

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

Hipoglucemia en paciente adulto no diabético
Caso clínico de aprendizaje

Diana Cristina Chicaiza Quishpe

Medicina

Trabajo de titulación presentado como requisito
para la obtención del título de
Médico

Quito, 27 de noviembre de 2015

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

“Hipoglucemia en paciente adulto no diabético”

Diana Cristina Chicaiza Quishpe

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Jaime Guevara-Aguirre, Médico

Firma del profesor

Quito, 27 de noviembre de 2015

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombres y apellidos: Diana Cristina Chicaiza Quishpe

Código: 100058

Cédula de Identidad: 0503442584

Lugar y fecha: Quito, noviembre de 2015

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de un paciente masculino de 52 años de edad con antecedente de epilepsia, atendido en Emergencias del Hospital Provincial General de Latacunga por estado estuporoso posterior a síntomas neuroglucopénicos y a una crisis convulsiva de tipo tónico clónica generalizada de un minuto de duración. En emergencia se confirma hipoglucemia de 35 mg/dl. Durante el proceso diagnóstico se comprobó por tomografía computarizada dinámica con contraste del páncreas la existencia de una lesión ocupativa de bordes definidos entre el cuerpo y la cola del páncreas, de 12 x 15 mm, que se refuerza en forma heterogénea con el medio de contraste y sin dilatación de ducto pancreático. No se identificó linfadenopatía o metástasis a distancia. La confirmación clínica de la triada de Whipple más la demostración de estado de hiperinsulinemia y el hallazgo del estudio de imagen permitieron establecer el diagnóstico clínico de insulinoma, posterior a lo cual el paciente fue sometido a cirugía realizándose una pancreatectomía distal. Los exámenes histopatológicos e inmunohistoquímicos del tumor resecado confirmaron el diagnóstico clínico. Presentó complicaciones como pancreatitis aguda que remitió con tratamiento médico, posterior a lo cual el paciente se recuperó progresivamente sin inconvenientes. Un seguimiento del paciente a los 2 años postquirúrgicos demostró ausencia de síntomas hipoglucémicos, niveles plasmáticos normales de glucosa, insulina, péptido C y no evidencia de recurrencia.

Palabras clave: Hipoglucemia, insulinoma, pancreatectomía distal

ABSTRACT

A 52-year-old man who had been diagnosed with epilepsy five years ago arrives to the emergency department of Hospital Provincial General Latacunga in a stuporous state. He had a capillary glycemia of 35 mg/dl. Previous to this episode, he had a history of neuroglycopenic symptoms and generalized tonic clonic seizure. A computed tomography scanning showed a contrast-enhancing lesion in junction of body and tail of pancreas measuring 12 x 15 mm with defined borders. There was neither evidence of peripancreatic lymphadenopathy nor metastatic lesions. The clinical diagnosis of Insulinoma was made by the clinic confirmation of Whipple's Triad, laboratory results such as the hyperinsulinim state, and the image study result. Patient underwent a distal pancreatectomy surgery. Histopathological and immunohistochemical examination of the resected tumor confirmed the clinical diagnosis. He presented acute pancreatitis as a complication that referred to medical treatment after which the patient gradually recovered. Evaluation of the patient two years after surgery showed no hypoglycemic symptoms, normal plasma levels of glucose, insulin, C-peptide and no evidence of recurrence.

Keywords: Hypoglycemia, insulinoma, distal pancreatectomy

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	10
OBJETIVOS DE APRENDIZAJE.....	11
PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO	12
PREGUNTAS CLÍNICAS	14
RESPUESTAS Y DISCUSIÓN DE LAS PREGUNTAS	17
Pregunta 1.....	17
Pregunta 2.....	25
Pregunta 3.....	28
Pregunta 4.....	33
Pregunta 5.....	41
Pregunta 6.....	49
Pregunta 7.....	58
Pregunta 8.....	64
Pregunta 9.....	67
Pregunta 10.....	72
Pregunta 11.....	76
CONCLUSIONES.....	77
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	78

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Frecuencia de presentación de signos y síntomas de hipoglucemia clasificados según origen neuroglucopénicos o adrenérgicos.....	26
Tabla 2.	Principales etiologías de hipoglucemia de acuerdo a una clasificación inicial del paciente adulto enfermo o aparentemente sano.....	30
Tabla 3.	Criterios diagnósticos de Insulinoma.....	43
Tabla 4.	Tumores Neuroendocrinos (TNE) que indican la hormona secretada, el síndrome que produce, la localización del tumor y el porcentaje de malignidad	46
Tabla 5.	Interpretación diagnóstica de la prueba del ayuno de 72 horas.....	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Ilustración 1. Relación entre la glucosa plasmática y la concentración de insulina en adultos normales y en un paciente con insulinoma después de un ayuno prolongado.....	34
Ilustración 2. Gráfica que ilustra la medición de los niveles de glucosa plasmática e insulina plasmática durante una prueba de ayuno de 48 horas.....	35
Ilustración 3. Relación entre la glucemia y las concentraciones de péptido C en sujetos normales y pacientes con insulinoma después de un ayuno prolongado.....	36
Ilustración 4. Relación entre glucosa plasmática y la concentración de proinsulina plasmática en sujetos normales y en paciente con insulinoma después de un ayuno prolongado.....	37
Ilustración 5. Relación entre glucemia y niveles de B-hidroxibutirato.....	38
Ilustración 6. Respuesta de glucosa plasmática al glucagón al final de una prueba de ayuno.....	39
Ilustración 7. Algoritmo diagnóstico de un episodio de hipoglucemia en un paciente adulto no diabético.....	44
Ilustración 8. Tumores neuroendocrinos bien diferenciados de órganos digestivos	47
Ilustración 9. Tomografía computarizada con contraste de un insulinoma.....	53
Ilustración 10. Tomografía computarizada de un Insulinoma.....	53
Ilustración 11. Tomografía computarizada de un Insulinoma pancreático.....	54
Ilustración 12. Tomografía axial computarizada de un Insulinoma.....	54
Ilustración 13. Resonancia magnética de un Insulinoma pancreático.....	55

Ilustración 14. Resonancia magnética abdominal.....	55
Ilustración 15. Angiografía y muestreo venoso por estimulación arterial de calcio de un isulinoma.....	57
Ilustración 16. Ultrasonografía endoscópica de un insulinooma pancreático.....	59
Ilustración 17. Ultrasonografía endoscópica de un Insulinooma (i) detectado en una mujer con episodios recurrentes de hipoglucemia.....	60
Ilustración 18. Concentración de insulina en vena hepática izquierda después de una inyección de calcio intra-arterial.....	62
Ilustración 19. Imagen intraoperatoria de un insulinooma pancreático.....	67
Ilustración 20. Imagen intraoperatoria de un insulinooma.....	67
Ilustración 21. Insulinooma enucleado de la cola del páncreas.....	69
Ilustración 22. Inmunohistoquímica: tejido pancreático normal e insulinooma.....	73
Ilustración 23. Tinción inmunohistoquímica de insulina en un Insulinooma.....	74

INTRODUCCIÓN

El nuevo paradigma en la formación de profesionales médicos se enfoca en el Aprendizaje Basado en Problemas (ABP). Este método inicia con el planteamiento de un problema real (caso clínico) o ficticio (simulación) del cual se elaboran preguntas guías, subsecuentemente el estudiante de medicina es responsable de responder las preguntas mediante la búsqueda de la mejor evidencia médica disponible y desarrolla así un aprendizaje sólido.

En el presente trabajo tomamos un problema real (caso clínico) y diseñamos una ruta de aprendizaje que guíe a los estudiantes a adquirir conocimientos, habilidades y actitudes enfocados a la resolución del problema.

El problema que abordaremos es el estudio de la hipoglucemia en un paciente adulto no diabético. A través de la resolución de preguntas el estudiante concluirá el diagnóstico de insulinoma y conocerá las opciones terapéuticas del mismo. La importancia del estudio de esta entidad radica en la infrecuencia de casos y en la presentación clínica inespecífica. El cuadro clínico puede debutar con alteración de la conciencia sin antecedentes de patología neurológica y otros síntomas neuropsiquiátricos que conducen con frecuencia a diagnósticos errados de enfermedades psiquiátricas o desórdenes convulsivos antes de establecer el diagnóstico de insulinoma. El diagnóstico clínico de esta patología puede conllevar a la curación, por tal motivo, es imprescindible un adecuado índice de sospecha clínica para encaminar los estudios diagnósticos confirmatorios y proceder al tratamiento adecuado, lo cual tiene implicaciones pronósticas.

OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

Cognitivos

- Reconocer las características de la hipoglucemia en pacientes adultos no diabéticos y aplicar el método diagnóstico-terapéutico adecuado para un paciente con esta condición.
- Distinguir las posibilidades de tratamiento quirúrgico en un paciente con insulinoma pancreático.

Procedimentales

- Ejecutar el pensamiento crítico aplicado a la investigación clínica en pacientes adultos con hipoglucemia sin diabetes mellitus que debutan con síntomas neurológicos inespecíficos para dilucidar las posibles etiologías que conduzcan a un diagnóstico nosológico para el tratamiento clínico y quirúrgico que conlleve a la resolución del problema de salud del paciente.

Actitudinales

- Se interesa por ampliar el espectro de entidades patológicas que desarrollen estados de inconciencia sin limitarse solamente al ámbito de la neurología o la psiquiatría.
- Toma conciencia de la importancia del método clínico para el diagnóstico de esta patología.
- Respetar los principios de la ética y la deontología médica.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente masculino D.C.M.V. de 52 años de edad se presenta en la sala de Emergencias del Hospital Provincial General de Latacunga con alteración del estado de conciencia caracterizado por estado estuporoso. Se pudo constatar en el interrogatorio realizado a familiares que minutos antes de presentarse la alteración del estado de conciencia el paciente se mostró diaforético, ansioso y refirió debilidad extrema que siguió a una convulsión tónico clónica generalizada de 1 minuto de duración aproximadamente.

Datos de filiación: Paciente masculino de 52 años de edad, estado civil casado, padre de un hijo, residente en la Parroquia Once de noviembre del cantón Latacunga, provincia de Cotopaxi, ocupación: agricultor

Antecedentes patológicos familiares: negativos

Antecedentes patológicos personales: Epilepsia diagnosticada hace 5 años con crisis generalizadas convulsivas tónico clónicas de frecuencia trimestral que no se han modificado a pesar de tratamiento anticonvulsivante con carbamazepina 200 mg cada 8 horas vía oral.

Hábitos Tóxicos:

- Tabaquismo: negativo
- Alcoholismo: negativo

Examen físico:

- Facies pálida, mucosas húmedas y normocoloreadas. IMC: 24.8 kg/m².

- **Aparato respiratorio:** murmullo vesicular audible, no estertores, FR 25 x' con periodos de apnea. Patrón de respiración: Cheyne-Stokes.
- **Aparato cardiovascular:** tonos rítmicos, no soplos, FC 80 x', PA 120/80 mmHg.
- **Aparato digestivo:** Abdomen blando, suave y depresible, no doloroso a la palpación superficial ni profunda, no visceromegalias, ruidos hidroaéreos presentes y normales.
- **Sistema genitourinario y sistema hemolinfopoyético:** sin alteraciones.
- **Sistema nervioso:**
- Paciente estuporoso.
- Escala de coma de Glasgow Ocular: 3, Verbal: 2, Motora: 5. Total: 10/15
- Reflejo corneal conservado.
- Pupilas isocóricas mióticas (aprox. 2mm) y reflejo luminoso conservado.
- Reflejos oculocefálicos conjugados en todas las direcciones.
- Respuestas motoras esqueléticas: no déficit neurológico focal.
- Reflectividad normal.
- Signos meníngeos: ninguno
- Sensibilidad no explorada

PREGUNTAS CLÍNICAS

1. **El estado estuporoso en este enfermo guarda relación etiológica con:**
 - A. Crisis convulsivas epilépticas.
 - B. Enfermedad cerebrovascular aguda.
 - C. Hipoglucemia.
 - D. Crisis de conversión.

2. **Si se detectó una glucemia capilar de 35 mg/dl, seleccione los datos adicionales que permitan reconocer un trastorno hipoglucémico verdadero en este enfermo.**
 - A. Ninguno, es suficiente un valor de glucemia <70 mg/dl.
 - B. Resolución de los síntomas con la administración de glucosa.
 - C. Síntomas adrenérgicos.
 - D. Síntomas neuroglucopénicos.

3. **Seleccione la etiología más probable de la hipoglucemia de acuerdo al cuadro clínico de este enfermo.**
 - A. Medicamentos: carbamazepina.
 - B. Estado de inanición.
 - C. Hiperinsulinismo.
 - D. Alcohol.

4. **Seleccione los exámenes de laboratorio que considera imprescindibles realizar a este enfermo durante su episodio de hipoglucemia espontánea para diagnóstico etiológico.**
 - A. Dosificación de glucemia, insulina y péptido C.
 - B. Dosificación de Proinsulina y B-hidroxibutirato (BHOB).

- C. Determinación de anticuerpos anti-insulina.
 - D. Prueba con 1 mg de glucagón intravenoso.
- 5. Seleccione los diagnósticos más probables según la clínica y los resultados de laboratorio (insulina plasmática 33.5 mIU/ml) obtenidos de este enfermo.**
- A. Nesidioblastosis.
 - B. Hipoglucemia insulínica autoinmune.
 - C. Insulinoma.
 - D. Hipoglucemia postprandial reactiva (HPR).
- 6. Seleccione los estudios diagnósticos imprescindibles para confirmar la hipótesis diagnóstica en este enfermo.**
- A. Tomografía computarizada con contraste (enfoque pancreático).
 - B. Ultrasonografía abdominal (ver páncreas).
 - C. Angiografía pancreática.
 - D. Prueba de ayuno de 48 o 72 horas con dosificación de glucosa, insulina, péptido C, cetonas, hipoglucemiantes orales.
- 7. Seleccione otro estudio de imagen adicional que pudiera ser útil para el diagnóstico en este enfermo.**
- A. Ultrasonografía endoscópica pancreática.
 - B. Prueba de estimulación intraarterial de calcio.
 - C. Cintigrafía de receptores de somatostatina.
 - D. Cintigrafía de receptores de GLP-1.
- 8. Seleccione la opción terapéutica de elección para corregir la hipoglucemia en este enfermo.**
- A. Dextrosa intravenosa.

B. Glucagón subcutáneo.

C. Diazoxide.

D. Octeotride.

9. Seleccione otro procedimiento terapéutico recomendado en este enfermo.

A. Everolimus.

B. Pancreatectomía distal laparoscópica.

C. Enucleación por abordaje abierto o laparoscópico.

D. Pancreaticoduodenectomía.

10. Identifique los predictores de malignidad en este enfermo.

A. Histopatología que demuestre neodiferenciación en células del islote pancreático a partir del epitelio de ductos pancreáticos.

B. Resonancia magnética nuclear que evidencie presencia de metástasis en hígado.

C. Dosificación elevada de calcio que sugiera síndrome MEN-1.

D. Inmunohistoquímica del tumor positiva para sinaptofisina.

11. Pronostique el porcentaje de supervivencia a los dos años para éste enfermo después de realizarse la resección quirúrgica completa del tumor pancreático si la histología mostró un insulinoma.

A. 50%

B. 90%

C. 30%

D. 5%

RESPUESTAS Y DISCUSIÓN DE LAS PREGUNTAS

Pregunta 1

1. **El estado estuporoso en este enfermo guarda relación etiológica con:**
 - A. Crisis convulsivas epilépticas
 - B. Enfermedad cerebrovascular aguda
 - C. Hipoglucemia
 - D. Crisis de conversión

Respuesta C.

C. Hipoglucemia.

La causa subyacente de la alteración del estado de conciencia puede ser de tipo estructural o metabólica. El propósito de examinar a un paciente con disminución del estado de conciencia, como el enfermo de este caso clínico, es poder clasificarlo en paciente con lesión estructural del sistema nervioso lo cual conduce a realizar inmediatamente estudios de imagen o en paciente con lesión metabólica que requiere una evaluación de laboratorio extensa para identificar la causa (Plum, Posner, Sapper & Schiff, 2007).

La correcta aplicación del método clínico (anamnesis y examen físico) es orientador para el diagnóstico etiológico pero requiere confirmación con procedimientos diagnósticos. A continuación se describe hallazgos clínicos que encaminan la sospecha de una causa metabólica como responsable del estado estuporoso del paciente.

El enfermo de este caso clínico presenta un patrón de respiración de Cheyne-Stokes lo cual es un hallazgo sugestivo de encefalopatía metabólica o de lesiones en el telencéfalo y diencefalo. Este patrón consiste en la alternancia de fases de hiperpnea caracterizada por un aumento de la cantidad de aire ventilado por minuto y fases de apneas que duran entre 10-20 segundos (Plum, et al., 2007).

La evaluación del tamaño y reflejo luminoso pupilar en este paciente se corresponde con un coma metabólico ya que las pupilas se muestran pequeñas, pero no puntiformes y el reflejo luminoso pupilar se mantiene conservado y resistente a cambios (Plum, et al., 2007).

Este enfermo no presentaba una función oculomotora asimétrica que orientara hacia un estado estuporoso de causa estructural sino más bien los reflejos oculocefálicos son conjugados que es característico de un coma metabólico. También se puede acompañar de desviaciones aleatorias y lentas de la posición de los ojos. Por el contrario, un paciente despierto que solo simula un estado de inconsciencia no puede conjugar los reflejos oculocefálicos voluntariamente (Plum, et al., 2007).

No se encontró déficit motor focal que conduciría a pensar en una lesión cerebral estructural de tipo compresiva o destructiva. Sin embargo, hay que recordar que lesiones cerebrales metabólicas como la hipoglucemia también se pueden presentar con déficit neurológico focal tal como respuesta motora asimétrica o hemiplejía, pero que se diferencian porque la alteración puede cambiar su localización según progrese el trastorno metabólico (Plum, et al., 2007).

Posterior a la anamnesis y examen físico con enfoque neurológico, es imprescindible que a todo paciente con una alteración aguda del estado de conciencia se le realice una glucemia de manera inmediata (Service, 2015b).

Al enfermo de este caso clínico se le realizó una glucemia capilar en Emergencia encontrándose un valor de 35 mg/dl, lo cual favorece la sospecha de lesión metabólica como causa del estado estuporoso del paciente. Además, su sintomatología neurológica revirtió ante la administración de glucosa.

La confusión, estupor o coma causado por la hipoglucemia se debe en parte a que la glucosa es el principal sustrato que aporta energía para el correcto metabolismo del cerebro. Sin embargo, se debe considerar otros mecanismos fisiopatológicos tales como la disminución en el metabolismo de la acetilcolina, la elevación del aspartato que provoca una excitación neuronal excesiva causando influxo de calcio a las neuronas lo cual termina en necrosis y la liberación de citocromo C que incrementa la actividad de las caspasas y produce apoptosis neuronal. Otro mecanismo es la activación masiva del sistema nervioso simpático que provoca edema pulmonar neurogénico y añade hipoxia a la hipoglucemia (Plum, et al., 2007).

A diferencia del coma por hipoxia que deja secuelas neurológicas, el coma por hipoglucemia en casos leves o transitorios permite la recuperación completa de la integridad neurológica del paciente debido a que el cerebro puede utilizar sustratos como el glucógeno endógeno y el lactato para su metabolismo oxidativo (Young, 2015). Sin embargo, durante la hipoglucemia se afecta el flujo sanguíneo cerebral (FSC), el consumo de oxígeno y el consumo de glucosa. El FSC, por ejemplo, se incrementa en la corteza prefrontal medial y disminuye en el hipocampo. Cuando la

glucemia se encuentra entre 31-46 mg/dl, el consumo de glucosa cerebral disminuye moderadamente pero la conciencia puede preservarse debido a que el consumo cerebral de oxígeno permanece normal (Plum, et al., 2007).

La hipoglucemia causa una encefalopatía metabólica aguda que clínicamente se puede presentar de cuatro maneras. La primera como un cuadro de delirium con estado de confusión acompañado de somnolencia, o por el contrario un estado de agitación psicomotriz incontrolable. La segunda como un estado de coma con hiperventilación neurogénica y espasmos de postura de descerebración. Se conservan las respuestas oculocefálicas y oculovestibulares, lo cual sugiere un trastorno metabólico y además existir actividad muscular difusa tipo temblor e hipotermia. La tercera manera de presentación simula una enfermedad cerebrovascular con signos neurológicos focales de predominio motor. Sin embargo, a diferencia del déficit motor causado por enfermedad cerebral vascular, el causado por trastorno metabólico se caracteriza por una parálisis transitoria o debilidad que cambia de localización conforme progresa el cuadro. A menudo los pacientes con hipoglucemia muestran cambios en la resonancia magnética nuclear sugestivos de infartos cerebrales, que afortunadamente, revierten sin dejar daño permanente cuando se supera la lesión metabólica. Y la última forma de presentación es como un ataque epiléptico con convulsiones generalizadas y coma postictal. Muchos pacientes hipoglucémicos presentan convulsiones como su única manifestación de hipoglucemia con lo cual se establecen errores diagnósticos con epilepsia (Plum, et al., 2007). Esta última forma de presentación está representada por el enfermo de este caso clínico.

A. Crisis convulsivas epilépticas.

Considerando el antecedente patológico de epilepsia en este enfermo, el estado estuporoso agudo podría ser parte de una crisis epiléptica parcial secundariamente generalizada, generalizada o de un periodo postictal.

Las convulsiones provocan un incremento en la demanda metabólica cerebral, el flujo sanguíneo cerebral (FSC) e hipertensión sistémica. Si las convulsiones persisten se incrementa la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE). Este cambio ocasiona una depleción rápida de los sustratos que llegan a las neuronas y disminuye el flujo sanguíneo cerebral provocando un daño hipóxico-isquémico con serio daño cerebral (Plum, et al., 2007).

El coma postictal tiene una intensidad variable que va desde un estado estuporoso hasta la ausencia completa de las funciones neurológicas. Este periodo de alteración de la conciencia normalmente dura 15 a 30 minutos, sin embargo, puede prolongarse en ciertas condiciones mencionadas a continuación (Plum, et al., 2007).

Una de las condiciones anteriores es el status epilepticus, donde las convulsiones generalizadas ocurren tan seguidas unas de otras que el paciente no recupera la conciencia entre cada crisis produciéndose anoxia sistémica y cerebral que provoca daño cerebral irreversible o muerte. Este cuadro clínico se desencadena principalmente por epilepsia tratada inadecuadamente o no tratada o por la suspensión brusca del tratamiento anticonvulsivante (Plum, et al., 2007).

Esta podría ser la causa en el enfermo de este caso clínico, ya que el tratamiento con carbamazepina no ha controlado la enfermedad apropiadamente. Sin

embargo, según la anamnesis el paciente solo presentó una convulsión tónico clónica de un minuto de duración aproximadamente sin persistencia de convulsiones, lo cual no se corresponde con un status epilepticus.

Un segundo caso ocurre en la población adulta mayor que presenta una lesión epileptogénica tal como un infarto cerebral anterior sumado a una insuficiencia vascular cerebral. La alta demanda metabólica cerebral por los ataques epilépticos más la hipoxemia sistémica durante el ataque resultan en un coma postictal que puede durar varias horas o días (Plum, et al., 2007).

Un último ejemplo es cuando la pérdida de conciencia prolongada no es simplemente parte del coma postictal sino que adicionalmente hay un trastorno metabólico cerebral que debe dilucidarse por la presencia de otros signos, síntomas y hallazgos de laboratorio (Plum, et al., 2007).

Esta podría ser una explicación del estado estuporoso sostenido en este paciente posterior a su crisis convulsiva. Sin embargo, es necesario realizar una investigación más exhaustiva para determinar la presencia o ausencia de un trastorno metabólico cerebral que desencadene las crisis convulsivas.

El enfermo de este caso clínico fue tratado en emergencia con la administración intravenosa de dextrosa al 10% con lo que se revirtieron los síntomas neurológicos. Este hecho corrobora la causa metabólica como responsable de la alteración del estado de conciencia de este enfermo.

B. Enfermedad cerebrovascular aguda

La enfermedad cerebrovascular (ECV) se caracteriza por un cuadro brusco de alteración neurológica focal, por lo tanto es poco probable que sea la causa del estado estuporoso sin déficit neurológico focal del enfermo de este caso. En el género masculino la incidencia es más alta durante la juventud o adultez pero se revierte al género femenino en la población adulta mayor. La ECV puede ser isquémica o hemorrágica (Caplan, 2014). En el primer caso, se puede encontrar cuatro tipos de ECV. ECV aterosclerótico de gran vaso, cardioembólico, aterosclerótico de pequeño vaso, y secundario a otras causas (Rozman, 2014).

La ECV aterosclerótica de gran vaso se debe principalmente a una estenosis arterial de más del 50% predominantemente localizada en la ramificación de la carótida primitiva con la carótida interna (Rozman, 2014). El paciente de este caso clínico no presenta aparentemente alteración a la exploración cardiovascular.

En caso de ECV cardioembólico, este paciente no es vulnerable a presentarlo porque no hay factores de riesgo identificados como estenosis mitral, fibrilación auricular, infarto de miocardio o endocarditis infecciosa (Rozman, 2014).

Por su parte, un infarto lacunar se presenta principalmente como hemiplejía o hemiparesia braquicrural y disartria, que no es la forma de presentación del enfermo de este caso. Tampoco hay antecedentes de enfermedades arteriales inflamatorias como arteritis de Takayasu o no inflamatorias como Síndrome de Marfan, trombofilia, trombosis venosa, embolias grasa o tumoral que pudieran dar lugar al infarto lacunar (Rozman, 2014).

La probabilidad de ECV hemorrágico disminuye al considerar que no predominaron síntomas como náusea, vómito, cefalea desde el inicio del cuadro clínico (Caplan, 2014) y además la presión arterial del enfermo es normal, lo cual disminuye la posibilidad de ECV hemorrágico secundario a hipertensión.

C. Crisis de conversión

El trastorno de conversión es un tipo de trastorno somatomorfo caracterizado por uno o más síntomas neurológicos que no pueden ser explicados por ninguna condición médica o neurológica. Es más común en mujeres jóvenes, con bajo ingreso económico, asociado a trastornos de la personalidad de tipo pasivo-agresivo, dependiente, antisocial e histriónico. Los síntomas son de tipo neurológico. El mutismo, la ceguera y la parálisis son las manifestaciones más comunes (Kaplan, 2013). En este caso sería necesario excluir las anteriores posibilidades etiológicas antes de establecer un diagnóstico psiquiátrico.

Pregunta 2

2. Si se detectó una glucemia capilar de 35 mg/dl, seleccione los datos adicionales que permitan reconocer un trastorno hipoglucémico verdadero en este enfermo.

- A. Ninguno, es suficiente un valor de glucemia <70 mg/dl
- B. Resolución de los síntomas con la administración de glucosa
- C. Síntomas adrenérgicos
- D. Síntomas neuroglucopénicos

Respuesta B, C y D

B. Resolución de los síntomas con la administración de glucosa

La definición de un trastorno hipoglucémico verdadero varía en dependencia del contexto del paciente en cuanto a si padece y recibe tratamiento para diabetes mellitus o no. Esta distinción es importante porque la hipoglucemia es un trastorno de presentación infrecuente, excepto en los casos de pacientes con trastornos metabólicos como diabetes mellitus, que ha causa del tratamiento con insulina o sulfonilureas, son propensos a presentar cuadros de hipoglucemia (Service, 2015a). Por lo tanto, es útil diferenciar el contexto en el cual se presenta la hipoglucemia.

El enfermo de este caso clínico no tiene antecedente patológico de diabetes mellitus, por lo tanto, la sola disminución de los niveles de glucemia no es suficiente para identificar la hipoglucemia sino que es necesario el cumplimiento de la triada de Whipple (Pourmotabbed & Kitabchi, 2001), la cual consiste en la combinación de 1) síntomas que podrían ser causados por la hipoglucemia; 2) un nivel de glucosa menor

o igual a 55 mg/dl (Vázquez, 2004) durante el episodio espontáneo de hipoglucemia y 3) resolución o disminución de los síntomas con la administración de glucosa (Vaidya, Kaiser, Levy & Loscalzo, 2011).

C. Síntomas adrenérgicos y

D. Síntomas neuroglucopénicos

Los síntomas de la hipoglucemia se clasifican en dos grupos principales: síntomas adrenérgicos y síntomas neuroglucopénicos, éstos últimos son los que ponen en peligro la vida del paciente (Kinova, 2015). La respuesta adrenérgica simpática a la hipoglucemia aparece generalmente cuando la glucemia es <65 mg/dl (Service, 2014a) y los síntomas incluyen sudoración, ansiedad, temblor (Cryer, 1999), palpitaciones (Mathur, Gorden & Libutti, 2009), hambre y parestesias (Shin, Gorden & Libutti, 2010). Mientras que los síntomas neuroglucopénicos incluyen cambios comportamentales, confusión, amnesia, debilidad, fatiga, convulsiones, disartria, pérdida de la conciencia, visión borrosa y diplopía (Shin, et al., 2010).

Tabla 1. Frecuencia de presentación de signos y síntomas de hipoglucemia clasificados según origen neuroglucopénicos o adrenérgicos.

Síntomas neuroglucopénicos	Frecuencia
Alteración del estado mental/ confusión	80%
Trastornos visuales	59%
Comportamiento anormal	47%
Coma o amnesia	36%
Debilidad	32%
Convulsiones	23%

Síntomas adrenérgicos	Frecuencia
Sudoración	12-69%
Hiperfagia/obesidad	14-50%
Temblores	17-24%
Palpitaciones	12%

Fuente:

- Mathur, A., Gorden, P. & Libutti, S. (October, 2009). Insulinoma. *Surg Clin North Am*, 89(5); 1105–1121. doi:10.1016/j.suc.2009.06.009.
- Shin, J., Gorden, P. & Libutti, S. (February, 2010). Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol*, 6(2); 229–237. doi:10.2217/fon.09.165

A. Ninguno, es suficiente un valor de glucemia <70 mg/dl

Un valor de <70 mg/dl es suficiente para hablar de hipoglucemia únicamente cuando el paciente padece y está siendo tratado de diabetes mellitus. En estos casos, la hipoglucemia se define como todo episodio en el cual la disminución de la concentración plasmática de glucosa pone en peligro la vida (Service, 2015a).

Pregunta 3

3. Seleccione la etiología más probable de la hipoglucemia de acuerdo al cuadro clínico de este enfermo.

- A. Medicamentos: carbamazepina
- B. Estado de inanición
- C. Hiperinsulinismo
- D. Alcohol

Respuesta C.

C. Hiperinsulinismo

Una vez documentada la triada de Whipple, el paciente sin diabetes mellitus con un episodio de hipoglucemia es candidato de una evaluación exhaustiva para determinar la etiología y proveer la terapéutica apropiada (Martens & Tits, 2014).

El siguiente paso dentro de la evaluación clínica de la hipoglucemia es identificar la relación entre las comidas y el tiempo de aparición de los síntomas, sea ésta de ayuno (por lo general ocurre 4 horas después de la última comida) o postprandial (dentro de las 4 horas desde la última comida) (Cazabat & Chanson, 2009). La hipoglucemia de ayuno está casi invariablemente asociada con una patología significativa, mientras que la hipoglucemia posprandial, no, considerando excepciones (Felicetta, 1990).

El hiperinsulinismo es la única de las opciones presentadas que se caracteriza, principalmente, por episodios de hipoglucemia de ayuno.

Otro aspecto importante dentro de evaluación clínica es clasificar al paciente de acuerdo a su estado clínico y diferenciarlo entre: paciente aparentemente sano o

paciente enfermo. Para los pacientes aparentemente sanos, se requiere una evaluación más detallada, mientras que en los pacientes enfermos, la hipoglucemia se puede considerar como parte de la enfermedad subyacente o parte de su tratamiento (Service, 2015a).

Por un lado, dentro del grupo de pacientes enfermos, existen cinco grupos etiológicos de hipoglucemia: 1) causada por medicamentos, 2) causada por enfermedades críticas, 3) causada por la hospitalización del paciente, 4) causada por tumores celulares no del islote pancreático y 5) causada por deficiencias hormonales. Por otro lado, dentro del grupo de pacientes aparentemente sanos, se encuentran las siguientes probabilidades etiológicas de hipoglucemia: hiperinsulinismo endógeno y la hipoglucemia maliciosa, accidental o facticia.

A continuación se presenta una tabla que detalla las categorías mencionadas anteriormente:

Tabla 2. Principales etiologías de hipoglucemia de acuerdo a una clasificación inicial del paciente adulto en enfermo o en aparentemente sano.

Causas de hipoglucemia en el adulto	
<i>Paciente enfermo o medicado</i>	
Medicamentos	Insulina o secretagogos de insulina Alcohol Otros: cibenzoline, gatifloxacina, pentamidine (en casos de neumonía por Pneumocystis), quinina (en casos de malaria), indometacina, glucagón (durante la endoscopia), Trimetoprim-sulfametoxazol y salicilatos tópicos en falla renal.
Enfermedades críticas en adultos	Falla cardiaca, renal, hepática Sepsis (incluyendo malaria) Inanición Acidosis láctica Anorexia nervosa Resección quirúrgica de feocromocitoma Enfermedad de Addison
Pacientes hospitalizados	Hospitalizado por una enfermedad predisponente Nutrición parenteral total o terapia de insulina Interferencia de la colestiramina con la absorción de glucocorticoides Choque
Deficiencia hormonal	Cortisol Glucagón y epinefrina (en diabetes mellitus deficientes de insulina)
Tumores de células diferentes del islote pancreático	

Paciente aparentemente sano	
Hiperinsulinismo endógeno	Insulinoma Trastornos funcionales de las células beta (nesidioblastosis) Hipoglucemia insulínica autoinmune (anticuerpos contra la insulina o contra el receptor) Secretagogos de la insulina Otros
Hipoglucemia maligna, accidental, facticia	
Otros	Hipoglucemia cetótica Alcohol Ejercicio prolongado Enfermedad de almacenamiento de glicógeno en adultos

Fuente:

- Service, J. (April, 1991). Hypoglycemias. *West J Med*, 154; 442-454.
Recuperado desde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1002792/>
- Service, J. (April, 1995). Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med*, 332(17); 1144-1152.
Recuperado desde <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199504273321707>
- Service, John. (August, 2015b). Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: Diagnostic approach. *UpToDate*. Recuperado desde http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/hypoglycemia-in-adults-without-diabetes-mellitus-diagnostic-approach?source=search_result&search=hypoglycemia&selectedTitle=1~150

A. Carbamazepina

La carbamazepina está dentro de los medicamentos administrados en el enfermo de este caso clínico, sin embargo, no es parte de los fármacos que provocan hipoglucemia. Los medicamentos asociados a hipoglucemia se enlistan en la tabla 1. La carbamazepina produce como efectos adversos: mareo, somnolencia, cefalea, ataxia, prurito, náusea, vómito, constipación y en lo referente al sistema endocrino y metabólico, puede causar anormalidad tiroidea, albuminuria, glucosuria, hipocalcemia, hiponatremia, porfiria y SIADH (Lexicomp).

B. Estado de inanición.

No hay evidencia de estado de desnutrición del enfermo. La inanición es causa de hipoglucemia en pacientes enfermos que se presentan en la emergencia, pero en este caso el enfermo tiene un IMC adecuado y no presenta enfermedades crónicas críticas como falla cardíaca, renal o hepática que lo predispongan a la hipoglucemia.

D. Alcohol

La intoxicación por alcohol es la segunda causa de hipoglucemia en pacientes por lo demás sanos, después de la causada por insulina o sulfonilureas en los pacientes tratados para diabetes mellitus (Virally & Guillausseau, 1999). Sin embargo, el enfermo de este caso clínico no tiene aliento sugestivo a alcohol al momento de su llegada a emergencia y su hábito tóxico para alcoholismo es negativo.

Pregunta 4

4. **Seleccione los exámenes de laboratorio que considera imprescindibles realizar a este enfermo durante su episodio de hipoglucemia espontánea para diagnóstico etiológico.**

- A. Dosificación de glucemia, insulina y péptido C.
- B. Dosificación de Proinsulina y B-hidroxibutirato (BHOB).
- C. Determinación de anticuerpos anti-insulina.
- D. Prueba con 1 mg de glucagón intravenoso.

Respuesta A y B.

A. Dosificación de glucemia, insulina y péptido C

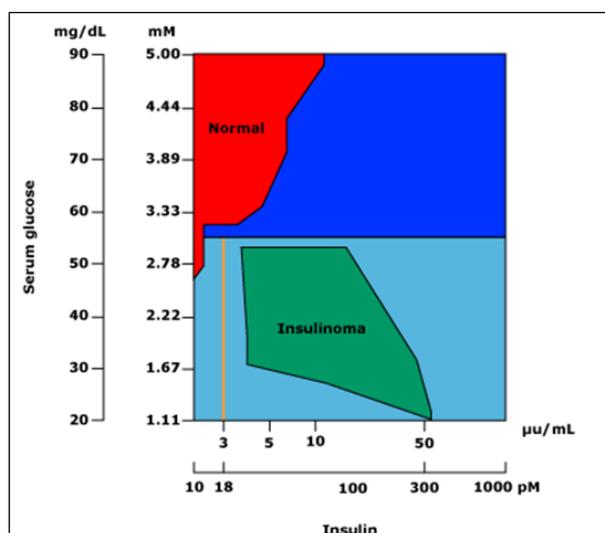
En el enfermo de este caso se plantea la sospecha clínica de hipoglucemia por hiperinsulinismo. Para confirmar o descartar que la hipoglucemia este mediada por insulina se debe realizar pruebas bioquímicas que documenten el hiperinsulinismo y permitan distinguir si es de tipo endógeno (ej. insulinoma) o exógeno (ej. hipoglucemia insulínica facticia) (Service, 2015b).

En el enfermo de este caso clínico, durante su estado de hipoglucemia, se realizó únicamente una dosificación de insulina plasmática, obteniéndose un valor de 33.5 mIU/ml (valor normal: 2,6-24,9 mUI/ml). Sin embargo, los exámenes de laboratorio que deben realizarse en un paciente examinado durante un episodio espontáneo de hipoglucemia son: glucosa, insulina, péptido C, B-hidroxibutirato (BHOB), proinsulina, tamizaje de sulfonilureas en plasma u orina (Martens & Tits, 2014).

Insulina plasmática.

Una concentración plasmática de insulina $>3 \mu\text{U/ml}$ medida por ensayo inmunoquimioiluminométrico (ICMA) cuando la glucemia es $< 55 \text{ mg/dl}$ es consistente con hiperinsulinemia, como por ejemplo en el caso de un insulinoma (Service, 2015b).

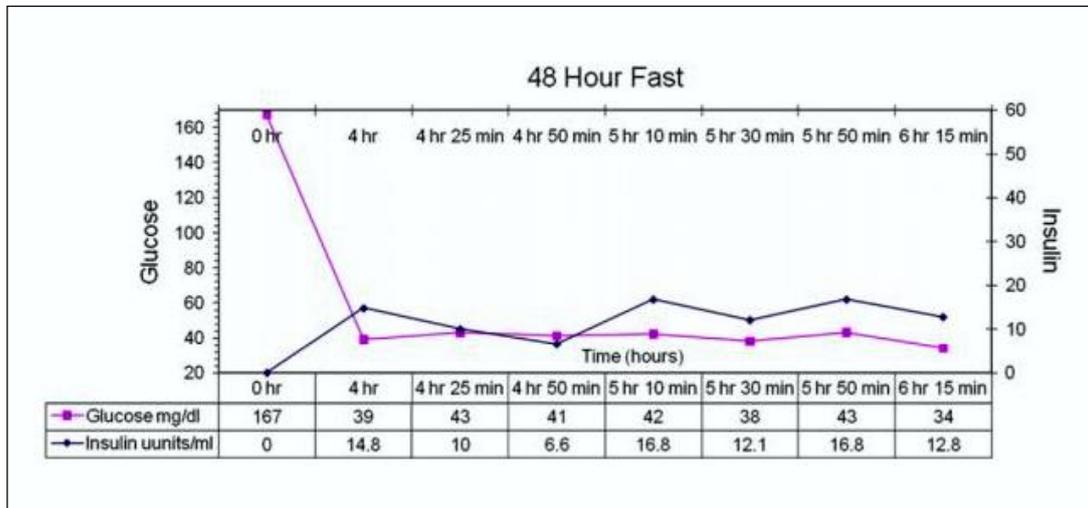
Ilustración 1. Relación entre la glucosa plasmática y la concentración de insulina en adultos normales y en un paciente con insulinoma después de un ayuno prolongado. En un sujeto normal, una concentración de glucosa en plasma $< 50 \text{ mg/dl}$ se compensa con un nivel de insulina plasmática $< 3 \mu\text{U/ml}$, sin embargo, en el paciente con Insulinoma, la concentración de insulina es más alta a pesar de niveles inferiores de glucosa plasmática.



Fuente:

- Service, John. (August, 2015b). Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: Diagnostic approach. *UpToDate*. Recuperado desde http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/hypoglycemia-in-adults-without-diabetes-mellitus-diagnostic-approach?source=search_result&search=hypoglycemia&selectedTitle=1~150

Ilustración 2. Gráfica que ilustra la medición de los niveles de glucosa plasmática e insulina plasmática durante una prueba de ayuno de 48 horas. Se evidencia que el paciente presenta consistentemente niveles elevados de insulina a pesar de estar con glicemias <50 mg/dl, siendo ésto sugestivo de insulinoma.



Fuente:

– Mathur, A., Gorden, P. & Libutti, S. (October, 2009). Insulinoma. *Surg Clin North Am*, 89(5); 1105–1121. doi:10.1016/j.suc.2009.06.009

Radio de insulina-glucosa.

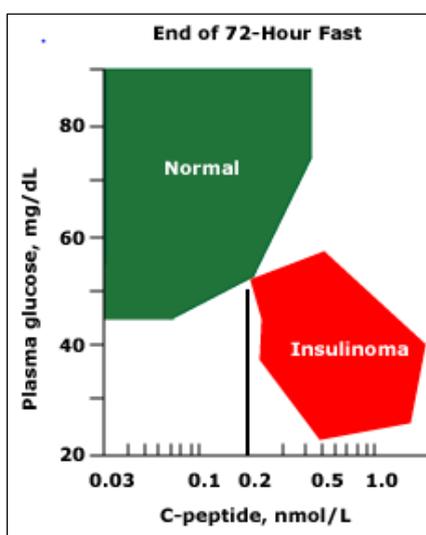
En casos patológicos, el ayuno provoca una disminución inapropiada de la glucemia en relación con la concentración de insulina plasmática, lo cual resulta en un incremento del radio insulina-glucosa (Keller, 1980). Un radio de insulina-glucosa >0.3 es sugestivo de insulinoma (Finlayson & Clark., 2004).

Péptido C.

El péptido C es un precursor de la insulina que al estar presente en niveles detectables en el plasma durante el ayuno prolongado confirma la presencia de

producción inapropiada de insulina endógena y descarta la posibilidad de hiperinsulinemia por administración exógena de insulina (Vaidya, et al., 2011).

Ilustración 3. Relación entre la glucemia y las concentraciones de péptido C en sujetos normales y pacientes con insulinoma después de un ayuno prolongado. En paciente con un episodio de hipoglucemia, las concentraciones de péptido C por encima de 0.2 nmol/L es sugestivo de insulinoma. Para convertir los valores de la glucosa plasmática en mmol/L deben multiplicarse por 0.056.



Fuente:

- Service, John. (August, 2015b). Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: Diagnostic approach. *UpToDate*. Recuperado desde http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/hypoglycemia-in-adults-without-diabetes-mellitus-diagnostic-approach?source=search_result&search=hypoglycemia&selectedTitle=1~150.

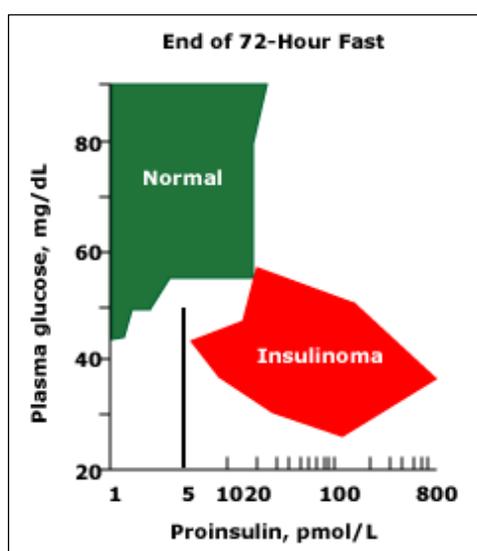
Las Sulfonilureas

Se determinan los niveles plasmáticos de este medicamento para descartar que la hipoglucemia sea por su administración.

B. Dosificación de Proinsulina y B-hidroxibutirato BHOB.

La proinsulina.

Ilustración 4. Relación entre la glucosa plasmática y la concentración de proinsulina plasmática en sujetos normales y en paciente con insulinoma después de un ayuno prolongado. En pacientes con hipoglucemia, una concentración plasmática de proinsulina ≥ 5 pmol/L es sugestiva de insulinoma.



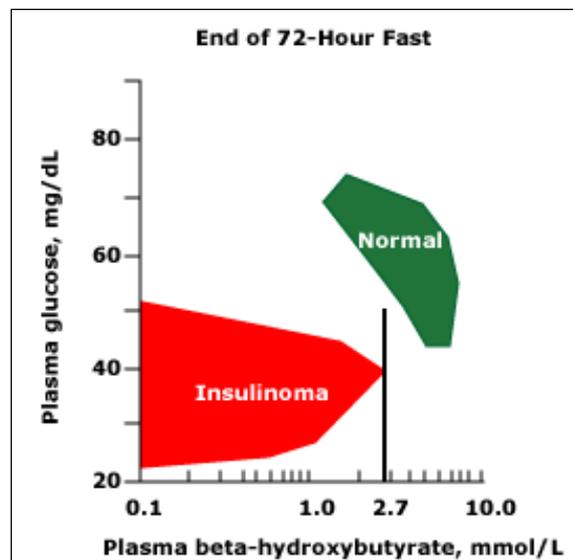
Fuente:

- Service, John. (August, 2015b). Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: Diagnostic approach. *UpToDate*. Recuperado desde http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/hypoglycemia-in-adults-without-diabetes-mellitus-diagnostic-approach?source=search_result&search=hypoglycemia&selectedTitle=1~150

Las cetonas: B-hidroxibutirato (BHOB)

La insulina tiene un efecto anticetogénico, por lo cual, los pacientes con hiperinsulinismo endógeno presentarán niveles de BHOB ≤ 2.7 mmol/L

Ilustración 5. Relación entre la glucemia y los niveles de B-hidroxibutirato (BHOB). En pacientes que presentan hipoglucemia, una concentración de BHOB \leq 2.7 mmol/L es sugestiva de insulinoma.



Fuente:

- Service, John. (August, 2015b). Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: Diagnostic approach. *UpToDate*. Recuperado desde http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/hypoglycemia-in-adults-without-diabetes-mellitus-diagnostic-approach?source=search_result&search=hypoglycemia&selectedTitle=1~150

C. Los anticuerpos anti-insulina o anti-receptor de insulina

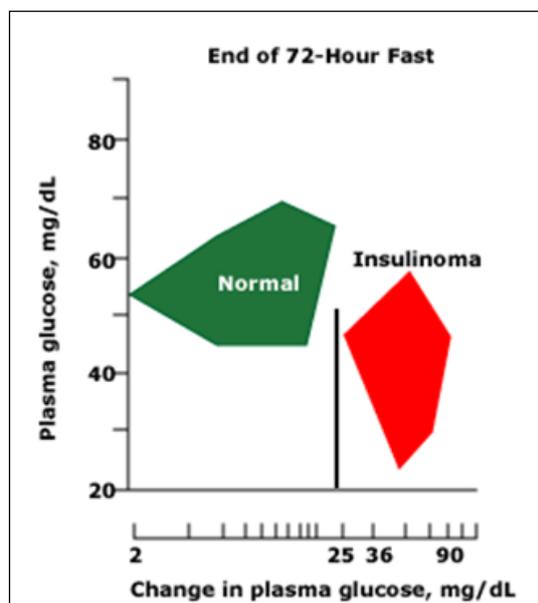
Los anticuerpos anti insulina no es necesario medirlos en un primer y único episodio de hipoglucemia, sino cuando se demuestra hiperinsulinismo endógeno (Vaidya, et al., 2011). Se realiza esta prueba en caso de sospechar hipoglucemia autoinmune insulínica donde hay anticuerpos en contra de la insulina endógena o en contra de su receptor (Service, 2015b).

D. Prueba con 1 mg de glucagón intravenoso

La prueba con 1 mg de glucagón intravenoso, no es necesario realizar durante un episodio de hipoglucemia espontánea sino más bien es parte de la prueba de ayuno de 48 o 72 horas que se discutirá más adelante.

Esta prueba se basa en el hecho de que la insulina inhibe la glucógenolisis, de modo que la hiperinsulinemia permite la retención de glucógeno en el hígado. Por tanto, los pacientes con hipoglucemia hiperinsulínica responden a 1 mg de glucagón intravenoso liberando glucosa. Los sujetos normales, liberan, en un plazo de 72 horas de ayuno, virtualmente toda la glucosa almacenada en el hígado. Los pacientes con Insulinoma responden enérgicamente elevando los niveles de glucosa plasmática en 25 mg/dl cada 30 minutos (Service, 2015b).

Ilustración 6. Respuesta de la glucosa plasmática al glucagón al final de una prueba de ayuno. En un episodio de hipoglucemia, una elevación de ≥ 25 mg/dl de glucosa plasmática posterior a la administración de 1 mg de glucagón intravenoso es sugestivo de insulinoma.



Fuente:

- Service, John. (August, 2015b). Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: Diagnostic approach. *UpToDate*. Recuperado desde http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/hypoglycemia-in-adults-without-diabetes-mellitus-diagnostic-approach?source=search_result&search=hypoglycemia&selectedTitle=1~150

De este enfermo únicamente se obtuvo una dosificación de insulina plasmática de 33.5 mIU/ml (2,6-24,9 mUI/ml), demostrándose el hiperinsulinismo como causa del cuadro de hipoglucemia.

Pregunta 5

5. Seleccione los diagnósticos más probables según la clínica y los resultados de laboratorio (insulina plasmática 33.5 mIU/ml) obtenidos de este enfermo

- A. Nesidioblastosis
- B. Hipoglucemia insulínica autoinmune
- C. Insulinoma
- D. Hipoglucemia postprandial reactiva (HPR)

Respuesta A, B y C

A. Nesidioblastosis

Las primeras tres opciones mencionadas son probables en este enfermo ya que se caracterizan por hiperinsulinemia.

Específicamente, el síndrome de hipoglucemia pancreatogena no-insulinoma (SHPNI) se caracteriza por hiperinsulinemia endógena no producida por un insulinoma y que al estudio histológico del páncreas se identifican cambios patológicos conocidos como nesidioblastosis (Vaidya, et al., 2011). Estos cambios histopatológicos incluyen hipertrofia e hiperplasia de las células del islote pancreático cuyo núcleo está agrandado e hiper cromático y neodiferenciación en células del islote pancreático a partir del epitelio de ductos pancreáticos. Los hallazgos bioquímicos, en estos pacientes durante un episodio de hipoglucemia son similares a los hallazgos en caso de insulinoma, de modo que la diferenciación se realiza mediante estudios de imagen que resultan negativos para los casos de SHPNI. El diagnóstico se

confirma por el estudio histopatológico del páncreas y el tratamiento es el mismo que para la HPR (Service, 2014b).

B. Hipoglucemia insulínica autoinmune

La hipoglucemia insulínica autoinmune es una enfermedad en la cual existen anticuerpos en contra de la insulina endógena o anticuerpos en contra de su receptor. En el primer caso, la insulina endógena secretada en respuesta a una comida se une al anticuerpo y luego se disocia de un modo no regulado que produce hiperinsulinemia e hipoglucemia, en el segundo caso, el anticuerpo tiene una función de activación del receptor de insulina. La forma de presentación puede ser tanto como hipoglucemia de ayuno o postprandial. (Service, 2015b)

C. Insulinoma

El insulinoma es la neoplasia neuroendocrina pancreática funcionante (pNENs) más común como causa de hiperinsulinismo endógeno (Virally & Guillausseau, 1999). Se presenta principalmente como hipoglucemia de ayuno en un 73% de casos, pero también puede presentarse como una hipoglucemia postprandial en un 21% de casos (Shreenivas, & Leung, 2014) o presentarse en ambas situaciones en un 6% de casos (Vaidya, et al., 2011).

El insulinoma tiene una incidencia de 4 casos por 1 millón de individuos al año (Vaidya, et al., 2011). Puede aparecer a cualquier edad, tan variable como desde los 4 a 82 años, en promedio a los 50 años de edad y en el sexo femenino. El tiempo que tarda desde que inician los síntomas hasta que se llega al diagnóstico definitivo es de 37 meses, en un rango de 0-14 años. (Vázquez, 2004)

Este tumor se desarrolla principalmente en las células del islote pancreático y se presenta típicamente como un tumor pequeño, benigno y solitario. De esta manera, el 90% de los insulinomas mide <2cm y son solitarios (Vaidya, et al., 2011), el 30% mide <1 cm, el 10% son múltiples, el 10% son malignos que metastatizan al hígado y a ganglios linfáticos peripancreáticos principalmente (Vázquez, 2004) y un 7% está asociado al trastorno MEN1 (Kinova, et al., 2015), de los cuales el 25% pueden ser malignos (Cazabat & Chanson, 2009). La mayoría de tumores están distribuidos por igual a lo largo de toda la glándula pancreática, sin localización predominante (Mehrabi A, et al., 2014)

Se han establecido ciertos criterios diagnósticos clínicos y de laboratorio para el insulinoma, resumidos en la siguiente tabla, todos los valores de laboratorio son resultados de muestras de sangre tomadas durante un episodio de hipoglucemia o durante la prueba de ayuno de 72 horas.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de Insulinoma.

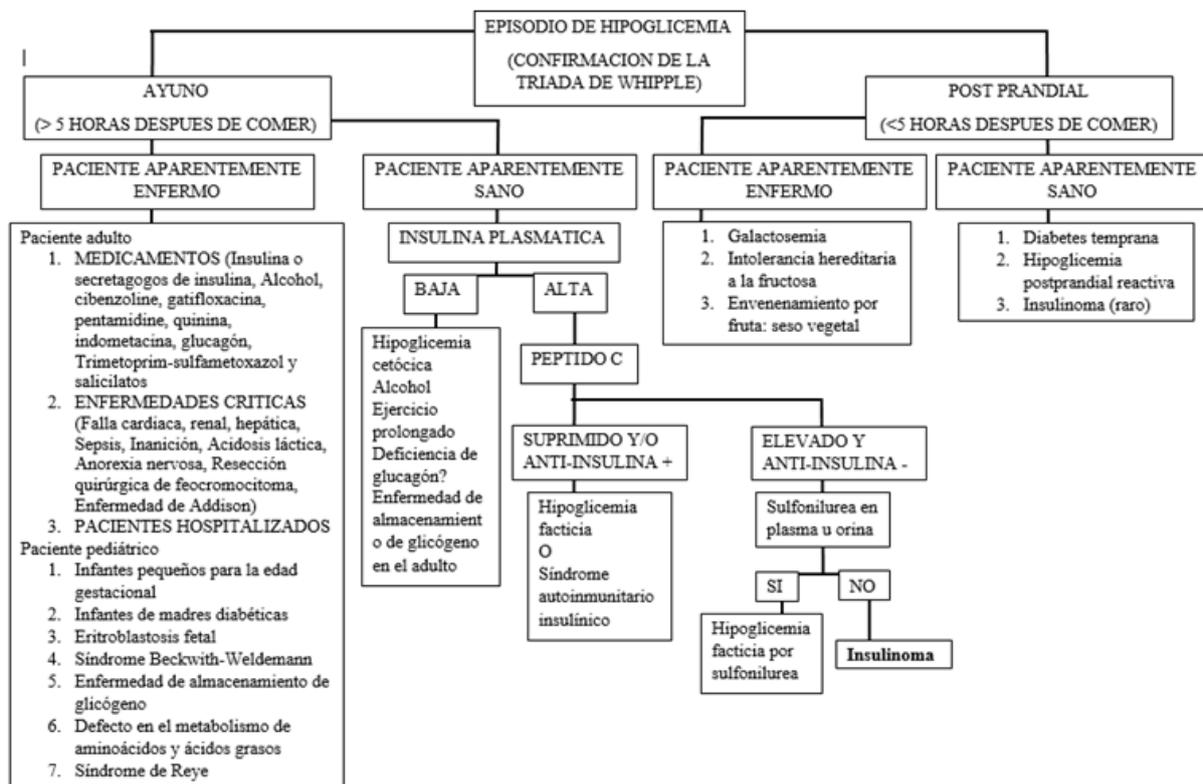
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
Documentación de la Triada de Whipple
Insulina plasmática $\geq 6 \mu\text{U/ml}$
Péptido C $\geq 0.2 \text{ nmol/l}$
Proinsulina $\geq 20 \text{ pmol/l}$ o $\geq 25\%$
Ausencia de sulfonilurea en plasma u orina
Radio insulina/péptido-C < 1.0
Cociente insulina/glucosa > 0.3

Fuente:

- Mathur, A., Gorden, P. & Libutti, S. (October, 2009). Insulinoma. *Surg Clin North Am*, 89(5); 1105–1121. doi:10.1016/j.suc.2009.06.009

- Flores, L. and Esmatjes, E. (septiembre, 2001). Criterios diagnósticos del insulinoma. *Revista clínica española*, 201(9)
- Okabayashi, T., Shima, Y., Sumiyoshi, T., Kozuki, A., Ito, S., Ogawa, Y., Kobayashi, M. & Hanazaki, K. (February, 2013). Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*, 19(6); 829-837. doi:10.3748/wjg.v19.i6.829
- Shin, J., Gordon, P. & Libutti, S. (February, 2010). Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol*, 6(2); 229–237. doi:10.2217/fon.09.165

Ilustración 7. Algoritmo diagnóstico de un episodio de hipoglucemia en un paciente adulto no diabético.



Fuente:

- De León, D. & Stanley, C. (2013). Determination of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 27(6); 763–769. doi:10.1016/j.beem.2013.06.005.

- Service, J. (April, 1991). Hypoglycemias. *West J Med*, 154; 442-454.
Recuperado desde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1002792/>
- Service, J. (April, 1995). Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med*, 332(17); 1144-1152.
Recuperado desde <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199504273321707>.
- Service, John. (2015b). Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: Diagnostic approach. *UpToDate*. Recuperado desde http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/hypoglycemia-in-adults-without-diabetes-mellitus-diagnostic-approach?source=search_result&search=hypoglycemia&selectedTitle=1~150.

Además, existen otros Tumores Neuroendocrinos (TNE) cuyo síndrome principal no es la hipoglucemia. Estos TNE se dividen en neoplasias funcionales y no funcionales. Los tumores neuroendocrinos no funcionales son reconocidos, principalmente por el efecto de masa que produce, mientras que los tumores neuroendocrinos funcionales, clínicamente se reconocen por el síndrome causado por el exceso de hormona que producen (Batcher, Madaj, & Gianoukakis, 2011)

A continuación se presenta una tabla que resume la clasificación de los tumores neuroendocrinos:

Tabla 4. Tumores Neuroendocrinos (TNE) que indican la hormona secretada, el síndrome que produce, la localización del tumor y el porcentaje de malignidad.

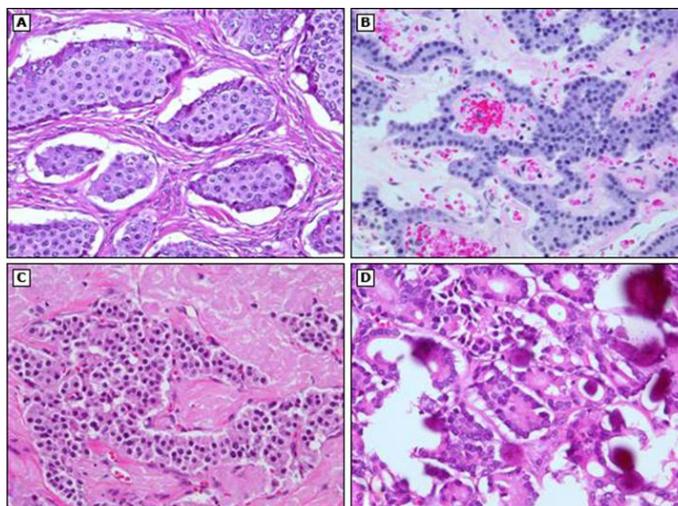
Tumor	Hormona	Síndrome	Localización	Malignidad
Carcinoide	Serotonina (5-HIAA)	Flushing, diarrea acuosa	Digestivo 70% Páncreas 20%	95-100%
Insulinoma	Insulina y proinsulina	Hipoglucemia	Páncreas 99% MEN1 8%	10%
Gastrinoma	Gastrina	Síndrome de Zollinger-Ellison (ulcera péptica severa)	Duodeno 70% MEN1 12%	90%
VIPoma	VIP (péptido intestinal vasoactivo)	Síndrome WDHA: Diarrea acuosa, hipokalemia, aclorhidria	Páncreas 90%	70%
Somatostatino ma	Somatostatina	Hiperglicemia, colelitiasis, esteatorrea, aclorhidria	Páncreas 55%	70%
Glucagonoma	Glucagón	Intolerancia a la glucosa, eritema migratorio necrolítico, estomatitis/glositis, Hipoaminoacidemia	Páncreas 100%	50-80%
PPoma	Polipeptido pancreático	No funcional	Páncreas 100% MEN 1 0-22%	60%
GHRFoma	GHRF	Acromegalia	Páncreas 30% Pulmón 54%	60%
ACTHoma	ACTH	S. de Cushing	Páncreas 10%	95%
ADHoma	ADH	SIADH		
Calcitoninoma	Calcitonina	Diarrea	Páncreas	

Paratirino ma	PTHrP	Hipercalcemia	Páncreas 100%	
Neurotensino ma	Neurotensina	Diarrea	Páncreas	
Feocromocitomo ma	Catecolaminas	Hipertensión arterial	Páncreas	
Ghrelino ma	Ghrelina	Hiperglicemia, etc	Páncreas, intestino	

Fuente:

- Ro, Cynthia, Chai, W., Yu, V. & Yu, R. (2013). Pancreatic neuroendocrine tumors. *Chin J Cancer*, 32(6); 312-324. Recuperado desde http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082009000300006&script=sci_arttext&tlng=es

Ilustración 8. Tumores neuroendocrinos (TNE) bien diferenciados de órganos digestivos. A) Tumor neuroendocrino de células enterocromafines (carcinoide) del íleon terminal que muestra tumores sólidos con fibrosis peritumoral. B) TNE pancreático con patrón en forma de cinta y espacios libres de tumor. C) Insulinoma pancreático con abundante depósito amiloide. D) Somatostatino
ma periampular que muestra un patrón tubuloglandular con numerosos cuerpos de psamomma (H&e, 400X)



Fuente:

- Service, J. (January, 2014a). Insulinoma. *UpToDate*. Recuperado desde http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/2187?search=&source=graphics_search&imageKey=GAST/74947#graphicRef74947

D. Hipoglucemia Postprandial Reactiva

La Hipoglucemia Postprandial Reactiva (HPR) es un ejemplo de trastorno benigno caracterizado por episodios de hipoglucemia postprandial (Abu-Zaid, et al., 2014) en el cual no hay hiperinsulinemia sino que su origen puede deberse a: una respuesta exagerada de la insulina, ya sea por resistencia a la insulina o por un incremento del péptido similar al glucagón-1; glucosuria renal; defectos en la respuesta al glucagón (Brun, Fedou, & Mercier, 2000); o, la causa más común, una alta sensibilidad a la insulina que provoca un efecto insulínico excesivo (Pourmotabbed & Kitabchi, 2001). Para el diagnóstico de HPR se puede recurrir a una prueba de tolerancia oral de glucosa, prueba de comida mixta o a una prueba de desayuno hiperglucídico (Brun, et al., 2000). El pilar del tratamiento de HPR es la dieta basada en la ingesta frecuente de pequeñas porciones de comida con disminución de carbohidratos refinados e incremento de proteínas (Pourmotabbed & Kitabchi, 2001). Además, se puede adicionar al tratamiento los inhibidores de la alfa glucosidasa (Brun, et al., 2000).

Pregunta 6

6. **Seleccione los estudios diagnósticos imprescindibles para confirmar la hipótesis diagnóstica en este enfermo.**

- A. Prueba de ayuno de 48 o 72 horas con dosificación de glucosa, insulina, péptido C, cetonas, hipoglucemiantes orales.
- B. Angiografía pancreática.
- C. Ultrasonografía abdominal (ver páncreas).
- D. Tomografía computarizada con contraste (enfoco pancreático).

Respuesta A, C y D

A. Prueba de ayuno de 48 o 72 horas con dosificación de glucosa, insulina, péptido C, cetonas, hipoglucemiantes orales

En el enfermo de este caso clínico, el siguiente paso diagnóstico es una prueba de ayuno de 48 o 72 horas, ya que una dosificación de glucosa e insulina plasmática durante el episodio espontáneo de hipoglucemia no es suficiente para precisar la etiología de la hipoglucemia.

Por tanto, si no se ha realizado los análisis bioquímicos suficientes y el paciente no está sintomático cuando es examinado, entonces se lo debe someter a una prueba de ayuno supervisado de 48 o 72 horas con el fin de reproducir un episodio de hipoglucemia de ayuno y simultáneamente realizar análisis bioquímicos completos (Cazabat & Chanson, 2009).

La prueba de ayuno de 48 o 72 horas permite evaluar la funcionalidad de los mecanismos homeostáticos en la regulación de los niveles de glucosa plasmática. En sujetos normales el ayuno prolongado no desencadena síntomas de hipoglucemia debido a la gluconeogénesis que eleva los niveles de glucosa en un 50% y al incremento de hormonas contrareguladoras como glucagón, epinefrina, hormona de crecimiento y cortisol (Service, 1995). Sin embargo, cuando hay un defecto en la homeostasis, como en los casos de exceso de insulina plasmática, entonces el ayuno prolongado resulta en episodios de hipoglucemia (Service, 2015b).

Protocolo de la prueba de ayuno de 72 horas (Service, 1995):

1. Determinar la última ingestión de calorías y programar el inicio de un ayuno. Descontinuar todos los medicamentos no esenciales.
2. Se permite al paciente tomar bebidas libres de calorías o descafeinas.
3. El paciente debe estar activo mientras está despierto.
4. Se realizan mediciones de glucosa plasmática, insulina, péptido C, proinsulina cada 6 horas hasta que la glicemia sea <60 mg/dl, momento en el cual las mediciones se hacen cada una a dos horas.
5. La prueba de ayuno se finaliza cuando la glicemia es ≤ 45 mg/dl y el paciente presenta síntomas o signos de hipoglucemia.
6. Al finalizar el ayuno, se debe medir los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, péptido C, proinsulina, B-hidroxibutirato y sulfonilurea, en el mismo espécimen; luego inyectar intravenoso 1 mg de glucagón y medir la glucosa plasmática después de 10, 20 y 30 minutos. Y entonces, alimentar al paciente.
7. Cuando se sospecha de una deficiencia, medir el cortisol plasmático, la hormona de crecimiento, o el glucagón al inicio y al final del ayuno.

La prueba del ayuno observado de 48 o 72 horas permite realizar un diagnóstico diferencial entre las siguientes entidades: insulinoma, hipoglucemia insulínica facticia, hipoglucemia inducida por sulfonilurea, hipoglucemia mediada por IGF-1, hipoglucemia no insulínica, alimentación inadvertida durante el ayuno.

Tabla 5. Interpretación diagnóstica de la prueba del ayuno de 72

Diagnóstico	Signos o síntomas	Glucosa mg/dl	Insulina μ U/l	Péptido C mmol/l	Pro-insulina	B-hidroxibutirato mmol/l	Cambios en la glucosa post glucagón IV	Sulfonilureas en plasma
Normal	No	≥ 40	< 6	< 0.2	< 5	> 2.7	< 25	No
Insulinoma	Si	≤ 45	≥ 6	≥ 0.2	≥ 5	≤ 2.7	≥ 25	No
Hipoglucemia facticia	Si	≤ 45	≥ 6	< 0.2	< 5	≤ 2.7	≥ 25	No
Hipoglucemia por sulfonilurea	Si	≤ 45	≥ 6	≥ 0.2	≥ 5	≤ 2.7	≥ 25	Si
Hipoglucemia por IGF	Si	≤ 45	≤ 6	< 0.2	< 5	≤ 2.7	≥ 25	No
Hipoglucemia no mediada por insulina	Si	≤ 45	< 6	< 0.2	< 5	> 2.7	< 25	No
Alimentación inadvertida durante el ayuno	No	≥ 45	< 6	< 0.2	< 5	≤ 2.7	≥ 25	No

Fuente:

- Service, J. (April, 1995). Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med*, 332(17); 1144-1152. Recuperado desde <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199504273321707>

Respuesta C

C. Ultrasonografía transabdominal

La utilidad de la ultrasonografía transabdominal radica en que es un estudio de alta accesibilidad y no invasivo, pero su sensibilidad para localizar el tumor es muy bajo, entre el 9 y 67%, por lo tanto, no se considera como estudio de imagen de elección para la localización del insulinoma.

En el paciente en estudio, se realizó una ultrasonografía transabdominal cuyos resultados fueron hallazgos no patológicos. Confirmando que este estudio no es parte fundamental del proceso diagnóstico cuando se sospecha de insulinoma.

D. Tomografía computarizada con contraste (enfoque pancreático)

Antes de realizar estudios de imagen, es necesario precisar el diagnóstico determinando si el hiperinsulinismo es de tipo endógeno (ej. Insulinoma, nesidioblastosis) o exógeno (hipoglucemia facticia), ya que los procedimientos diagnósticos subsecuentes y el tratamiento son diferentes para cada caso.

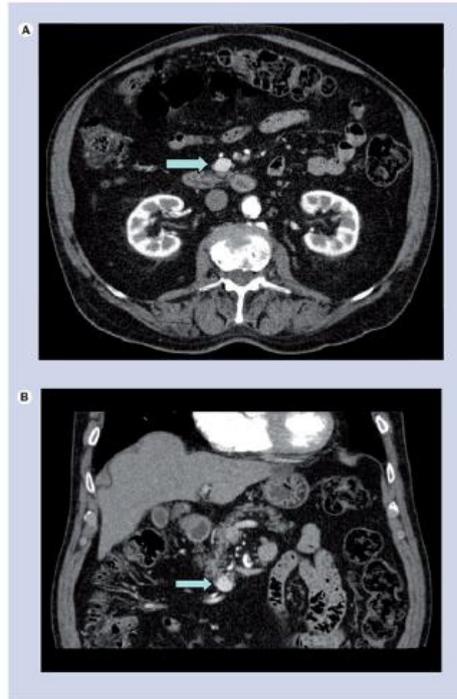
En este paciente se realizó una TC dinámica con contraste con enfoque pancreático que concluye la presencia de una lesión ocupativa de borde definidos, situada en la unión entre el cuerpo y la cola del páncreas, mide 12 x 15 mm, en los ejes ápico-caudal y transversal, deforma sutilmente los bordes de la glándula, y se refuerza en forma heterogénea con el medio de contraste, datos relacionados con insulinoma.

De esta manera, en el enfermo de este caso clínico el diagnóstico definitivo de insulinoma se realizó con la clínica de la triada de Whipple, hiperinsulinemia y los resultados de la TC dinámica de páncreas.

La TC o RMN se recomiendan como primer estudio de imagen para la localización preoperatoria del insulinoma y tiene la ventaja de demostrar la presencia o ausencia de metástasis. La sensibilidad de la TC es de 16-73% y de la RM es 7-45%, porcentajes que se incrementan en caso de insulinomas > 2 cm (Shin, et al., 2010).

Ilustración 9. Tomografía computarizada con contraste de un Insulinoma.

Corte axial (A) y coronal (B) que demuestra una masa en la cabeza del páncreas con refuerzo al contraste durante la fase arterial.



Fuente:

- Shin, J., Gorden, P. & Libutti, S. (February, 2010). Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol*, 6(2); 229–237. doi:10.2217/fon.09.165.

Ilustración 10. Tomografía computarizada de un Insulinoma. La fecha señala lesión redondeada, bien circunscrita, con refuerzo al contraste en la cola del páncreas. Cortesía de National Institutes of Health, Bethesda, MD).

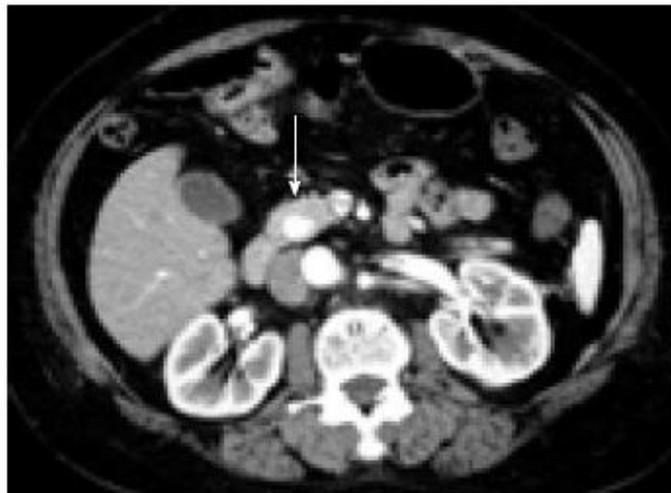


Fuente:

- Mathur, A., Gorden, P. & Libutti, S. (October, 2009). Insulinoma. *Surg Clin North Am*, 89(5); 1105–1121. doi:10.1016/j.suc.2009.06.009

Ilustración 11. Tomografía computarizada de un Insulinoma pancreático.

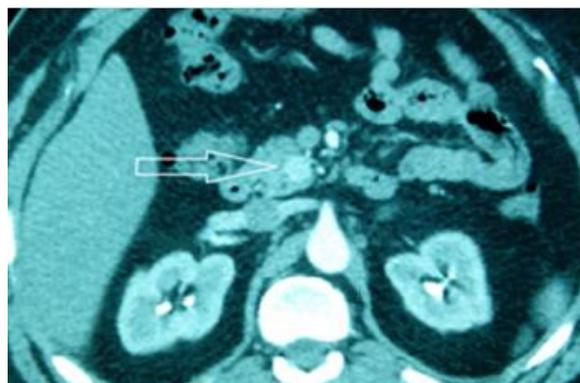
La flecha indica un Insulinoma hipervascolar que muestra mayor realce que el parénquima circundante durante las fases arterial y capilar.

**Fuente:**

- Okabayashi, T., Shima, Y., Sumiyoshi, T., Kozuki, A., Ito, S., Ogawa, Y. Kobayashi, M. & Hanazaki, K. (February, 2013). Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*, 19(6); 829-837. doi:10.3748/wjg.v19.i6.829

Ilustración 12. Tomografía axial computarizada de un Insulinoma. La

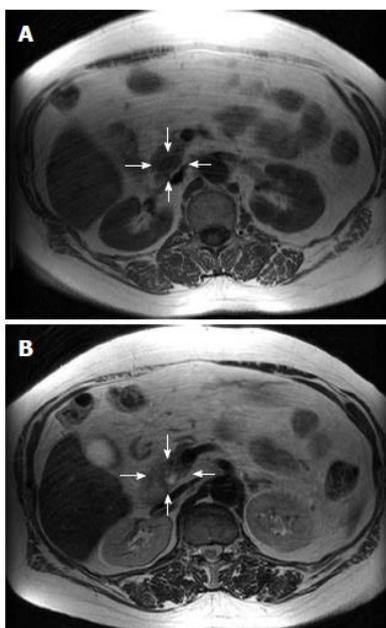
imagen muestra una masa de 15 mm en el proceso uncinado del páncreas con realce al contraste durante la fase arterial, sin nódulos linfáticos patológicos intra-abdominales



Fuente:

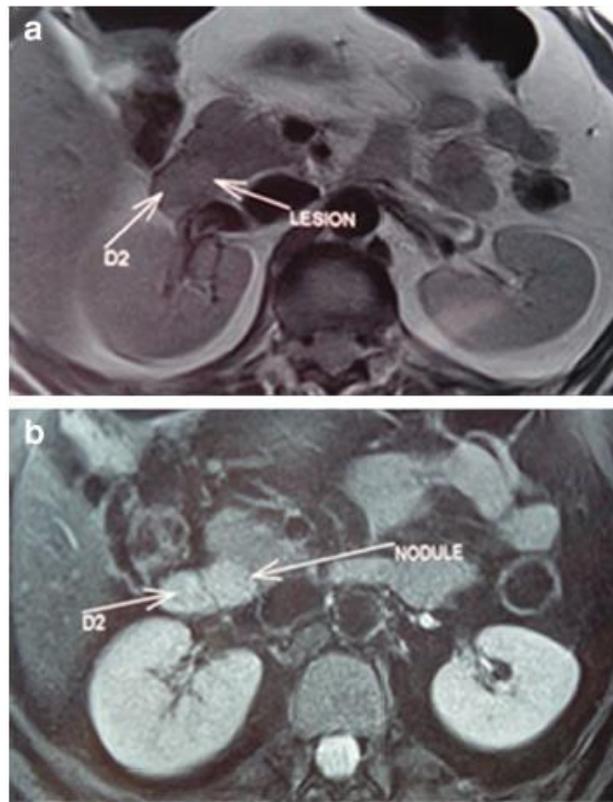
- Tarchouli, M., Ali, A., Ratbi, M., Belhamidi, M., Essarghini, M., Aboulfeth, E., Bouzroud, M., Sbitti, Y., Oukabli, M., Elfahssi, M. & Sair, K. (2015). Long-standing insulinoma: two cases reports and review of the literature. *Res Notes*, 8(444); 1-6. doi: 10.1186/s13104-015-1424-1

Ilustración 13. Resonancia magnética de un Insulinoma pancreático. Las flechas muestran la baja intensidad de la señal en T1 y la alta intensidad de la señal en T2

**Fuente:**

- Okabayashi, T., Shima, Y., Sumiyoshi, T., Kozuki, A., Ito, S., Ogawa, Y., Kobayashi, M. & Hanazaki, K. (February, 2013). Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*, 19(6); 829-837. doi:10.3748/wjg.v19.i6.829

Ilustración 14. Resonancia magnética abdominal. (A) La flecha de lesión indica un nódulo pancreático con baja intensidad de señal en T1. (B) la flecha de nódulo indica la misma lesión con alta intensidad de señal en T2.



Fuente:

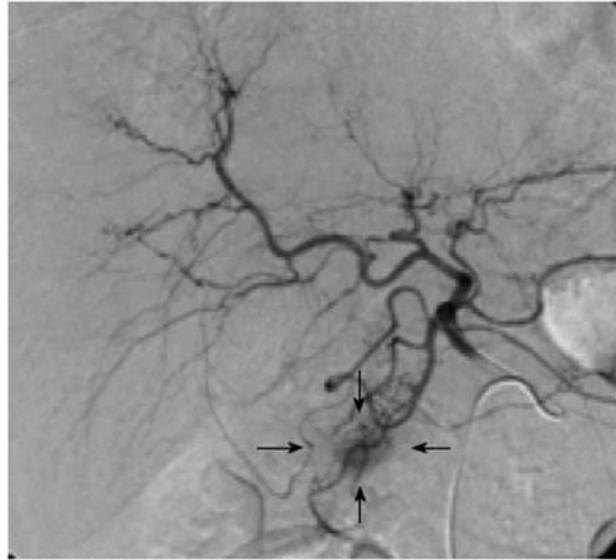
- Tarchouli, M., Ali, A., Ratbi, M., Belhamidi, M., Essarghini, M., Aboulfeth, E., Bouzroud, M., Sbitti, Y., Oukabli, M., Elfahssi, M. & Sair, K. (2015). Long-standing insulinoma: two cases reports and review of the literature. *Res Notes*, 8(444); 1-6. doi: 10.1186/s13104-015-1424-1

Respuesta B

B. Angiografía pancreática

La angiografía pancreática, históricamente, era la prueba gold estándar en los casos de insulinoma. Sin embargo, en la actualidad se reporta una sensibilidad tan solo del 25-50% (Mathur, et al., 2009) que sumado a desventajas tales como alto costo, método invasivo, la colocan en un segundo plano como método de localización del tumor (Shin, et al., 2010).

Ilustración 15. Angiografía y muestreo venoso por estimulación arterial de un Insulinoma. La lesión se muestra como zona hipervascular ovalada, bien definida.



Fuente:

- Okabayashi, T., Shima, Y., Sumiyoshi, T., Kozuki,A., Ito, S., Ogawa, Y. Kobayashi, M. & Hanazaki, K. (February, 2013). Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*, 19(6); 829-837. doi:10.3748/wjg.v19.i6.829

Pregunta 7

7. **Seleccione otro estudio de imagen adicional que pudiera ser útil para el diagnóstico en este enfermo.**

- A. Ultrasonografía endoscópica pancreática
- B. Prueba de estimulación intraarterial de calcio
- C. Cintigrafía de receptores de somatostatina
- D. Cintigrafía de receptores de GLP-1

Respuesta A

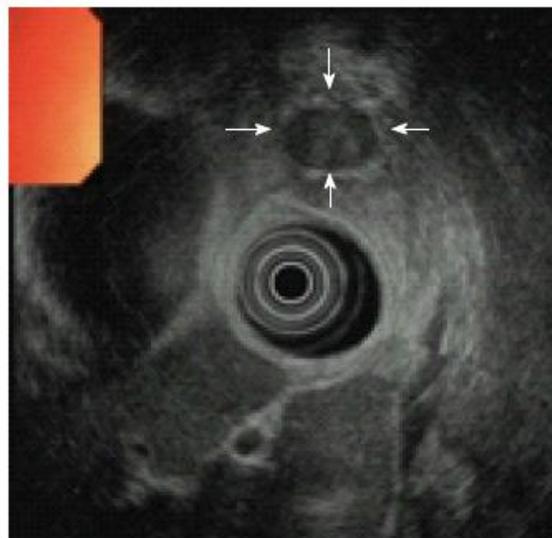
A. **Ultrasonografía endoscópica de páncreas**

En el enfermo de este caso clínico se confirmó el hiperinsulinismo y por medio de una TC dinámica de páncreas se evidenció una lesión sugestiva de insulinoma, por lo tanto el siguiente paso es especificar lo mejor posible la localización del tumor.

La precisión en la localización del tumor es trascendental, ya que la mayoría de insulinomas son potencialmente curables después de una escisión quirúrgica completa (Shin, et al., 2010). Antiguamente, los tumores eran localizados intraoperatoriamente por la palpación del cirujano experimentado durante la laparotomía (Cazabat & Chanson, 2009). Sin embargo, existen con otras técnicas preoperatorias que mejoran la sensibilidad de localización del tumor y permiten realizar un tratamiento quirúrgico apropiado (Kinova, et al., 2015). La localización del insulinoma puede ser todo un desafío ya que el 80% de insulinomas son tumores menores de 2 cm de diámetro (Vaidya, et al., 2011).

En caso de no tener éxito en la localización del tumor con la TC o RMN se puede recurrir a la ultrasonografía endoscópica pancreática (USEP). Por sí solo, este estudio de imagen tiene un porcentaje de detección del 40-94% con la ventaja de que si se localiza el tumor se puede realizar punción con aguja fina del mismo (Mathur, et al., 2009). La desventaja del procedimiento es que su sensibilidad varía en dependencia de la localización del tumor, siendo más sensible en insulinomas de la cabeza del páncreas (Shin, et al., 2010) y varía de acuerdo a la experiencia y adiestramiento del operador (Mathur, et al., 2009)

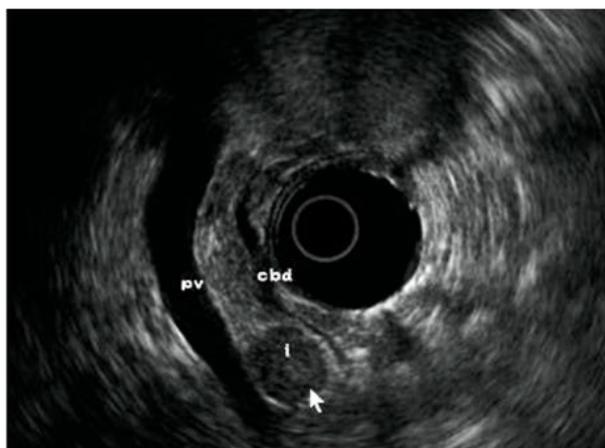
Ilustración 16. Ultrasonografía endoscópica de un Insulinoma pancreático. Lesión hipocogénica homogénea, redondeada y con márgenes distintivos.



Fuente:

- Okabayashi, T., Shima, Y., Sumiyoshi, T., Kozuki, A., Ito, S., Ogawa, Y., Kobayashi, M. & Hanazaki, K. (February, 2013). Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*, 19(6); 829-837. doi:10.3748/wjg.v19.i6.829

Ilustración 17. Ultrasonografía endoscópica de un Insulinoma (i) detectado en una mujer con episodios recurrentes de hipoglucemia. La lesión muestra una masa hipoecogénica homogénea, bien delimitada, en la cabeza del páncreas adyacente al ducto biliar común (cbd) y a la vena porta (pv) sin invasión de estas estructuras.



Fuente:

- Service, J. (January, 2014a). Insulinoma. *UpToDate*. Recuperado desde http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/2187?search=&source=graphics_search&imageKey=GAST/74947#graphicRef74947

En la actualidad, se recomienda la combinación de estudios de imagen para mejorar la sensibilidad de localización del tumor (Cazabat & Chanson, 2009). La combinación de TC de sección helicoidal fina bifásica más la ultrasonografía endoscópica pancreática alcanzan una sensibilidad del 100% en la localización del tumor (Finlayson & Clark., 2004) (Cazabat & Chanson, 2009) (Vaidya, et al., 2011).

Además, la ultrasonografía endoscópica intraoperatoria (USIO) se considera la técnica más confiable (Mehrabi A, et al., 2014), ya que puede detectar tumores pequeños intrapancreáticos que no se detectan en la palpación del cirujano (Lo, Lo &

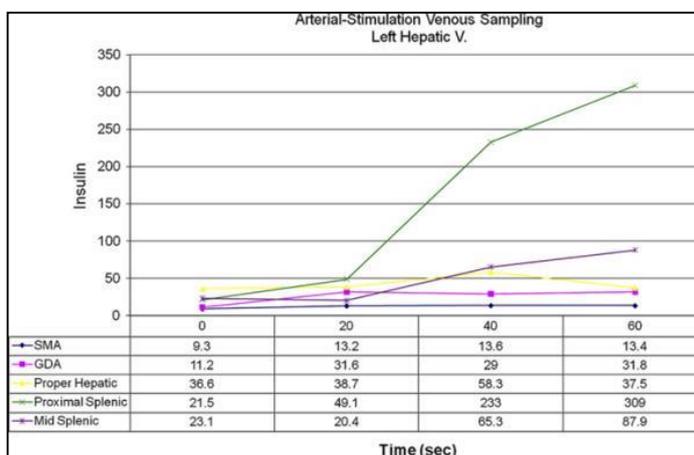
Fan, 2000). Además permite determinar la cercanía del tumor a los ductos pancreático o biliar guiando los planos de disección del tumor durante la enucleación (Mathur, et al., 2009). La sensibilidad de esta prueba es del 86-100% (Shin, et al., 2010).

B. Prueba de estimulación intraarterial de calcio

El test de estimulación intraarterial selectiva con calcio más cateterización de venas hepáticas, es un estudio que consiste en la cateterización de arterias tales como gastroduodenal, mesentérica superior, arteria esplénica proximal y distal (Mathur, et al., 2009), hepática propia en las cuales se inyecta calcio (0.025 mEq Ca^{2+} /kg de peso) que actúa como secretagogo de insulina desde el insulinoma (Shin, et al., 2010). Se coloca un segundo catéter localizado primeramente en la vena hepática derecha y luego en la vena hepática izquierda (Mathur, et al., 2009). De estas dos localizaciones se toman 5 ml de muestras sanguíneas en 4 tiempos diferentes: antes de inyectar el calcio, 30, 60 y 120 segundos después de la infusión de calcio (Shin, et al., 2010). Al analizar las muestras, se identifica el sitio cuya dosificación de insulina es más alto, indicando la localización del insulinoma. Si la respuesta es mayor en las arterias gastroduodenal y mesentérica superior, la localización del tumor está en cabeza y cuello de páncreas, mientras que si la respuesta es mayor en las arterias esplénicas, la localización es en el cuerpo y cola del páncreas (Shin, et al.). La sensibilidad de esta prueba es de 88-94%, sin embargo, la morbilidad significativa de este procedimiento ha detenido su practicidad (Mathur, et al., 2009).

Ilustración 18. Concentración de insulina en la vena hepática izquierda después de una inyección de calcio intra-arterial. La inyección de calcio en la arteria mesentérica superior, arteria gastroduodenal, y la arteria hepática común no

muestra lesiones sospechosas. Sin embargo, el incremento de insulina después de la inyección de calcio en las arterias esplénicas proximal y media ayudan a localizar la lesión en la cola del páncreas.



Fuente:

- Mathur, A., Gorden, P. & Libutti, S. (October, 2009). Insulinoma. *Surg Clin North Am*, 89(5); 1105–1121. doi:10.1016/j.suc.2009.06.009

C. Cintigrafía de receptores de somatostatina

La cintigrafía de receptores de somatostatina no es muy útil porque la mayoría de tumores no expresa receptores de somatostatina, por lo que su tasa de detección es menor del 50% (Abu-Zaid, et al., 2014).

D. Cintigrafía de receptores de somatostatina

También existe la cintigrafía de receptores de GLP-1 cuya ventaja tentativa es la localización de tumores diminutos (Cazabat & Chanson, 2009).

Pregunta 8

8. Seleccione la opción terapéutica de elección para corregir la hipoglucemia en este enfermo.

- A. Dextrosa intravenosa
- B. Glucagón subcutáneo
- C. Diazoxide
- D. Octeotride

Respuesta A

A. Dextrosa intravenosa

El manejo inicial en un episodio de hipoglucemia es conducir al paciente a la normoglicemia.

En caso de que el paciente este consiente y sea capaz de deglutir de un modo seguro, se puede administrar un carbohidrato de absorción rápida como tabletas de glucosa o un frasco de gel de 15 gramos de glucosa o 100 ml de jugo de frutas o de gaseosa no dietética o una cucharadita de miel o azúcar de mesa (Service, August 2015b).

El enfermo de este caso clínico se encuentra estuporoso por tanto se debe iniciar tratamiento intravenoso con 25-50 ml de dextrosa al 50% (12.5-25 mg de glucosa) y repetir la administración para mantener una glucemia >80mg/dl. La glucemia debe controlarse cada 15 minutos. La dosis de mantenimiento de glucosa

en forma de dextrosa intravenosa debe asegurar el aporte de 6-9 mg/kg por minuto de glucosa (Service, August 2015b).

Tan rápido como el paciente pueda ingerir comida y bebidas de modo seguro, se debe instaurar la ingesta calórica frecuente y en porciones pequeñas y evitar ayunos prolongados (De Herder, 2004)

El enfermo de este caso clínico recibió en emergencia dextrosa intravenosa al 10%, lo cual elevó su glucemia a 65 mg/dl después de 3 horas y durante su hospitalización en Medicina Interna recibió una ingesta calórica frecuente con lo cual se mantuvo normo glicémico y asintomático

B. Glucagón subcutáneo

Se puede administrar glucagón 1 mg intramuscular o subcutáneo cuando exista contraindicación para la administración oral o intravenosa de dextrosa, pero hay que tener un monitoreo estricto de la glucemia y considerar la necesidad posterior de administración de glucosa (Service, August 2015b).

C. Diazoxide

El manejo farmacológico con diazoxide u otros medicamentos como ligandos del receptor de somatostatina, fenitoína, interferón alfa, inhibidores del target mamífero de rafamicina mTOR (Vaidya, et al., 2011) está reservado para pacientes que no son candidatos a cirugía, que presentan insulinomas malignos no resecables o que están en espera de la cirugía (Abu-Zaid, et al., 2014)

Diazoxide, una benzotiadiazida, es un antihipertensivo considerado de primera línea en el tratamiento del Insulinoma cuyo mecanismo de acción es inhibir la

secreción de insulina al estimular el eflujo de potasio de la célula beta y a los receptores alfa-adrenérgicos, además inhibe la adenosina monofosfato cíclica (cAMP), lo cual incrementa la glucógenolisis resultando en un efecto hiperglucémico (Mathur, et al., 2009). La dosis usual de administración inicial es 150 mg/día dividida en 3 dosis hasta alcanzar los 600 mg diario (Vaidya, et al., 2011). Diazoxide controla los síntomas en un 50% de los casos. Los efectos adversos son retención de sodio y edema, náusea e hirsutismo ocasional (Mathur, et al., 2009)

D. Octeotride

El octeotride y lantreotide, análogos de la somatostatina, se unen con alta afinidad al segundo subtipo de receptor de somatostatina, conocido como sst2. Este receptor se encuentra en algunos insulinomas y permite un control de síntomas en 40-60% de los casos. La dosis inicial de administración es de 50 µg subcutáneo cada 8 horas hasta una dosis máxima de 1500 µg diarios. Los efectos adversos son gases intestinales, dolor abdominal, malabsorción, colelitiasis. El octeotride también disminuye el glucagón y la hormona de crecimiento, lo cual puede empeorar la hipoglucemia, además con 1 año de tratamiento se puede desarrollar taquifilaxia. (Mathur, et al, 2009)

Hay otros fármacos usados como la fenitoína que inhibe la liberación de insulina de las células beta a dosis de 300-600 mg y produce un efecto hiperglucémico en un tercio de los pacientes tratados. También el verapamil, un bloqueador de los canales de calcio, y el propranolol, un Beta Bloqueador, son usados para controlar los síntomas de la hipoglucemia.

Pregunta 9

9. Seleccione otro procedimiento terapéutico recomendado en este enfermo.

- A. Everolimus
- B. Pancreatectomía distal laparoscópica
- C. Enucleación por abordaje abierto o laparoscópico
- D. Pancreaticoduodenectomía

Respuesta C

C. Enucleación por abordaje abierto o laparoscópico

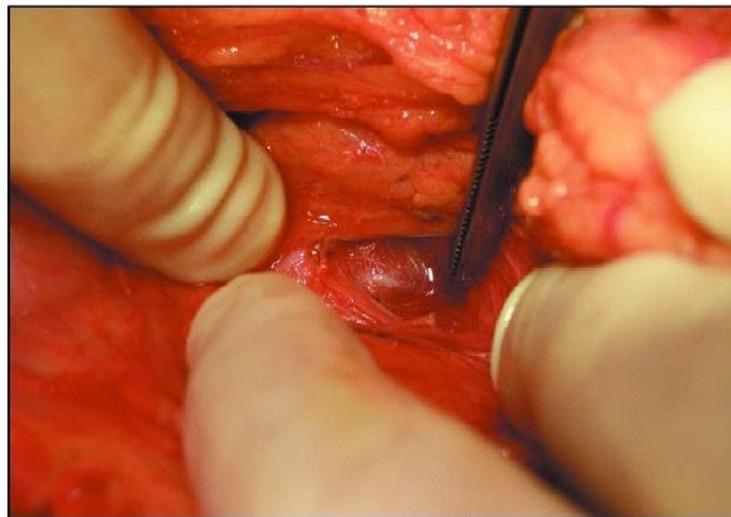
El tratamiento de elección del insulinoma es la resección quirúrgica del tumor (Pourmotabbed & Kitabchi, 2001) y es ésta la única opción curativa con alta tasa de éxito (Kinova, et al., 2015).

El abordaje quirúrgico puede ser de tipo abierto o laparoscópico. En caso de abordaje abierto, se explora todo el abdomen en busca de metástasis o tumores extra pancreáticos que secreten factores de crecimiento relacionado con el insulinoma. Posteriormente, se expone el páncreas para ser palpado por el cirujano en función de localizar el tumor. Esta técnica es efectiva en 70% de los casos (Mathur, et al, 2009).

Por su parte, el abordaje mínimamente invasivo, por laparoscopia, es prometedor debido al avance de técnicas laparoscópicas e instrumentación. El ultrasonido intraoperatorio laparoscópico (USIO) detecta un 86% de insulinomas. La resección laparoscópica es exitosa en 70% a 100% de los casos. (Mathur, et al., 2009). Pese a los datos controversiales sobre el abordaje quirúrgico, se considera que la cirugía laparoscópica para los insulinomas pequeños, solitarios, en la cola y

cuerpo del páncreas son factibles y seguros y tienen recuperación postoperatoria más rápida, reducción de días de hospitalización y una tasa comparable o menor de complicaciones post operatorias que la cirugía abierta (Assalia & Gagner, 2004). La complicación posoperatoria más común después de la resección quirúrgica es la formación de fistula presentándose en un 15-43% de los casos (Mehrabi A, et al., 2014). El manejo de la fistula es mediante drenaje, nutrición parenteral, y análogos de la somatostatina. Además se puede requerir stents en el ducto pancreático. (Mathur, et al., 2009).

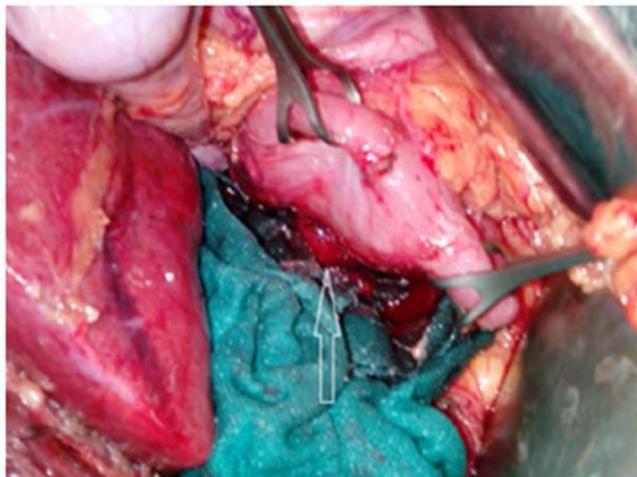
Ilustración 19. Imagen intraoperatoria de un Insulinoma pancreático



Fuente:

- Twardowschy, C., de Oliveira, S., Yukie, T. & Totti, M. (2005). Insulinoma apresentando-se como crise convulsiva. *Arq Neuropsiquiatr*, 63(3-A); 685-688. Recuperado desde http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2005000400026

Ilustración 20. Imagen intraoperatoria de un Insulinoma. Nódulo en la cabeza del páncreas en íntima relación con la segunda porción del duodeno.

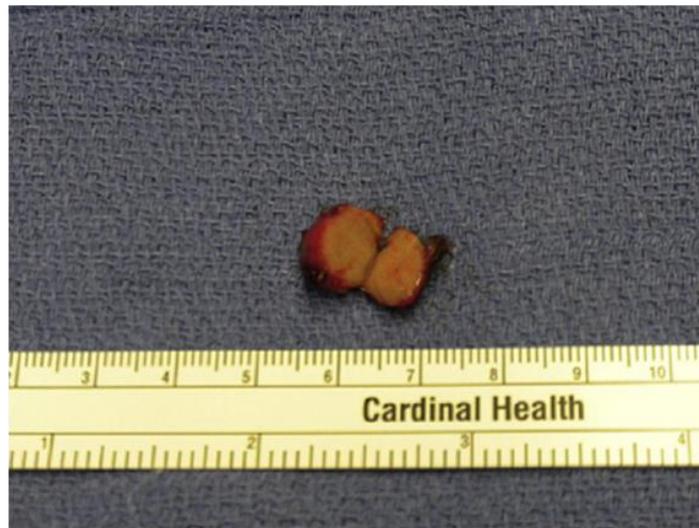
**Fuente:**

- Tarchouli, M., Ali, A., Ratbi, M., Belhamidi, M., Essarghini, M., Aboulfeth, E., Bouzroud, M., Sbitti, Y., Oukabli, M., Elfahssi, M. & Sair, K. (2015). Long-standing insulinoma: two cases reports and review of the literature. *Res Notes*, 8(444); 1-6. doi: 10.1186/s13104-015-1424-1

La enucleación es el procedimiento de elección ya que los insulinomas únicos suelen ser compactos y encapsulados presentando un plano de disección limpio entre el tumor y el tejido pancreático circundante para remover la capsula completamente y evitar recurrencias del tumor (Mathur, et al., 2009). La tasa de recurrencia en 20 años después de la resección quirúrgica es de 7% en pacientes sin MEN-1 asociado (Vaidya, et al., 2011) y 21% en pacientes con MEN-1 asociado (Mehrabani A, et al., 2014).

Sin embargo, la enucleación requiere la localización precisa del tumor que en el caso de este enfermo no se logró solamente con la TC.

Ilustración 21. Insulinoma enucleado de la cola del páncreas (Cortesía de Steven K. Libutti, MD, Bethesda, MD.)



Fuente:

- Mathur, A., Gorden, P. & Libutti, S. (October, 2009). Insulinoma. *Surg Clin North Am*, 89(5); 1105–1121. doi:10.1016/j.suc.2009.06.009

B. Pancreatectomía distal laparoscópica

En el enfermo de este caso clínico se realizó una pancreatectomía distal laparoscópica debido a que en la palpación intraoperatoria el tumor se localizaba más próximo al cuerpo del páncreas con el riesgo subsecuente de afectar el conducto pancreático principal.

D. Pancreaticoduodenectomía

Técnicas quirúrgicas más drásticas son requeridas dependiendo de la localización del tumor en caso de afectación del ducto pancreático o que afectan gran porción del páncreas

Los insulinomas pueden ser resecados con enucleación convencional en un 56% de los casos o requerir pancreatoclectomía parcial en <3% de los casos o distal en 32% de los casos (Mehrabi A, et al., 2014) o pancreaticoduodenectomía en 3% de los casos (Vázquez, 2004).

A. Everolimus

El everolimus es un inhibidor de la transducción de señales que actúa sobre mTORC1 (complejo 1 de la diana de rapamicina en los mamíferos) y es utilizado para insulinomas malignos. Otras opciones terapéuticas son quimioterapia citotóxica, análogos de la somatostatina, análogos de la somatostatina radiorrotulados, everolimus y sunitinib (Abu-Zaid, et al., 2014). Cuando ya se presenta metástasis, principalmente en hígado, nódulos linfáticos, hueso y peritoneo las opciones terapéuticas incluyen resección de las metástasis, ablación con radiofrecuencia, terapia de radiación interna selectiva y embolización de la arteria hepática (Mathur, et al., 2009)

No se recomienda la resección a ciegas del páncreas cuando no se localiza el Insulinoma. El paciente debe ser referido a un endocrinólogo o cirujano endocrinólogo (Finlayson & Clark., 2004).

Pregunta 10.

10. Identifique los predictores de malignidad en este enfermo.

- A. Histopatología que demuestre neodiferenciación en células del islote pancreático a partir del epitelio de ductos pancreáticos
- B. Resonancia magnética nuclear que evidencie presencia de metástasis en hígado
- C. Dosificación elevada de calcio que sugiera síndrome MEN-1
- D. Inmunohistoquímica del tumor positiva para sinaptofisina

Respuesta B y C

B. Resonancia magnética nuclear abdominal que evidencie presencia de metástasis en hígado

Los estudios de imagen como la TC o RMN de abdomen que identifican metástasis en hígado, ganglios linfáticos peripancreáticos y peritoneo son evidencia que confirma la malignidad del tumor (Abu-Zaid, et al., 2014)

En este enfermo la TC abdominal simple concluyó ausencia de hallazgos patológicos.

C. Dosificación elevada de calcio que sugiera síndrome MEN-1

Una vez que se ha concluido el diagnóstico de insulinoma en un paciente se debería estudiar la posibilidad de que el tumor este asociado al síndrome MEN 1 (Multiple neuroendocrine neoplasias type 1) (Shin et al., 2010), ya que en estos casos

los insulinomas suelen ser malignos, múltiples, con mayor riesgo de recurrencia y la simple enucleación y resección local no garantiza la curación (Mathur, et al., 2009).

El Síndrome MEN 1 o síndrome de Wermer es un desorden autosómico dominante donde hay una mutación inactivante del gen MEN1 localizado en el cromosoma 11q13 (Mathur, et al., 2009). El síndrome está caracterizado por hiperplasia paratiroidea que da lugar a hiperparatiroidismo primario, adenomas de la hipófisis anterior y tumores del páncreas endocrino y duodeno. El gen MEN1 funciona como un gen supresor de tumor y se requiere la inactivación de ambos alelos para la expansión clonal y el desarrollo del tumor. El gen MEN1 está formado por 10 exones, tiene un peso de 9kb y codifica la proteína menina formada por 610 aminoácidos. La menina funciona como un regulador de la transcripción e interactúa con proteínas citosólicas y nucleares (JunD, NF- κ B, Smad3, FANCD2, RPA2, ASK, etc) en múltiples vías biológicas que regulan la formación de tumores. Sin embargo, aún no se han dilucidado la razón de la tumorigénesis del síndrome MEN1 (Shin, et al., 2010)

Actualmente, el tamizaje de MEN 1 se realiza una secuenciación directa de ADN, buscando la mutación MEN1. Pero, también una dosificación elevada de calcio podría generar sospecha de este síndrome MEN 1 debido al hiperparatiroidismo que lo caracteriza.

En el enfermo de este caso clínico, la edad de presentación del paciente y la historia familiar negativa hace improbable el diagnóstico de insulinoma asociado a MEN-1. Si se hubiera realizado una medición de calcio sérico y los niveles estuvieran normal, el diagnóstico de MEN-1 sería improbable, ya que el hiperparatiroidismo está presente en cerca del 99% de los casos a la edad de 50 años (Vaidya, et al., 2011)

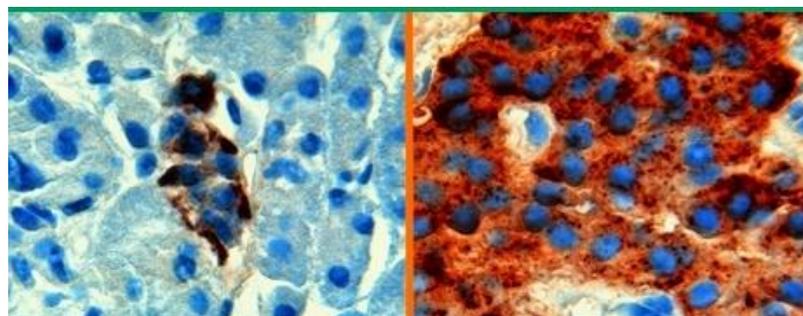
A. Histopatología que demuestre neodiferenciación en células del islote pancreático a partir del epitelio de ductos pancreáticos

La histología del tumor no distingue en insulinomas malignos o benignos. Los cambios mencionados de neodiferenciación en células del islote pancreático a partir del epitelio de ductos pancreáticos hacen referencia a lo que se denomina nesidioblastosis.

D. Inmunohistoquímica del tumor positiva para sinaptofisina

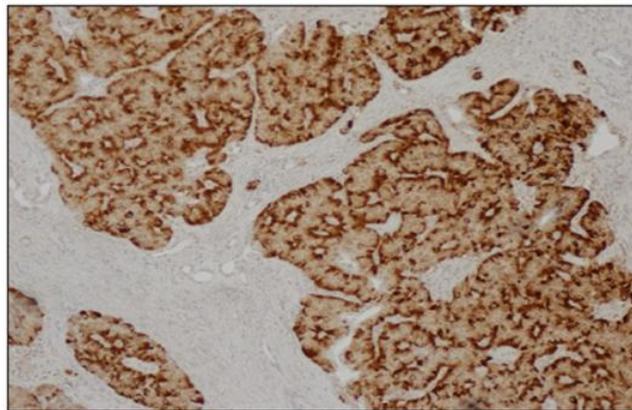
Lamentablemente, la inmunohistoquímica del tumor posterior a su resección quirúrgica no sirve para determinar la malignidad del tumor. En general, todos los insulinomas malignos o benignos, se tiñen positivamente para Insulina, pro-insulina, cromogranina A, sinaptofisina, enolasa específica neuronal, citoqueratina y ki-67 (Abu-Zaid, et al., 2014)

Ilustración 22. Inmunohistoquímica de tejido pancreático normal y de Insulinoma. El panel de la izquierda muestra la tinción de insulina del páncreas normal y el panel de la derecha muestra la tinción de insulina en un tumor pancreático (x40)



Fuente:

- Service, J. (January, 2014a). Insulinoma. *UpToDate*. Recuperado desde http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/2187?search=&source=graphics_search&imageKey=GAST/74947#graphicRef74947

Ilustración 23. Tinción inmunohistoquímica de insulina en un insulinoma**Fuente:**

- Shreenivas, A., & Leung, V. (2014). A rare case of insulinoma presenting with postprandial hypoglycemia. *Am J Case Rep*, 15; 488-491. doi: 10.12659/AJCR.891336

Pregunta 11

11. Pronostique el porcentaje de supervivencia a los dos años para este enfermo después de realizarse la resección quirúrgica completa del tumor pancreático si la histología mostró un insulinooma.

- A. 50%
- B. 90%
- C. 30%
- D. 5%

Respuesta B

B. 90%

El enfermo de este caso clínico presentó un insulinooma benigno, como en la mayoría de los casos, por tanto, el pronóstico es favorable con un porcentaje de curación del 77-100% (Abu-Zaid, et al., 2014) después de una resección quirúrgica completa. El paciente se mantiene asintomático y normoglicémico posterior a dos años de seguimiento.

Respuestas A, C y D

A. 50%; C. 30%; D. 5%

El bajo porcentaje de supervivencia se relaciona con los casos de insulinoomas malignos, con una supervivencia media de 2 años. Las metástasis de este tumor ocasionan una hipoglucemia tan severa que termina con la vida de los pacientes (Abu-Zaid, et al., 2014).

CONCLUSIONES

- La correcta aplicación del método clínico permite una precisión en el diagnóstico clínico presuntivo y permite orientar adecuadamente los exámenes complementarios para la confirmación del mismo.
- La correcta identificación de las manifestaciones clínicas de hipoglucemia en pacientes adultos no diabéticos permite encausar una estrategia diagnóstica terapéutica que permita solucionar el problema clínico.
- La correcta evaluación clínica del enfermo con una consecuente aplicación del método clínico permite evaluar las alternativas de tratamiento quirúrgico en pacientes con insulinoma pancreático y repercute en el pronóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Assalia, A. & Gagner, M. (2004). Laparoscopic pancreatic surgery for islet cell tumors of the pancreas. *World J Surg*, 28(12); 1239-47. PMID: 15517485.
- Abu-Zaid, A., Alghuneim, L., Metawee, M., Elkabbani, R., Almana, H., Amin, T. & Azzam, A. (2014). Sporadic insulinoma in a 10-year-old boy: a case report and literature review. *JOP*, 15(1); 53-7. doi: 10.6092/1590-8577/1925.
- Batcher, E., Madaj, P. & Gianoukakis, A. (2011). Pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Res*, 36(1); 35-43. doi: 10.3109/07435800.2010.525085.
- Brun, J., Fedou, C. & Mercier, J. (November, 2000). Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabetes Metab*, 26(5); 337-51. Recuperado desde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11119013>
- Caplan, L. (2014). Etiology, classification, and epidemiology of stroke. *UpToDate*. Recuperado desde <http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/>
- Cazabat, L. & Chanson, P. (September, 2009). Hypoglycemia and insulinoma. *Ann Endocrinol (Paris)*, 70(11); S2-1. doi: 10.1016/S0003-4266(09)72470-9.
- Cryer, P. (September, 1999). Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 28(3); 495-500. Recuperado desde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10500927>

De Herder, W. (2004). Insulinoma. *Neuroendocrinology*, 80(1); 20-22. PMID: 15477711

De León, D. & Stanley, C. (2013). Determination of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 27(6); 763–769. doi:10.1016/j.beem.2013.06.005.

Felicetta, J. (1990). When to worry about hypoglycemia. *Postgrad Med*, 88(1); 175-80.

Finlayson, E. & Clark, O. (2004). Surgical treatment of insulinomas. *Surg Clin North Am*, 84(3); 775-85. PMID: 15145234.

Flores, L. & Esmatjes, M. (2001). Criterios diagnósticos del insulinoma. *Rev clin esp*, 201(9); 513-514. Recuperado de <http://www.revclinesp.es/en/criterios-diagnosticos-del-insulinoma/articulo/13017936/>

Kaplan. (2013). *Psychiatry, Epidemiology and Ethics*. New York, Estados Unidos: Kaplan

Keller, U. (March, 1980). Hypoglycemia: clarification and etiology. *Schweiz Med Wochenschr*, 110(13); 495-8. Recuperado desde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6246574>

Kinova, M. (2015). Diagnostics and treatment of insulinoma. *Neoplasma*, 62(5); 692-704. doi: 10.4149/neo_2015_083.

Lexicomp. Carbamazepine: Drug information. *UpToDate*. Recuperado desde <http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/carbamazepine-drug-information>

Lo, C., Y., Lo, C., M. & Fan, S. (2000). Role of laparoscopic ultrasonography in intraoperative localization of pancreatic insulinoma. *Surg Endosc*, 14(12); 1131-5. PMID: 11148782

Martens, P. & Tits, J. (2014). Approach to the patient with spontaneous hypoglycemia. *Eur J Intern Med*, 25(5); 415-21. doi: 10.1016/j.ejim.2014.02.011.

Mathur, A., Gorden, P. & Libutti, S. (October, 2009). Insulinoma. *Surg Clin North Am*, 89(5); 1105–1121. doi:10.1016/j.suc.2009.06.009

Mehrabi, A., Fischer, L., Hafezi, M., Dirlwanger, A., Grenacher, L., Diener, M., Fonouni, H., Golriz, M., Garoussi, C., Fard, N., Rahbari, N., Werner, J. & Büchler, M. (2014). A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas*, 43(5); 675-86. doi: 10.1097/MPA.0000000000000110.

Okabayashi, T., Shima, Y., Sumiyoshi, T., Kozuki, A., Ito, S., Ogawa, Y. Kobayashi, M. & Hanazaki, K. (February, 2013). Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*, 19(6); 829-837. doi:10.3748/wjg.v19.i6.829

Plum, F., Posner, G., Sapper, C & Schifft, N. (2007). *Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma*. New York, USA: Oxford University Press.

Pourmotabbed, G. & Kitabchi, A. (June, 2001). Hypoglycemia. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 28(2); 383-400. Recuperado desde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11430183>

Rizza, R., Haymond, M., Verdonk, C., Mandarino, L., Miles, J., Service, F. & Geric, J. (May, 1981). Pathogenesis of hypoglycemia in insulinoma patients: suppression of hepatic glucose production by insulin. *Diabetes*, 30(5); 377-81. Recuperado desde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6262168>

Ro, Cynthia, Chai, W., Yu, V. & Yu, R. (2013). Pancreatic neuroendocrine tumors. *Chin J Cancer*, 32(6); 312-324. Recuperado desde http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082009000300006&script=sci_arttext&tlng=es

Rozman, Ciril. (2014). *Compendio de Medicina Interna*. Barcelona, España: Elsevier

Service, J. (April, 1991). Hypoglycemias. *West J Med*, 154; 442-454. Recuperado desde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1002792/>

Service, J. (April, 1995). Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med*, 332(17); 1144-1152. Recuperado desde <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199504273321707>

Service, J. & Cryer, P. (January, 2015a). Hypoglycemia in adults: Clinical manifestations, definition, and causes. *UpToDate*. Recuperado desde <http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/hypoglycemia-in-adults->

clinical-manifestations-definition-and-causes?source=search_result&search=hipoglicemia&selectedTitle=2~150#H2O

Service, John. (August, 2015b). Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: Diagnostic approach. *UpToDate*. Recuperado desde http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/hypoglycemia-in-adults-without-diabetes-mellitus-diagnostic-approach?source=search_result&search=hypoglycemia&selectedTitle=1~150

Service, J. (January, 2014a). Insulinoma. *UpToDate*. Recuperado desde http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/2187?search=&source=graphics_search&imageKey=GAST/74947#graphicRef74947

Service, J. (September, 2014b). Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome. *UpToDate*. Recuperado desde http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/noninsulinoma-pancreatogenous-hypoglycemia-syndrome?source=search_result&search=hypoglycemia&selectedTitle=6~150

Shin, J., Gorden, P. & Libutti, S. (February, 2010). Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol*, 6(2);229–237. doi:10.2217/fon.09.165

Shreenivas, A., & Leung, V. (2014). A rare case of insulinoma presenting with postprandial hypoglycemia. *Am J Case Rep*, 15; 488-491. doi: 10.12659/AJCR.891336

- Tarchouli, M., Ali, A., Ratbi, M., Belhamidi, M., Essarghini, M., Aboulfeth, E., Bouzroud, M., Sbitti, Y., Oukabli, M., Elfahssi, M. & Sair, K. (2015). Long-standing insulinoma: two cases reports and review of the literature. *Res Notes*, 8(444); 1-6. doi: 10.1186/s13104-015-1424-1
- Twardowschy, C., de Oliveira, S., Yukie, T. & Totti, M. (2005). Insulinoma apresentando-se como crise convulsiva. *Arq Neuropsiquiatr*, 63(3-A); 685-688. Recuperado desde http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2005000400026
- Vaidya, A., Kaiser, U., Levy, B. & Loscalzo, J. (March, 2011). Lying low. *N Engl J Med*, 364(9); 871-875. doi: 0.1056/NEJMcp0903869
- Vázquez, E. (2004). The surgical management of insulinoma. *Bol Asoc Med P R*, 96(1); 33-8. Recuperado desde <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15575328>
- Virally, M. & Guillausseau, P. (1999). Hypoglycemia in adults. *Diabetes Metab*, 25(6); 477-90. doi: 10633872
- Young, G. (May, 2015). Stupor and coma in adults. *UpToDate*. Recuperado desde <http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/>