

## Original

# Síndrome de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno: tratamiento quirúrgico



Martín de Santibañes<sup>a,\*</sup>, Agustín Cristiano<sup>a</sup>, Oscar Mazza<sup>a</sup>, Luis Grossenbacher<sup>b</sup>, Eduardo de Santibañes<sup>a</sup>, Rodrigo Sánchez Clariá<sup>a</sup>, Enrique Sivori<sup>a</sup>, Ricardo García Mónaco<sup>c</sup> y Juan Pekolj<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Sector de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y Trasplante Hepático, Departamento de Cirugía General, Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Sector de Endocrinología, Departamento de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>c</sup> Sector de Angiografía y Radiología Intervencionista, Departamento de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 17 de diciembre de 2012

Aceptado el 28 de abril de 2013

On-line el 1 de febrero de 2014

## Palabras clave:

Insulinoma

Hipoglucemia

Hiperinsulinismo endógeno

Nesidioblastosis

Tumores de páncreas

## RESUMEN

**Introducción:** El síndrome hipoglucémico por hiperinsulinismo endógeno (SHHE) puede estar originado por un insulinoma o, menos frecuentemente, por la nesidioblastosis en niños, conocida en la población adulta con el nombre de síndrome hipoglucémico pancreático no insulinoma (SHPNI). El objetivo de este trabajo es mostrar la estrategia para el tratamiento quirúrgico del SHHE.

**Material y método:** Se incluyó a un total de 19 pacientes con diagnóstico final de insulinoma o SHPNI que fueron tratados quirúrgicamente desde enero del 2007 hasta junio del 2012. Se describió la forma de presentación clínica y estudios preoperatorios. Se hizo hincapié en la técnica quirúrgica, las complicaciones y el seguimiento a largo plazo de los pacientes.

**Resultados:** Todos los pacientes en estudio tuvieron un test de ayuno positivo. Las lesiones que originaron el SHHE pudieron ser localizadas preoperatoriamente en el 89,4% de los casos. La cirugía más frecuente fue la pancreatectomía distal con preservación de bazo (9 casos). Tres pacientes con diagnóstico de insulinoma se presentaron con metástasis sincrónicas, que fueron tratadas con cirugía simultánea. No tuvimos mortalidad perioperatoria y la morbilidad fue del 52,6%. El análisis histológico reveló que 13 pacientes (68,4%) presentaban insulinoma benigno, 3 insulinoma maligno con metástasis hepáticas y 3 con diagnóstico final de SHPNI. La mediana de seguimiento fue de 20 meses. Todos los pacientes con diagnóstico de insulinoma benigno o SHPNI resolvieron el síndrome de SHHE.

**Conclusión:** El tratamiento quirúrgico del SHHE logra excelentes resultados a largo plazo en el control de los síntomas de hipoglucemia.

© 2012 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [martin.desantibanes@hospitalitaliano.org.ar](mailto:martin.desantibanes@hospitalitaliano.org.ar) (M. de Santibañes).

0009-739X/\$ – see front matter © 2012 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.04.025>

## Endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome: Surgical treatment

### ABSTRACT

#### Keywords:

Insulinoma  
Hypoglycemia  
Endogenous hyperinsulinism  
Nesidioblastosis  
Pancreas neoplasm

**Background:** The endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia syndrome (EHHS) can be caused by an insulinoma, or less frequently, by nesidioblastosis in the pediatric population, also known as non insulinoma pancreatic hypoglycemic syndrome (NIPHS) in adults.

The aim of this paper is to show the strategy for the surgical treatment of ehhs.

**Material and methods:** A total of 19 patients with a final diagnosis of insulinoma or NIPHS who were treated surgically from January 2007 until June 2012 were included. We describe the clinical presentation and preoperative work-up. Emphasis is placed on the surgical technique, complications and long-term follow-up.

**Results:** All patients had a positive fasting plasma glucose test. Preoperative localization of the lesions was possible in 89.4% of cases. The most frequent surgery was distal pancreatectomy with spleen preservation (9 cases). Three patients with insulinoma presented with synchronous metastases, which were treated with simultaneous surgery. There was no perioperative mortality and morbidity was 52.6%. Histological analysis revealed that 13 patients (68.4%) had benign insulinoma, 3 malignant insulinoma with liver metastases and 3 with a final diagnosis of SHPNI. Median follow-up was 20 months. All patients diagnosed with benign insulinoma or NIPHS had symptom resolution.

**Conclusion:** The surgical treatment of EHHS achieves excellent long-term results in the control of hypoglycemic symptoms.

© 2012 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El síndrome hipoglucémico por hiperinsulinismo endógeno (SHHE) suele tener su traducción clínica con alteraciones neuropsiquiátricas, tales como: confusión, afectación visual, temblor, palpitaciones, ansiedad, amnesia y convulsiones, que pueden llevar al paciente a la pérdida de la conciencia, incluso al coma<sup>1</sup>. Existen 2 situaciones patológicas que pueden generar este síndrome. El más frecuente está dado por tumores pancreáticos, conocidos como insulinomas y, en segunda instancia, la hiperplasia de las células B de los islotes pancreáticos, comúnmente definida como nesidioblastosis en niños y como síndrome hipoglucémico pancreático no insulinoma en adultos (SHPNI).

Los insulinomas representan los tumores neuroendocrinos pancreáticos funcionantes más frecuentes. La incidencia en la población general está estimada en 1-4 por 1.000.000 anual<sup>2</sup>. Las variantes extrapancreáticas son extremadamente raras. La forma más usual de presentación es como un tumor pequeño (< 2 cm), hipervascularizado, solitario, con un comportamiento benigno y de presentación esporádica. Raramente pueden estar asociados a síndromes de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (NEM-1). Las variantes múltiples y de estirpe maligna son poco frecuentes (< 10%)<sup>3</sup>. La localización preoperatoria a través de métodos por imágenes resulta útil para la planificación quirúrgica. El tratamiento médico puede controlar los síntomas asociados a la hipoglucemia en aproximadamente el 50% de los pacientes. Sin embargo, la cirugía representa el tratamiento de elección para este tipo de neoplasias.

La nesidioblastosis representa un trastorno congénito, que afecta más comúnmente a niños, caracterizado

anatomopatológicamente por una hiperplasia e hipertrofia de los islotes pancreáticos con síntomas precoces en los infantes. La forma del adulto representa un síndrome poco frecuente de hipoglucemia, caracterizada por una hiperfunción difusa de las células beta del páncreas, con manifestación clínica de neurogluopenia posprandial con un test de ayuno que puede resultar tanto positivo como negativo a las 72 h<sup>4</sup>. El diagnóstico topográfico puede ser llevado a cabo a través del test de estimulación selectiva con calcio<sup>5</sup>.

El objetivo de este trabajo es mostrar la estrategia para el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico del SHHE.

## Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo que incluyó un grupo de 19 pacientes consecutivos operados en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) durante el período de enero del 2007 hasta junio del 2012, con diagnóstico final de insulinoma o SHPNI.

### Estudios preoperatorios

La sospecha clínica de SHHE se originó en todos los casos a partir de episodios de hipoglucemia severa. El diagnóstico definitivo se realizó a partir del test de ayuno realizado de manera parcial o completa. Se realizaron determinaciones plasmáticas de glucemia, insulina, péptido C circulante de manera basal y hormonas contrainsulares (HGH, cortisol). Durante el estudio, los pacientes eran autorizados a la ingesta oral de líquidos acalóricos. Se tomaron muestras de sangre periférica (para dosaje de glucemia, insulina y

péptido C) cada 4-6 h o cuando el paciente presentaba síntomas. El test fue dado por finalizado ante la caída de glucemia por debajo de los 45 mg/dl o la presencia de síntomas. La presencia de síntomas de hipoglucemia con los siguientes criterios fue diagnóstica de SHHE: niveles de glucemia  $\leq$  45 mg/l, nivel de insulina  $>$  3  $\mu$ U/ml.

Los métodos por imágenes que se utilizaron para localizar este tipo de tumores de manera preoperatoria fueron: TAC multipista y la angiografía combinada con test de estimulación selectiva con gluconato de calcio o Doppman<sup>6</sup>.

La confirmación y localización operatoria fue llevada a cabo a través de ecografía intraoperatoria tanto para el abordaje abierto como laparoscópico.

### Técnica quirúrgica y complicaciones

La resección de parénquima pancreático (esplenopancreatectomía con o sin preservación de bazo) fue realizada en los casos en que no se pudo efectuar una enucleación segura, por riesgo de lesión del conducto pancreático principal, lesiones no palpables o identificables bajo ecografía intraoperatoria o ante sospecha de malignidad.

Para los casos de secundarismo hepático se planteó la posibilidad de resección simultánea si los pacientes presentaban los siguientes criterios:

1. Riesgo quirúrgico aceptable
2. Ausencia de enfermedad extrahepática
3. Posibilidad de reseccionar más del 90% de la carga tumoral
4. Remanente hepático  $>$  30%

Utilizamos la clasificación de Dindo-Clavien para estratificar las complicaciones y mortalidad postoperatoria dentro de los primeros 30 días luego de la cirugía<sup>7</sup>.

Definimos fístula pancreática y su respectiva estratificación, de acuerdo a los criterios elaborados por el grupo internacional de estudio de fístula pancreática<sup>8</sup>.

### Anatomía patológica

Todas las piezas quirúrgicas fueron analizadas, certificando el diagnóstico final histopatológico de insulinoma o SHPNI, complementado a través de técnicas de inmunohistoquímica y con determinación de Ki-67 (Ki-67  $\leq$  2% = benigno o bajo grado de agresividad; Ki-67 de 2-20% = grado intermedio de agresividad y Ki-67  $>$  20% = alto grado de agresividad)<sup>9</sup>. Los insulinomas fueron clasificados en benignos o malignos basados en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud respecto a tumores neuroendocrinos del páncreas<sup>10</sup>.

El diagnóstico final de SHPNI fue elaborado en función de los criterios mayores y menores previamente publicados<sup>11</sup>.

### Seguimiento

El seguimiento fue realizado a través de controles médicos periódicos cada 3 meses durante el primer año, evaluando glucemia e insulinemia en ayuno de 16 h y en aquellos pacientes con metástasis hepáticas con TAC multipista.

**Tabla 1 – Características de los pacientes con insulinoma o SHPNI**

n = 19	
Edad	48,3 (rango: 19-78)
Sexo femenino/masculino (%)	15/4 (78,9/21,1)
Presentación clínica n (%)	
Síncope	15 (78,9)
Sudoración	4 (21)
Irritabilidad	3 (15,7)
Confusión	3 (15,7)
Convulsiones	3 (15,7)
Cefalea	2 (10,5)

## Resultados

### Población de pacientes y síntomas

Diecinueve pacientes fueron tratados quirúrgicamente con diagnóstico de SHHE en el HIBA, durante el período señalado. La *tabla 1* resume las características demográficas de los pacientes y los síntomas de presentación: 16 pacientes con diagnóstico de insulinoma (84,2%) y 3 pacientes con diagnóstico de SHPNI (15,8%). De los insulinomas, ninguno presentó antecedentes de NEM-1. La edad promedio de presentación fue de 48,3 años, con un predominio en el sexo femenino (79%).

El síncope (78,9%), la sudoración (15,7%), la confusión (15,7%), la irritabilidad (16,6%) y las convulsiones (15,7%) fueron los síntomas más frecuentes de presentación.

El diagnóstico de SHHE se basó en la positividad del test de ayuno a las 72 h en el 100% de los pacientes.

### Métodos preoperatorios por imágenes

La localización preoperatoria con métodos no invasivos e invasivos fue posible en el 89,4% (17/19) de los casos (*tabla 2*).

De los métodos no invasivos, el más frecuentemente utilizado fue la TAC (94,7%), con una sensibilidad del 66,6%.

La angiografía sola se realizó en 16 pacientes con una sensibilidad para localizar el tumor del 62,5%. El test de estimulación selectiva con calcio fue indicada en 16 pacientes (84,2%), con una sensibilidad del 87,5%, siendo el estudio más sensible para localizar o regionalizar la enfermedad de manera preoperatoria. Dos pacientes (12,5%) fueron positivos en más de un territorio vascular (arteria gastroduodenal y arteria esplénica), siendo su diagnóstico patológico final SHPNI. Tres pacientes no realizaron este estudio por sospecha de secundarismo hepático.

**Tabla 2 – Estudios preoperatorios por imágenes**

Estudio	N.º pacientes	Certeza diagnóstica	Sensibilidad %
TC multipista	18	12	66,6
Angiografía	16	10	62,5
Estimulación selectiva con Ca	16	14	87,5

TC: tomografía computarizada.

**Tabla 3 – Resecciones simultáneas hepáticas**

Cirugía primaria	Cirugía asociada	Márgenes	Control sintomático	Evolución
EPCC	Segmentectomía lateral izquierda	R2 (citorreducción)	Bueno	Requirió quimioembolizaciones hepáticas
EPCC	Metastasectomía múltiple	R0	Total	Requirió rehepatectomía
EPCC	ALPPS	R0	Total	Muerte por recurrencia

ALPPS: partición hepática derecha y oclusión portal en hepatectomía diferida; EPCC: esplenopancreatectomía corporo-caudal.

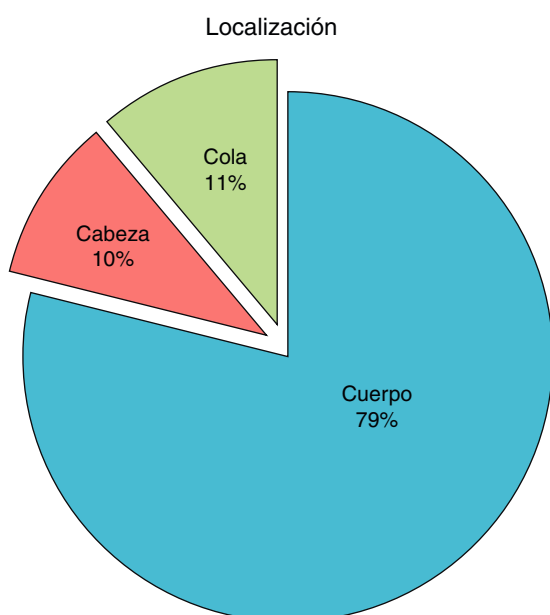
### Hallazgos intraoperatorios, procedimientos y complicaciones

La distribución de las lesiones sobre el parénquima pancreático se resume en la [figura 1](#). Para el abordaje convencional y mano-asistido la maniobra palpatoria detectó tumor en el 92%. Esta maniobra siempre fue complementada a través de una ecografía intraoperatoria (100% de los pacientes), con una sensibilidad del 94,7% para ambos abordajes (convencional y laparoscópico). Permitió también establecer la relación del tumor con el conducto pancreático principal en el 92% de los pacientes y así determinar el tipo de cirugía a efectuar.

La exploración por vía convencional fue efectuada en 11 casos (57,9%). La vía laparoscópica en los restantes 8 (42,1%), con una efectividad del 88,8% (un solo paciente convertido). Hubo un solo caso en que se empleó cirugía laparoscópica mano-asistida.

El procedimiento quirúrgico más comúnmente efectuado fue la pancreatectomía con preservación de bazo (9 casos), seguida por la esplenopancreatectomía corporocaudal (7 casos) y 3 enucleaciones pancreáticas. Tuvimos un paciente con test de ayuno positivo, estudios preoperatorios negativos y ecografía intraoperatoria negativa, en el que se realizó una pancreatectomía distal a ciegas (5%). La histopatología confirmó SHPNI.

Tres pacientes se presentaron con metástasis hepáticas sincrónicas (15,7%), con criterios de selección para realizar resecciones simultáneas ([tabla 3](#)).



**Figura 1 – Distribución sobre el parénquima pancreático de los insulinosomas y SHPNI.**

El tiempo operatorio tuvo un promedio de 168 min (rango: 120-240 min). La mediana de internación fue de 7 días (rango: 4-80 días).

En esta serie no hubo mortalidad perioperatoria. En total 10 pacientes presentaron complicaciones (52,6%) ([tabla 4](#)). El porcentaje de fístula pancreática fue de 36%, de estas: 2 fueron grado A, 3 grado B y 2 grado C.

### Anatomía patológica

El análisis histológico reveló que 13 pacientes (68,4%) presentaban insulinooma benigno, y 3 (15,7%) eran portadores de insulinooma maligno, con metástasis hepáticas. La [tabla 5](#) resume los resultados del análisis del Ki-67 para insulinooma. Todos los pacientes con metástasis hepáticas presentaron un Ki-67 > 2%. Dos pacientes presentaron con tumores múltiples (10,5%). Se comprobó el diagnóstico final de SHPNI en 3 pacientes (15,7%). En 18 pacientes el margen quirúrgico fue R0 y un solo paciente, R2.

### Seguimiento

La mediana de seguimiento de este estudio fue de 20 meses (rango: 1-70 meses). Todos los pacientes con diagnóstico de insulinooma benigno o SHPNI resolvieron el síndrome de SHHE, sin presentar recurrencias. Respecto a los pacientes con diagnóstico de insulinooma maligno, uno de ellos falleció a los 6 meses por recurrencia de la enfermedad tumoral. Los otros 2 pacientes continúan vivos. Uno presentó recurrencia hepática a los 11 meses de la primera cirugía. El otro, que había sido intervenido mediante una cirugía hepática citorreductiva, presentaba buen control de los síntomas de hipoglucemia y recibió una quimioembolización hepática.

### Discusión

Existen numerosos artículos respecto del manejo del SHHE. Sin embargo, la mayoría de estos reportes se basan en poblaciones pequeñas de pacientes, debido a la baja incidencia de estas enfermedades. Las recomendaciones acerca de la forma de estudio de estos pacientes, la técnica quirúrgica más apropiada y los factores pronósticos presentan un bajo nivel de evidencia científica. Nuestro trabajo analiza una población pequeña de pacientes en comparación con otras series<sup>12,13</sup>. Sin embargo, a diferencia de estas experiencias desarrolladas en largos lapsos de tiempo (25 años), nuestro trabajo abarca un periodo corto de tiempo (5 años), utilizando los mismos protocolos diagnósticos y terapéuticos.

El método por excelencia para realizar el diagnóstico definitivo del SHHE está dado por la positividad del test de

**Tabla 4 – Complicaciones y tratamiento**

Procedimiento	Complicación	Tratamiento
EPCC	Neumonía	Antibióticos
Pancreatectomía con preservación de bazo	Fístula grado A	Médico
EPCC	Hematoma lecho	Médico
Pancreatectomía con preservación de bazo	Fístula grado A	Médico
Enucleación	Fístula grado B	Médico
Pancreatectomía con preservación de bazo laparoscópica	Fístula grado B	Médico
Pancreatectomía con preservación de bazo laparoscópica	Fístula grado B	Médico
EPCC + ALPPS	Fístula grado C + biliar	Drenaje percutáneo + CPRE
Enucleación laparoscópica	Fístula grado C + hemorragia	Angiografía
EPCC + segmentectomía lateral izquierda	Fístula biliar	Drenaje percutáneo

ALPPS: partición hepática derecha y oclusión portal en hepatectomía diferida; CPRE: colangiografía pancreática retrógrada endoscópica; EPCC: esplenopancreatectomía corporo-caudal.

ayuno a las 72 h<sup>14,15</sup>. El SHPNI representa un desafío clínico para su diferenciación respecto al insulinoma, ya que los signos y síntomas de presentación en ambas entidades suelen ser similares.

La localización o regionalización preoperatoria con métodos no invasivos e invasivos fue posible en el 89,4% de los casos presentados en esta serie. La TC multipista permite una correlación directa entre el tumor y el resto del parénquima pancreático. Al ser un estudio no invasivo puede ser considerado de primera línea para la caracterización morfológica de este tipo de entidades patológicas, con una sensibilidad superior al 80%<sup>12,13</sup>. Existen otros métodos como la resonancia magnética o la ecoendoscopia con sensibilidades y especificidades cercanas al 100%<sup>16</sup>.

El test de estimulación selectiva con gluconato de calcio fue el estudio más sensible (87,5%) para localizar o regionalizar la enfermedad de manera preoperatoria. Este estudio permite identificar aquellas regiones del páncreas con hiperactividad de las células beta<sup>5</sup>, sirviendo de guía para la resección quirúrgica de aquellas regiones del páncreas que demuestren mayor actividad<sup>17</sup>. Llamativamente 2 pacientes (12,5%) fueron positivos en más de un territorio vascular (arteria gastroduodenal y arteria esplénica), siendo su diagnóstico final el de SHPNI.

En todos los pacientes se aplicó ecografía intraoperatoria, con una certeza diagnóstica del 94%. Este método sirvió además para definir la estrategia quirúrgica a seguir (enucleación versus pancreatectomía), ya que permite establecer la relación entre el tumor y el conducto pancreático principal.

Un gran dilema se puede presentar cuando no se puede precisar la localización intraoperatoria del tumor. En la serie, tuvimos un caso con test de ayuno positivo y estudios preoperatorios negativos. La ecografía intraoperatoria no pudo definir la lesión, de manera que realizamos una esplenopancreatectomía a ciegas. El diagnóstico final confirmó SHPNI. Hay reportes de resecciones a ciegas con una frecuencia del 5%<sup>18</sup>.

La vía de abordaje más comúnmente utilizada fue la forma convencional (58%), pero en los últimos años, a medida que fuimos adquiriendo más experiencia con el abordaje laparoscópico, hubo una tendencia por esta técnica, con un solo paciente convertido en toda la serie.

En la literatura no está bien establecido cuál es la mejor cirugía para este tipo de tumores. En el caso de los insulinomas, la enucleación suele ser el procedimiento más frecuentemente utilizado (34-74%)<sup>12,18,19</sup>. El porcentaje de las lesiones que se sitúan en la cabeza del páncreas puede alcanzar hasta el 40%<sup>20</sup>. Sin embargo, en nuestra serie solo 2 pacientes (10%) presentaron esta localización, los cuales pudieron ser enucleados, evitando una duodenopancreatectomía cefálica.

En esta serie debido a la relación del tumor con el conducto pancreático principal la pancreatectomía con o sin preservación de bazo fue el procedimiento más comúnmente empleado. Existieron otras causas que nos obligaron a realizar una cirugía más radical, como la presencia de metástasis hepáticas asociadas al tumor primario o lesiones múltiples. Para el caso del SHPNI el procedimiento de elección fue la pancreatectomía distal al igual que en otras publicaciones<sup>13,15</sup> debido a que se trata de una enfermedad difusa que se ubica más comúnmente en la porción distal de la glándula.

La resolución de los síntomas del SHHE fue alcanzada en el 100% de los pacientes con enfermedad benigna (insulinoma benigno o SHPNI) a través del tratamiento quirúrgico.

Tuvimos 3 pacientes que presentaron sincrónicamente metástasis hepáticas, los cuales fueron sometidos a resección del primario y de las metástasis hepáticas (resección simultánea). Uno de ellos presentaba en la evaluación ecográfica intraoperatoria una enfermedad hepática más extensa que la advertida en los estudios preoperatorios (con un remanente hepático < 30%), por lo cual se optó por realizar una partición hepática derecha *in situ* con ligadura portal para evitar la insuficiencia hepática postoperatoria<sup>21</sup>.

En toda la serie no tuvimos mortalidad perioperatoria. La morbilidad general fue del 52%, con una incidencia de fistulas pancreáticas del 36,8%, de las cuales solo el 26% correspondieron a fistulas grado B y C según la clasificación propuesta por Bassi et al.<sup>8</sup>.

El estudio inmunohistoquímico de los insulinomas permitió caracterizar mejor estas neoplasias. Fue interesante observar que aquellos insulinomas con metástasis hepáticas tuvieron un Ki-67 > 2%.

**Tabla 5 – Análisis de Ki-67 para insulinomas**

Insulinoma	n (%)	Ganglio positivo n (%)
Ki-67 ≤ 2%	5 (31,3)	0
Ki-67 2-20%	11 (68,7)	1 (6,2)

Los resultados histológicos para definir el SHPNI están dados por la presencia de islotes pancreáticos de distinto tamaño, caracterizados por acúmulos de células neuroendocrinas dentro del parénquima acinar, habitualmente en contacto con pequeños o largos conductos (complejos ducto-insulares). La baja incidencia de esta entidad patológica requiere de patólogos entrenados y familiarizados con el estudio de enfermedades pancreáticas.

Debido a las características morfológicas y funcionales de este tipo de tumores, el diagnóstico, localización y tratamiento de estos pacientes puede ser muchas veces demandante. El manejo multidisciplinario (cirujano, radiólogo intervencionista y endocrinólogo) resulta fundamental para obtener los mejores resultados en este tipo de pacientes.

### Conflicto de interés

Ninguno de los autores recibió apoyo económico para la realización de este trabajo.

### BIBLIOGRAFÍA

- Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma: Incidence, recurrence, and long-term survival of patients. A 60-year study. *May Clin Proc.* 1991;66:711-9.
- Alfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM. Pancreatic endocrine neoplasms: Epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2008;15:409-27.
- Mukai K, Grotting JC, Greider MH, Rosai J. Retrospective study of 77 pancreatic endocrine tumors using the immunoperoxidase method. *Am J Surg Pathol.* 1982;6:387-99.
- Starke A, Sadding C, Kirch B, Tschahargane C, Goretzki P. Islet hyperplasia in adults: Challenge to preoperatively diagnose non-insulinoma pancreatogenic hypoglycemia syndrome. *World J Surg.* 2006;30:670-9.
- Wiesli P, Brandle M, Schmid C, Krähenbühl L, Furrer J, Keller U, et al. Selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling in the evaluation of hyperinsulinemic hypoglycemia: Potential and limitations. *J Vasc Interv Radiol.* 2004;15:1251-6.
- Doppman JL, Miller DI, Chang R, Shawker TH, Gordon P, Norton JA. Insulinomas: Localization with selective intraarterial injection of calcium. *Radiology.* 1991;178:237-41.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five-year experience. *Ann Surg.* 2009 Aug;250:187-96.
- Bassi C, Derveniz C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicke J, et al. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005;138:8-13.
- Kloppel G, Couvelard A, Perren A, Komminoth P, McNicol AM, Nilsson O, et al. Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. (2009) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology.* 2009;90:162-6.
- Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: The WHO classification. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1014:13-27.
- Anlauf M, Wieben D, Perren A, Sipos B, Komminoth P, Raffel A, et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: Diagnostic criteria, incidence, and characterization of beta-cell changes. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:524-33.
- Zhao YP, Zhan HX, Zhang TP, Cong L, Dai MH, Liao Q, et al. Surgical management of patients with insulinomas: Result of 292 cases in a single institution. *J Surg Oncol.* 2011;103:169-74.
- Casanova D, Polavieja MG, Naranjo A, Pardo F, Rotellar F, Gonzalez F, et al. Surgical treatment of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia (PHH) (insulinoma and nesidioblastosis). *Langenbecks Arch Surg.* 2007;392:663-70.
- Ehehalt F, Saeger HD, Schmidt CM, Grützmann R. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Oncologist.* 2009;14:456-67.
- Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1069-73.
- Rockall AG, Reznick RH. Imaging of neuroendocrine tumours (CT/MR/US). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007;21:43-68.
- Tseng LM, Chen JY, Won JG, Tseng HS, Yang AH, Wang SE, et al. The role of intra-arterial calcium stimulation test with hepatic venous sampling (IACS) in the management of occult insulinomas. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2121-7.
- Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L, Deshpande V, Thayer SP, Ferrone CR, et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: A 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann Surg.* 2008;247:165-72.
- Apodaca-Torrez FR, Triviño T, Lobo EJ, Goldenberg A, Benvenuto MR, Ardeng JC. Pancreatic insulinomas. *Cir Esp.* 2006;80:3-8.
- You DD, Lee HG, Paik KY, Heo JS, Heo JS, Choi SH, Choi DW. The outcomes after surgical resection in pancreatic endocrine tumors: An institutional experience. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:728-33.
- Alvarez FA, Iniesta J, Lastiri J, Ulla M, Bonadeo Lassalle F, de Santibañes E. New method of hepatic regeneration. *Cir Esp.* 2011;89:645-9.