, tanto en el número de células inmunocoloreadas como en la intensidad de la inmunorreacción.

Entre las complicaciones quirúrgicas, la fístula pancreática fue la más frecuente, y se observó en 13 pacientes (65%); su diagnóstico se basó en la exteriorización de secreciones por el drenaje de Penrose, con valores de amilasa superiores a 1.000 U/ml. El tratamiento de la fístula fue conservador. Uno de los pacientes presentó absceso intraabdominal y se trató por laparotomía y drenaje a los 22 días de la cirugía; hubo infección de la herida operatoria en 2 pacientes. El promedio de permanencia hospitalaria en el postoperatorio fue de 16,1 días (variación de 9 a 25). En 10 pacientes (83,3%) se observó una hiperglucemia transitoria, cuyos valores se normalizaron en un período que varió de 2 a 21 días. Los valores de glucemia en el postoperatorio tardío se exponen en la tabla 3.

Dos pacientes desarrollaron diabetes mellitus (10%): uno controlado con el uso de un hipoglucemiante oral, el otro con insulina NPH en dosis diarias de 22 U. Tres pacientes murieron por complicaciones no relacionadas con el procedimiento quirúrgico: uno, por una bronconeumonía 8 años después de la intervención; otro, por accidente cerebrovascular, 6 años después, y el tercero presentó trombosis venosa profunda bilateral en ambos miembros inferiores y falleció 1 mes después del alta, como consecuencia de una coagulopatía intravascular diseminada.

Discusión

El insulinoma es el más frecuente de los tumores neuroendocrinos del páncreas, y representa el 70% de todos ellos¹¹; series iniciales describen distribución semejantes entre mujeres y varones, con un 54 y un 46%, respectivamente¹²; otras relatan su predominio en los varones¹. Por otro lado, grandes casuísticas mencionan una discreta predominancia de las mujeres (60%) sobre los varones (40%)¹³⁻¹⁵. En la presente serie, la incidencia fue del 60% para las mujeres y el 40% para los varones. La edad de los pacientes incidió con mayor frecuencia entre la tercera y la séptima décadas, datos compatibles con los de la bibliografía, aunque existan relatos de enfermedades en los extremos de la vida^{16,17}.

En el cuadro clínico del insulinoma, desde los primeros relatos^{16,17} hasta los trabajos más recientes^{2,18,19,20}, llaman la atención los síntomas neuropsiquiátricos, así como la inespecificidad de los síntomas gastrointestina-

TABLA 3. Comparación de los valores de glucemia en los ayunos del preoperatorio con los del postoperatorio tardío (mg/dl)

Pacientes	Glucemia preoperatoria	Glucemia postoperatoria	Tiempo postoperatorio (meses)
1	36	109	48
2	28	132	02
3	34	231	60
4	45	107	60
5	45	102	12
6	58	130	12
7	38	80	24
8	44	117	12
9	43	101	12
10	50	45	18
11	34	140	41
12	27	127	12
13	38	101	12
14	44	110	24
15	25	183	18
16	37	81	10
17	26	57	06
18	20	180	04
19	36	130	01
20	15	114	04

Examen de la t pareado ($p = 0,0030$).

les. Kavlie y White¹ 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. En esta casuística, esto sucedió en el 55% de los pacientes.

El marco histórico en el diagnóstico de esta enfermedad es la descripción de la tríada caracterizada por síntomas neuroglucopénicos, hipoglucemia inferior a 50 mg/dl y reversión de los síntomas con la administración de la glucosa²¹. A pesar de no ser patognomónica de los insulinomas, la tríada de Whipple es todavía la mejor forma de orientarse en el diagnóstico de la hipoglucemia inducida por el hiperinsulinismo²². En la presente casuística, la tríada se observó en el 95% de los pacientes, por lo que se postuló como la principal manifestación clínica de la enfermedad. La confirmación de la hipoglucemia, mediante la dosificación de la glucemia en ayuno, es el primer paso y el considerado de mayor importancia por la bibliografía médica para el diagnóstico inicial del insulinoma^{4,21}. Éste examen desencadenó la investigación del hiperinsulinismo en todos los pacientes de esta serie. De la misma forma, el examen del ayuno prolongado todavía es ampliamente aceptado, con resultados significativos en el diagnóstico de la hipoglucemia secundaria al insulinoma. En el estudio multicéntrico realizado por Stefanini et al¹⁵, de un total de 149 autores, el examen del ayuno prolongado lo emplearon 109, con positividad para el diagnóstico de la enfermedad del 95%; cuando se asocia a la dosificación de insulina sérica por métodos de radioinmunoensayo, mejora considerablemente el diagnóstico laboratorial del insulinoma^{18,23}. En la presente casuística, se mostró positivo en la mayoría de los pacientes en las primeras 12 h. El índice insulinemia/glucemia (I/G)⁶ sugiere el diagnóstico de insulinoma cuando sus valores alcanzan valores superiores a 0,3. Este índice se obtuvo

en 18 pacientes de esta serie, y en todos los casos se alcanzaron valores significativos.

La determinación topográfica de la neoplasia en los períodos pre y postoperatorio es uno de los aspectos más estudiados en los últimos años y algunos autores la consideran el patrón oro en el tratamiento del insulinoma²⁴. Esta localización tiene resultados muy variables en la bibliografía médica, y son los mejores índices como consecuencia del desarrollo de los métodos de laboratorio y, principalmente, del diagnóstico por la imagen¹⁴.

Entre los métodos de imagen no invasivos utilizados en el diagnóstico de los insulinomas destacan la ultrasonografía, la TC y la resonancia magnética. La ultrasonografía abdominal, considerada un método atractivo y de fácil ejecución, tiene en la posición retroperitoneal del páncreas su principal obstáculo, además de ser un examen dependiente del operador. Como consecuencia, se han descrito resultados muy variables^{25,26}, y su positividad llega a oscilar entre el 0²⁷, el 28,1¹⁸ y hasta el 63%²⁸. En la presente casuística, la ultrasonografía se mostró efectiva en la localización de la neoplasia, en apenas un 10% de las veces. 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. Técnicas convencionales muestran una positividad del 22²⁷, el 25^{18,24,29} y el 43%³⁰, y alcanza el 64% con la tomografía helicoidal³¹ que, realizada en todos los pacientes de esta casuística, mostró en un 35% de las veces un resultado positivo para la localización del insulinoma.

Después de la descripción inicial de la arteriografía selectiva por cateterización del tronco celiaco para el diagnóstico del insulinoma³², la localización preoperatoria de esta neoplasia mejoró considerablemente, y mostró resultados positivos en cerca del 70¹⁵ y el 80%³³; en nuestro medio, se observaron resultados del 40%²⁷, y hasta del 54%¹⁸ en la localización del insulinoma.

En este estudio, se realizó una arteriografía en 9 pacientes, con resultados positivos en 2 (22,2%). La dosificación seriada de insulina en el sistema portal, a pesar de su alta positividad en la localización topográfica de los insulinomas³⁴, es un método sujeto a complicaciones y hasta podría ser causa de muerte³⁵; tomando en consideración todos esos aspectos, en la actualidad, es uno de los mejores recursos para la localización de los insulinomas^{18,29,34}; sin embargo, es muy poco utilizado para este objetivo.

No obstante, la utilización de los métodos de diagnóstico anteriormente mencionados, aproximadamente un 20% de los insulinomas no pueden localizarse en la fase preoperatoria³⁶. En estos casos se reserva la ultrasonografía intraoperatoria, que permite la localización de lesiones con índices superiores al 95%^{37,38}. Este recurso asociado a la palpación intraoperatoria permite la identificación de hasta el 100% de los insulinomas^{22,39}. Gracias a este recurso, se han abandonado las resecciones pancreáticas a ciegas, asociación que supone el mejor método de localización de insulinomas³⁷. El ultrasonido intraoperatorio se empleó en 9 pacientes de esta serie, y logró identificar la lesión en todos ellos. A pesar de haber localizado la lesión en 15 de los 20 pacientes en la fase preoperatoria, en los otros 5 la neoplasia se localizó durante la cirugía.

En los últimos años se han comunicado avances en la investigación preoperatoria de los insulinomas, entre los que destaca la ecoendoscopia, con resultados positivos de más del 90%³⁹⁻⁴¹; este método se empleó en 8 pacientes de la presente casuística, y mostró resultados positivos en 7 (87,5%).

La amplia exposición del páncreas mediante la abertura del ligamento gastrocólico y la maniobra de Kocher son procedimientos indispensables durante la cirugía⁵ y se realizaron sistemáticamente en los pacientes de esta serie, lo que permitió la visualización y la palpación de todas las lesiones.

Con respecto a la distribución de las lesiones en el páncreas, algunos datos merecen consideración. Trabajos iniciales⁵ mostraban una mayor incidencia en el cuerpo y el caudal del páncreas; posteriormente esta distribución se hace notar, de manera uniforme, entre la cabeza, el cuerpo y el caudal del órgano¹⁵. La localización extra-pancreática de los insulinomas oscila entre el 1 y el 2%. En la presente serie, la localización de las lesiones se hizo predominantemente en el cuerpo (34,6%), el caudal (42,3%) y la zona cefálica (23%).

Aunque la bibliografía afirme de manera casi unánime que los insulinomas son únicos entre el 80 y el 90% de las veces (el restante 10-20% son insulinomas múltiples), en nuestra serie observamos insulinomas únicos en el 70% y múltiples en el 30%, hecho atribuido probablemente al número de pacientes analizados.

La indicación quirúrgica precoz en pacientes con hipoglucemia orgánica se basa en los siguientes hechos: a) la ingestión continua de hidratos de carbono llevaría a la obesidad, algunas veces mórbida, lo que dificulta posteriormente el procedimiento quirúrgico; b) hipoglucemias graves y repetidas provocarían deterioro corticocerebral irreversible, llegando a estados demenciales o secuelas neurológicas que exigen internaciones repetidas o definitivas, aun después de la cura quirúrgica de la hipoglucemia, y c) desconocimiento de la naturaleza histopatológica de la lesión⁴². La mayoría de los servicios han utilizado, además de la administración de soluciones glucosadas, la monitorización intraoperatoria de la glucemia, recurso que, además de proteger al paciente, orienta y caracteriza la remoción de la lesión y, consecuentemente, el éxito del procedimiento. La hiperglucemia, después de la remoción del insulinoma, se observó en la mayoría de los pacientes que componen la casuística.

La enucleación es el procedimiento más citado en grandes casuísticas, especialmente en lesiones únicas, superficiales y principalmente localizadas en la cabeza del páncreas. Este método debe abandonarse cuando se trata un insulinoma maligno. En esta serie, la enucleación, como procedimiento único, se llevó a cabo en 10 pacientes: en 6 de ellos la lesión se situaba en la porción cefálica del páncreas; en 3 en el cuerpo, y en 1 en la cauda; debido a incursión de la cirugía viedolaparoscópica este método está siendo realizado en este tipo de enfermedad con relativa frecuencia², en 2 pacientes de nuestra serie se realizó la enucleación usando esta vía de abordaje menos invasiva. En un paciente sometido a pancreatectomía caudal, donde se localizaba un insulinoma, la enucleación fue empleada para remover un segundo insulinoma localizado en el cuerpo del páncreas. Como otra opción quirúrgica en el

tratamiento de los insulinomas, tenemos las resecciones pancreáticas, procedimiento de elección en lesiones de localización caudal, profundas, en la microadenomatosis del páncreas y en las lesiones malignas. Este procedimiento se realizó en el 50% de nuestros pacientes.

Grandes series observaron mayor incidencia de complicaciones postoperatorias, principalmente fístulas y seudoquistes en los pacientes sometidos a enucleación. La fístula pancreática es, sin duda, la más frecuente de estas complicaciones¹⁵ y parece estar relacionada al tipo de cirugía realizada, habitualmente de evolución favorable. En la presente serie, esta complicación fue observada en 13 pacientes (65%); en 5 de ellos se realizó tras la resección pancreática y en 8 después de la enucleación, todos de evolución favorable. La pancreatitis aguda y el seudoquiste de páncreas, también complicaciones de esta cirugía, no se observaron en esta serie. Menos frecuentes, pero importantes por su gravedad y necesidad de reintervenciones, son las colecciones purulentas intracavitarias observadas en uno de nuestros pacientes.

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. Este cuadro se observó en 2 pacientes (10%) de esta serie, ambos sometidos a pancreatectomía y controlados con un hipoglucemiante oral.

La desaparición de los síntomas hipoglucémicos, 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 después de la resección quirúrgica^{5,21,42}, hecho observado en todos los pacientes de la presente casuística. Acompañados por períodos que variaban de 2 a 96 meses, con un promedio de 43 meses, no se observó recidiva de los síntomas en ninguno de los 19 pacientes portadores de insulinoma benigno. En un paciente con insulinoma maligno y metástasis ganglionar hubo recidiva de los síntomas, así como también hipoglucemia e hiperinsulinismo 1,5 años después de la cirugía.

El estudio inmunohistoquímico de los insulinomas permitió caracterizar mejor estas neoplasias. Aunque el microscopio electrónico muestra datos ultraestructurales de los insulinomas⁴³, la inmunohistoquímica, además de permitir realizar un estudio retrospectivo de las lesiones fijadas en parafina, es el patrón oro para el estudio de las neoplasias endocrinas del páncreas^{44,45}.

Si se analizan bibliografías y de esta serie, se puede concluir que el tratamiento quirúrgico permitió la reversión del cuadro clínico y de laboratorio en los pacientes portadores de insulinoma de páncreas.

Bibliografía

1. Kavlie H, White TT. Pancreatic islet beta cell tumors and hyperplasia: experience in 14 Seattle hospitals. *Ann Surg.* 1972;175:326-35.
2. Finlayson E, Clark OH. Surgical treatment of insulinomas. *Surg Clin North Am.* 2004;84:775-85.

3. Nicholls AG. Simple adenoma of the pancreas arising from an island of langerhans. *J Med Res.* 1902;8:385-95.
4. Wilder RM, Allan FN, Power MH, Robertson HE. Carcinoma of the islands of the pancreas. *JAMA.* 1927;89:348-55.
5. Whipple AO, Frantz VK. Adenoma of islet cells with hyperinsulinism. *Ann Surg.* 1935;101:1299-329.
6. Fajans SS, Floyd JC. Diagnosis and medical management of insulinomas. *Ann Rev Med.* 1979;30:313-29.
7. Crain EL Jr, Thorn GW. Functioning pancreatic islet cell adenomas: a review of the literature and presentation of two new differential tests. *Medicine.* 1949;28:427-47.
8. Yallow RS, Berson AS. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest.* 1960;89:1157-75.
9. Shatney CH, Grage TB. Diagnostic and surgical aspects of insulinoma: a review of twenty seven cases. *Am J Surg.* 1974;127:174-84.
10. Galbut DL, Markowitz AM. Insulinoma: diagnosis, surgical management and long-term follow-up. *Am J Surg.* 1980;139:682-90.
11. Rothmund M, Angelini L, Brunt M, Farndon JR, Geelhoed G, Grama D, et al. Surgery for benign insulinoma: an international review. *World J Surg.* 1990;14:393-9.
12. Laroche GP, Ferris DO, Priestley JT, Scholz DA, Dockerty MB. Hyperinsulinism. *Arch Surg.* 1968;96:763-72.
13. Kuzin NM, Egorov AV, Kondrashin AS, Lotov NA, Kuznetsov NS, Majorova JB. Preoperative and intraoperative topographic diagnosis of insulinomas. *World J Surg.* 1998;22:593-8.
14. Pedrazzoli S, Pasquali C, D'Andrea AA. Surgical treatment of insulinoma. *Br J Surg.* 1994;81:672-6.
15. Stefanini P, Carboni M, Patrassi N, Basoli A. Beta-Islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1,067 cases. *Surgery.* 1974;75:597-609.
16. Grosfeld JL, Vane DW, Rescorla FJ, McGuire W, West KW. Pancreatic tumors in childhood: analysis of 13 cases. *J Pediatr Surg.* 1990;25:1057-62.
17. Mann JR, Rayner PHW, Gourevitch A. Insulinoma in childhood. *Arch Dis Child.* 1969;44:435-42.
18. Machado MCC, Jukemura J, Da Cunha JEM, Penteado S, Bacchella T, Abdo EE, et al. Tratamiento cirúrgico dos insulinomas. Estudio de 59 casos. *Rev Ass Med Brasil.* 1998;44:159-66.
19. Veia H, Trovik TS, Dsager G, Birkeland K, Revhaug A, Sundsfjord J, et al. Return of β -adrenergic sensitivity in a patient with insulinoma after removal of the tumour. *Diabet Med.* 1997;14:979-84.
20. Yau Lo Ch, Lam KY, Kung AWC, Lam KSL, Tung PHM, Fan ST. Pancreatic insulinomas. A 15 year experience. *Arch Surg.* 1997;132:926-30.
21. Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir.* 1938;3:237-76.
22. Huai JC, Zhang W, Niu HO, Su ZX, Mcnamara JJ, Machi J. Localization and surgical treatment of pancreatic insulinomas guided by intraoperative ultrasound. *Am J Surg.* 1998;175:18-21.
23. Menegaux F, Schmitt G, Mercadier M, Chigot JP. Pancreatic insulinomas. *Am J Surg.* 1993;165:243-8.
24. Stipa V, Chirletti P, Caronna R. Stratégie diagnostique et thérapeutique des insulinomes. À propos d'une expérience personnelle de 21 cas. *Chirurgie.* 1996;121:667-71.
25. Fedorak IJ, Ko TC, Gordon D, Flisak M, Prinz RA. Localization of islet cell tumors of the pancreas: a review of current techniques. *Surgery.* 1993;113:242-9.
26. King CM, Reznick RH, Dacie JE, Wass JAH. Review. Imaging islet cell tumours. *Clin Radiol.* 1994;49:295-303.
27. Abath CGC. Localização da fonte de hiperinsulinismo através dos métodos de imagem. *Rev Imagem.* 1990;12:1-8.
28. Galiber AK, Reading CC, Charboneau JW, Sheedy PF, James EM, Gorman B, et al. Localization of pancreatic insulinoma: comparison of pre- and intraoperative ultra-sonography with CT and angiography. *Radiology.* 1988;166:405-8.
29. Pasieka JL, Mcleod MK, Thompson NW, Burney RE. Surgical approach to insulinomas. *Arch Surg.* 1995;127:442-7.
30. Dunnick NR, Long JA, Krudy A, Shawker TH, Doppman JL. Localizing insulinomas with combined radiographic methods. *AJR.* 1980;135:747-52.
31. Stark DD, Moss AA, Goldberg HI, Deveney CW, Way L. Computed tomography and nuclear magnetic resonance imaging of pancreatic islet cell tumors. *Surgery.* 1983;94:1024-7.
32. Olsson O. Angiographic diagnosis of an islet cell tumor of the pancreas. *Acta Chir Scand.* 1963;126:346-51.
33. Gray RK, Rösch J, Grollman JH. Arteriography in the diagnosis of islet-cell tumors. *Radiology.* 1970;97:39-44.

34. Vinik AI, Delbridge L, Moattari R, Cho K, Thompson N. Transhepatic portal vein catheterization for localization of insulinomas: a ten year experience. *Surgery*. 1991;109:1-11.
35. B ttger TC, Junginger T. Is preoperative radiographic of islet cell tumors in patients with insulinoma necessary? *World J Surg*. 1993;17:427-32.
36. Kaplan EL, Lee CH. Recent advances in the diagnosis and treatment of insulinomas. *Surg Clin North Am*. 1979;59:119-29.
37. Correnti S, Liverani A, Antonini G, Paganelli MT, Mercati U. Intraoperative ultrasonography for pancreatic insulinomas. *Hepatol Gastroenterol*. 1996;43:207-11.
38. Sigel B, Duarte B, Coelho JCU, Nyhus LM, Baker RJ, Machi J. Localization of insulinomas of the pancreas at operation by real time ultrasound scanning. *Surg Gynecol Obstet*. 1983;156:145-7.
39. Richards ML, Gauger PG, Thompson NW, Kloos RG, Giordano TJ. Pitfalls in the surgical treatment of insulinoma. *Surgery*. 2002;132:1040-9.
40. Pitre J, Soubrane O, Palazzo L, Chapuis Y. Endoscopic ultrasonography for the preoperative localization of insulinomas. *Pancreas*. 1996;13:55-60.
41. Shumacher B, L bke HJ, Frieling T, Strohmeyer G, Starke AAR. Prospective study on the detection of insulinomas by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*. 1996;28:273-6.
42. Whipple AO. Hyperinsulinism in relation to pancreatic tumors. *Surgery*. 1944;16:289-305.
43. Frantz VK. Tumor of islet cells with hyperinsulinism; benign, malignant, and questionable. *Ann Surg*. 1940;112:161-76.
44. Larson LI, Grimelius L, Hakanson R, Rehfeld JF, Stadil F, Holst J, et al. Mixed endocrine pancreatic tumors producing several peptide hormones. *Am J Pathol*. 1975;79:271-84.
45. Liu T, Tseng H, Zhu Y, Zhong S, Chen J, Cui Q. Insulinoma. An immunocytochemical and morphologic analysis of 95 cases. *Cancer*. 1985;56:1420-9.