

Hiperinsulinismo orgánico: estrategia quirúrgica

J. C. Hermoso Torres, B. Pérez Cabrera, F. Navarro Freire, M. L. Delgado Carrasco, C. Garde Lecumberri, J. L. Tovar Martínez, J. M. García Gil

Unidad de Cirugía hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y de Ap. Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Introducción

El único tratamiento curativo del hiperinsulinismo de causa orgánica es la exéresis quirúrgica de la lesión que lo origina. En función de la naturaleza de la misma, podrán adoptarse diferentes estrategias.

En aproximadamente el 90% de los casos, el síndrome está originado por un insulinoma esporádico, tumor generalmente único, benigno y con un diámetro inferior a los 2 cm., situado en cabeza, cuerpo o cola pancreáticos con similar frecuencia¹⁻³. En el 10% restante, la etiología responderá a neoplasias multicéntricas o malignas, la mitad de éstas vinculadas a un síndrome familiar de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1)³. En un pequeño porcentaje (< 5%) el sustrato histológico del hiperinsulinismo no reside en un tumor sino en una hiperplasia difusa de las células β , o nesidioblastosis^{4, 43}.

Una vez establecido el diagnóstico clínico y bioquímico, es preciso un estudio preoperatorio de localización, aunque la relación costo-beneficio de alguno de los exámenes disponibles suscita controversias acerca de su necesidad^{4-6, 32}. En conjunto, la tomografía axial helicoidal (TAC), resonancia nuclear magnética (RNM), gammagrafía con pentateótrido marcado, arteriografía y muestreo insulínico en sangre portal tras estimulación con secretagogos, ofrecen una sensibilidad del 30-70%, en función de la ubicación de la lesión dentro de la glándula, su tamaño, densidad y vascularización¹⁻¹³. La ecoendoscopia aumenta la posibilidad de localización preoperatoria hasta el 80-90% de los casos y eventualmente posibilita la punción-aspiración con aguja fina y el marcado de la lesión para su posterior extirpación⁸. No obstante, tumores ubicados en la cola del páncreas o pediculados pueden pasar inadvertidos, y un 6% de los mismos son isoecoicos^{9,10}.

Táctica quirúrgica ante el hiperinsulinismo de causa benigna

Sólo la escisión quirúrgica completa del tumor conseguirá la remisión definitiva del síndrome. Ésta puede consistir en la enucleación de una lesión única y circunscrita o requerir una resección pancreática más o menos extensa, por vía laparotómica o laparoscópica. La elección del procedimiento dependerá de la consecución, en los estudios preoperatorios, de un diagnóstico preciso en cuanto a la unicidad/multiplicidad de las lesiones, su topografía y su probable benignidad o malignidad (la cual en ocasiones sólo será confirmada por la presencia de metástasis ganglionares o viscerales)¹.

Esta cirugía, realizada protocolizadamente en unidades hepatobiliopancreáticas especializadas, alcanza en la actualidad cifras de curación del 75-98% de todos los tumores neuroendocrinos^{4, 14, 25}.

La urgencia de la intervención dependerá de la severidad de la sintomatología neuroglucopénica, así como de la capacidad de controlarla con tratamiento médico, el cual es eficaz sólo en el 50-75% de los pacientes^{9, 15}. Éste se basa en la prevención de las crisis hipoglucémicas con comidas frecuentes, limitación del ejercicio, eventual administración iv de glucosa cuando el control glucémico sea difícil, y apoyo farmacológico con diazóxido (150-450 mg/día) u octeótrido (100-200 mcg/día), de más fácil manejo que el anterior y con menos efectos colaterales^{16, 32}.

Es aconsejable la preparación del paciente al menos las 12 horas previas a la intervención con una perfusión de suero glucosado para prevenir crisis de hipoglucemia durante el ayuno preoperatorio, así como una monitorización intraoperatoria de la glucemia.

Cirugía Abierta

El abordaje convencional es a través de una laparotomía bisubcostal.

Tras la apertura de la transcavidad de los epiplones, se

Correspondencia: J. C. Hermoso Torres. Unidad de Cirugía hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y de Ap. Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. jcherto@aecirujanos.es

procederá a una completa exposición del páncreas, con una amplia maniobra de Kocher y movilización de la cola hasta el eje mesentérico si es preciso. La palpación manual de la glándula puede en manos expertas conseguir identificar un nódulo bien delimitado, el cual suele presentar una tonalidad rojo-grisácea y mayor densidad que el parénquima adyacente. Es importante la exploración sistemática de la cavidad abdominal en busca de un tumor ectópico, y en particular del ileon para descartar un divertículo de Meckel (tejido pancreático ectópico), del apéndice (carcinoide concomitante) e hígado (posibles metástasis)⁹.

La práctica de una ecografía intraoperatoria (EcoIO), con sonda de alta resolución de 7,5 MHz, complementa satisfactoriamente a la exploración manual, consiguiendo localizar la lesión en más del 95% de las ocasiones^{1, 3, 16}, especialmente en los tumores menores de 1 cm. o localizados en la profundidad del parénquima, en páncreas nodulares o en caso de reintervención. Los tumores insulares benignos se manifiestan habitualmente como masas hipoecoicas bien definidas. Así mismo, la EcoIO mostrará su relación topográfica con los conductos de Wirsung y Santorini y, complementada con un estudio Doppler color, con los ejes vasculares¹⁶, lo cual podrá ayudar al cirujano a decidir la técnica exerética idónea. Dada la resolución que en conjunto obtienen estas dos exploraciones, se cuestiona la necesidad de multiplicar los estudios preoperatorios^{17, 25, 32}, en muchos casos invasivos, costosos, de difícil interpretación y limitadas sensibilidad y especificidad, y que según algunos no se correlacionan claramente con la obtención de mejores resultados.

En algunas unidades especializadas se está empleando con éxito la ecografía intraductal, que puede identificar tumores milimétricos¹⁸. En casos de difícil detección, la combinación de la ecografía con determinaciones insulínicas en sangre portal tras estimulación con gluconato cálcico (0,025 mEq/Kg, en bolos de 5 ml) infundido en los troncos arteriales gastroduodenal, esplénico y mesentérico superior consigue tasas de éxito del 100% en algunas series¹⁹.

La enucleación encuentra su mejor indicación ante un tumor único, encapsulado, ubicado cerca de la superficie de la glándula, menor de 3 cm. y separado al menos 2 mm. del conducto pancreático, bien definido en las pruebas preoperatorias o confirmado por palpación y/o EcoIO^{8, 14}. El uso del bisturí ultrasónico puede facilitar las maniobras y reducir el riesgo de lesión del conducto pancreático. Tras la enucleación, es aconsejable el sellado del lecho con fibrina, y es imperativo el drenaje, por el elevado riesgo de fístula.

Es esencial la confirmación histológica de la naturaleza benigna de la pieza quirúrgica, aunque la biopsia por congelación intraoperatoria no siempre podrá certificar la benignidad de un modo taxativo, requiriendo un posterior estudio formal anatomopatológico e inmunohistoquímico para establecer un pronóstico y seguimiento del paciente¹⁴.

La determinación seriada de las glucemias nos informará del éxito de la operación: entre los 30 y los 90 minutos tras la misma se constatará una hiperglucemia de rebote, generalmente con cifras no inferiores a los 140 mg/dl¹. Pero la prueba más fiable de la completa exéresis es la determinación rápida en sangre periférica, mediante radioinmunoanálisis, de los

niveles de insulinemia durante y unos minutos después de la ablación del tumor, comparándolos con los preoperatorios; ello es especialmente útil en pacientes pediátricos, para diferenciar insulinomas únicos o múltiples, nesidioblastosis, o en casos de recurrencia¹⁹⁻²¹.

En caso de una tumoración córporocaudal de mayor tamaño, sin un claro plano de separación del parénquima subyacente, o muy próxima al conducto de Wirsung, estará indicada la pancreatectomía distal, con preservación del bazo si es técnicamente factible, para reducir el riesgo de complicaciones sépticas postoperatorias. Si la lesión presentase características sospechosas de malignidad (consistencia dura, infiltración del parénquima colindante, estenosis o dilatación distal del conducto, adenopatías engrosadas) o la biopsia intraoperatoria es positiva, la esplenectomía con linfadenectomía regional es obligada.

Si el tumor se localiza profundo en la cabeza del páncreas y se estima que la enucleación puede lesionar la vía biliar o el conducto de Wirsung, o ante la sospecha de malignidad, habrá que optar por realizar una duodenopancreatectomía cefálica (DPC).

En los tumores localizados en el cuerpo o istmo de la glándula, la opción será una resección pancreática central, preservando tejido glandular en la medida de lo posible, para evitar el riesgo de diabetes pancreopriva.

En caso de no hallarse la lesión, actualmente se considera contraindicada la pancreatectomía a ciegas⁴⁴; en todo caso, podrá realizarse una biopsia de la cola del páncreas para descartar nesidioblastosis, y optar por un seguimiento y nuevos estudios del paciente tras el postoperatorio⁸.

Cirugía Laparoscópica

A partir de las experiencias pioneras a principios de la pasada década²⁷⁻²⁹, la cirugía mínimamente invasiva del páncreas ha experimentado un progresivo auge y amplitud de objetivos³⁰, no exentos de controversias, lo cual tiene amplio reflejo en la literatura, habida cuenta de la seguridad que ofrece y los beneficios que reporta al paciente en cuanto a confort postoperatorio y reducción de la estancia hospitalaria, con unos aceptables índices de morbilidad perioperatoria^{29, 31-38}. Es significativo el dato de que actualmente, en centros especializados con equipos quirúrgicos experimentados, tres de cada cuatro pacientes diagnosticados de insulinoma esporádico sean de inicio candidatos a este abordaje³⁶.

El hecho de que la mayoría de los insulinomas sean lesiones solitarias, benignas y circunscritas y de ubicación córporocaudal, los hace susceptibles de resección laparoscópica, bien por enucleación o por pancreatectomía distal, siempre y cuando los estudios de localización hayan sido efectivos, habida cuenta que se pierde la capacidad de palpar la víscera (a menos que la intervención se realice con asistencia manual), habiendo de reemplazar la exploración manual por la ultrasonográfica, que a su vez requiere de habilidad y experiencia^{31, 32}. La correcta localización preoperatoria de la lesión será determinante también para decidir la posición del paciente en la mesa de operaciones y la ubicación idónea de los trócares^{33, 39} y permitirá limitar las maniobras de disección y movilización del

páncreas³⁵.

En referencia a la pancreatomectomía distal para lesiones benignas y al igual que en cirugía abierta, hay consenso en preconizar como planteamiento de inicio la preservación del bazo³³⁻³⁹, para soslayar el riesgo de sepsis postoperatoria, aun cuando las laboriosas maniobras de disección requeridas para ello (aún facilitadas con recursos tales como el dispositivo LigaSure® o el Bisturí Armónico®) incrementen notablemente el tiempo operatorio y la posibilidad de un accidente hemorrágico incontrolable que obligue a la conversión. No obstante, algunos insulinomas cercanos a los vasos esplénicos generan una intensa reacción desmoplástica que puede dificultar o impedir su disección³³, debiendo entonces ser seccionados y confiar la vascularización esplénica a las arterias gastroepiploica y diafragmática izquierdas y a los vasos gástricos cortos, por lo que es importante respetarlos durante la disección y apertura de la ventana gastrocólica; ello, no obstante, puede conllevar la isquemia del bazo, que obligue a una subsiguiente esplenectomía³⁴.

Por lo que respecta a los tumores situados profundamente en la cabeza o el proceso uncinado que requieran una DPC, el tema está sometido a debate, pues la dificultad para una correcta exploración de esta región del páncreas y la necesidad de una correcta reconstrucción pancreatoentérica suponen hoy un obstáculo técnico importante³⁷. Ello, sumado al limitado número de casos, implica que no pueda en principio recomendarse esta vía pues, con la tecnología actualmente disponible, no confiere al paciente especiales beneficios respecto a la cirugía abierta, y de hecho es considerada por algunos aún experimental³³. El papel que ha de jugar la laparoscopia en la DPC está aún por definir.

Complicaciones quirúrgicas

En la Tabla 1 se analizan comparativamente los resultados y complicaciones publicados por algunos de los autores con mayor experiencia en esta patología. La morbilidad postoperatoria relacionada con las condiciones locales de la intervención oscila entre el 16% y el 50%^{23-26, 31-39}. Aun cuando la mayoría de las series publicadas cuentan con un limitado número de casos, puede apreciarse que no existen diferencias significativas en cuanto a morbimortalidad perioperatoria entre la vía de abordaje laparoscópico y la cirugía abierta.

La fístula pancreática (definida como débito por drenaje de más de 30 ml/día, con una concentración de amilasa 3 veces superior a la plasmática), continúa representando la principal complicación, con una frecuencia media del 15% (rango 0-57%) de los casos³¹⁻³⁹. Algunos autores advierten un mayor riesgo de fístula tras enucleación^{4, 25, 34}, quizás por lesión inadvertida del conducto de Wirsung en insulinomas adyacentes al mismo. Se ha propuesto el sellado con fibrina del lecho tumoral, pero no está confirmada su eficacia, al igual que ocurre con la administración perioperatoria de somatostatina o sus análogos³⁷. En el caso de la resección cóporocaudal, se ha recomendado la sutura sistemática del conducto tras la sección pancreática^{31, 37}, o bien asegurar la línea de transección mecánica con una sutura continua irreabsorbible³¹, aunque estas maniobras pueden resultar dificultosas por vía laparoscópica.

No obstante, la evolución de estas fístulas suele ser benigna y suelen resolverse con drenaje, nutrición artificial y tratamiento conservador, siendo minoritarias las que requieran la colocación de un *stent* transpapilar por vía endoscópica³² o la resolución quirúrgica¹⁹.

Le siguen en orden de importancia complicaciones tales como la aparición de colecciones abdominales (fundamentalmente, peripancreáticas o subfrénicas) y la hemorragia gastrointestinal, ambas con una frecuencia relativa del 4-15% y, menos frecuentes, la pancreatitis, gastroparesia, íleo prolongado, infección de la herida quirúrgica o el desarrollo de diabetes postoperatoria, previsible cuando se trate de pancreatomectomías amplias.

La mortalidad en las distintas series permanece en unos niveles inferiores al 1%. (Tabla 1)

Enfermedad recurrente

La cirugía consigue curar la casi totalidad de los hiperinsulinismos orgánicos en el adulto, dado que en más del 90% de las ocasiones están causados por una lesión única. El problema surge cuando el síndrome se debe a tumores múltiples, hiperplasia de islotes o nesidioblastosis, esporádicos o en el contexto de un síndrome MEN-1. En un estudio llevado a cabo sobre 196 pacientes con insulinomas seguidos durante un periodo de 20 años⁴¹, se hallaron índices acumulativos de recurrencia del 6% a los 10 años y del 8% a los 20 años de la resección original. Otros, sin embargo, tasan la recurrencia a los 20 años en el 21%²².

La recurrencia del hiperinsulinismo obedece bien a una exéresis incompleta en la intervención inicial, a falta de detección intraoperatoria de lesiones múltiples o bien, en insulinomas malignos, a la persistencia de un remanente tumoral, pancreático o extrapancreático.

Hay consenso en la necesidad de conseguir una efectiva localización del insulinoma antes de planificar la reintervención^{7, 42, 43}. Ello obliga en ocasiones a una estrategia más agresiva en el estudio del paciente, incluyendo el muestreo portal tras estimulación arterial selectiva con calcio cuando los estudios de imagen (TAC helicoidal multicorte, RNM, gammagrafía con octeótrido) sean negativos^{20, 44}. Pero en un tercio de estos pacientes, los estudios (incluyendo EcoIO) pueden no detectar más lesiones² o no son capaces de discriminar entre adenomatosis múltiple e hiperplasia difusa⁴², siendo finalmente el examen histológico de la pieza quirúrgica el que confirme el diagnóstico.

Es obvio que, dado que la persistencia o recurrencia del hiperinsulinismo tiene frecuente asociación con el síndrome MEN-1 (21% frente al 7%)⁸, es obligado en estos casos el realizar una historia familiar del paciente.

A la hora de plantear la reintervención, habrá que sopesar la relación riesgo-beneficio, dada la previsible mayor morbilidad postoperatoria, y la alternativa del tratamiento médico.

En casos de tumores multicéntricos, coexistentes con otros tumores neuroendocrinos o enmarcados en un síndrome MEN-1, la táctica quirúrgica más recomendada es una pancreatomectomía subtotal del 80-85% (hasta el nivel del eje mesentéricoportal) junto con la enucleación de las lesiones situadas

Tabla 1

Análisis comparativo de resultados y principales complicaciones quirúrgicas en diferentes series sobre insulinomas pancreáticos, intervenidos por cirugía abierta o laparoscópica. Se han excluido los casos en que se realizó DPC o pancreatectomía central, obviando las fístulas anastomóticas.

	Tipo de cirugía	N(*)	Tiempo Medio Op.	Conversión a LT	Morbilidad postop gra	Fístula	Hemorragia GI postop.	Colección abdominal	Estancia media	Mortalidad
Chen X et al7	LT	68	NE	--	39%	30,9%	--	4,4%	NE	NE
Fdez. del Castillo et al	LT	71(10*)	NE	--	20%	9,8%	--	4,2%	10d	0,4%
Lo CY et al25	LT	26	NE	--	34,6%	19,2%	--	15,4%	NE	3,8%
Lillemoe et al26	LT	33	260 min.	--	31%	5%	4%	4%	10 d.	0,9%
Priego et al13	LT	12	182 min.	--	25%	16,6%	--	8,3%	NE	0
Liu H et al23	LT	33	137 min.	--	36%	24,4%	—	14,6%	18d.	0
	LP	7	159min.	30%	28%	14,3%	14,3%	--	11,8d	0
Gramática et al31	LP	9	240 min	0	22%	11%	--	11%	5d	0
Berends et al32	LP	10	180 min	40%	50%	20	--	10%	7d	0
Park et al33	LP	25	222 min.	8%	16%	4%	8%	4%	4,1d	0
Fdez.-Cruz et al34	LP	10	210 min.	22%	30%	30%	--	6%	5 d.	0
Jaroszewski et al35	LP	9	215min.	44.4%	33%	22%	--	--	9,4d	0
Assalia et al36	LP	10	NE	40%	23%	18%	10%	--	10d	0
Mabrut et al37	LP	22	190min.	14%	31%	17%	6%	13,5%	7d	0
Toniato et al38	LP	12	170min.	8,3%	33%	25%	8,3%	--	8d	0
Sa Cunha et al39	LT	9	149min.	--	55%	55,5%	--	--	17,6d	0
	LP	12	172min.	25%	25%	14%	--	8,3%	11,5d	0
Nikfarjam et al44	LT	45	NE	--	26%	17,7%	--	2,2%	7d	0

N: Número de casos. Entre paréntesis (*), tumores neuroendocrinos en la serie.

LT: Laparotomía. LP: Laparoscopia. d: días de estancia en hospital. NE: Datos no especificados.

en la cabeza, con lo que se consiguen aceptables resultados y un riesgo moderado de insuficiencia endo-exocrina postoperatoria^{15, 22, 25, 44}.

En los raros casos de hiperplasia difusa o nesidioblastosis del adulto, el test más discriminatorio es quizás el muestreo portal tras estimulación arterial selectiva del territorio celiaco, y la curva de gradientes sugerirá la extensión de la exéresis: por ejemplo, en un paciente con un máximo gradiente de insulina confinado al territorio de la arteria esplénica, deberá optarse por una resección distal a la izquierda del eje mesentérico, pero si los máximos niveles de insulina se obtuvieron tras estimulación a nivel de la arteria gastroduodenal, habrá que considerar la pancreatectomía subtotal, aun a riesgo de desarrollar una ulterior diabetes insulín dependiente⁴³.

Insulinoma maligno

Entre los tumores insulares, el insulinoma presenta menor tasa de malignidad que otros como el gastrinoma o glucagonoma³. De hecho, es muy difícil a veces la distinción histológica entre insulinomas benignos o malignos, pues los carcinomas endocrinos habitualmente muestran poca atipia celular y estructural. Para ser clasificado como maligno, debe poder demostrarse invasión local del tejido conectivo o las estructuras adyacentes, o emisión de metástasis ganglionares y/o viscerales (fundamentalmente hepáticas, con mucha menor frecuencia otras localizaciones como las óseas)^{3, 44, 45}.

En ausencia de metástasis viscerales, está indicada una pancreatectomía oncológica, derecha o izquierda, con linfade-

nectomía regional. En caso de presentarlas, la actitud a seguir dependerá de su número y localización. Se recomienda una actitud agresiva ante metástasis únicas o unilobares^{45, 48}, que pueden requerir metastasectomías, segmentectomías o hepatectomías regladas, sincrónicas o metacrónicas a la exéresis del tumor primario, con lo cual se han llegado a alcanzar supervivencias medias del 70% a los 5 años de la intervención^{45, 49}. Ante una afectación hepática bilateral, puede intentarse una resección de intención curativa con buenas expectativas siempre que se conserve más del 25% de la glándula⁴⁸. Si la afectación hepática es extensa, se considerará la posibilidad de cirugía citorréductora paliativa, cuando se estime que puede extirparse el 90% de la masa tumoral sin que la resección supere el 75% del parénquima hepático, por la gran probabilidad de insuficiencia hepática postoperatoria, de fatales consecuencias^{8, 12, 46, 50}. Ahora bien, se ha de ser cauteloso a la hora de indicar una hepatectomía amplia, dado que la evolución de las metástasis es lenta y la supervivencia de estos pacientes larga. Ante tumores muy sintomáticos y limitaciones resectivas, bien por la multiplicidad de las metástasis o por comorbilidad del paciente que desaconseje una cirugía agresiva, se valorará la combinación de una resección hepática más limitada con otras técnicas ablativas como la embolización portal, crioterapia o radiofrecuencia, planificando intervenciones secuenciales a intervalos de 4-8 semanas, que permitan la regeneración del parénquima hepático^{8, 12}. Por otra parte, puede ser necesario indicar la intervención cuando se prevea que puedan provocar complicaciones graves (hemorragia digestiva, obstrucción biliar o intestinal). En un sentido amplio, se estima que serán candidatos a resecciones agresivas aquellos pacientes

con tumor primario resecable, metástasis hepáticas o extra-hepáticas limitadas y con una esperable calidad de vida tras la cirugía⁴⁸.

Tratamiento médico

Sus indicaciones principales son los hiperinsulinismos persistentes o recurrentes, en pacientes con contraindicaciones quirúrgicas mayores y aquellos con diseminación maligna.

Se recomendará al paciente que evite el ayuno prolongado con ingestas pequeñas y frecuentes, preferiblemente de carbohidratos complejos.

La primera opción farmacológica es el diazóxido, que actúa sobre los islotes suprimiendo la secreción de insulina, a la vez que estimula la glucógenolisis hepática. Las dosis recomendadas oscilan entre 150-600 mg/día^{8, 15}, con las que se obtiene buen control sintomático en el 50% de los pacientes; entre sus efectos secundarios, puede causar intolerancia digestiva, hirsutismo y retención hidrosalina, que obligue a asociarle un diurético tiazídico¹⁵. La alternativa es el octeótrido, que en algunos estudios ha mostrado eficacia^{40, 42}, pero cuyos efectos suelen ser temporales, y que incluso puede empeorar los síntomas hipoglucémicos, al suprimir en mayor medida la secreción de glucagón y hormona del crecimiento⁸. También se ha ensayado con algún éxito el tratamiento con bloqueantes de los canales del calcio como el verapamilo¹⁴ y nifedipino⁴³.

En casos de enfermedad metastásica irresecable, se ha ensayado quimioterapia sistémica con combinaciones de estreptozotocina, 5-FU y doxorubicina, y también de 5-FU, dacarbazina y epirrubicina, con índices de respuesta del 25-30% y mejoría sintomática del 50% de pacientes en un periodo de 24 meses^{8, 50}. Una segunda línea de agentes incluye el interferón- α y octeótrido. Estos regímenes pueden asociarse a quimioembolización arterial con cis-platino y vinblastina, que en algunos estudios consiguen índices de respuesta algo mejores⁵¹.

Pronóstico

El pronóstico del insulinoma esporádico benigno es bueno, con índices de curación del 75-98% tras la cirugía, dependiendo de la edad de presentación y de que la exéresis fuera completa^{8, 25}.

Habitualmente, el seguimiento de estos pacientes es de por vida, incluso en los casos calificados histológicamente de benignidad, pues estos tumores son considerados por algunos potencialmente malignos³, aunque en las grandes series se informa de una supervivencia específica superior al 90% a los 20 años^{25, 44, 44}.

El pronóstico del insulinoma maligno va a depender del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico y de la ausencia de enfermedad residual tras la cirugía¹². La ausencia de metástasis hepáticas es el mejor factor predictivo de supervivencia a los 5 años. Tras cirugía agresiva de tumores neuroendocrinos pancreáticos con resecciones hepáticas sincrónicas,

algunos autores han conseguido supervivencias del 70-80% a los 5 años^{43, 46}. Dado que la evolución de dichas metástasis es lenta, cabe esperar un pronóstico aceptable.

Conclusiones

El tratamiento quirúrgico es curativo en más del 95% de los hiperinsulinismos de causa orgánica, dado que la gran mayoría son secundarios a tumores esporádicos benignos. Estos pacientes deben ser en principio candidatos a resección laparoscópica, bien mediante enucleación o pancreatocotomía, preferiblemente con preservación esplénica, pero ello exige una localización inequívoca pre- o intraoperatoria, para la cual hoy se considera imprescindible el recurso de la EcoIO. En tumores que se estime puedan requerir una DPC, o si se sospecha malignidad, es preferible de entrada plantear cirugía abierta. Ante un insulinoma oculto, está contraindicada la pancreatocotomía a ciegas. La principal complicación postoperatoria la constituye la fístula pancreática, aunque suele presentar una evolución favorable con tratamiento conservador.

En la cirugía del insulinoma pancreático, a la dificultad técnica que supone actuar sobre una víscera retroperitoneal, en íntimo contacto con importantes estructuras vasculares, se suma la baja frecuencia de presentación, que limita las posibilidades de adquirir experiencia y superar una curva de aprendizaje en un lapso de tiempo razonable, así como la disponibilidad de recursos tecnológicos como la ecografía laparoscópica, que requieren habilidad y entrenamiento y que además no están a la disposición de todos los centros. Los resultados en gran medida van a ser cirujano-dependientes, y por tanto los equipos con responsabilidad en esta patología deberán ser expertos en cirugía pancreática y en laparoscopia avanzada.

Bibliografía

1. Sitges-Serra A, Fernández-Cruz L. Tumores endocrinos del páncreas. En: Manual de la Asociación Española de Cirujanos. Ed. Panamericana 2004, pp. 688-95
2. Rothmund M, Angelini L, Brunt ML, Farndon JR, et al. Surgery for benign insulinoma: an international review. *World J Surg.* 1990; 14: 393-9.
3. Sunamura M, Fukuyama, S. Surgical treatment of insulinomas. En: Beger HG, Matsuno S, Cameron JL (eds). *Diseases of the Pancreas*. Ed. Springer Berlin Heidelberg 2008; 63: 715-21.
4. Pasiaka JL, McLeod MK, Thompson NW, Burney RE. Surgical approach to insulinomas: assessing the need for preoperative localization. *Arch Surg* 1992; 127: 442-7.
5. Boukhman MP, Karam JM, Shaver J, Siperstein AE, et al. Localization of insulinomas. *Arch Surg* 1999; 134: 818-23.
6. Ravi K, Britton BJ. Surgical approach to insulinomas: are preoperative localisation tests necessary? *Ann R Coll Surg Engl.* 2007; 89(3): 212-7.
7. Chen X, Cai WY, Yang WP, Li HW. Pancreatic insulinomas: diagnosis and surgical treatment of 74 patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002; 1(3): 458-61.
8. Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. The management of insulinoma. *Br. J Surg* 2006; 93: 264-75.
9. Del Olmo Martínez ML, González de Canales P, Arranz Santos

- ML. Tumores endocrinos del páncreas. *MEDICINE* 2000; 8,8: 404-14.
10. Schumacher B, Lubke HJ, Frieling T, Strohmeyer G et al. Prospective study on the detection of insulinomas by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 1996; 28: 273-6.
 11. Abboud B, Boujaoude J. Occult sporadic insulinoma: localization and surgical strategy. *World J Gastroenterol* 2008; 14(5): 657-65.
 12. Sánchez Pernaute A, Pérez Aguirre ME, Talavera Eguizábal P, Torres García A. Tratamiento quirúrgico de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Endocrinol Nutr* 2007; 54 (Supl 1): 38-43.
 13. Priego P, Sanjuanbenito A, Martínez Molina E, Lobo E, et al. Manejo diagnóstico y terapéutico del insulinoma pancreático. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007; 99(4): 218-22.
 14. Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54(suppl 4): iv1-iv16.
 15. Larrad Jiménez A. Síndrome hipoglucémico. En: Sitges-Serra A y Sancho Insenser J (eds.): *Cirugía Endocrina. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos*. Ediciones Arán. Madrid, 1999; 25: 203-13.
 16. Hiramoto JS, Vickie A, Feldstein VA, LaBerge JM et al. Intraoperative ultrasound and preoperative localization detects all occult insulinomas. *Arch Surg* 2001; 136: 1020-6.
 17. Ravi K, Britton BJ. Surgical approach to insulinomas: are preoperative localisation tests necessary? *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89: 212-7.
 18. Menzel J, Domschke W. Intraductal ultrasonography may localize islet cell tumours negative on endoscopic ultrasound. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 109-12.
 19. Lo CY, Chan FL, Tam SC, Fan ST et al. Value of intra-arterial calcium stimulated venous sampling for regionalization of pancreatic insulinomas. *Surgery* 2000; 128: 903-9
 20. Carneiro, DM; Levi, JU; Irvin, GL., Rapid insulin assay for intraoperative confirmation of complete resection of insulinomas. *Surgery* 2002; 132: 937-42.
 21. Strong VE, Shifrin A, Inabnet WB. Rapid intraoperative insulin assay: a novel method to differentiate insulinoma from nesidioblastosis in the pediatric patient. *Ann Surg Innov Res.* 2007; 1: 6-9.
 22. O'Riordain DS, O'Brien T, Van Heerden JA, Service FJ et al. Surgical management of insulinoma associated with multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg* 1994; 18: 488-93.
 23. Liu H, Peng C, Zhang S, Wu Y et al. Strategy for the Surgical Management of Insulinomas: Analysis of 52 Cases. *Dig Surg* 2007; 24: 463-70.
 24. Fernández del Castillo C, Rattner DW, Warshaw AL. Standards for pancreatic resection in the 1990s. *Arch Surg* 1995; 130: 295-300.
 25. Lo CY, Lam KY, Kung AW, Lam KS et al. Pancreatic insulinoma: a 15-year experience. *Arch Surg* 1997; 132: 926-30
 26. Lillemoe KD, Kaushal S, Cameron JL, Taylor AS, et al. Distal pancreatectomy: indications and outcomes in 235 patients. *Ann Surg* 1999; 229: 673-700.
 27. Gagner M, Pomp A, Herrera MF. Early experience with laparoscopic resections of islet cell tumors. *Surgery* 1996; 120:1051-4.
 28. Pietrabissa A, Shimi S M, Vander Velpen G, Cuschieri A. Localization of insulinoma by laparoscopic infragastric inspection of the pancreas and contact ultrasonography. *Surg Oncol* 1993; 2: 83-86.
 29. Salky BA, Edye M. Laparoscopic pancreatectomy. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 539-45.
 30. Cuschieri A, Jakimowicz JJ, van Spreuwel J. Laparoscopic distal 70% pancreatectomy and splenectomy for chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1996; 223: 280-5.
 31. Gramática L, Herrera MF, Mercado-Luna A, Sierra M, et al. Videolaparoscopic resection of insulinoma: experience in two institutions. *World J Surg* 2000; 26: 1297-300.
 32. Berends FJ, Cuesta, Kazemier G, van Eijck C, et al. Laparoscopic detection and resection of insulinomas. *Surgery* 2000; 128: 386-91.
 33. Park AE, Heniford BT. Therapeutic laparoscopy of the pancreas. *Ann Surg* 2002; 236: 149-58.
 34. Fernández-Cruz L, Sáenz A, Astudillo E, Martínez I, et al. Outcome of laparoscopic pancreatic surgery: endocrine and nonendocrine tumors. *World J Surg* 2002; 26: 1057-65.
 35. Jaroszewski DE, Schlinkert RT, Thompson GB, Schlinkert DK. Laparoscopic localization and resection of insulinomas. *Arch Surg* 2004; 139: 270-4
 36. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic pancreatic surgery for islet tumors of the pancreas. *World J Surg* 2004; 28: 1239-47.
 37. Mabrut JY, Fernández-Cruz L, Azagra JS, Bassi C, et al. Laparoscopic pancreatic resections: result of a multicenter European study of 127 patients. *Surgery* 2005; 137: 597-605.
 38. Toniato A, Meduri F, Foletto M, Avogaro A, et al. Laparoscopic treatment of benign insulinomas localized in the body and tail of the pancreas: a single-center experience. *World J Surg* 2006; 30: 1916-9.
 39. Sa Cunha A, Beau C, Rault A, et al. Laparoscopic versus open approach for solitary insulinoma. *Surg Endosc* 2007; 21:103-8.
 40. Bassi C, Falconi M, Salvia R, Caldiron E, et al. Role of octreotide in the treatment of external pancreatic pure fistulas: a single institution prospective experience. *Langenbecks Arch. Surg.* 2000; 385: 10-13.
 41. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma: incidence, recurrence and long-term survival of patients: a 60-years study. *Mayo Clin. Proc* 1991; 66: 711-9.
 42. Simon, D, Starke A, Goretzki PE, Roehner HD. Reoperative surgery for organic hyperinsulinism: indications and operative strategy. *World J Surg* 1998; 22: 666-72.
 43. Kaczirek K, Niederle B. Nesidioblastosis: an old term and a new understanding. *World J Surg* 2004; 28: 1227-30.
 44. Nikfarjam M, Warshaw AL, Axelrod L, Deshpande V, et al. Improved contemporary surgical management of insulinomas: a 25-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Ann Surg.* 2008; 247: 165-72.
 45. Sarmiento JM, Que FG, Grant CS, Thompson GB, et al. Concurrent resections of pancreatic islet cell cancers with synchronous hepatic metastases: outcomes of an aggressive approach. *Surgery* 2002; 132: 976-82.
 46. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Saltz L et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg* 2000; 190: 432-445.
 47. Norton JA, Kivlen M, Li M, Schneider D et al. Morbidity and mortality of aggressive resection in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Arch Surg* 2003; 138(8): 859-66
 48. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: Methodology and clinical associations. *Surgery* 2000; 127: 512-9.
 49. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 29-37.
 50. Bajetta E, Ferrari L, Procopio G, Catena L, et al. Efficacy of a chemotherapy combination for the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2002; 13: 614-21.
 51. Mavligit GM, Pollock RE, Evans HL, Wallace S. Durable hepatic tumor regression after arterial chemoembolization-infusion in patients with islet cell carcinoma of the pancreas metastatic to the liver. *Cancer* 1993; 72: 375-80.