



Insulinoma

Experiencia con 8 Casos Operados y Revisión del Tema

J. A. DE LA HOZ, MD, SCC; S. MARULANDA, MD, SCC.

Palabras claves: Tumores gastroenteropancreáticos, Insulinoma, Hipoglicemia, Insulina, Sistema neuroendocrino.

Con la presentación de 8 casos de insulinomas benignos, se hace una revisión de los conceptos actuales acerca de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. Con relación al insulinoma, se llama la atención sobre la hipoglicemia del ayuno, haciendo énfasis en que ésta es más grave que los otros tipos, ya que siempre implica, en el adulto, un alto índice de hiperinsulinismo. Se insiste en la revisión, la importancia de las pruebas de laboratorio para el reconocimiento de la inapropiada secreción de insulina y otros péptidos pancreáticos, mediante la evaluación de los niveles plasmáticos simultáneos de glucosa e insulina y estableciendo el cálculo de la relación circulante de insulina/glucosa.

Se hace énfasis en que la arteriografía selectiva es el método que mayor sensibilidad ofrece en la localización de un insulinoma, y que la ultrasonografía intraoperatoria es un instrumento de mucha utilidad, cuando los procedimientos de imágenes diagnósticas en el preoperatorio, no han sido suficientes para detectar estos pequeños tumores. Finalmente, se subraya la enucleación del tumor como la mejor técnica para la extirpación de la mayoría de estos tumores benignos, obteniéndose con ella un alto porcentaje de curación de los síntomas.

INTRODUCCION

Existe considerable controversia con relación al diagnóstico de hipoglicemia. Mientras los pacientes con hipoglicemia en ayunas casi siempre tienen una enfermedad subyacente significativa, ésta, con mucha frecuencia, no es diagnosticada o lo es erróneamente por un período de tiempo prolongado. Por el contrario, la hipoglicemia reactiva o posprandial es excesiva e inapropiadamente sobrediagnosticada por el clínico y por el paciente como la cau-

sa de los síntomas, los cuales reflejan una variedad de condiciones que no están asociadas con valores de glicemia en el plasma de 50 mg/dL o menos. La posibilidad de medir la concentración de insulina en el plasma por radioinmunovaloración ha prestado valiosa ayuda en el diagnóstico de tumores del páncreas secretores de insulina. Los grandes adelantos en las técnicas de imaginología (TAC, resonancia magnética, ecografía intraoperatoria y arteriografía selectiva) han permitido la exacta localización de estos tumores, que en su gran mayoría tienen un tamaño de menos de 2 cm. En el presente artículo, se revisa el estado del arte del diagnóstico, localización y tratamiento de los insulinomas, a raíz de nuestra pequeña experiencia con 8 casos operados.

Los insulinomas o tumores funcionantes de las células beta del páncreas, son relativamente raros. En la literatura mundial se han informado un poco más de 1.000 casos (1, 2). Ellos son los segundos, en frecuencia, de todas las neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas.

El insulinoma es el más común de los tumores que surgen de los islotes pancreáticos. Constituye el 17% de todos los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (3). La publicación en 1935 de las historias clínicas de 8 pacientes con insulinoma, tratados por Whipple (4), estableció de una manera firme esta entidad, y 3 años más tarde sugirió el autor la tríada diagnóstica que lleva su nombre: "esto es, deben aparecer síntomas de choque insulínico antes o después de terminar un ayuno completo; el valor de la glicemia del paciente en ayuno debe mostrar un 50% de la concentración normal o menos, y los síntomas de choque insulínico deben mejorar inmediatamente después de la administración de glucosa" (5). Es importante recordar que la hipoglicemia puede depender de una gran variedad de causas y que incluso cuando se observa la tríada de Whipple no puede garantizarse un diagnóstico exacto. En los últimos años el diagnóstico de estas lesiones se ha hecho específico y preciso con la aparición del radioinmunoensayo para insulina plasmática, y las mejoras en las técnicas angiográficas permiten su localización preoperatoria en la mayoría de los casos (6-8). Varias pruebas de estimulación y supresión están disponibles para el diagnóstico de insulinoma (9). Las que estimulan incluyen la administra-

Doctores: Jaime A. De la Hoz, Prof. Emérito de la Fac. de Med. de la Univ. Nal., Expresidente de la Sociedad Colombiana de Cirugía; Stevenson Marulanda Plata, Prof. Asistente del Dpto. de Cirugía, Hosp. Univ. San Juan de Dios, Fac. de Med. Univ. Nal., Bogotá, D. C., Colombia.

ción de tolbutamida, calcio, glucagón o leucina, con la determinación de los niveles elevados de insulina plasmática después de cada uno de estos agentes. Similarmente, otros investigadores han usado insulina porcina, de pescado o humana, en varias de las cuales fallan los niveles de péptido C en pacientes con insulinoma, pero sí los suprimen en los individuos normales (10). En una buena proporción de pacientes las pruebas de supresión o estimulación no son necesarias para diagnosticar un insulinoma.

El único tratamiento curativo del insulinoma es la extirpación quirúrgica, por lo que se recomienda proceder con la intervención antes de que el paciente desarrolle obesidad mórbida o alteraciones neurológicas.

El tratamiento con diazóxido (un compuesto tiacídico) es capaz de mantener normal la glicemia de aquellos pacientes en los cuales existen contraindicaciones para la operación o cuando, debido a adenomatosis pancreática, los síntomas persisten después de una resección pancreática distal del 80% (11). Esta droga aumenta los niveles de glucosa en el plasma mediante su acción de interferencia con la secreción de insulina. El diazóxido también sirve para controlar los síntomas hipoglicémicos observados en caso de tumores metastásicos irreseccables de los islotes. En este último caso se ha usado con más éxito la estreptozotocina, que es un antibiótico, cuya acción se basa en los efectos tóxicos sobre la células pancreáticas.

MATERIAL Y METODOS

El objeto de esta presentación es mostrar nuestra pequeña experiencia con el tratamiento de 8 casos de insulinomas intervenidos en un lapso de 8 años. La edad de los pacientes osciló entre 17 y 48 años. Cinco eran de sexo masculino. Los síntomas más llamativos se relacionaron con alteraciones del SNC: mareos, visión borrosa, ansiedad, cambios en la personalidad, debilidad, parestesias, hambre. En 2 de estos pacientes hubo convulsiones. En la mayoría, su diagnóstico fue tardío. En 1 se hizo *post mortem*. Desfilaron primero por muchas especialidades y tratamientos. En todos, los niveles de la glucosa sanguínea fueron extremadamente críticos para hipoglicemia (promedio 30 mg/dL), así como las concentraciones de insulina fueron muy elevadas (35 UI). La relación insulina/glucosa y las manifestaciones clínicas indujeron al diagnóstico. En la única muerte de esta casuística, un hombre de 48 años, los datos de laboratorio señalaban la presencia del tumor, pero falleció súbitamente mientras se preparaba para la intervención. En 5, su localización se hizo mediante arteriografía selectiva. En los 2 últimos casos, fue necesario el ultrasonido intraoperatorio para su localización. Todos eran tumores únicos, excepto el 6° y 7° que tenían dos tumores. Ninguno formaba parte del síndrome MEN I. Tres estaban ubicados en la cabeza, 1 en el proceso uncinado y el resto en el cuerpo y cola. En todos, la operación consistió en la enucleación, excepto el segundo caso en que debido a su tamaño y localización en la cola, hizo méritos para una pancreatectomía parcial distal.

No se comprobó malignidad. No hubo muerte operatoria.

DISCUSION

Los tumores endocrinos gastroenteropancreáticos secretan hormonas activas y pueden estar asociados con síndromes clínicos que los distinguen. Hasta la fecha se han descrito, por lo menos, ocho síndromes clínicos diferentes relacionados con tumores funcionantes de los islotes del páncreas, y las hormonas responsables han sido identificadas: insulina (insulinoma), gastrina (gastrinoma o síndrome de Zollinger-Ellison), péptido intestinal vasoactivo o VIP (síndrome WDHA), glucagón (glucagonoma), ACTH (síndrome de ACTH ectópico, hormona paratiroidea o PTH (hiperparatiroidismo ectópico) y 5-hidroxitriptamina (síndrome carcinóide) (12). Es posible que con el transcurso del tiempo, un mismo tumor sea capaz de secretar diferentes hormonas en forma secuencial. En cada instancia, las manifestaciones clínicas principales del tumor son debidas a la liberación excesiva, no controlada, de péptidos hormonales en la circulación. Estas hormonas se producen naturalmente y son importantes en la mediación de muchos procesos. Sin embargo, en pacientes con tumores pancreáticos endocrinos, la liberación y secreción de estas hormonas no están bajo regulación fisiológica normal. Debido a los extremadamente altos niveles de hormonas, se desarrollan signos y síntomas característicos (Tabla 1). La colección de células neuroendocrinas difusas gastroenteropancreáticas es un gran reservorio que secreta aminas y péptidos con el propósito de regular y modular el control fisiológico normal del metabolismo de carbohidratos, la digestión de proteínas y grasas y la provisión de un pH ácido o alcalino, apropiado para la asimilación de nutrientes. Estas células neuroendocrinas ejercen su influencia fisiológica por medio de una actividad **paracrina** sobre las células vecinas, una actividad **neurocrina** a través de neurotransmisores aminérgicos y peptidérgicos y por su tradicional función **endocrina** (humoral).

Existe alguna confusión en cuanto a la nomenclatura con que han sido denominados los tumores que surgen de estas células. Términos como argentafinomas, tumores de células enterocromafínicas, tumores neuroendocrinos, tumores carcinoides y APUDomas, han sido comúnmente usados para clasificarlos. Revisemos en una breve historia, el conocimiento actual de la estructura y función de la célula neuroendocrina gastroenteropancreática.

En 1870 se reconoció una población de células con un citoplasma granular distinto al de otros elementos del epitelio mucoso del tracto gastrointestinal (13). Estas células fueron llamadas de **Kultschitzky** por la creencia errónea de que ellas fueron observadas por primera vez por Kultschitzky en 1897 (14). Por sus similitudes morfológicas, se pensó que representaban una población homogénea y por su recuerdo cercano a las células cromafínicas de la médula adrenal, se les designó como células enterocromafínicas (15). Su naturaleza endocrina fue propuesta por primera vez en 1906 (16) y posteriormente se sugirió que los tumores "carcinoides" se originaban de estas células cro-

Tabla 1. Signos y síntomas, hormonas, prevalencia y cuadro patológico de los tumores endocrinos pancreático-duodenales.

Tumor	Signos y síntomas	Hormonas	Incidencia	Localización		Porcentaje con Metástasis	Porcentaje con MEN I
				Porcentaje en: Duodeno	Páncreas		
Gastrinoma	Úlcera, dolor, diarrea, esofagitis	Gastrina	2 en 5 millones	38	62	50	18-24
Insulinoma	Hipoglicemia	Insulina	4 en 5 millones	—	99	5	5
Vipoma	Diarrea acuosa	VIP	Rara	15	85	40	Ocasional
Glucagonoma	Rash, pérdida de peso. Desnutrición.	Glucagón	Rara	—	99	70	Ocasional
Somatostatina	Diabetes, colelitiasis, esteatorrea	Somatostatina	Rara	50	50	70	—
GRFoma	Acromegalia	GRF	Rara	?	30	30	Ocasional
ACTHoma	Síndrome de Cushing	ACTH	Rara	—	100	100	—
PTHoma	Hipercalcemia, dolor en los huesos	Factor parecido PTH	Rara	—	100	100	—
Neurotensinoma	Hipotensión, taquicardia, cianosis, malabsorción	Neurotensina	Rara	—	100	80	—

mafínicas (16). Otros investigadores observaron (17) que tanto las células de los tumores carcinoides como las enterocromafínicas, tenían una afinidad por las sales de plata (**argentafinidad**). Más tarde se encontró que si las secciones histológicas eran tratadas con una sustancia reductora antes de ser expuestas a las sales de plata, un gran número de gránulos celulares pueden ser demostrados. Las células coloreadas después de tal tratamiento fueron designadas como células **argirófilas**.

Ya desde 1938, se postuló que un grupo de células distribuidas a todo lo largo del tracto gastrointestinal, pero preferentemente en la parte distal (íleon, apéndice, duodeno), con características de citoplasma claro y afinidad distinta por las sales de plata (reactividad argentafín y argirófila), constituían un "sistema epitelial endocrino difuso", y les fue asignada una función paracrina (18). Más tarde, en 1968, se reconoció que estas células tenían características citoquímicas y estructurales similares, ya que ellas contenían aminas en su citoplasma y eran capaces de captar precursores de aminas y usaban una enzima descarboxilante para convertir estos precursores en aminas y péptidos o en ambos, que almacenaban en gránulos secretorios dentro del citoplasma (19). Se admitió también que esta habilidad por la captación de precursores de aminas y descarboxilación (APUD), era compartida por otras células a lo largo del cuerpo. La teoría en boga sostenía que estas y otras células similares eran de origen neuroectodérmico, lo cual implica que ellas derivan de un mismo tejido embrionario (cresta neural) y constituyen un sistema neuroen-

doctrino difuso y que actúan en concierto con el sistema nervioso autónomo para controlar las funciones de todo el aparato gastrointestinal (20). Se basó la teoría en la opinión de que estas células se diferenciaban de una célula progenitora común y que algunos aspectos metabólicos eran retenidos para poder entonces ser usados en la identificación de esta relación. Existen numerosos marcadores neuronales compartidos por las células APUD (14, 21); por ejemplo, a varios de ellos encontrados en las células gastroenteropancreáticas neuroendocrinas y en las neuronas, son la enolasa neurón específica, una acetilcolinesterasa específica, sinaptofisina, receptores del toxoide tetánico, proteína S-100 y cromograninas A, B, C. Sin embargo, características compartidas por las células neurales y las APUD no prueban un origen común, ya que esta hipótesis ha sido revisada por recientes descubrimientos en el área de la biología celular y citoquímica, que han puesto en duda los conceptos originales. El término APUD se considera ahora inadecuado porque varios tipos de células incluidas en el sistema, no metabolizan aminas (22). Además, existen ahora evidencias que sugieren que algunas células de tipo APUD, en particular las neuroendocrinas gastroenteropancreáticas, no se originan en la cresta neural, pero sí en el endodermo (21, 23). Se ha insinuado, por lo tanto, que existen dos sistemas relacionados, los cuales incluyen más de 40 tipos de células (22), el sistema endocrino endodérmico difuso, que consta de células epiteliales de origen endodérmico y el sistema neuroendocrino difuso que comprende células que se originan en la cresta neural (24).

Sin embargo, se mantiene la posibilidad de que exista una célula precursora ectoblástica común para todas las células endocrinas (21, 25). Este precursor puede ser implantado en todas las capas germinales durante la granulación (26).

Después de la unificación de las ciencias básicas y los principios clínicos por el concepto APUD, los tumores que se originaron de estas células, fueron llamados apudomas. Aunque nuevas evidencias han establecido que las células del sistema gastroenteropancreático no derivan de la cresta neural y, por lo tanto, la teoría APUD puede no sostenerse por lo del origen común de todas las células APUD, esta teoría, no obstante, ha sido responsable para la apreciación de que las células endocrinas en el tracto gastrointestinal, en las adrenales, en las paratiroides y otros órganos endocrinos, tienen predeterminación neuroectodérmica y características como aquellas de las neuronas del sistema nervioso central, así como también las del sistema simpático y parasimpático. La palabra "apudoma", indica un tumor que surge de células con características APUD, y está ahora firmemente establecida en el vocabulario médico. El concepto APUD también ha suministrado bases conceptuales para entender la ocurrencia de síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (MEN), así como también, el potencial para que un tumor esté compuesto de varios tipos de células y secrete más de una hormona (27). La mayoría de los tumores neuroendocrinos hoy son designados por su producto humoral predominante.

Tanto como 19 tipos de células se consideran ahora que forman parte del sistema epitelial endocrino difuso gastroenteropancreático (13) y casi 40 diferentes especies de sustancias farmacológicamente activas, péptidos y aminos biogénicas han sido identificadas en estas células (28). Por lo tanto, tumores que surgen de estas células constituyen un grupo heterogéneo, que aunque están estrechamente relacionados en términos de su mecanismo biosintético, así como en sus aspectos ultraestructural e histoquímico, demuestran diferencias claras en factores morfológicos, actividad endocrina y pronóstico. Funcionalmente, las neoplasias endocrinas gastroenteropancreáticas pueden ser **entópicas** (ortoendocrinas), con producción de cantidades anormales de su inherente hormona nativa u hormonas **ectópicas** (paraendocrinas), con producción de sustancias que se espera no deriven de aquellos tejidos, o **no funcionantes**, no asociadas con un síndrome clínico reconocible a causa de la liberación de péptidos en la circulación a pesar de la presencia de células endocrinas en el examen histológico. En general, tumores que producen hormonas entópicas son menos malignos que aquellos que las producen ectópicas, sugiriendo con ello, que las células tumorales que producen hormonas inapropiadas son más profundamente transformadas y más agresivas (29). Aunque los tumores endocrinos gastroenteropancreáticos varían en su potencial de malignidad, la extirpación quirúrgica después de su exacto diagnóstico y localización, sigue siendo la única forma curativa como terapia disponible. Las metástasis a los ganglios linfáticos deben ser extirpadas radicalmente, y si la masa tumoral es muy grande, ésta debe ser resecada en su mayor parte, cuando la extirpación completa no es posible, aun cuando haya metástasis a dis-

tancia. El tratamiento médico de los tumores irreseccables o residuales, consiste en medidas antisecretoras, terapia antihormonal o inhibición quimioterapéutica del crecimiento del tumor.

INSULINOMA

El páncreas es una glándula con dos componentes, uno exocrino y otro endocrino. La porción exocrina es la más voluminosa y tiene un aspecto semejante al de una glándula salival; la parte endocrina está constituida por aproximadamente un millón de islotes de Langerhans homogéneamente distribuidos en el parénquima glandular. En términos generales miden entre 100 y 200 micras de diámetro y poseen una rica red capilar. Una característica típica de la mayoría de los tumores de los islotes es su hipervascularización, lo que permite identificarlos con precisión en las angiografías.

Se han reconocido tres tipos de células en los islotes pancreáticos del humano; una célula alfa, elabora glucagón; la célula beta responsable de la secreción de insulina, y la célula delta que, en condiciones específicas, produce gastrina.

Los insulinomas son los tumores funcionantes de las células beta que son relativamente raros. El hiperinsulinismo endógeno fue el primer síndrome indentificado de excesiva secreción de hormona pancreática. El síndrome insulinoma se caracteriza por hipoglicemia sintomática, secundaria a hiperinsulinemia persistente, absoluta o relativa. La primera descripción de un tumor inductor a hiperinsulinismo viene de la Clínica Mayo en 1927. El tumor era un insulinoma maligno con múltiples metástasis hepáticas (30). Roscoe Graham, de Toronto, tiene el crédito de la primera extirpación quirúrgica exitosa de un insulinoma en 1929 (31).

En 1922, Banting y Best aislaron una sustancia del páncreas que inducía a hipoglicemia y que llamaron insulina. Evarts Graham del Hospital Barnes de San Luis, enucleó exitosamente un insulinoma minúsculo (5 mm) en 1931. Este procedimiento fue idéntico a las enucleaciones que se efectúan hoy para el tratamiento de estos tumores.

El insulinoma es un tumor raro; algunos datos estadísticos señalan una incidencia de 4/5 millones de personas. El 60% se presenta en hombres. Es poco frecuente en menores de 20 años y sólo el 20% está por debajo de 40 años, mientras que otro 40% está por encima de la sexta década de la vida. En el 90% ocurre un tumor único y, cuando son múltiples, casi siempre forma parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN I), esto es, tumores endocrinos en hipófisis, paratiroides y páncreas.

Pacientes a quienes se les encuentren múltiples tumores, deben ser evaluados para otras endocrinopatías. Son generalmente pequeños (< 2 cm), benignos (el 90%), uniformemente distribuidos en todo el páncreas (Fig. 1). Los tumores malignos tienden a ser más grandes, con un prome-

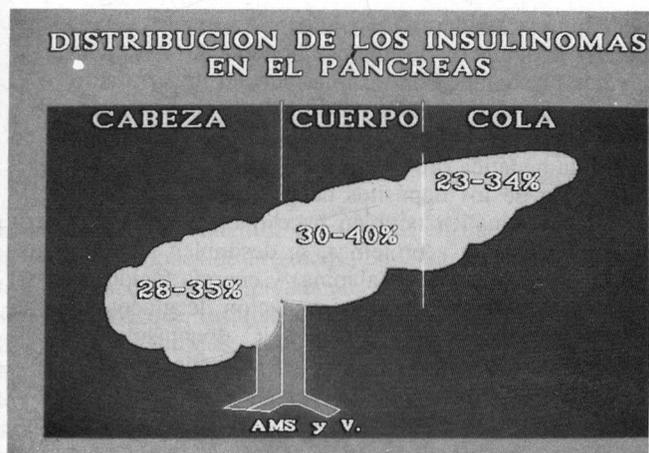


Fig. 1. Distribución pancreática de los insulinomas.

dio de 6.2 cm de diámetro y pueden exhibir invasión capsular y de los vasos. Histológicamente es imposible diferenciarlos de los benignos. La presencia de metástasis a distancia ocurre en primera instancia en el hígado.

Los insulinomas son característicamente intrapancreáticos, firmes, encapsulados, de color rojizo marrón. Histológicamente hay dos tipos de insulinomas (32). Un tipo está caracterizado por células beta muy abundantes, bien granuladas, con insulina uniformemente inmunofluorescente, organizadas en un patrón trabecular y bajo contenido de proinsulina. El otro tipo, tiene escasas células beta, bien granuladas, con insulina irregularmente inmunofluorescente, con un patrón medular y alto contenido de proinsulina. Los insulinomas ectópicos son raros (2 a 3%). Se encuentran generalmente en la mucosa duodenal, el hilio esplénico o el ligamento gastroepiploico.

En los adultos con enfermedad de las células beta de los islotes pancreáticos e hiperinsulinismo, puede ser reconocido un número de entidades patológicas, tales como las que se mencionan a continuación:

1. Adenoma solitario
2. Adenomatosis
 - Macroadenomas solos
 - Microadenomas + microadenomatosis
 - Macroadenomas + hiperplasia
3. Nesidioblastosis
4. Hiperplasia
5. Carcinoma

La adenomatosis consiste en 1 ó múltiples macroadenomas junto con microadenomas intercalados entre islotes normales. Ocurre entre un 5 a 15% de los pacientes con hiperinsulinismo, aunque raramente se discute en la literatura. Los carcinomas (aproximadamente 5% de los pacientes con hiperinsulinismo orgánico) sólo pueden ser diagnosticados con certeza cuando están presentes metástasis regionales o a distancia.

La nesidioblastosis (neoproliferación difusa y diseminada de células productoras de insulina a partir de los conductos pancreáticos), es la principal causa de hiperinsulinemia en recién nacidos e infantes, reconocida en el pasado (33). Recientemente se le ha observado también en adolescentes y adultos (34-37); ocurre en aproximadamente el 5% de los pacientes con hiperinsulinismo. Puede ser difusa o limitada inicialmente a una parte del páncreas. La hiperplasia difusa de las células beta (proliferación excesiva y difusa de las células beta en los islotes de Langerhans) se ha informado en adultos. Stefanim y col (38) señalaron que de un total de 1.137 casos de hiperinsulinismo orgánico, 1.067 (93.8%) eran causados por insulinomas, y 70 (6.2%), por enfermedad difusa de las células de los islotes. Algunos pacientes asignados en la literatura como portadores de hiperplasia, pueden ser clasificados hoy más propiamente como nesidioblastosis, si se aplican técnicas apropiadas de coloración con inmunofluorescencia. La nesidioblastosis, la hipertrofia de los islotes, la hiperplasia, la adenomatosis y el adenoma, pueden ser la expresión de un mismo defecto básico llamado por Gabbay (39) "síndrome de desmaduración de las células de los islotes", y "displasia celular endocrina" por Jaffe y col (40). El reconocimiento de microadenomatosis, nesidioblastosis o hiperplasia, es importante desde el punto de vista terapéutico, ya que es necesaria la remoción de una gran porción del páncreas para el alivio del hiperinsulinismo y la hipoglucemia. En algunos pacientes, un 70 a 85% de pancreatectomía, logrará la cura; en otros, es esencial la terapia médica o la remoción adicional del tejido pancreático.

HIPOGLICEMIA

La hipoglucemia es la emergencia endocrina más común con la que se enfrenta el clínico en su práctica. Aunque la mayoría de éstos están familiarizados con el tratamiento, la evaluación apropiada y el seguimiento del problema, requiere del reconocimiento de varias consideraciones diagnósticas relativamente raras.

La hipoglucemia puede ser definida por varias características. Puede ser asintomática, pero cuando se manifiesta clínicamente, los síntomas son de naturaleza intermitente y ocurren bajo condiciones muy específicas, con tendencia a seguir el mismo patrón en un individuo dado. Quizá la más importante característica, es su asociación con valores bajos de glucosa en el plasma. Mark definió una hipoglucemia significativa en el adulto, cuando la glucosa alcanza en el plasma un nivel menor de 40 mg/dL en individuos menores de 60 años, y en mayores de esa edad, un valor por debajo de 50 mg/dL (41). Otros han utilizado un nivel de 50 mg/dL, independientemente de la edad (42).

La hipoglucemia puede ser definida desde diferentes puntos de vista. El del paciente es sencillamente un síntoma complejo que se alivia comiendo. Aquellos síntomas son: palpitaciones, sudoración, ansiedad, fatiga e incapacidad para concentrarse. El fisiólogo ve la hipoglucemia como una entrega inadecuada de glucosa al sistema nervioso central (SNC), debido a que este es el tejido más sensible

a la baja de glucosa. Para el clínico, la hipoglicemia es un diagnóstico que requiere la identificación de la fisiopatología con certeza mediante pruebas, muchas de ellas invasoras.

Fisiopatología de la hipoglicemia

La insulina es producida y almacenada en las células beta de los islotes pancreáticos. Después de numerosas etapas intracelulares, la proinsulina es depositada en gránulos secretorios, en los cuales las peptidasas desintegran la proinsulina en insulina y péptido C. Ambos pasan a la circulación en concentraciones equimolares cuando se provoca la liberación de insulina. Normalmente se secretan bajas concentraciones de proinsulina.

La función primaria de la insulina es la de depositar nutrientes, especialmente glucosa. La insulina inhibe la gluconeólisis hepática y la gluconeogénesis. Estimula la captación de glucosa y ácidos grasos en los tejidos periféricos y en el hepático, y su conversión a glicógeno y triglicéridos. Reduce la proteólisis e incrementa la síntesis proteica a partir de los aminoácidos.

La liberación de insulina es compleja, aunque los niveles séricos de glucosa parecen ser el más importante agente provocador. Los niveles de glucosa regulan la liberación de insulina ajustando los potenciales de membrana en reposo de las células beta. Por ejemplo, cuando las concentraciones de glucosa suben, más potenciales espontáneos en acción ocurren y, por lo tanto, se libera más insulina (43). La liberación de insulina después de las comidas es también mediada por un péptido insulínotropo-dependiente, inicialmente conocido como polipéptido inhibitorio gástrico (GIP) (44). El GIP liberado después de la instilación duodenal de glucosa o grasa, estimula la liberación de insulina de las células beta (44). El GIP es considerado ahora, el secretagogo oral primario de insulina. La cantidad total de insulina liberada, sin embargo, está directamente correlacionada con niveles ambientales de glucosa (45). En efecto, si el nivel de glucosa es menor de 20 mg/dL por encima de la línea básica, no es posible que el GIP induzca a la liberación de insulina (45).

La respuesta fisiológica a la declinación de la glucosa sanguínea, define los síntomas experimentados por el paciente con hipoglicemia. El SNC se apoya principalmente en las fuentes de glucosa para generar depósitos de energía nuclear por medio de la vía de la glicólisis (46). El hecho de que el SNC no pueda convertir combustibles alternativos rápidamente, sino que para poder utilizar cuerpos cetónicos requiera de varios días, sugiere que hay un mecanismo que asegura una suplencia continua de glucosa. Como la producción de glucosa hepática es la única fuente de glucosa circulante en el estado de ayuno, el hígado es el mayor órgano blanco de varias respuestas hormonales y sirve para integrar la respuesta fisiológica neta a la hipoglicemia. Primero, los niveles de insulina declinan cuando los de glucosa en la sangre caen. Esta es la respuesta hormonal más importante, ya que la supresión de la insulina sobre el gasto de glucosa en el hígado, es el determinante

que domina la glucosa sanguínea del ayuno. Cuando los niveles sanguíneos de glucosa bordean los 40 mg/dL, los niveles plasmáticos de insulina pueden llegar a cero (47). Los niveles de glucagón no declinan, y ocurre un cambio en el balance antagónico entre el glucagón y la insulina en la célula hepática (48). Esto lleva a la gluconeogénesis y a la ruptura de los depósitos de glicógeno. La caída de la insulina plasmática también hace que los depósitos periféricos de grasas y proteínas, se desdoblen para suministrar al hígado sustratos (alanina) y energía (ácidos grasos) para la gluconeogénesis. La captación de glucosa por tejidos diferentes al hígado y el SNC, son insulino dependientes, de modo que la glucosa elaborada por el hígado, en el estado de deficiencia de insulina, va directamente al SNC.

Según recientes estudios, el umbral para la secreción de cada hormona reactiva a la hipoglicemia (glucagón, hormona de crecimiento, cortisol, epinefrina y norepinefrina) en situación de declinación de glucosa sanguínea, es de 65 a 68 mg/dL para todas, menos para el cortisol que se encuentra por debajo de 55 mg/dL. Estas hormonas aumentan directamente el consumo de glicógeno y antagonizan con la acción de la insulina dentro de la célula a nivel del receptor posinsulínico, lo que aumenta las concentraciones de monofosfato de adenosina cíclica (glucagón, epinefrina y norepinefrina), y por un mecanismo desconocido (hormona del crecimiento) (49). Cuando la hipoglicemia es más marcada, la secreción de cortisol se incrementa y antagoniza con la acción de la insulina por un tiempo más prolongado. El efecto neto de estas hormonas es estimular la rápida salida del flujo de glucosa desde el hígado (49). Es importante enfatizar que tanto el incremento de la producción de glucosa hepática y la disminución de los efectos de la insulina en el hígado y la periferia, se logran gracias a las respuestas de estas hormonas a la hipoglicemia.

Síntomas de la hipoglicemia

Los síntomas de la hipoglicemia en el adulto son demasiado proteiformes, pero en un individuo determinado los síntomas complejos tienden a ser coherentes. Por conveniencia, ellos han sido divididos en aquellos debidos a descarga adrenérgica y los que reflejan neuroglicopenia, como se observa en el siguiente listado:

Adrenérgicos	Neuroglicopénicos
Ansiedad	Cefalea
Nerviosismo	Visión borrosa
Temblor	Parestesias
Sudoración	Debilidad
Hambre	Confusión
Palpitaciones	Cansancio
Irritabilidad	Amnesia
Palidez	Mareo
Náuseas	Incoordinación
Angina	Cambios en el comportamiento

Sensación de frío
 Demencia senil
 Afasia pasajera
 Convulsiones
 Coma

Los síntomas dependen de la rapidez con que disminuyan las concentraciones de la glucosa en la sangre. Cuando estos niveles declinan rápidamente, los síntomas primarios son aquellos que resultan de la liberación de epinefrina (temblor, irritabilidad, debilidad, diaforesis, taquicardia y hambre). Sin embargo, si la reducción es lenta y gradual, los síntomas neuroglicopénicos predominan (cefalea, visión borrosa, cambios en la personalidad, confusión mental, amnesia, obnubilación, convulsiones y coma).

Los síntomas adrenérgicos pueden simular varias otras entidades, incluyendo ataques de ansiedad e hiperventilación. Los neuroglicopénicos han sido erróneamente diagnosticados como epilepsia, desórdenes de la personalidad, psicosis, histeria, menopausia, embriaguez (50). Aunque hayan sido divididos en estas dos categorías, ellos reflejan los efectos de la hipoglicemia en el sistema nervioso central. A pesar de que los síntomas de hipoglicemia en niños puedan ser similares a los de los adultos, esto no es cierto para los recién nacidos e infantes, quienes manifiestan irritabilidad, dificultad para la alimentación, letargia, cianosis y taquipnea. La hipoglicemia activa las células en el hipotálamo, las cuales son responsables de las descargas del sistema nervioso adrenérgico.

Otras anomalías se pueden encontrar durante la hipoglicemia, pero no son específicas. Tal es el caso de la hipotermia y la hipertermia (51) asociadas a ella. Aunque la producción de calor está incrementada durante la hipoglicemia por vía del mecanismo beta-adrenérgico, la hipotermia resulta por la acelerada pérdida de calor causada por la vasodilatación periférica, la sudoración incrementada y la inhibición de escalofrío. Como consecuencia de la aumentada producción de calor, la hipertermia puede reflejarse por convulsiones y edema cerebral (51, 52).

Durante la hipoglicemia la presión sanguínea sistólica sube, mientras la diastólica baja. Estos cambios no se observan en individuos simpatectomizados, lo que indica mediación del sistema nervioso autónomo.

Los pacientes con repetidos episodios de hipoglicemia, pueden desarrollar una neuropatía distal periférica simétrica. Esto es debido más a la hipoglicemia que a la hiperinsulinemia, aunque ocurre predominantemente en pacientes con tumores de los islotes (53).

Clasificación de la hipoglicemia

Una vez que el diagnóstico de hipoglicemia se ha establecido como la causa de los síntomas de un individuo, la etiología debe ser determinada para que sea instituida una terapéutica apropiada. Aunque se han utilizado diferentes sistemas de clasificación, la mayoría de ellos la han dividi-

do en entidades que se asocian con el ayuno y aquellas que ocurren sólo en respuesta a la ingestión de carbohidratos. En la clasificación etiológica de la hipoglicemia, podemos distinguir los siguientes tipos:

Hipoglicemia asociada predominantemente con ayuno

- Hipersecreción de insulina debido a adenoma de los islotes, carcinoma, hiperplasia o nesidioblastosis.
- Enfermedad hepática
 - Hipofunción generalizada
 - Hipoglicemia asociada al etanol, con pobre nutrición y disminución de los depósitos de glicógeno.
 - Sepsis
- Deficiencias endocrinas
 - Deficiencia de la hipófisis anterior, hormona del crecimiento, ACTH
 - Insuficiencia adrenocortical
 - Hipotiroidismo
- Grandes tumores no de células de los islotes
- Enfermedad renal
- Deficiencia de ingesta o de depósitos de carbohidratos
 - Inanición severa
 - Ejercicios severos
- Inducida por drogas

Hipoglicemia reactiva o estimulada

- Hipoglicemia funcional idiopática
- Hiperinsulinismo alimentario
- Hipoglicemia funcional prediabética
- Deficiencias endocrinas

Hipoglicemia artificial o facticia

- Administración subrepticia de insulina
- Ingestión subrepticia de sulfonilurea
- Leucemia o policitemia

Hipoglicemia de la infancia

- Anormalidades en la secreción de hormonas
- Anormalidades en la producción y utilización de combustibles metabólicos
- Anormalidades en la disponibilidad de sustratos.

Los pacientes con insulinoma son del último tipo.

Mientras que pacientes con hipoglicemia del ayuno pueden tener síntomas durante el día, especialmente con el ejercicio, individuos con hipoglicemia reactiva, nunca tienen síntomas en el estado de ayuno. Desde el momento en que se desarrollan los síntomas en el individuo con hipo-

glicemia del ayuno, ellos casi siempre persisten hasta la ingestión de carbohidratos; aquellos con hipoglicemia reactiva, se recuperan de sus síntomas y de sus niveles plasmáticos bajos de glucosa de manera espontánea, sin ingestión de alimentos. Esta distinción es especialmente evidente durante una prueba de tolerancia a la glucosa por 6 horas, es muy útil para distinguir las dos categorías. En la hipoglicemia reactiva, la glucosa plasmática retorna a niveles normales al final de la prueba. Por el contrario, en pacientes con hipoglicemia del ayuno, la glucosa circulante permanece baja hasta la ingesta de alimentos.

La hipoglicemia reactiva o posprandial es mucho más frecuente que la del ayuno. Suele presentarse cuando el paciente ha sido sometido a gastrectomía, gastroyunostomía o piloroplastia y consume una comida rica en carbohidratos. El estómago se vacía rápidamente y la glucosa es absorbida de inmediato, originando un rápido aumento de insulina circulante. La hipoglicemia intensa que se presenta en ayuno, suele ser un proceso más grave. En general, todas las causas de hipoglicemia en ayuno son potencialmente más graves. El trastorno depende de una producción insuficiente de glucosa por el hígado, o de una utilización excesiva.

La diferencia fisiológica importante entre niños y adultos, es una habilidad disminuida de los primeros para sostener niveles de glucosa en presencia de un prolongado ayuno. Aunque se ha especulado que esto es debido a la relativamente más alta proporción de la masa cerebral (un tejido consumidor obligado de glucosa) a la masa corporal (depósito global de nutrientes), la exacta razón para esta predilección por la hipoglicemia en ayunos, no está bien comprendida. Varios estudios sugieren que la limitación para sostener la gluconeogénesis hepática en el ayuno, es la incapacidad para mantener el flujo de sustratos al hígado, especialmente alanina.

Aunque el insulinoma domina la evaluación y el acceso diagnóstico en el adulto, casi nunca ha sido informado en individuos por debajo de 14 años (47). En el neonato, como se ha dicho, el desorden en la nesidioblastosis, con inapropiada secreción de insulina desde el páncreas, es muy similar al insulinoma en muchos aspectos. Recientemente, el análogo de la somatostatina de larga acción, el octreotida se ha encontrado que es efectivo para restaurar rápidamente los niveles de glucosa sanguínea en estos infantes, y su uso debe ser considerado en emergencias hipoglicémicas incluyendo a los neonatos (54).

Las mayores categorías clínicas de hipoglicemia en niños son las producidas por el ayuno y las inducidas por medicamentos. Las consideraciones diagnósticas difieren de las del adulto, no sólo por la ausencia de insulinoma como una primaria referencia, sino en la prominencia de anomalías genéticas en el metabolismo de combustibles. En realidad, en los niños las dos mayores categorías fisiopatológicas son la disfunción hepática difusa y la limitación de sustratos para la gluconeogénesis.

Diagnóstico del insulinoma

En ausencia de una causa obvia farmacológica o tóxica, la verdadera hipoglicemia del ayuno en el adulto debe ser evaluada para excluir un insulinoma (47). Los síntomas inducidos por la hipoglicemia son característicos y la documentación de los bajos niveles de glucosa en la sangre, en este momento, es la primera etapa para diagnosticar un insulinoma. La secreción de insulina por estos tumores, no responde a la caída de la glucosa en la sangre, por lo que los síntomas aparecen después de 4 horas o más de ayuno. En la historia es muy importante anotar el ayuno más largo del día, y buscar si ocurren síntomas adrenérgicos o neuroglicopénicos en el tiempo siguiente. Muchos pacientes aprenden que comiendo cada 3 ó 4 horas, previenen los síntomas y, consecuentemente, ganan peso. La segunda etapa, ante la sospecha de un insulinoma, es la determinación en ayuno de los niveles sanguíneos de insulina y péptido C. Cada paciente con insulinoma tendrá elevados niveles de insulina en el plasma (> 5 mcrU/mL) en el momento de claros síntomas de hipoglicemia. La relación insulina/glucosa en la sangre (> 0.4) puede ser usada como otro criterio diagnóstico de insulinoma. Veintiuno de 23 pacientes (91%) con insulinoma, tienen niveles elevados de péptido C (> 1.7 ng/mL) al final del ayuno (10, 55). Ocho por ciento de pacientes con insulinoma tendrán proporciones elevadas de proinsulina ($> 30\%$) (55), la cual puede ser un marcador para tumores malignos (56). Pacientes con grandes proporciones circulantes de proinsulina, son capaces de resistir largos ayunos con pocos síntomas, debido a que la proinsulina es biológicamente menos activa (55).

Debe determinarse en reposo cuatro parámetros simultáneos: 1. Hipoglicemia (azúcar sanguínea en menos de 40 mg/dL); 2. Los síntomas neuroglicopénicos (que confirman la hipoglicemia patológica). 3. La insulina plasmática anormalmente elevada (un exceso de 5 mcrU/mL). 4. Péptido C, también inapropiadamente elevado (un exceso de 0.6 mg/dL), documentan la liberación endógena de insulina. Estas cuatro condiciones deben ser llenadas, antes de proceder a pruebas invasoras tales como la angiografía, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética que constituyen la tercera etapa en la elaboración del diagnóstico del insulinoma, etapa conocida como de localización.

Pruebas de laboratorio

Pruebas diagnósticas esenciales. Glicemia en ayuno; determinación de niveles de insulina; péptido C; proinsulina; relación insulina/glucosa; pruebas provocativas; pruebas supresoras.

Glucosa en el ayuno. Prueba del ayuno prolongado (72 horas). En el individuo sano, las concentraciones plasmáticas de glucosa después de una noche de ayuno, están raramente por debajo de 70 mg/dL. Los niveles de glucosa no declinan de 60 mg/dL durante 24 horas de ayuno, y después de 72 horas descienden, pero no por debajo de 55 mg/dL (57).

También se ha observado, en estado de salud, un alza durante el ejercicio, lo cual puede ser atribuido a la conversión hepática de lactato, derivado del glicógeno muscular. Otra observación durante el ayuno del individuo normal, es la elevación de alanina y glutamina, como resultado de la incrementada liberación por el músculo de estos aminoácidos potencialmente gluconeogénicos.

En muchos pacientes con enfermedad de las células de los islotes e hiperinsulinismo, los niveles de la glucosa plasmática después de una noche de ayuno (8 a 12 horas), están por debajo de 60 mg/dL y aún inferiores a 50 mg/dL. En el individuo con sospecha de albergar un insulinooma, los niveles de glucosa e insulina son medidos cada 6 horas durante el ayuno. Este continúa por 72 horas o hasta cuando los síntomas neuroglucopénicos sean observados. En este punto son obtenidos los niveles de glucosa, insulina, proinsulina y péptido C, y el ayuno se da por terminado. Síntomas de hipoglicemia se desarrollan en las dos terceras partes de los individuos con insulinooma antes de las 24 horas de ayuno y, en el resto, antes de las 72 horas (55). En ellos el ejercicio, por cualquier tiempo durante el ayuno, puede precipitar o agravar la hipoglicemia (Fig. 2).

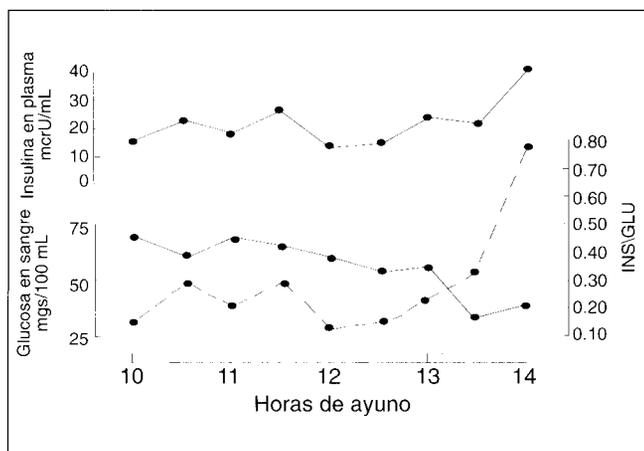


Fig. 2. Niveles en el plasma de insulina, glucosa y relación insulina/glucosa, durante las últimas 4 horas de un ayuno de 14, en una mujer de 47 años con un adenoma solitario de las células de los islotes.

Insulina

La determinación de las concentraciones de insulina en el plasma especialmente con valores de glucosa hipoglicémicos, es una de las ayudas más importantes y útiles en el diagnóstico etiológico de la hipoglicemia. El límite superior para la insulina plasmática en sujetos normales durante el ayuno, generalmente es menos de 20 mcrU/mL. Más importante que la concentración absoluta de insulina, es la relación que existe entre ella y la obtención simultánea de la glucosa plasmática. En estado de ayuno en individuos sanos, la relación de glucosa en el plasma e insulina plasmática, es mayor de 2.5. La relación de insu-

lina/glucosa plasmática, normalmente es menor de 0.4 (58). Debido a que la hipoglicemia debe normalmente suprimir la secreción de insulina, una relación insulina/glucosa suministra una mejor discriminación entre individuos normales y aquellos portadores de un insulinooma.

Proinsulina

Pequeñas cantidades de proinsulina, el precursor de la insulina, se encuentran en el plasma normal (menos del 22% de la insulina). La proinsulina es convertida en insulina y péptido C. En algunas situaciones, tales como tumores de los islotes pancreáticos, el porcentaje de proinsulina y la cantidad absoluta están aumentados y dará razón de la mayoría de la inmunoreactividad. En pacientes con tumores indiferenciados, particularmente con carcinoma de los islotes, una muy alta proporción de proinsulina se encuentra en el plasma (59).

Péptidos

Debido a que la insulina y el péptido C son liberados en la circulación en concentraciones equimolares, los niveles del mismo estarán elevados cuando los de la insulina lo estén. Ya que el aclaramiento del péptido C en el plasma es más lento que el de la insulina, y por lo tanto con una vida media más larga, es probable que muestre menos marcadas variaciones en su concentración plasmática, lo cual es de valor para acertar sobre el estado de la secreción de insulina en pacientes en quienes se sospeche que albergan un insulinooma. La aplicación más útil de la determinación del péptido C, es la diferenciación de los estados de hipersecreción e insulina con aquellos con hipoglicemia del ayuno causados por aplicación subrepticia de insulina (60), caso este último en que se suprimen los niveles plasmáticos del péptido C, si no existe un insulinooma (61). El péptido C puede ser medido por radioinmunoensayo, con valores normales en ayuno de 0.5 a 2.5 pg/mL o menos de 0.4 pmol/mL (60).

Ocasionalmente han sido informados tumores asociados a hipoglicemia en ausencia de hiperinsulinemia, y ocurren con más frecuencia en pacientes con grandes masas abdominales, sarcomas o mesoteliomas torácicos o con carcinoma hepatocelular (62). Esto se puede explicar por elevaciones séricas del Factor de crecimiento II (IGF II) similar a la insulina. El IGF II y la hipoglicemia, mejoran después de la resección del tumor (63).

Pruebas estimulantes

Si una de las pruebas anteriores no es definitiva, puede usarse una prueba estimulante. En realidad, las pruebas provocativas son menos confiables en el diagnóstico de tumores de las células de los islotes que las determinaciones de la relación insulina/glucosa en el plasma, de las concentraciones de proinsulina o péptido C, y raramente son necesarias en el diagnóstico diferencial de la hipoglicemia en ayunas. El porcentaje de los resultados verdaderamente positivos de dichas pruebas es el siguiente: prueba de la tolbutamida, 80%; prueba de glucagón 72%; prueba de tolerancia a la glucosa 60%, y prueba de la leucina 50%.

Prueba de la tolbutamida

La administración intravenosa rápida de 1 g de tolbutamida a un adulto en estado de ayuno puede suministrar información en relación con la etiología de la hipoglicemia. Las muestras para glucosa e insulina se recogen a los 15, 30, 60 y 120 minutos después de su administración. Los individuos normales experimentan una caída significativa en su glucosa plasmática a los 30 minutos, la cual puede exceder en un 50% su valor en ayunas. Sin embargo, esta caída retorna a la normalidad a la hora. Sujetos con hipoglicemia en ayuno tienen, en forma característica, una reducción más profunda, la cual persiste hasta el final de la prueba. En efecto, la administración de tolbutamida puede producir tal hipoglicemia sintomática, que la prueba no puede ser terminada y se debe administrar carbohidratos. En esta prueba la respuesta de la insulina es más útil; la hiperinsulinemia se observa en el 80% de los pacientes con insulinoma. Durante la prueba la monitorización debe ser rigurosa, por la profunda hipoglicemia que se puede presentar (64).

Prueba de la tolerancia a la leucina

La administración oral de leucina a un adulto (150 mg/kg) en el estado de ayuno, con un tumor de células de los islotes, frecuentemente aumenta la secreción de insulina y produce la reducción de un 40% o más de la glucosa plasmática (65). Este aminoácido no induce a hipoglicemia o a hiperinsulinemia en otras causas de hipoglicemia.

Tolerancia al glucagón

Los pacientes con insulinoma pueden demostrar una respuesta exagerada de insulina y subsecuente hipoglicemia, a la inyección intramuscular de 1 g de glucagón. Los niveles de insulina pueden alcanzar valores mayores de 200 mcrU/mL (66).

Prueba de la infusión de calcio

Recientemente Kaplan y col (67), han demostrado que, como en el caso de los gastrinomas y de los carcinomas medulares del tiroides, los insulinomas reaccionan a un aumento de la calcemia, descargando el contenido de sus gránulos neurosecretores y, por lo tanto, elevando las concentraciones de hormona circulante. Después de una infusión de calcio (4 mg/kg/hora en un período de 4 horas, induce a hiperinsulinemia, disminución de la glucosa, aumento de proinsulina y péptido C, sólo en el insulinoma y no en otras causas de hipoglicemia.

Prueba de secretina

Una dosis farmacológica de secretina es un potente y consistente secretagogo en el humano normal. Un paciente adulto con nesidioblastosis tiene una muy lenta respuesta a la secretina. La carencia de una respuesta de insulina plasmática a la secretina en pacientes con un solo insulinoma y exagerada en aquellos con múltiples adenomas de las células beta o con hiperplasia, puede ser de utilidad en diferenciar estas entidades (68).

Pruebas de supresión

La supresión de producción endógena de insulina, péptido C y proinsulina por insulina exógena, ha sido usada para diferenciar la producción de insulina producida bajo el control fisiológico normal y la producida por tejidos en forma autónoma. La infusión de insulina porcina con medición simultánea en el plasma de péptido C, causa supresión de éste en el sujeto normal, pero no en la mayoría de los pacientes con enfermedad de las células de los islotes productora de insulina (69).

En todos los pacientes con un hiperinsulinismo autónomo comprobado, la búsqueda para una posible presencia de un síndrome MEN I esporádico o familiar, debe ser efectuada. Cuando el hiperinsulinismo se acompaña de hiperfunción de otras glándulas endocrinas o de elevadas concentraciones de otras hormonas (esto es, elevadas concentraciones del calcio sérico, disminución del fósforo, altos niveles de PTH, de gastrina o prolactina y agrandamiento de la silla turca), se debe asumir que la fuente del insulinismo es difuso (macro o microadenomas, nesidioblastosis o hiperplasia).

En pacientes con insulinoma maligno se han encontrado niveles incrementados de gonadotropinas coriónicas (hCG-alfa, hGG-beta). Por lo tanto, la elevación de estas sustancias en el plasma o subunidades en un paciente diagnosticado de tener un insulinoma, indicará en el preoperatorio, la presencia de un insulinoma maligno. No obstante, bajos niveles de los mismos, no excluyen malignidad (70).

Localización del tumor

Los estudios de localización del tumor en el páncreas pueden ser divididos en: no invasores e invasores. Como estos tumores, en su mayoría tienden a ser muy pequeños (< 1 cm de diámetro) (Fig. 3), el ultrasonido del páncreas, el estudio con radioisótopos, la tomografía axial computarizada (TAC), tienen una utilidad limitada como medio diagnóstico. Además, estos tumores no son de origen ductal, de manera que la colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (CPER), rara vez resulta de ayuda. El hecho de que el cirujano no pueda ver ni palpar el 20% de los insulinomas cuando está explorando el páncreas, aumenta la importancia que tienen las técnicas destinadas a localizar el tumor antes de operar o durante la operación.

La ultrasonografía abdominal, es el método menos invasor, el menos costoso y menos sensitivo para localizar un insulinoma (7, 57). La tasa de positividad es del 20 al 40%. La TAC se ha informado como exitosa en un 20 a 80% de los casos (Fig. 4) (7, 55).

Los estudios iniciales con la resonancia magnética son comparables a los obtenidos con la TAC. El escanograma con octreotida ha sido usado para localizar insulinomas con base en la densidad de los receptores de somatostatina (71). Sin embargo, debido a que los insulinomas no tienen un número alto de receptores de somatostatina, la

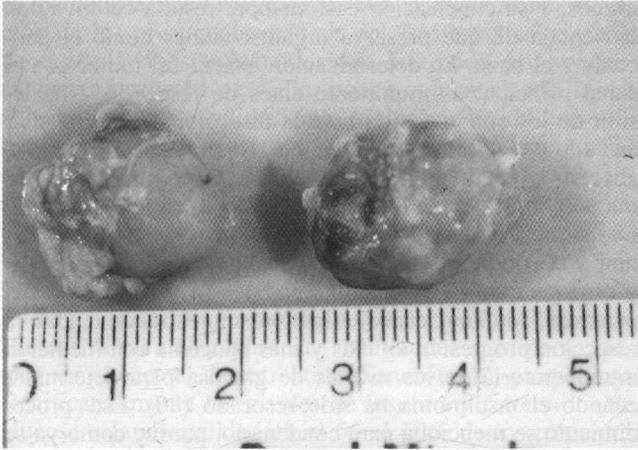


Fig. 3. Obsérvese el tamaño de 2 insulinomas, uno en la cabeza y otro en la cola. (Caso número 5 de nuestra casuística).

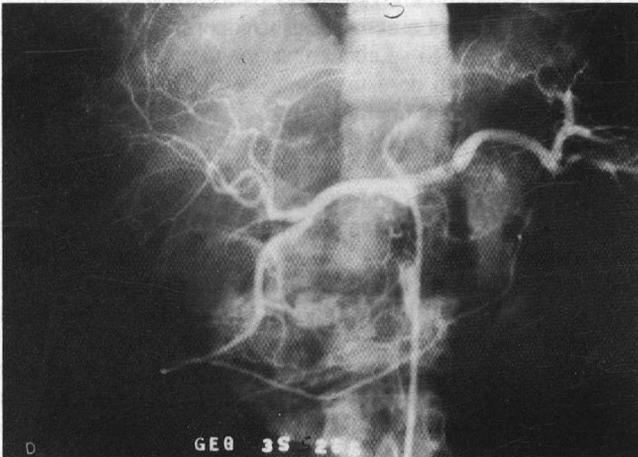


Fig. 4. Tomografía computarizada de un insulinoma de la cola del páncreas, en una mujer de 21 años.

octreotida marcada no siempre es útil en la obtención de las imágenes (60% de los insulinomas).

Con base en que los insulinomas tienen una suplenia sanguínea muy incrementada, la arteriografía selectiva, es la mejor de las pruebas que se usan comúnmente para localizarlos preoperatoriamente (Fig. 5). Ella puede demostrar tumores tan pequeños hasta de 5 mm de tamaño, pero puede también no señalar grandes tumores que son isovasculares con el tejido vecino (Fig. 5). Su sensibilidad es del 84 al 87% (59, 72-74).

El cateterismo venoso pancreático percutáneo selectivo con valoración hormonal (PTVS), puede ofrecer una sensibilidad adicional. En esta intervención, se practica cateterismo de la vena porta, la mesentérica superior y la esplénica a través del hígado por vía percutánea (75, 76). Se toman muestras de sangre de cada vaso para determinar insulina u otros péptidos, y el origen de cada muestra se

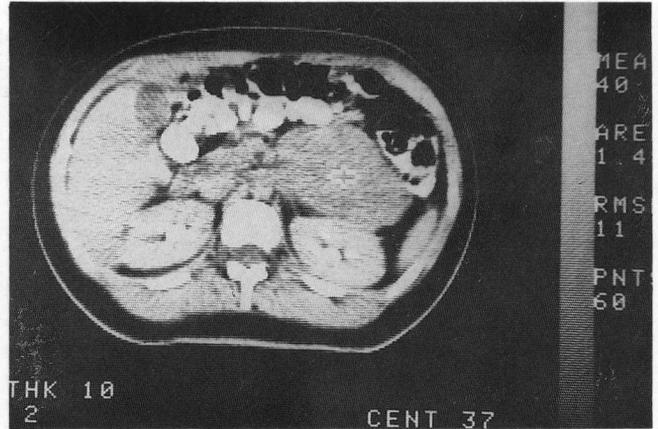


Fig. 5. Arteriografía selectiva de una paciente con un insulinoma de la cabeza del páncreas. (Caso número 4).

marca precisamente en la gráfica. Los valores altos de insulina sérica, indican el lugar del insulinoma o una zona localizada de hiperplasia de células insulares. Por lo tanto, con una sensibilidad del 83%, la PTVS, es útil para localizar lesiones pequeñas o microscópicas.

Ultrasonografía Intraoperatoria

Los tumores de células de los islotes pueden ser imposibles de localizar por palpación sola, especialmente en la cabeza del páncreas. El ultrasonido intraoperatorio puede ser de valor en pacientes en quienes la localización preoperatoria falló o en aquellos con síndrome MEN I que probablemente tienen múltiples tumores (Fig. 6). El ultrasonido es efectuado por el cirujano en conjunción con el ultrasonografista. El peritoneo se llena con solución salina para mejorar la calidad de la imagen. Las masas son detectadas en el plano longitudinal y transversal. Los tumores son masas sonolucetas (Fig. 6). Numerosos informes han demostrado que este método mejora en forma notable la detección de estas lesiones dentro del páncreas (76-78). La ultrasonografía se convierte en una extensión de la palpación, y el cirujano puede confirmar o refutar áreas específicas del páncreas que se sienten firmes (78). Además, ella es capaz de determinar la relación del tumor con el conducto pancreático, la vena mesentérica superior y otras estructuras vitales asegurando, en esa forma, la ruta segura que el cirujano debe seguir para resear el tumor. En resumen, Klotter y col (79) recomiendan que la ultrasonografía intraoperatoria se debe efectuar en forma rutinaria, aunque la mayoría de los tumores sean palpables, porque confirma la presencia de éstos, detecta los ocultos, excluye los tumores múltiples y ofrece información adicional durante la intervención quirúrgica.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad de las células beta del páncreas, generalmente es quirúrgico; en la gran mayoría de los casos suministra una cura completa. Se debe efectuar sólo cuando el diagnóstico está comprobado. Se puede considerar el tratamiento médico exclusivo, cuando la hi-

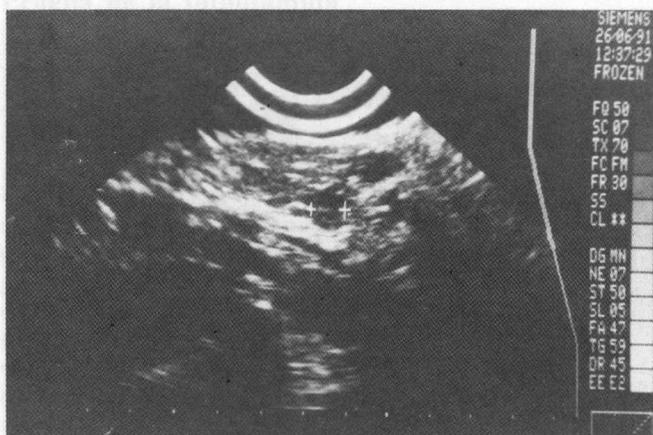


Fig. 6. Estudio ultrasonográfico intraoperatorio donde se observa un pequeño adenoma en el proceso uncinado, y que no fue localizado por TAC ni por arteriografía selectiva.

hipoglicemia pueda ser controlada con dieta únicamente o con pequeñas y bien toleradas dosis de diazóxido o cuando la condición clínica del paciente pueda incrementar los riesgos de la cirugía. Una preparación preoperatoria exitosa permite al cirujano ser más conservativo durante la laparotomía si hay dificultad en la identificación, localización o remoción del tumor o si están presentes la microadenomatosis, la hiperplasia o la nesidioblastosis o si surgen complicaciones. El tratamiento médico es requerido para la gran mayoría de los insulinomas malignos, ya que sólo ocasionalmente podrán curarse con la operación. El tratamiento médico para el insulinoma es antihormonal; para el insulinoma maligno es antihormonal y antitumoral.

La escogencia de la incisión depende de la constitución corporal del enfermo. En pacientes delgados y pequeños, una incisión en la línea media. Por el contrario, en aquellos obesos o con margen costal amplio, una incisión subcostal bilateral es más útil. La meta de la operación en pacientes con tumores de células de los islotes, es su identificación, su estado y su remoción. El cirujano debe extirpar el tumor de tal forma que permita que la morbilidad y mortalidad de la cirugía, sea menor que la que produce la historia natural del tumor. Es importante que se conozca la historia natural, las condiciones patológicas de estos tumores, el éxito esperado con el procedimiento, la expectativa de vida con la resección, la tasa de complicaciones inmediatas o tardías y la disponibilidad de alternativas en el tratamiento médico de la enfermedad.

La mayoría de los expertos recomiendan que los pacientes con tumores de células de los islotes deben ser operados, debido a que algunos de éstos pueden ser malignos y porque el tratamiento médico sólo controla signos y síntomas y, además, su resección es el único tratamiento curativo.

Dos métodos están disponibles para resecar estos tumores: la enucleación y la resección. La enucleación se refiere a la extirpación simple. Ella es aceptable para los tumores que son benignos. Los insulinomas son generalmente be-

nignos, y su enucleación casi siempre resulta curativa con la ventaja de que preserva órganos vitales como el páncreas y el bazo. La determinación exacta del tumor con el canal principal es importante antes de resecarlo. Una lesión de los conductos durante la disección, puede resultar en una morbilidad considerable, incluyendo la fístula, absceso o pseudoquiste pancreático. La proximidad de la masa al canal se determina mejor por ultrasonografía intraoperatoria. Si no están claros los márgenes entre el tumor y el conducto, es preferible una pancreatectomía distal y esplenectomía. Los insulinomas dentro de la cabeza del páncreas, son anucleados. Algunos autores recomiendan la resección progresiva de más y más páncreas con medición intraoperatoria de los niveles de glucosa para determinar cuándo el insulinoma ha sido reseado (80). Este procedimiento se menciona para condenarlo, porque como ya se ha dicho, la meta de la cirugía no es resear más y más páncreas en forma ciega, sino identificar el tumor exactamente, para que sea reseado exclusivamente. La presencia de un insulinoma maligno, aunque no es común, puede ocurrir y, por lo tanto, el cirujano debe evaluar los nódulos linfáticos adyacentes y el hígado para buscar la presencia de la enfermedad. La ecografía intraoperatoria es útil para valorar el hígado. Si se encuentran metástasis limitadas, se acepta la resección de éstas, ya sea en el mismo acto quirúrgico o subsecuentemente.

Sin embargo, una pancreatectomía casi total o una pancreatoduodenectomía, pueden ser necesarias particularmente en pacientes con insulinoma maligno; la primera estaría indicada en infantes con una comprobada microadenomatosis difusa. El tratamiento médico se requiere para la gran mayoría de los insulinomas malignos, ya que sólo ocasionalmente podrán ser curados con la operación.

Tratamiento médico

1. En enfermedad benigna

Dieta. La piedra angular para el tratamiento médico del insulinoma y otras formas de hiperinsulinismo, es la dieta. Con frecuencia los pacientes evitan los síntomas de hipoglicemia, acortando el número de horas entre comidas. Aunque el tumor puede ser estimulado ocasionalmente a secretar insulina con la ingestión de carbohidratos, no es aconsejable restringir su ingesta. Formas de carbohidratos de absorción más lenta (almidones, arroz, pan, papa) son preferibles. Durante los episodios hipoglicémicos están indicadas algunas formas de absorción rápida (jugos de frutas con adición de glucosa o sucrosa).

En pacientes con severa y refractaria hipoglicemia, el uso de infusión intravenosa de glucosa, unida al incremento de la dieta de carbohidratos, aliviará la hipoglicemia suficientemente hasta instituir una terapia adicional.

Diazóxido y Benzotiadiazinas natriuréticas. El diazóxido debe sus potentes propiedades hiperglicémicas a dos efectos (81). Directamente inhibe la liberación de insulina por las células beta a través de la estimulación de los receptores alfa adrenérgicos. También tienen un efecto hiperglicémico extrapancreático, probablemente por inhibición de

la fosfodiesterasa AMP cíclico, con la consecuente elevación de los niveles plasmáticos del AMP cíclico y realce de la glicogenólisis. Altas dosis de diazóxido, por su efecto en la retención de sodio, puede inducir al edema. La adición de una benzotiadiazina (triclorometiazida), no sólo corrige o previene el edema, sino que también sinergiza el efecto hiperglicémico del diazóxido. Los pacientes con insulinomas benignos, mientras se intervienen, se pueden tratar con dosis de diazóxido de 150 a 450 mg/día en combinación con triclorometiazida de 2 a 8 mg/día.

Análogo de la somatostatina de larga acción. La mejor alternativa para el tratamiento médico del insulinoma, parece ser el acetato de octreotida (Sandostatín), ya que baja significativamente los niveles de insulina y retorna los de glucosa a la normalidad en el 50 al 60% de los pacientes (82). También reduce la respuesta de la insulina a las pruebas provocativas, y la liberación de péptidos secundarios. La inhibición de GIP, otro de los efectos del octreotida, ayuda a disminuir los niveles circulantes de insulina. En pacientes con síndrome MEN I e hiperparatiroidismo, puede ser importante efectuar la paratiroidectomía primero, ya que la hipercalcemia puede interferir la eficacia de la terapia con octreotida.

Propranolol. Existen muy pocos informes acerca del uso del propranolol asociado con la reducción de los niveles de insulina y alivio de la hipoglicemia en insulinomas benignos o malignos. Shaklai y col (83) observaron que en pacientes con insulinomas benignos, 80 mg/día v.o. fueron suficientes, mientras que en los malignos, en quienes la estreptozotina no fue muy efectiva, se necesitaron 640 mg/día.

Los bloqueadores de los canales del calcio (verapamil, diltiazem) han sido usados con resultados variables. El uso de los glucocorticoides, los cuales incrementan la gluconeogénesis y causan resistencia a la insulina, pueden ayudar a estabilizar la glucosa sanguínea en un nivel aceptable. El glucagón también los puede elevar pero, simultáneamente, estimula la liberación de insulina.

Fenitoína (Dilantin). Este anticonvulsivante *in vitro*, ha demostrado que inhibe la liberación de insulina. Se ha usado exitosamente en el control de la hipoglicemia refractaria (84). Sin embargo, en sólo una tercera parte o menos de los pacientes con insulinoma, este efecto es de importancia clínica. Con su empleo se puede presentar ataxia, nistagmus, anemia megaloblástica e hipertrofia de las encías.

2. En enfermedad maligna

Estreptozotocina. Este fue el primer agente antitumoral efectivo usado para el tratamiento de los insulinomas malignos (85, 86). Es un antibiótico de amplio espectro y un productor natural de nitrosurea que causa una destrucción selectiva de las células beta pancreáticas. Es capaz de controlar la hipoglicemia, pero también de reducir el tamaño del tumor en el 50% de los pacientes con insulinomas malignos funcionantes. En forma global, el tratamiento sig-

nificativamente prolonga la vida. Infortunadamente tiene efectos tóxicos sobre riñón, hígado y sistema hematopoyético. Uno de los esquemas de dosificación más usados es el de 0.5 a 2 gm/m² semanal por vía intravenosa (85).

Estreptozotocina más fluorouracilo. La combinación de estas dos drogas administradas por vía intravenosa, tiene la ventaja sobre la estreptozotocina sola en la tasa global de respuestas (63% vs. 36%) y en respuesta completa (33% vs. 12%) en pacientes con carcinoma avanzado de los islotes. La dosificación que con más frecuencia se ha usado es: estreptozotocina 0.5 g/m² por 5 días consecutivos en combinación con 5-FU, 0.4 g/m² diariamente por 5 días consecutivos. Los cursos de terapia se repiten cada 6 semanas.

Otros agentes empleados fueron: Mitramicina, Adriamicina, Floxuridina y Mitomicina C.

INSULINOMA Y NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLE TIPO I

Estadísticamente se ha observado que un 10% de los pacientes con hiperinsulinismo tienen un síndrome MEN I. El insulinoma es el segundo tumor funcionante de células de los islotes más común en este síndrome familiar. La presencia de un MEN I puede ser determinada por una cuidadosa historia familiar y la búsqueda de otras manifestaciones del síndrome. Los niveles precisos en el suero de calcio, prolactina y polipéptidos pancreáticos pueden ser útiles para detectar su presencia (87, 88).

El páncreas de pacientes con síndrome MEN I, siempre tienen múltiples tumores de los islotes pancreáticos, y los estudios recientes sugieren que el duodeno también tiene múltiples tumores neuroendocrinos (87-89). Sin embargo, estudios cuidadosos con inmunoperoxidasa hacen ver que los tumores pancreáticos son insulinomas (90). Otro hecho importante es que los grandes tumores pueden ser malignos. Los pacientes con MEN I e insulinoma, generalmente tienen un tumor de las células de los islotes dominante, capaz de ser localizado por imágenes y ser el responsable de la excesiva secreción de insulina, además de la identificación de otros tumores pequeños. Si el tumor dominante está presente dentro del cuerpo o la cola del páncreas, se recomienda una pancreatectomía distal o subtotal. Si el tumor dominante está en la cabeza pancreática, se debe intentar la enucleación. Si esto no es posible y el tumor es grande y está en la cercanía del canal principal, existe indicación para la pancreatoduodenectomía.

No obstante el hecho de que estos pacientes tienen múltiples tumores de los islotes y que algunos pueden ser malignos, ellos permanecen libres de hipoglicemia después de la resección quirúrgica. Se requiere un cuidadoso seguimiento debido a que puede desarrollarse un hiperinsulinismo recurrente ya sea por la recurrencia de otro insulinoma o por desarrollo de enfermedad metastásica del tumor original. Las resecciones quirúrgicas repetidas están indicadas para el hiperinsulinismo recurrente en pacientes con

MEN I, si el procedimiento conlleva aceptable morbimortalidad.

La presencia de otras endocrinopatías como el hiperparatiroidismo primario en pacientes con MEN I, puede afectar los síntomas relacionados con los tumores de los islotes; por lo tanto, se recomienda eliminar por cirugía primero el hiperparatiroidismo primario, para mejorar el control del tumor de células insulares.

ABSTRACT

With the presentation of 8 cases of benign insulinomas, a review of current concepts on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors is made. With relation to insulinomas, attention is called upon fasting hypoglycemia, emphasizing that this one is more severe than other causes

of low blood sugar, always implicating, in adults, a high degree of hyperinsulinism. Complementary laboratory studies are also of great importance for the recognition of the inappropriate secretion of insulin and other pancreatic peptides, through the concomitant elevation of plasmatic glucose and insulin; thus establishing the circulating insulin/glucose ratio.

Emphasis is made on the use of selective arteriography and intra-operative ultrasonography for the diagnosis of insulin secreting tumors. The first method offers the greatest sensibility for localization of the tumor and the latter is of great use when preoperative imageneological studies are inconclusive, specially with very small tumors. Finally, the complete enucleation of the insulinoma is underlined as the best technique for extirpation of this type of benign tumor, obtaining through it a high percentage of symptomatic improvement.

REFERENCIAS

1. Filipi C J, Higgins G A: Diagnosis and management of insulinoma. *Am J Surg* 1973; 125: 231-8
2. Stefanini P, Carbonari M, Patrassi N et al: Beta-islet cell tumors of the pancreas: Results of a study on 1,067 cases. *Surgery* 1974; 75: 597-607
3. Buchanam K D, Johnston C F, O'Hare N M T et al: Neuroendocrine tumors, a European view. *Am J Med* 1986; 81: 14-22
4. Whipple A O, Frantz V K: Adenoma of the islet cell with hiperinsulinism. *Ann Surg* 1935; 101: 1299-1305
5. Whipple A O: Surgery of the pancreas. In: *The Evolution of Surgery in the United States*. Springfield, III. Charles C Thomas, 1963; pp. 138-45
6. Alfidi R J, Bhyun D S, Crile G Jr et al: Arteriography and hypoglycemia. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133: 447-52
7. Fraker D L, Norton J A: Localization and resection of insulinoma and gastrinomas. *JAMA* 1988; 259: 3601-5
8. Dunnick N R, Long J A, Krudy et al: Localizing insulinomas with combined radiographic methods. *Am J Roentgenol* 1980; 135: 747-52
9. Comi R J, Gorden P, Doppman H L, Norton J A: Insulinoma. In: *GoVLM*. Gardner J D, Brooks F P et al, eds. *The exocrine pancreas: biology pathology and diseases*. New York: Raven Press, 1986; pp. 745-61
10. Service F J, Horwitz D L, Rubenstein A H et al: C-peptide suppression test for insulinoma. *J Lab Clin Med* 1977; 99: 180-6
11. Harrison T S, Child C G, Fry W J et al: Current Surgical management of functioning islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1973; 178: 485-91
12. O'Neal L W, Kipnis D M, Luce S A et al: Secretion of various endocrine substances by ACTH-secreting tumors: Gastrin melanotropin, serotonin, parathormone, vasopressin, glucagon. *Cancer* 1968; 21: 1219-28
13. Dayal Y: Neuroendocrine cells of the gastrointestinal tract: Introduction and historical perspective. In: *Endocrine Pathology of the Gut and Pancreas*. Edited by Y Dayal. 1991; pp. 1-31. Boca Raton, Florida
14. Kultschitzky N: Zur frage uber den Bau des Darmkanals. *Arch Mikrosk Anat* 1897; 49: 7-35
15. Ciaccio C: Sur nouvelle espece cellulaire dans les glandes de Lieberkuhn. *Compt Rend Soc Biol, Paris*, 1906; 60: 76-8
16. Hebschmann P: Sur le carcinome primitif de l'appendice vermiculaire. *Rev Med Suisse Romande*, 1910; 10: 317-32
17. Gosset A, Masson P: Tumeurs endocrines de l'appendice. *Presse Med* 1914; 22: 237-40
18. Feyrter F: Veber diffuse endokrine Organe. *Zbl Inn Med* 1938; 59: 545-52
19. Pearse A: Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD series) and their relevance to thyroid and ultimo branquial C cells and calcitonin. *Proc R Soc B* 1968; 170: 71-80
20. Pearse A G: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone producing cells of the APUD series and the embryologic and pathologic Implications of the concept. *J Histochem Cytochem* 1969; 17: 303-13
21. Mozell E, Woltering E, Stenzel P et al: Functional endocrine tumors of the pancreas: Clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Curr Probl Surg* 1990; 303-86
22. Kerr D J, Burt A D, Anderson J R: Tumours of the different endocrine System. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13: 189-95
23. Andrew A: Further evidence that enterochromaffin cells are not derived from the neural crest. *J Embryol* 1987; 13: 189-95
24. Dawson I: Diffuse endocrine and neuroendocrine cell tumours. In: *Recent Advances in Histopathology*. Edited by P.P. Anthony and R.N.M. Mc Sween. Vol. XII. Edinburgh: Churchill Livingstone Inc. 1984
25. Pearse A G E: Genesis of the neuroendocrine system. In: *Surgical Endocrinology*. Edited by S.R. Friesen and N. W. Thompson. Philadelphia J. B. Lippincott Co. 1990; pp. 15-21
26. Le Durain N: On the origin of pancreatic endocrine cells. 1988; 53: 169-71
27. Debas H T: Clinical significance of gastrointestinal hormones. *Adv Surg* 1987; 21: 157-88
28. Krejs G J: Gastrointestinal Endocrine tumors. *Am J Med* 1987; 82: 1-3
29. Solcia E, Capella C, Fiocca R et al: The gastroenteropancreatic endocrine system and related tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 671-92
30. Wilder R M, Allan P H, Power M H et al: Carcinoma of the islands of the pancreas. Hyperinsulinism and hypoglycemia. *JAMA* 1927; 89: 348-54

31. Graham R R: Quoted in: G Howland, W R Campbell, E J Maltby et al: Dysinsulinism: Convulsions and coma due to islet-cell tumor of the pancreas with operation and cure. *JAMA* 1929; 93: 674-9
32. Berger M, Borde C, Cupper H et al: Functional and Morphologic characterization of human insulinomas. *Diabetes* 1983; 32: 921-6
33. Heitz P U, Kloppel G, Hackl W H et al: Nesidioblastosis: The pathologic basis of persistent hyperinsulinemia hypoglycemia in infants: Morphologic and quantitative analysis of seven cases based on specific immunostaining and electron microscopy. *Diabetes* 1977; 26: 632-42
34. Harness J K, Geelhoed G W, Thompson N W et al: Nesidioblastosis in adults. A surgical dilemma. *Arch Surg* 1981; 116: 675-580
35. Harrison T S, Fajans S S, Floyd J C Jr et al: Prevalence of diffuse pancreatic beta islet cell disease with hyperinsulinism- problems in recognition and management. *World J Surg* 1984; 8: 583-9
36. Nathan D M, Axelrod L, Proppe K H et al: Nesidioblastosis associated with insulin mediated hypoglycemia in an adult. *Diabetes Care* 1981; 4: 383-8
37. Delgado J C, Castro J E, Landazábal G, Matiz E: Nesidioblastosis en adultos. *Rev Col Cirug.* 1984; 9: 193-200
38. Stefanni P, Carboni M, Patrassi N et al: Beta-islet cell tumors of the pancreas: Results of a study on 1,067 cases. *Surgery* 1974; 75: 597-609
39. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 30. *N Engl J Med* 1978; 299: 241-56
40. Jaffe R, Hashida Y, Yunis E J: Pancreatic pathology in hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Lab Invest* 1980; 42: 356-65
41. Marks V: The measurement of blood glucose and the definition of hypoglycemia: Proceeding of the Rome Symposium. Stuttgart, Georg Thieme Verlag 1976; p. 1
42. Service F J: Hypoglycemic Disorders. Boston, G K, Hall Medical Publishers. 1983
43. Ribalet B, Biegelman P: Calcium Potentials and potassium permeability activation in pancreatic B cells. *Am J Physiol* 1980; 239: 124-9
44. Siegel E, Creutzfeldt W: Stimulation of insulin release in isolated rat islets by GIP in physiological concentrations and its relation to islet cell cyclic AMP content. *Diabetologia* 1985; 28: 857-61
45. Anderson D, Elahi D, Brown J et al: Oral glucose augmentation of insulin secretion. Interactions of gastric inhibitory polypeptide with ambient glucose and insulin levels. *J Clin Invest* 1978; 62: 152-8
46. Comi R J, Gorden P: Hypoglycemic disorders in the adult. In: Becker K L (ed): Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia, JB Lippincott, 1990; pp. 1198-205
47. Comi R J, Gorden P, Doppman J L et al: Insulinoma: In: Go VLM (ed): The exocrine Pancreas. New York, Raven Press 1986; pp. 745- 61
48. Unger R: Insulino-glucosa relationship in the defense against hypoglycemia. *Diabetes* 1983; 32: 575-83
49. Gerich J E, Mokaw M, Veneman T et al: Hypoglycemia unawareness. *Endocr Rev* 1991; 12: 356-71
50. Scholz D A, Remine W H, Priestly J T: Clinics on endocrine and metabolic diseases. 3. Hyperinsulinism. Review of 95 cases of functioning pancreatic islet cell tumors. *Mayo Clin Proc* 1960; 35: 545-55
51. Ramos E, Zorrilla E, Hadley W B: Fever as a manifestation of hypoglycemia. *J Am Med Assoc* 1968; 205: 590-4
52. Gale E A, Bennett T, MacDonald I A et al: Responses at differing levels of blood glucose. *Clin Sci* 1983; 65: 263-7
53. Dante G: Hypoglycemia peripheral neuropathy. *Arch Neurol* 1969; 21: 121-5
54. Wenzel E, Comi R J: Use of octreotide in clinical endocrinology. *Endocrinologist* 1991; 1: 256-64
55. Doherty G M, Doppman J L, Shawker T H, Easman R C, Gorden P, Norton J A: Results of a prospective strategy to diagnose, localize and resect insulinoma. *Surgery* 1991; 11: 989-97
56. Gorden P, Roth J, Freychet P, Kahn R: The circulating proinsulina like components. *Diabetes* 1972; 21: 673-7
57. Merimee T J, Tyson J E: Stabilization of plasma glucosa during fasting. Normal variations in two separate studies. *N Engl J Med* 1974; 291: 1275-8
58. Turner R C, Oakley N W, Nabarro J D N: Control of basal insulin secretion, with special reference to the diagnosis of insulinomas. *Br Med* 1971; 11: 132-6
59. Patiño J F: El concepto APUD y los Apudomas. Unificación Patobiológica de diversas neoplasias endocrinas. En: FEPAFEM 1979; 1-43
60. Rubenstein A H, Kazuya H, Horwitz D L: Clinical significance of circulating C-peptide in diabetes mellitus and hypoglycemic disorders. *Arch Intern Med* 1977; 137: 625-32
61. Rubenstein A H, Steiner D F, Horwitz D L: Clinical significance of circulating proinsulin and C-peptide. *Recent Prog Horm Res* 1977; 33: 435-40
62. Odell W: Paraendocrine Syndromes of cancer. *Adv Intern Med* 1989; 34: 325-31
63. Merience T: Insulin-like growth factors in patients with non- islet cell tumors and hypoglycemia. *Metabolism* 1986; 35: 360-6
64. Service F, Dale A, Elveback L et al: Insulinoma-Clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 417-22
65. Floyd J C, Fajan S S, Knopf R F et al: Plasma insulina in organic hyperinsulinism: Comparative effects of tolbutamide, leucine and glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24: 247-52
66. Marks V, Samols E: Glucagon test for insulinoma. A chemical study in 25 cases. *J Clin Pathol* 1968; 21: 346-51
67. Kaplan E L, Rubenstein A H, Evans R et al: Calcium infusion. A new provocative test for insulinomas. *Ann Surg* 1979; 190: 501-4
68. Glaser B, Shapiro B, Glowniak J et al: Effets of secretin on the normal and pathologic beta cell. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 66: 1138-43
69. Turner R C, Heding L G: Plasma proinsulin, C-peptide and insulin in diagnostic suppression test for insulinomas. *Diabetologia* 1977; 13: 571-7
70. Kahn C R, Rosen S W, Weitraub B D et al: Ectopic production of chorionic gonadotropin and its subunits by islet-tumors. A specific marker for malignancy. *N Engl J Med* 1977; 297: 565-9
71. Lamberts S W, Hofland L J: In vivo and in vitro detection of functional somatostatin receptors in human endocrine tumors: consequences with regard to diagnosis, localization and therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 31: 566-73
72. Caro A: Apudomas pancreáticos: En: Cirugía del Páncreas. Fund OFA (ed). 1984; pp. 195-224
73. Dunnick N, Long J, Krudy A et al: Localizing insulinomas with combined radiographic methods. *A J R* 1982; 135: 747-51
74. Fulton R, Sheedy P, Mellrath D et al: Preoperative angiographic localization of insulin- producing tumors of the pancreas. *AJR.* 1975; 123: 367-71
75. Pedrazzolis P, Miotto D et al: Transhepatic portal sampling for preoperative localization of insulinomas. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 165: 101-6

76. Rosch T, Lightdale C J, Botet J F et al: Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. *N Eng J Med* 1992; 326: 1721-6
77. Grant C S, Van Heerden J, Charboneau J W, James E M, Reading C C: Insulinoma: the value of intraoperative ultrasonography. *Arch Surg* 1988; 123: 843-8
78. Norton J A, Shawker T H, Doppman J L et al: Localization and surgical treatment of occult insulinomas. *Ann Surg* 1990; 212: 615-20
79. Klotter H J, Ruckert K, Kummerle F et al: The use of intraoperative sonography in endocrine tumors of the pancreas. *World J Surg* 1987; 11: 635-41
80. Krentz A D, Hale P J, Baddeley R M, Williams A C, Natrass M: Intraoperative blood glucose and serum insulin concentrations in the surgical management of insulinoma. *Postgrad Med J* 1990; 66: 24-7
81. Fajans S S, Floyd J C Jr, Knopf R F et al: Benzothiadiazine suppression of insulin release from normal and abnormal islet tissue in man. *J Clin Invest* 1966; 45: 481-5
82. Woltering E, Mozell E, O'Dorisio T et al: Suppression of primary and secondary peptides with somatostatin analog in the therapy of functional endocrine tumors. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 167: 453-7
83. Shaklai M, Aderka D, Blum I et al: Suppression of hypoglycemia attacks and insulin release by propranolol in a patient with metastatic malignant insulinoma. *Diabetes Metab* 1977; 3: 155-8
84. Brodows R G, Campbell R G: Control of refractory fasting hypoglycemia in a patient with suspected insulinoma with diphenylhydantoin. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 159-61
85. Broder L E, Carter S K: Chemotherapy of malignant insulinoma with streptozotocin. In *International Congress Series No 314*. Amsterdam Excerpta Médica 1974; pp. 714-27
86. Marulanda S: Insulinoma. En: *Neuroendocrinología quirúrgica*. Trabajo para promoción a profesor, U. Nal. 1988; pp. 159-90
87. Langstein H N, Norton J A, Chiang H C V et al: The utility of circulating levels of human pancreatic polypeptide as a marker of islet cell tumors. *Surgery* 1990; 108: 1109-16
88. Friesen S R: Tumors of the endocrine pancreas. *N Engl J Med* 1982; 306: 580-90
89. Pipeleers- Marichal M, Willems G et al: Gastrinomas in the duodenum of patients with multiple endocrine neoplastic type I and the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 723-7
90. Grama D, Skoigseid B, Wilander E et al: Pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type I: Clinical presentation and surgical treatment. *World J Surg* 1992; 16: 611-8

**Correos
de Colombia**



Adpostal

Estos son nuestros servicios !Utilícelos!

- SERVICIO DE CORREO ORDINARIO
- SERVICIO DE CORREO CERTIFICADO
- SERVICIO DE CERTIFICADO ESPECIAL
- SERVICIO DE ENCOMIENDAS ASEGURADAS
- ENCOMIENDAS CONTRA REEMBOLSO
- SERVICIO CARTAS ASEGURADAS
- SERVICIO DE FILATELIA
- SERVICIO DE GIROS
- SERVICIO ELECTRONICO BUROFAX
- SERVICIO INTERNACIONAL, APR/SAL
- SERVICIO "CORRA"
- SERVICIO RESPUESTA COMERCIAL
- SERVICIO TARIFA POSTAL REDUCIDA
- SERVICIOS ESPECIALES

Teléfonos para quejas y reclamos:
334-03-04 y 341-55-36 Bogotá

Cuente con nosotros
Hay que creer en los Correos de Colombia