

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**A propósito de un caso: paciente con cuadro de disartria
de una hora y media de evolución
Análisis de Caso**

Ana María Roldán Vásquez

Medicina

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

Quito, 11 de diciembre de 2017

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

**HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

A propósito de un caso: paciente con cuadro de disartria de una hora y media de evolución.

Ana María Roldán Vásquez

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Fernando Torres, MD. FACS

Firma del profesor

Quito, 11 de diciembre de 2017

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:

Ana María Roldán Vásquez

Código:

103828

Cédula de Identidad:

1716043680

Lugar y fecha:

Quito, 11 de diciembre de 2017

DEDICATORIA

A mi padre, quien ha sido el ejemplo e inspiración en mi carrera. A mi madre, mi apoyo incondicional, mi cómplice y la persona que me impulsa a alcanzar mis metas. A mis hermanas, Estefanía y Carolina, por todo su amor, risas compartidas y por acompañarme en cada paso. A mi hermano, Juan Rodrigo, la alegría de mi vida. A Pablo Andrés, por enseñarme que ningún sueño es inalcanzable.

RESUMEN

El insulinoma, neoplasia de las células β -pancreáticas secretoras de insulina, es una causa infrecuente de hipoglicemia. El escaso conocimiento de esta patología es explicado por la baja incidencia que presenta, aquejando a 4 en 1 millón de habitantes por año. Los síntomas inespecíficos y el tamaño inferior a los 2cm en 90% de casos, dificulta y retrasa el diagnóstico definitivo. En la última década ha existido un gran avance en cuanto al conocimiento del insulinoma mejorando las estrategias diagnósticas y su manejo quirúrgico. Se presenta el caso de una paciente de 57 años de edad que presentó disartria de una hora y media de evolución, sin sintomatología acompañante. En los análisis complementarios destacó glicemia de 30 mg/dL. El diagnóstico se realizó en base a la tríada de Whipple junto a métodos de imagen, realizándose enucleación del insulinoma por vía laparoscópica.

Palabras clave: insulinoma, neoplasia endócrina, hipoglicemia, hiperinsulinismo, síntomas neuroglicopénicos.

ABSTRACT

Insulinoma is a neoplasia of pancreatic β -cells that secretes insulin. It constitutes a rare cause of hypoglycemia. Poor knowledge of this disease is explained by the low incidence, 4 in 1 million people per year. The nonspecific symptoms and its size <2cm in 90% of cases, complicates and delays the final diagnosis. In the last decade, there has been a breakthrough in the knowledge of insulinoma that caused an improvement in the diagnostic and surgical management strategies. This is a case report of a woman of 57-year-old who presented dysarthria of an hour and a half of evolution without any accompanied symptoms and with glucose of 30 mg/dL. The diagnosis was made based on Whipple's triad with imaging methods. The treatment was a laparoscopic approach.

Key words: insulinoma, endocrine neoplasia, hypoglycemia, hyperinsulinism, neuroglycopenic symptoms.

TABLA DE CONTENIDO

Introducción	10
Desarrollo del Tema.....	12
Presentación de caso.....	12
Lista de problemas.....	16
Diagnóstico diferencial.....	16
Evaluación diagnóstica.....	18
Tratamiento.....	27
Resultados y pronóstico.....	28
Discusión.....	30
Conclusiones	43
Referencias bibliográficas	44
Anexo A: Caso Interactivo	46

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resultados de exámenes de laboratorio al ingreso.....	15
Tabla 2. Lista de problemas.....	16
Tabla 3. Diagnósticos diferenciales.....	17
Tabla 4. Resultados de exámenes de laboratorio al día 2 de hospitalización.....	21
Tabla 5. Resultados de exámenes de laboratorio al día 3 de hospitalización.....	21
Tabla 6. Resultados de exámenes de laboratorio al día 37 de hospitalización.....	26
Tabla 7. Síntomas de insulinoma y sus frecuencias.....	32
Tabla 8. Características comunes de los insulinomas a la exploración transquirúrgica.....	35
Tabla 9. Porcentaje de utilización de las diferentes técnicas quirúrgicas para insulinoma....	38
Tabla 10. Complicaciones quirúrgicas.....	38

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Radiografía de columna cervical.....	12
Figura 2. Electroencefalograma en vigilia.....	13
Figura 3. Cronología de eventos de enfermedad previa.....	13
Figura 4. Examen físico al ingreso.....	14
Figura 5. TC simple de cráneo.....	16
Figura 6. RM de cráneo.....	19
Figura 7. TC de tórax.....	19
Figura 8. TC de abdomen y pelvis simple y contrastada.....	20
Figura 9. Eco Doppler.....	20
Figura 10. Ecoendoscopia.....	22
Figura 11. PAAF con resultado sugestivo de neoplasia endócrina del páncreas.....	22
Figura 12. TC al día 6 de hospitalización que muestra complicación de PAAF.....	23
Figura 13. TC simple de abdomen día 15 de hospitalización.....	24
Figura 14. TC simple de abdomen día 36 de hospitalización.....	24
Figura 15. Reconstrucción por TC al día 36 de hospitalización.....	25
Figura 16. Evolución de la paciente durante hospitalización.....	25
Figura 17. Cirugía Laparoscópica – Enucleación del Insulinoma.....	28
Figura 18. Glicemias postquirúrgico inmediato.....	28
Figura 19. Histopatología de la lesión.....	29
Figura 20. Registro de glicemias durante la hospitalización.....	30
Figura 21. Manejo quirúrgico del insulinoma.....	37

INTRODUCCIÓN

Los tumores endócrinos del páncreas tienen una incidencia estimada de 5 a 10 casos por millón de personas al año.⁴ Estos tumores son hasta dos mil veces más comunes en las estadísticas de autopsias que en la práctica clínica, evidenciando que en su gran mayoría son no funcionales y benignos. Los tumores endócrinos del páncreas incluyen: insulinomas, glucagonomas, VIPomas y somatostatonomas. La incidencia de malignidad en estos tumores varía considerablemente, de cerca al 10% en insulinomas al 100% en glucagonomas y somatostatonomas. A pesar de que estas neoplasias son clásicamente atribuidas a los islotes pancreáticos, estas pueden tener ubicaciones extra-pancreáticas como duodeno y tejido peripancreático.⁴

El insulinoma, neoplasia de las células β -pancreáticas, es una causa poco frecuente de hipoglicemia con una incidencia de 4 en 1 millón de habitantes por año.¹⁴ En cuanto a la epidemiología ecuatoriana, los últimos reportes de casos publicados son del año 1990, en el cual se reportan dos casos de insulinomas en el Hospital Eugenio Espejo en el período entre 1959-1989 y en el año 2003 donde se reportan dos casos en el Hospital Carlos Andrade Marín.^{19,20} La edad media de diagnóstico es de 45 años, siendo más prevalente en mujeres con una relación de 3:2.⁴ Esta neoplasia generalmente hipervascularizada, tiene un tamaño en el 90% de los casos menor a 2 cm. En la valoración, se tiene que tomar en cuenta que el 10% son múltiples, 10% son malignos y 10% están asociados a Neoplasia Endócrina Múltiple tipo 1 (MEN1).⁴

Los pacientes con insulinoma pueden presentar síntomas neuroglicopénicos no patognomónicos durante meses antes de su diagnóstico; incluso después del diagnóstico

bioquímico, su localización es un verdadero reto debido a su reducido tamaño. Todo esto lleva a que, en una proporción significativa de casos, los pacientes sean diagnosticados de manera errónea con trastornos neurológicos o psiquiátricos como epilepsia o psicosis.⁴

La baja incidencia de estos casos lleva a su escaso conocimiento y manejo por parte del personal médico. El diagnóstico tardío o erróneo de un insulinoma es causa de elevados costos extra e intrahospitalarios, los cuales son asumidos ya sea por el paciente o por el sistema de salud nacional. Además, por el tiempo que transcurre en busca de un diagnóstico preciso, los síntomas interfieren con la calidad de vida, aumentando la morbi-mortalidad de los pacientes.

En esta tesis se presenta un caso clínico el cual tiene como objetivo crear conciencia clínica entre los profesionales de la salud acerca de la posibilidad diagnóstica del insulinoma dentro de los posibles diagnósticos diferenciales de una hipoglicemia. Solamente conociendo acerca de la fisiopatología, cuadro clínico, diagnóstico y manejo del insulinoma se podrá proporcionar un tratamiento adecuado y oportuno a quienes lo padezcan.

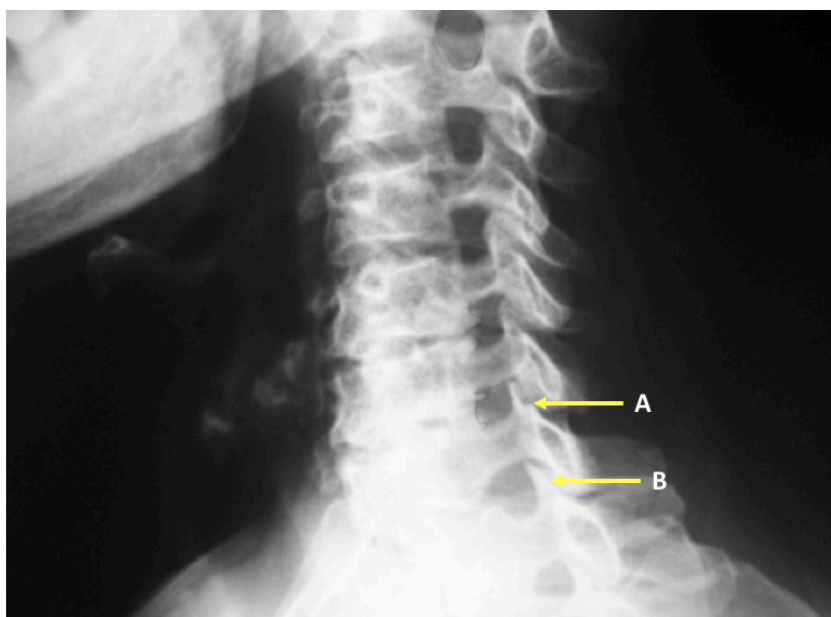
DESARROLLO DEL TEMA

Presentación de caso

Anamnesis.

Paciente de sexo femenino de 57 años de edad, nacida y residente en Quito, divorciada, instrucción superior, grupo sanguíneo B Rh+; acudió al Departamento de Emergencia con disartria de una hora y media de evolución de origen súbito y sin causa aparente. No refirió pérdida de la conciencia. Desde hace un año la paciente presenta debilidad generalizada e irritabilidad. Hace tres meses presentó episodios de temblor en extremidades inferiores y fue diagnosticada con Síndrome de Piernas Inquietas tratada con pramipexol sin mejoría. Hace un mes presentó un episodio de síncope, por lo que se le realizó una radiografía de columna cervical que mostró pinzamiento posterior entre C5-C6 y C6-C7, signos de espónilo uncoartrosis y rectificación de lordosis (Figura 1).

Figura 1. Radiografía de columna cervical



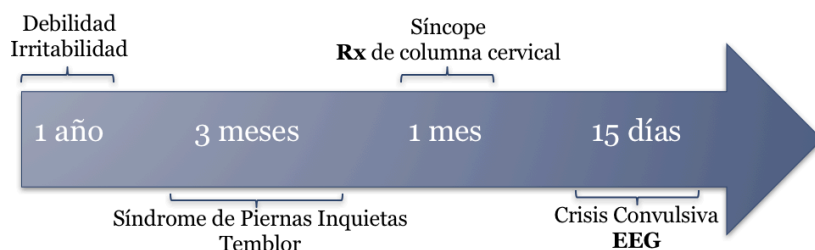
A: pinzamiento posterior entre C5-C6 B: pinzamiento posterior entre C6-C7

Hace quince días, tuvo convulsiones tónico-clónicas por lo cual se realizó un electroencefalograma (EEG) en vigilia que mostró paroxismos de puntas y ondas agudas de predominio en regiones temporales izquierdas, los cuales se encuentran encerrados en la figura 2. La paciente no refirió antecedentes patológicos familiares, quirúrgicos ni alergias.

Figura 2. Electroencefalograma en vigilia



Figura 3. Cronología de eventos de enfermedad previa

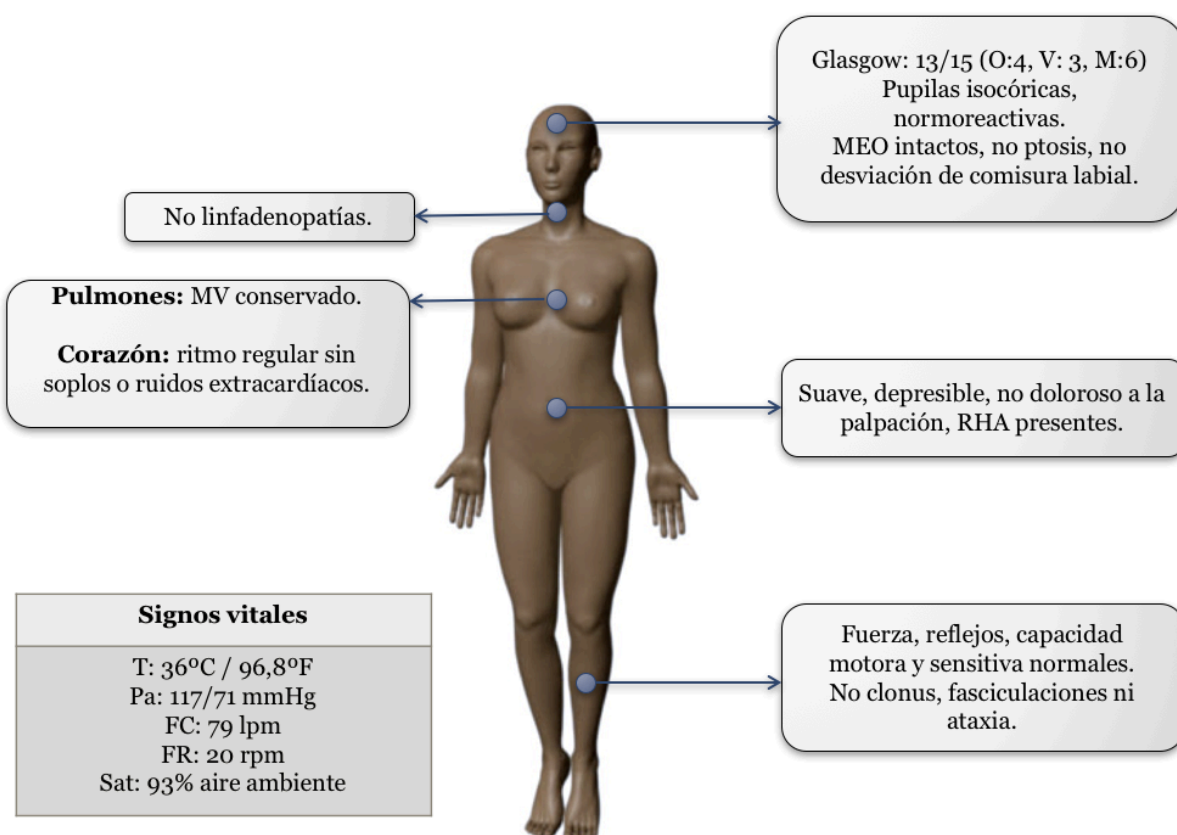


Examen físico.

Al examen físico, la paciente se encontró consciente, atenta y orientada en persona, espacio y tiempo. Su temperatura fue de 36 °C (96,8 °F), frecuencia cardíaca de 79 latidos por

minuto, presión arterial 117/71 mmHg, frecuencia respiratoria 20 respiraciones por minuto y saturación del 93% al aire ambiente. El índice de masa corporal (IMC) de la paciente fue de 22.4 kg/m². Sus pupilas fueron normoreactivas, isocóricas con movimientos extraoculares intactos. No existió desviación de la comisura labial ni ptosis palpebral. No se encontraron linfadenopatías en cuello y los pulmones se hallaron normales a la auscultación. El examen cardíaco reveló ritmo regular, sin soplos o ruidos extracardíacos. El abdomen fue suave, depresible, no doloroso a la palpación superficial ni profunda con RHA presentes. El examen neurológico reveló un Glasgow 13/15 (O:4, V:3, M:6) con memoria conservada. La fuerza, reflejos, capacidad motora y sensitiva fueron normales en las cuatro extremidades. No se evidenció clonus, fasciculaciones o ataxia.

Figura 4. Examen físico al ingreso



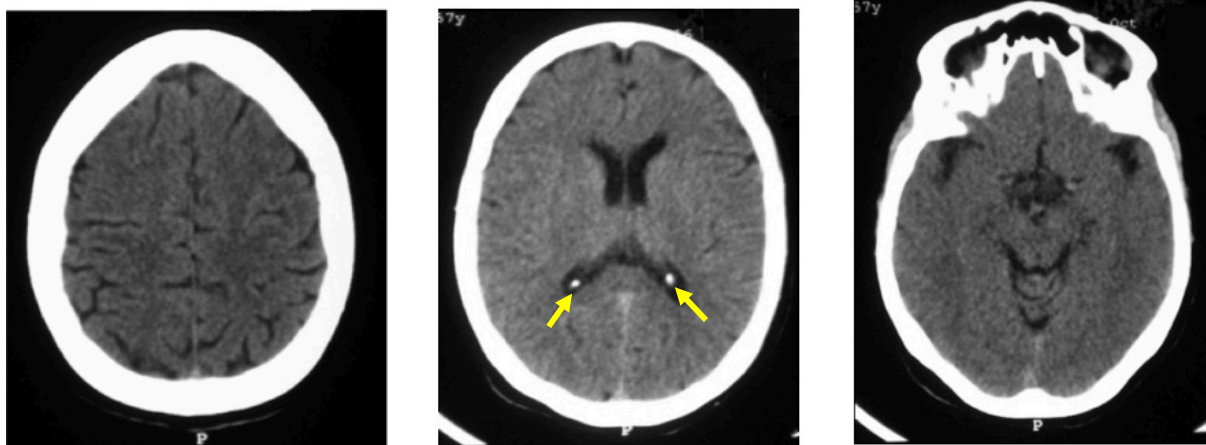
Exámenes de laboratorio e imagen a su ingreso.

Los exámenes complementarios mostraron hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, electrolitos y creatinina en parámetros normales. Además, no existieron alteraciones en el elemental y microscópico de orina. La glucosa fue de 30mg/dL (1,67 mmol/L).

Tabla 1. Resultados de exámenes de laboratorio al ingreso

Parámetro	Resultado	Referencia
Leucocitos	4080	4800 - 10800
Neutrófilos/Linfocitos (%)	67.9/22.8	40-75% / 20-50%
Plaquetas	259 000	150000 – 450000
Hemoglobina (g/dL)	15.1	12 - 16
Hematocrito (%)	44.4	37-47
Glucosa (mg/dL)	30	60 - 100
Creatinina (mg/dL)	1.10	0.5 - 1.2
Na ⁺ /K ⁺ (mEq/dL)	137/3.7	135-145 / 3.5-5.4

Con estos datos se decidió el ingreso de la paciente con las siguientes indicaciones: Dextrosa 10% 200cc en bolo STAT, dextrosa al 5% IV 80cc/h, control de glicemias cada cuatro horas, dieta general y corregir con bolos de Dextrosa 10% 100cc en caso de una glicemia menor a 70mg/dL (3,88 mmol/L). A su ingreso se realizó una tomografía simple de cráneo sin ningún hallazgo patológico (Figura 5).

Figura 5. TC simple de cráneo

Flechas amarillas demuestran calcificación de los plexos coroideos

Lista de problemas

Tabla 2. Lista de problemas

Número	Problema	A/P
1	Debilidad generalizada	A
2	Irritabilidad	A
3	Síndrome de piernas inquietas	A
4	Síncope	P
5	Disartria	A
6	Hipoglicemia	A

Diagnóstico diferencial

En la paciente, cuyos principales hallazgos fueron disartria e hipoglicemia, podemos basar el diagnóstico diferencial en dos mecanismos principales: trastornos neurológicos y trastornos hipoglicémicos.

Dentro de los trastornos neurológicos se debe considerar al accidente cerebrovascular, neoplasias o trauma craneoencefálico; los cuales fueron descartados a través de la TC. Sin embargo, al no disponer una RM la posibilidad de un ataque isquémico transitorio no se descarta por completo.¹

Por otro lado, los síntomas característicos de la hipoglicemia pueden ser adrenérgicos o neuroglicopénicos (Tabla 7). Dentro de esta última categoría se encuentran las manifestaciones presentadas por la paciente: debilidad y disartria. Por lo tanto, se debe considerar las siguientes impresiones diagnósticas: hipoglicemia inducida por drogas, tumores de los islotes pancreáticos, nesidioblastosis, malnutrición, hipoglicemia reactiva, hipoglicemia autoinmune o hipocortisolemia.²

Tabla 3. Diagnósticos diferenciales

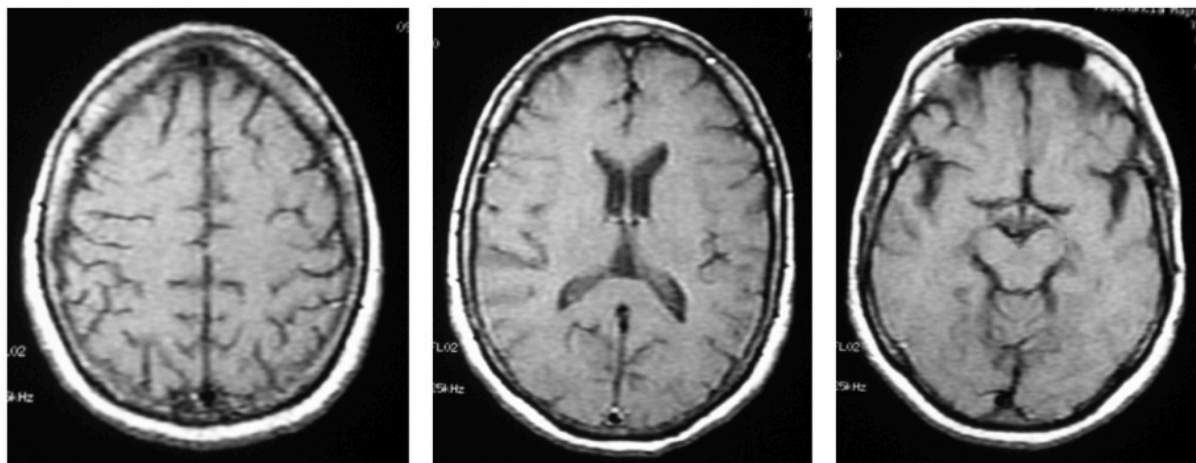
Trastornos Hipoglicémicos	Trastornos Neurológicos
Hipoglicemia inducida por drogas	ACV
Malnutrición	Neoplasia
Hipoglicemia reactiva	TCE
Nesidioblastosis	
Hipocortisolemia	
Hipoglicemia autoinmune	
Tumores de islotes pancreáticos	

La hipoglicemia inducida por drogas es un diagnóstico compatible con la sintomatología, sin embargo, se descarta debido a que la paciente solamente ha ingerido pramipexol, la cual es un agonista dopaminérgico D2 y no genera hipoglicemia.²² En cuanto a tumores de islotes pancreáticos se debe considerar el insulinoma, que es el único que lleva a cuadros hipoglicémicos. El diagnóstico de nesidioblastosis es poco probable ya que se presenta principalmente en neonatos y lactantes, siendo la incidencia muy baja en adultos.²

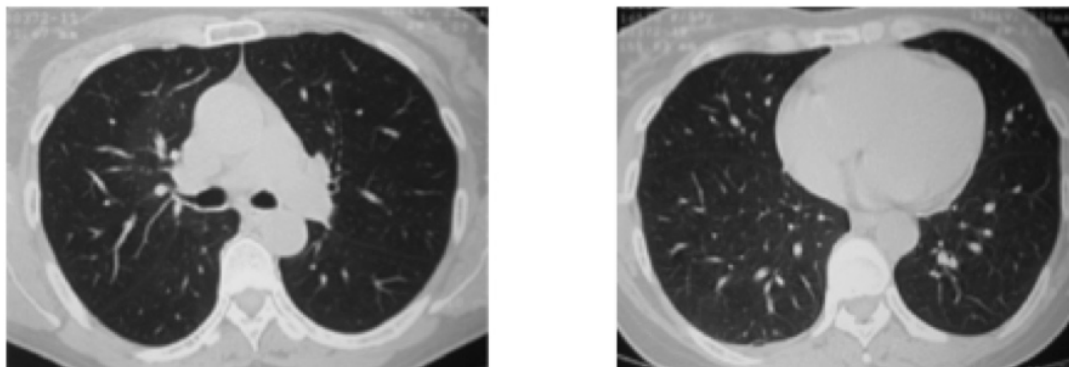
Debido a la apariencia física de la paciente y la ausencia de síntomas acompañantes, el diagnóstico de malnutrición se descarta. La hipoglicemia reactiva es un diagnóstico improbable puesto que esta se presenta en pacientes obesos con resistencia a la insulina o en pacientes con alto riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2. La hipoglicemia autoinmune por anticuerpos contra insulina o el receptor de insulina es un diagnóstico a descartar en la paciente.³ Por último, hipocortisolemia es una causa improbable en adultos con un buen estado nutricional y sin antecedentes de alcoholismo.²

Evaluación diagnóstica

En su primer día de hospitalización se realizaron diversos estudios imagenológicos. A continuación, un detalle de cada uno de ellos. Resonancia magnética (RM) de cráneo sin patología (Figura 6).

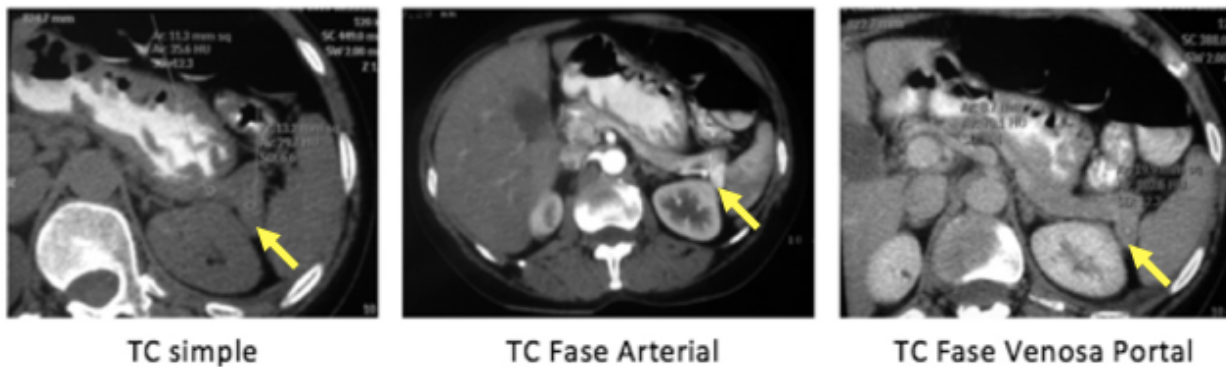
Figura 6. RM de cráneo

En busca de lesiones o tumoraciones se realizó una TC de tórax, abdomen y pelvis. La TC de tórax evidenció ausencia de nódulos, masas, calcificaciones y adenomegalias; se encontró un granuloma calcificado en tercer segmento pulmonar derecho (Figura 7).

Figura 7. TC de tórax

La TC de abdomen y pelvis simple y contrastada reveló una lesión en forma triangular con base sésil a nivel de la cola del páncreas de 19x21x11mm, manteniendo planos de clivaje con bazo y riñón izquierdo. En el estudio contrastado, la lesión realza intensamente con el medio de contraste y en fase tardía presenta un “lavado lento” (Figura 8).

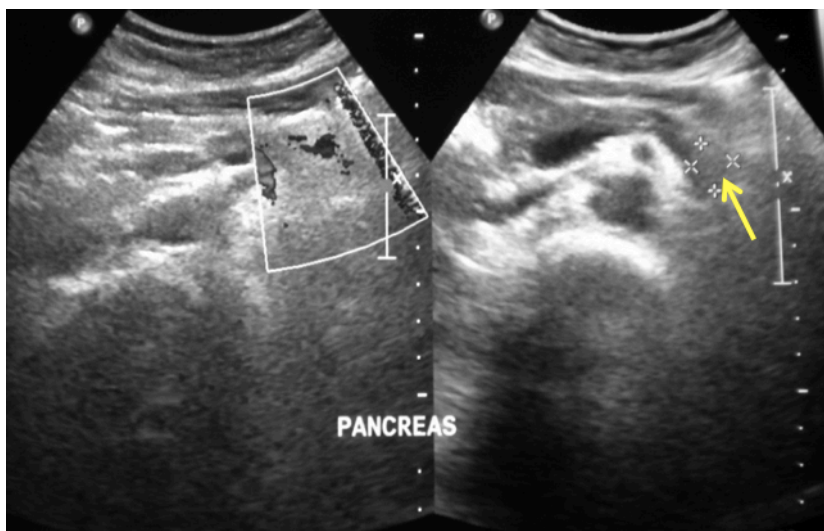
Figura 8. TC de abdomen y pelvis simple y contrastada



Flecha amarilla demuestra lesión de forma triangular entre bazo y riñón izquierdo

El Eco doppler mostró masa en cola de páncreas con importante vascularización sin ningún otro hallazgo (Figura 9).

Figura 9. Eco Doppler



Flecha amarilla demuestra masa en cola de páncreas

Tras valoración endocrinológica en su segundo día de hospitalización, se solicitó cuantificación de: péptido-C 2.39 ng/mL (0.5-2.0 ng/mL), insulina 19 μ U/mL (5-25 μ U/mL) y de glucosa 44mg/dL (70-100mg/dL). La relación insulinemia/glicemia fue de 0.43 ($N < 0.3$).

Tabla 4. Resultados de exámenes de laboratorio al día 2 de hospitalización

Parámetro	Resultado	Referencia
Péptido-C (ng/mL)	2.39	0.5-2.0
Insulina (μU/mL)	19	5-25
Glucosa (mg/dL)	44	70-100

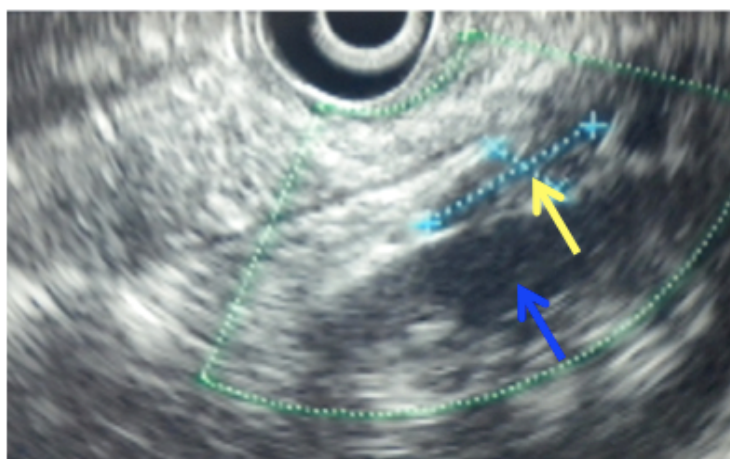
Al día tres de hospitalización, se realizaron exámenes de laboratorio que se muestran en la tabla 5. El único valor alterado fue del péptido-C con un valor de 4.0 ng/mL.

Tabla 5. Resultados de exámenes de laboratorio al día 3 de hospitalización

Parámetro	Resultado	Referencia
Péptido-C (ng/mL)	4.0	0.5-2.0
TSH (mIU/L)	2.50	0.3-5.5
FT4 (ng/dL)	1.38	0.7-1.8
Cortisol Matutino (ug/dL)	12.16	6.0-19.4
Cortisol Vespertino (ug/dL)	4.4	2.3-11.9
PTH (pg/mL)	31.3	10-69
Anticuerpos anti-GAD	0.1	<5
Anticuerpos anti-islotas del páncreas	0.6	<1
Anticuerpos anti-insulina	1.7	<2.4

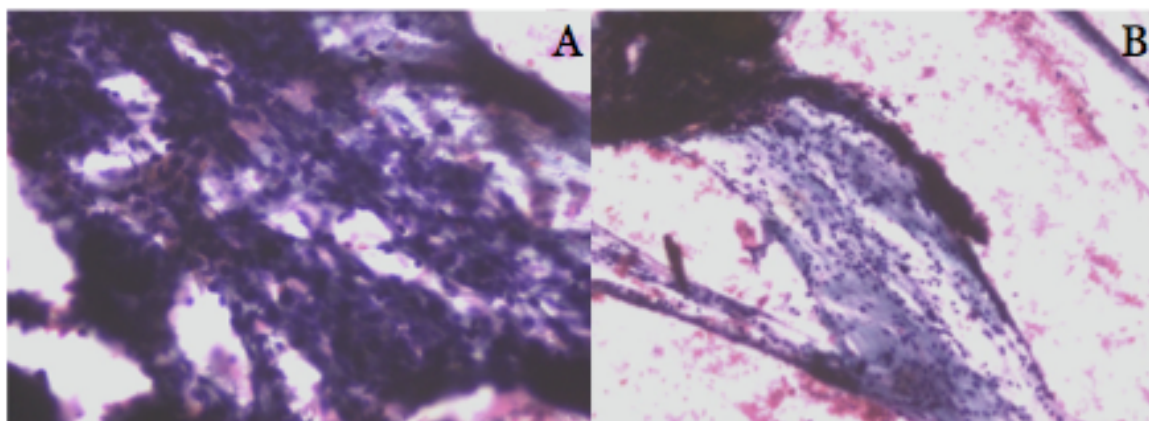
Por solicitud de Cirugía General, se realizó una ecoendoscopia en el día 5 de hospitalización que demostró lesión ubicada en cola del páncreas de aspecto hipoecoico y homogéneo de 22.6x9.1mm. En la figura 10 se encuentra la imagen de la ecoendoscopia; la flecha amarilla indica la lesión en cola de páncreas y la flecha azul indica el riñón izquierdo. En el procedimiento se realizó una punción aspiración con aguja fina (PAAF) con resultado sugestivo de neoplasia endócrina de páncreas (Figura 11).

Figura 10. Ecoendoscopia



Flecha amarilla: lesión hipoecoica y homogénea en cola del páncreas. Flecha azul: riñón izquierdo

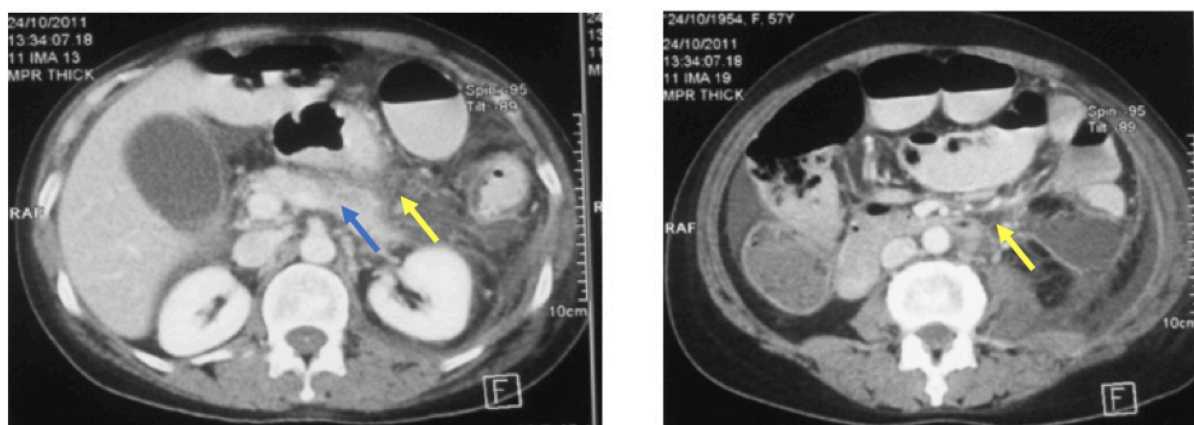
Figura 11. PAAF con resultado sugestivo de neoplasia endócrina del páncreas



Muestra altamente celular y con gran número de núcleos libres

Al sexto día de hospitalización, la paciente presentó dolor abdominal intenso de localización epigástrica irradiado hacia la espalda. En la química sanguínea se encontró: amilasa 899 U/L (40-140 U/L) y lipasa de 2551.4 U/L (0-160 U/L) sugerente de pancreatitis aguda leve. Se confirmó el diagnóstico con TC simple que demostró: pancreatitis Baltazar D, líquido libre en cavidad abdominal y derrame pleural bilateral de predominio izquierdo (Figura 12).

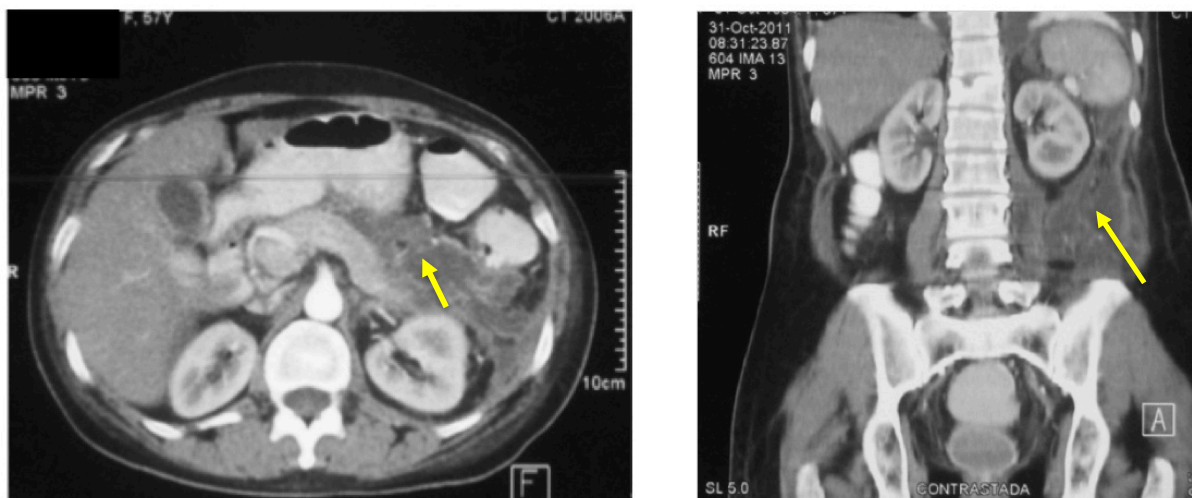
Figura 12. TC al día 6 de hospitalización que muestra complicación de PAAF



Flechas amarillas: líquido libre. Flecha azul: páncreas

Del día 6 al 13 de hospitalización, la paciente presentó desaturación, fiebre, derrame pleural y atelectasias de predominio izquierdo. Las indicaciones fueron: NPO desde el día 6, reinicio de dieta a partir del día 11, control de hipoglicemias con dextrosa y fenitoína 100mg TID. El día 15 de hospitalización, la TC de control mostró pancreatitis tipo D con engrosamiento del cuerpo y cola, líquido peripancreático con extensión a corredera parietocólica izquierda y derrame pleural izquierdo con atelectasias (Figura 13).

Figura 13. TC simple de abdomen día 15 de hospitalización



Flecha amarilla: líquido peripancreático con extensión a corredera parietocólica izquierda

Al día 17 se realizó toracocentesis de cavidad pleural izquierda y paracentesis de flanco izquierdo con cultivos negativos. Del día 13 al día 35, la evolución fue favorable con control de glicemias. Al día 36, la TC reflejó leve engrosamiento a nivel del cuerpo pancreático, sin lesiones parenquimatosas junto a escasa cantidad de líquido a nivel de cola pancreática y corredera parietocólica izquierda (Figura 14).

Figura 14. TC simple de abdomen día 36 de hospitalización

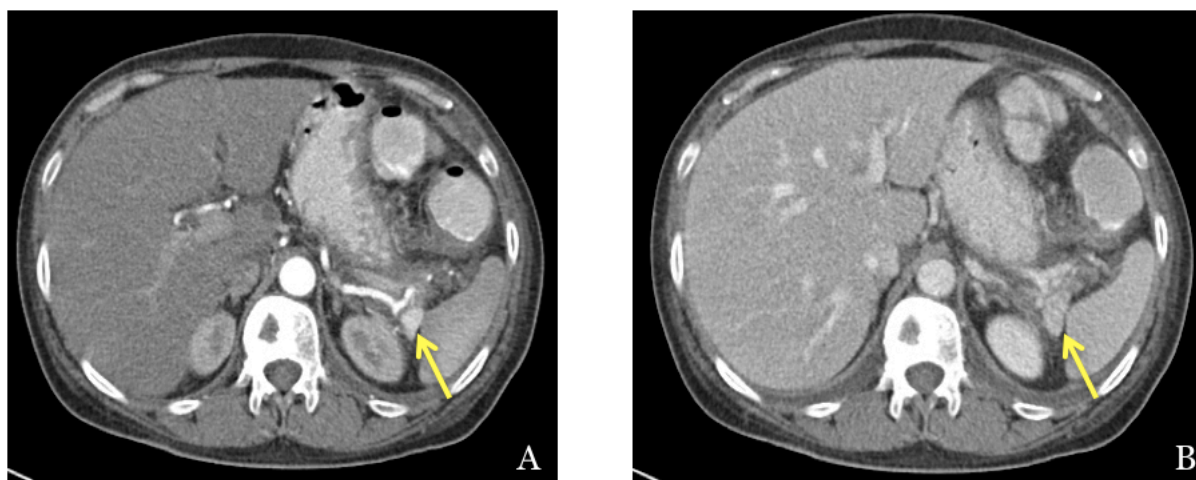
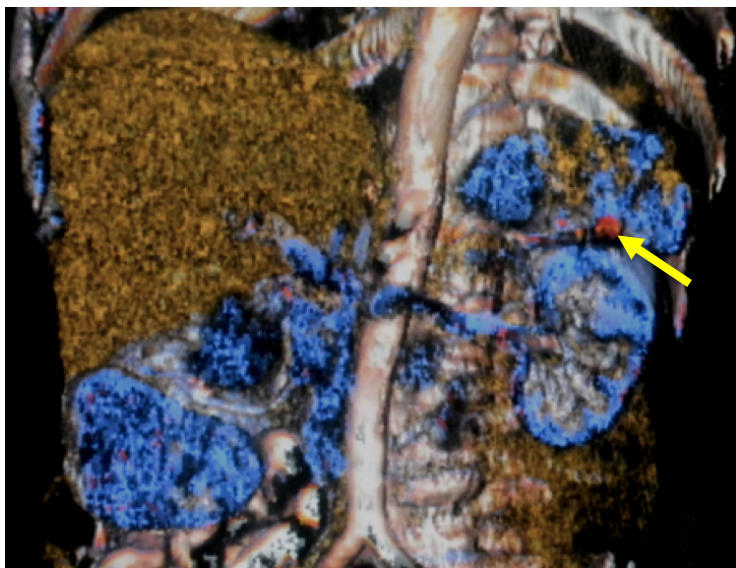


Imagen A: TC en fase arterial. Imagen B: TC en fase venosa portal. Flecha amarilla: lesión

Figura 15. Reconstrucción por TC al día 36 de hospitalización



Flecha amarilla: lesión a nivel de cola de páncreas

El día 37 de hospitalización se realizaron nuevamente exámenes de control para evaluar la respuesta de las enzimas pancreáticas. Los exámenes mostraron un descenso de amilasa y lipasa, así como también un buen control de glicemias. En la Tabla 6 se detallan los resultados de laboratorio obtenidos.

Figura 16. Evolución de la paciente durante hospitalización

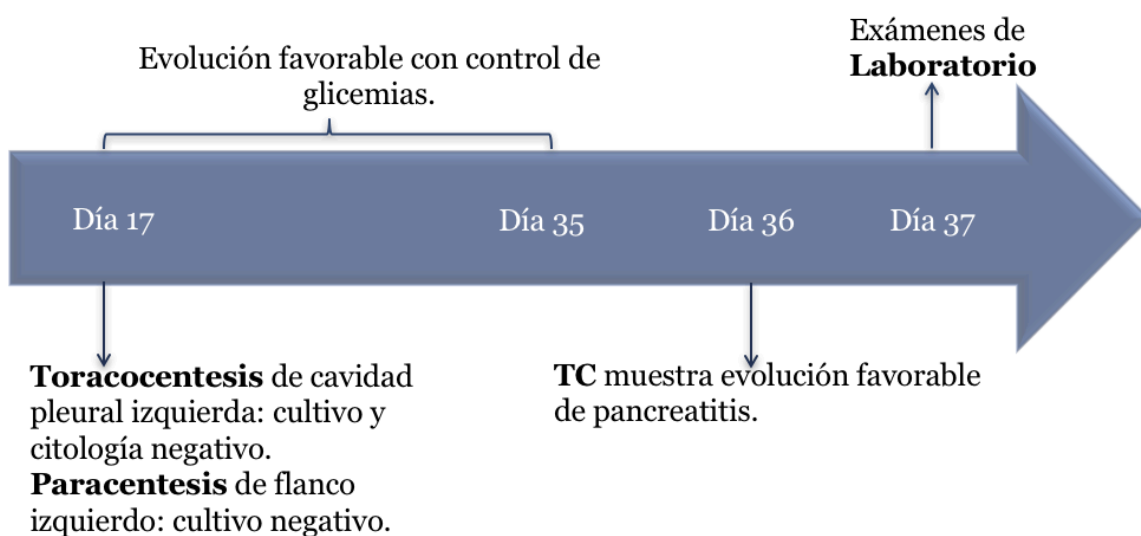


Tabla 6. Resultados de exámenes de laboratorio al día 37 de hospitalización

Parámetro	Resultado	Referencia
Leucocitos	7050	4800 - 10800
Neutrófilos / Linfocitos (%)	53.1 / 29.5	40-75% / 20-50%
Plaquetas	339000	150000 – 450000
Hemoglobina (g/dL)	12.1	12 - 16
Hematocrito (%)	37.5	37-47
Glucosa (mg/dL)	94	60 - 100
Creatinina (mg/dL)	0.70	0.5 - 1.2
Na ⁺ / K ⁺ (mEq/dL)	136 / 5.0	135-145 / 3.5-5.4
Amilasa (U/L)	62	40 - 140
Lipasa (U/L)	57.4	0 - 160
Proteínas totales (g/dL)	6.2	6 - 8.3
Albúmina (g/dL)	3.19	3.4 - 5.4

La ausencia de hallazgos patológicos en la RM descartó un ataque isquémico transitorio. El diagnóstico de nesidioblastosis se descartó en base a la ausencia de hiperplasia localizada o difusa de los islotes pancreáticos en la PAAF. Por su parte, la ausencia de anticuerpos anti-GAD, anti-insulina y anti-islotes del páncreas eliminó la posibilidad de una hipoglicemia autoinmune. Los niveles normales de cortisol matutino y vespertino excluyeron el diagnóstico de hipocortisolemia.

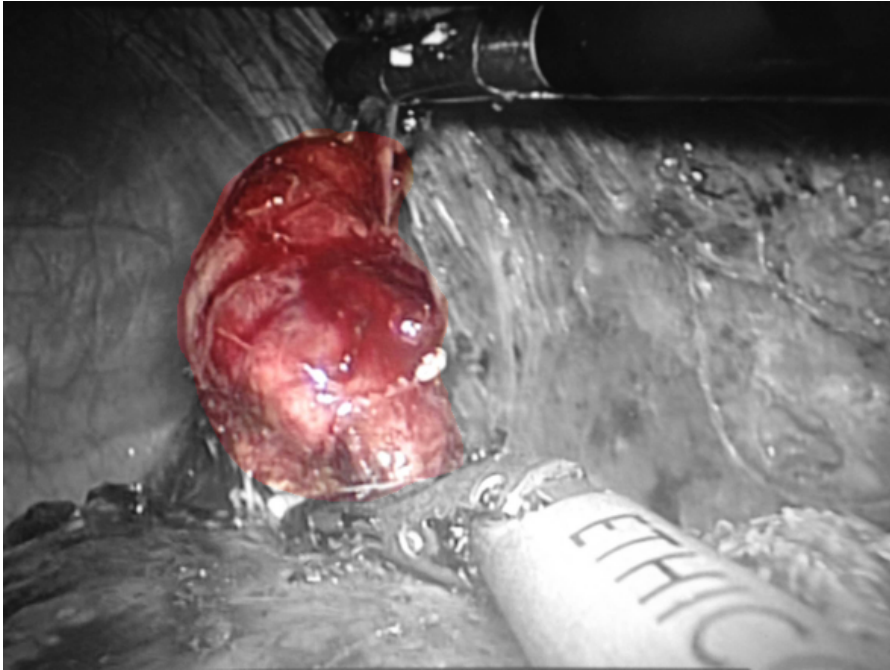
Finalmente, se llegó a la conclusión de la presencia de un insulinoma de localización pancreática. Este diagnóstico se basó en la tríada de Whipple (síntomas neuroglicopénicos, niveles de glucosa <50 mg/dL y alivio de los síntomas tras la administración de glucosa) complementada con los siguientes criterios diagnósticos: nivel de insulina sérica incrementada, péptido-C elevado e índice de insulinemia/glicemia mayor a 0.3. Además, este diagnóstico fue confirmado con los hallazgos de la TC de abdomen y PAAF.

Al detectarse niveles elevados de insulina y péptido-C, se descartó la administración exógena de insulina y confirmó la sobreproducción endógena. Esto se explica a que los insulinomas secretan proinsulina, la cual se divide en péptido-C e insulina, teniendo valores elevados de ambas.⁴ Por el contrario, en caso de una administración exógena, la insulina no está acompañada de péptido-C y por tanto, los niveles de esta proteína estarían bajos.⁴ Los niveles normales de cortisol, TSH, PTH, calcio y el resultado negativo de anticuerpos anti-GAD descarta la posibilidad de que el insulinoma forme parte del Síndrome MEN-1.

Tratamiento

Se realizó la enucleación laparoscópica del tumor utilizando armónico el día 38 de hospitalización, con los siguientes hallazgos quirúrgicos: adherencias de colon descendente y epiplón a pared abdominal a nivel de cuadrante superior izquierdo (Zühlke tipo III y IV), complejo inflamatorio importante con líquido libre en celda pancreática, adherencias periesplénicas (Zühlke tipo III) y un tumor sólido de 2x1x0.8 cm en la cola del páncreas. La anatomía patológica por congelación descartó malignidad. El bazo se desvascularizó al movilizar el hilio esplénico para exponer la cola pancreática, razón por la cual fue necesaria la esplenectomía.

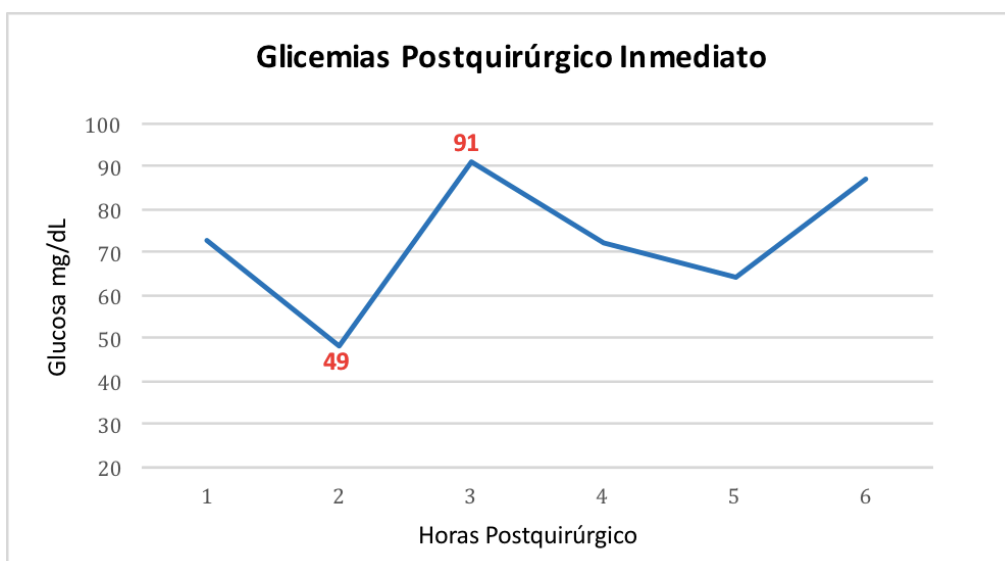
Figura 17. Cirugía Laparoscópica – Enucleación del Insulinoma



Resultados y pronóstico

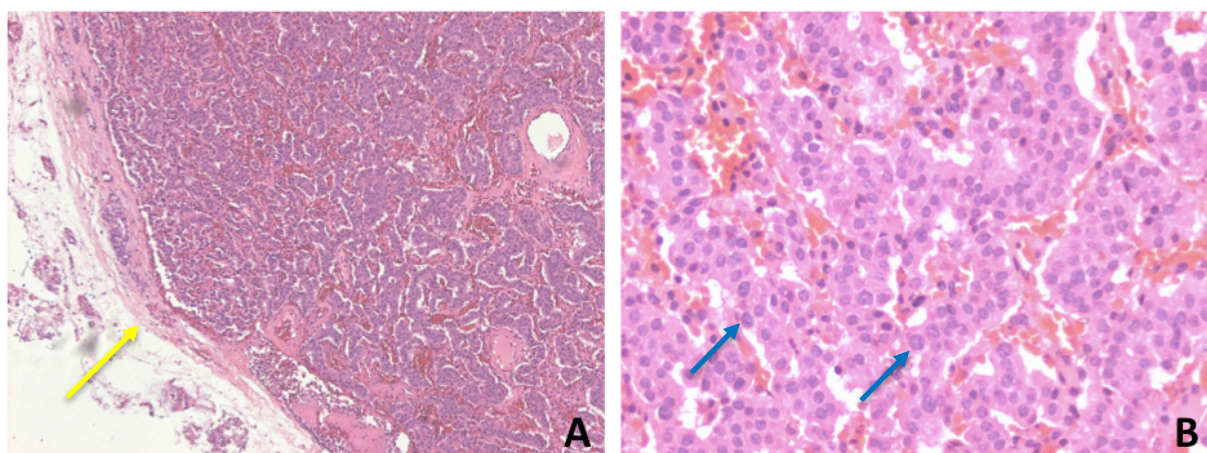
Las glicemias posquirúrgicas de cuatro horas revelaron un rango de 48-91 mg/dL tal y como se aprecia en la figura 18.

Figura 18. Glicemias postquirúrgico inmediato

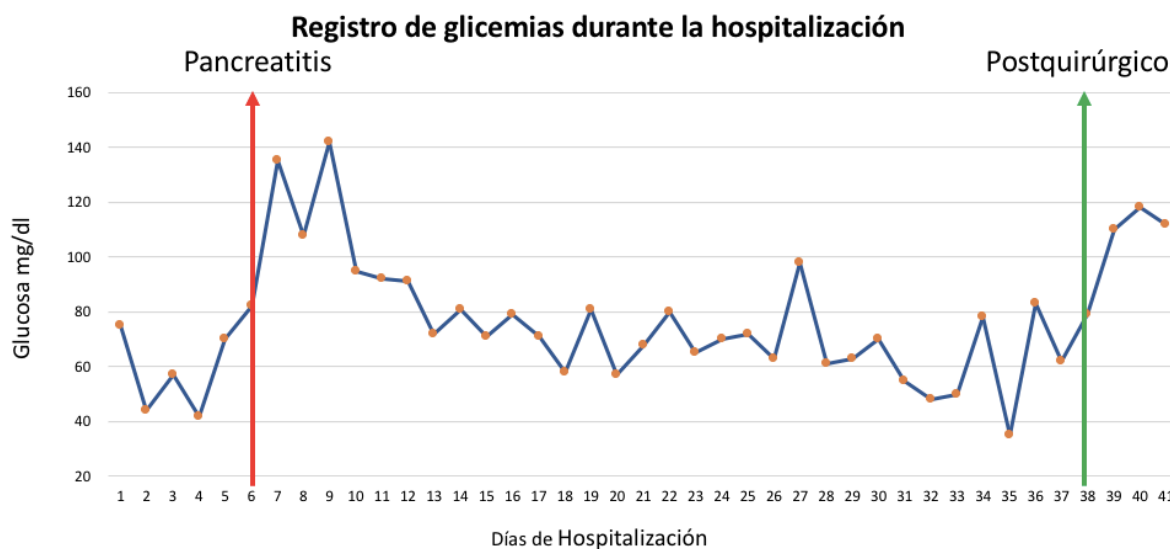


La histopatología confirmó una neoplasia endócrina de páncreas con márgenes bien definidos, pleomorfismos ausentes sin extensión extracapsular, mitosis e infiltración vascular ausentes. En la figura 19A se evidencia insulinooma de márgenes bien definidos (flecha amarilla) y en la figura 19B se evidencia ausencia de mitosis (flecha azul).

Figura 19. Histopatología de la lesión



En el registro de glicemias durante la hospitalización de la paciente, podemos observar una normalización inmediata de los niveles de glucosa en sangre tras la cirugía laparoscópica (Figura 20). Además, no se requirió utilizar dextrosa ni fenitoína para mantener las glicemias por encima de 60 mg/dL. Debido a la resolución de la pancreatitis y a la buena respuesta al tratamiento quirúrgico, la paciente fue dada de alta en buenas condiciones al tercer día postquirúrgico. La paciente después de 15 días desde su alta recibió la vacuna de neumococo PCV13 y después de 8 semanas la vacuna PPSV23, cumpliendo así con las recomendaciones de guías internacionales.²¹

Figura 20. Registro de glicemias durante la hospitalización

Al haber sido una escisión completa de un insulinoma benigno, la esperanza de vida es igual que la de un individuo promedio. Estudios han demostrado que la recurrencia a 20 años después de una enucleación quirúrgica es de 7% en pacientes que no padezcan del síndrome MEN-1.⁵

Al seguimiento de dos años, paciente no volvió a presentar cuadros de hipoglicemia o síntomas neuroglicopénicos. De igual forma, su diagnóstico previo de Síndrome de Piernas Inquietas fue descartado por no volver a presentar sintomatología.

Discusión

Epidemiología.

El insulinoma es la neoplasia funcional endócrina del páncreas más común; tiene la capacidad de secretar insulina y por tanto es la causa más común de hipoglicemia relacionada con hiperinsulinismo endógeno.⁶ Esta patología corresponde al 1-2% de las neoplasias

pancreáticas, presentándose en 1 a 4 personas por millón por año.⁶ En un 97% de casos se ubican en el páncreas, mientras que el 3% restante pueden localizarse en el ligamento gastrocólico, duodeno o hilio esplénico.⁴

Etiología.

A pesar de no conocerse la etiología específica del insulinoma, se ha planteado que la tumorigénesis se debe a un desequilibrio entre la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumores.⁴ Estudios sugieren que la proteína Gs tiene una mayor expresión en los islotes pancreáticos del insulinoma en comparación de los islotes normales. Esta sobreexpresión podría estar vinculada a la secreción incontrolada de insulina.⁴ Además, la activación de los oncogenes myc, TGF- α y ras podrían ser hallazgos genéticos tempranos en la tumorigénesis del insulinoma.⁴

Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas se presentan debido a la secreción intermitente de insulina.⁶ Los síntomas pueden estar mediados por el sistema nervioso simpático causando fatiga, debilidad, temblores, diaforesis, hambre y taquicardia. También, se pueden presentar síntomas neuroglucopénicos los cuales incluyen irritabilidad, ansiedad, confusión, pérdida de la conciencia, delirio, estupor, diplopía, convulsiones o coma.⁴ Estas manifestaciones clínicas no patognomónicas se pueden presentar tanto en el período postprandial como en ayuno.⁴ Un estudio realizado por la Clínica Mayo, reportó que 73% de pacientes con insulinoma presentaron síntomas únicamente en ayuno, 21% tanto en ayuno como en el período posprandial y 6% síntomas exclusivos posprandiales.⁷ Debido a la falta de especificidad de los síntomas, la media del diagnóstico para insulinomas varía de 12 a 18 meses y en casos raros

inclusive años.¹⁵ Por esta razón, apenas el 53% de pacientes es diagnosticado con insulinoma dentro de los primeros 5 años tras presentar los primeros síntomas.¹⁷

Tabla 7. Síntomas de insulinoma y sus frecuencias ¹⁷

Síntomas Neuroglicopénicos	Síntomas Adrenérgicos
Confusión (80%)	Ansiedad
Cambios de comportamiento (36%)	Sudoración (69%)
Alteraciones visuales (59%)	Palpitaciones (12%)
Debilidad	Temblores (24%)
Convulsiones (17%)	Aumento de peso – hiperfagia (50%)
Pérdida de la conciencia (47%)	
Mareo	

Diagnóstico.

El diagnóstico de insulinoma se basa en la triada de Whipple la cual consiste en: síntomas neuroglicopénicos, niveles de glucosa menores de 50mg/dL (2,77 mmol/L) y alivio de los síntomas tras administración de glucosa.⁴ El diagnóstico bioquímico con la sensibilidad del 99% se basa en la cuantificación de glucosa sérica, insulina, péptido-C, proinsulina y cuantificación de sulfonilureas en plasma y orina.⁶ Los valores sugestivos de insulinoma son: relación insulina/glucosa >0.3 , péptido-C >1.2 $\mu\text{g/mL}$ con una glicemia <40 mg/dL (2.22mmol/L), proinsulina $>5\text{pmol/L}$ y niveles de insulina >6 $\mu\text{U/L}$.⁴ Es importante considerar que valores normales de insulina no descartan el diagnóstico.⁶

Muchos casos de insulinomas son diagnosticados a través del test de ayuno de 72 horas.⁴ Esta prueba consiste en medir los niveles de glucosa, insulina, péptido-C y proinsulina

en plasma cada 6 horas hasta que el nivel de glucosa en plasma sea ≤ 60 mg/dL.¹⁶ Posterior a este nivel, se realiza una medición cada 2 horas hasta que el nivel de glucosa plasmática se encuentre en ≤ 45 mg/dL. De igual forma, niveles de insulina ≥ 6 μ U/mL, péptido-C ≥ 0.2 nmol/L, proinsulina ≥ 5 pmol/L y ausencia de sulfonilureas en plasma son valores considerados como una prueba positiva para trastornos hipoglicémicos.¹⁷ Esta prueba tiene como fin descartar una hipoglicemia ficticia, así como también prevenir eventos hipoglicémicos graves.

Actualmente, se está promoviendo la utilización de la prueba de ayuno de 48 horas. En esta prueba se mide los niveles plasmáticos de insulina, proinsulina y péptido-c cada 4-6 horas hasta que los niveles de glucosa sean ≤ 40 mg/dL. Este nuevo protocolo presenta las siguientes ventajas: período no tan prolongado de ayuno, fácil reproducibilidad y costo-efectiva.¹⁷ De igual forma, estudios han demostrado que los pacientes que han seguido el protocolo de 72 horas, en 95% de casos se ha obtenido un resultado a las 48 horas y el resto de casos ha tenido que completar las 72 horas.¹⁷

Tras el diagnóstico bioquímico, es indispensable determinar la ubicación anatómica del insulinoma a través de estudios imagenológicos.⁶ Con estos estudios, se determina la posibilidad de enucleación o la necesidad de resección pancreática. Además, se establece la viabilidad de extraer por vía laparoscópica.⁶

La TC es la primera opción para ubicar insulinomas con una sensibilidad del 71 al 82%.⁴ Adicional a la localización exacta, se puede determinar la relación con otras estructuras y la presencia de metástasis.⁶ Los hallazgos de un insulinoma consisten en una estructura hipervascular la cual se refleja en un mayor realce a comparación del parénquima pancreático

normal.⁶ Presentaciones atípicas de un insulinoma en una TC podrían ser lesiones hipovasculares con presencia de quistes y calcificaciones, las cuales son sugerentes de malignidad. La segunda opción de diagnóstico imagenológico es una RM, la cual tiene una sensibilidad del 85%. Estudios realizados han demostrado que una RM contrastada identifica todas las lesiones mayores a 3 cm, 50% de lesiones de 1-2cm y ninguna lesión menor a 1 cm.⁸

En cuanto a las modalidades diagnósticas invasivas, se ha visto que la ecoendoscopia y angiografía combinada con la estimulación intraarterial selectiva con calcio, tienen mayor sensibilidad que las técnicas no invasivas. La ecoendoscopia tiene una tasa de diagnóstico de hasta 92.3%, presentándose como masas homogéneas hipoeoicas con bordes limitados.⁶ Esta técnica está indicada en casos de que la CT y RM no hayan detectado la neoplasia, como por ejemplo en casos de tumores de hasta inclusive 5 mm de tamaño, además permite descartar la presencia de múltiples lesiones que se podrían presentar en un 10% de casos.⁹ Sin embargo, los factores que limitan su sensibilidad son: dependencia de la experiencia del examinador, manifestación isoecoica, IMC bajo, género femenino y pacientes jóvenes.⁹ Además, es importante considerar que los tumores ubicados en la cabeza del páncreas tienen mayor tasa de diagnóstico de hasta el 90% en comparación a aquellos con ubicación en la cola de este órgano o extrapancreática con una tasa de diagnóstico de inclusive 40%.⁶ Al tener la ubicación de la neoplasia, se puede realizar una aspiración con aguja fina (PAAF), cuya sensibilidad es del 87% para tener un diagnóstico pre-operatorio.¹⁰ Las complicaciones de este procedimiento incluyen pancreatitis e infección los cuales tienen una incidencia de hasta 2.2%.¹¹

Además, se puede realizar la estimulación intraarterial selectiva con calcio, la cual tiene una tasa de localización del insulinoma en 94% al 100%. Esta medida diagnóstica es

principalmente efectiva en encontrar lesiones de inclusive < 2 cm. La inyección de calcio se realiza en las arterias esplénica, gastroduodenal o mesentérica superior, si tras 20, 40 o/y 60 segundos tras la estimulación existe un elevación de insulina en una muestra venosa portal, se determina que el insulinoma está localizado en cuerpo/cola de páncreas, región anterosuperior y región posteroinferior de la cabeza pancreática, respectivamente.⁶ La lógica tras esta prueba es que al inyectar calcio, se estimula las células β hiperfuncionales del insulinoma y estas terminan secretando insulina.¹⁷

En el caso de que la ubicación pre-operatoria no haya sido satisfactoria, la palpación bimanual por parte del cirujano y el ultrasonido intraoperatorio son técnicas que llegan a detectar hasta el 95% y 100% de neoplasias, respectivamente.⁶ De igual forma, se puede utilizar el monitoreo de glucosa para verificar la extracción completa del tejido hiperfuncional. Debe existir un incremento de 30mg/dL de glucosa en la muestra de sangre obtenida después de la extracción del tejido en comparación a la glucosa en la muestra de sangre obtenida previa a la extracción.¹⁷ La sensibilidad de esta prueba es del 87%, sin embargo, no es muy utilizada debido a que puede haber resultados alterados por la aplicación de glucosa durante la cirugía general.¹⁷

Tabla 8. Características comunes de los insulinomas a la exploración transquirúrgica^{6, 13}

Características
Color rojizo-café
Consistencia firme
Encapsulados
Planos de disección claros entre el tumor y el tejido pancreático adyacente

A pesar de los grandes avances de las técnicas de localización preoperatorias y transquirúrgicas, en un 13% de casos los pacientes necesitan someterse a una reexploración. Esta segunda intervención aumenta la morbilidad del 25% hasta inclusive el 58% después de la segunda intervención.¹⁷

Histopatología.

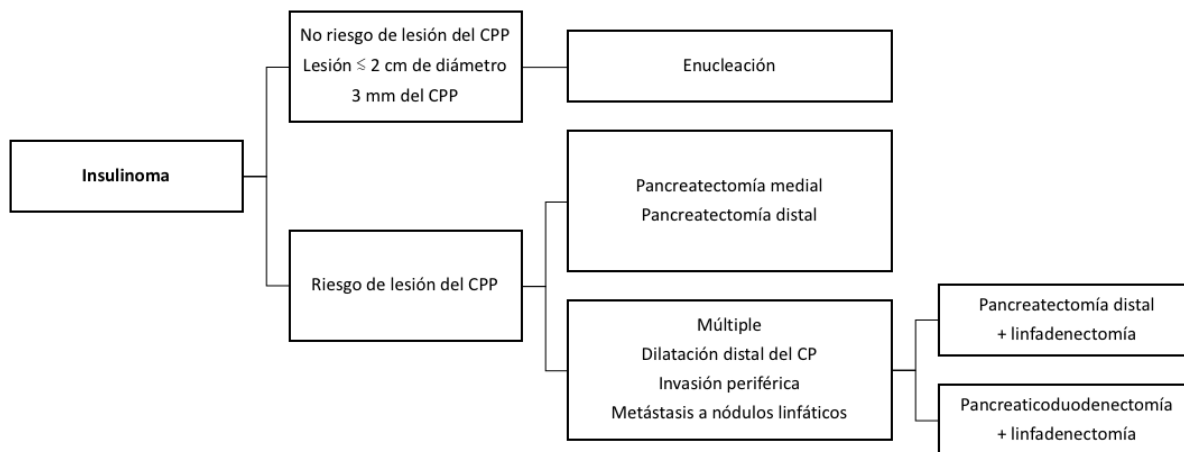
Para tumores endócrinos del páncreas, la OMS propone la siguiente clasificación histopatológica: 1. Tumores endócrinos bien diferenciados con comportamiento benigno o incierto 2. Carcinomas endócrinos diferenciados con bajo nivel de malignidad 3. Carcinomas endócrinos pobremente diferenciados con alto grado de malignidad.¹³ La mayoría de insulinosomas están en la categoría de tumores endócrinos bien diferenciados con baja malignidad.¹³ Los hallazgos macroscópicos son: nódulos encapsulados que no superan los 2cm de diámetro, de coloración pálida a rojo-marrón y localizados en cualquier lugar del páncreas.¹³ Los hallazgos microscópicos comprenden: células neoplásicas monótonas con mínimo pleomorfismo y acumulación de amiloide.¹³ En cuanto a la inmunohistoquímica, a pesar de no ser indispensable para el diagnóstico, se pueden utilizar los siguientes marcadores: cromogranina A, sinaptofisina e índice Ki-67.¹³ Para establecer la malignidad de un insulinooma este debe presentar alguna de las siguientes características: metástasis extrapancreáticas o hacia nódulos linfáticos, angioinvasión o invasión perineural.¹³

Manejo quirúrgico.

El manejo de los insulinosomas depende de las características de su presentación. La extracción quirúrgica debe realizarse en todas las neoplasias localizadas. La resección laparoscópica está indicada en insulinosomas pequeños y ubicados en el cuerpo y cola del páncreas. Este abordaje quirúrgico se asocia a menor tiempo de hospitalización y

recuperación más rápida.⁴ Por otro lado, la resección a través de cirugía abierta se decide cuando las lesiones son múltiples, no encapsuladas, con un diámetro mayor a 4 cm y con invasión al ducto pancreático.⁶ Debido a la benignidad en un 90% de casos, la enucleación es la técnica indicada, sin embargo no debe realizarse en caso de que el tumor esté a menos de 2mm del conducto pancreático principal.⁴ En estos casos se recomienda una pancreatectomía distal, central o pancreaticoduodenectomía. En general, la linfadenectomía no es necesaria en la operación de insulinoma debido a su bajo porcentaje de malignidad.¹⁸ La complicación más común post-operatoria en estos procedimientos es la fistula pancreática, sin embargo, esta es de espontánea resolución y no causa un aumento significativo en la morbilidad.¹⁰ La mortalidad asociada al manejo quirúrgico del insulinoma es hasta del 4%.¹⁷

Figura 21. Manejo quirúrgico del insulinoma ¹⁸



CP: conducto pancreático CPP: conducto pancreático principal

Tabla 9. Porcentaje de utilización de las diferentes técnicas quirúrgicas para insulinoma ¹⁷

Técnica Quirúrgica	Porcentaje
Enucleación	56%
Pancreatectomía distal	31.5%
Procedimiento de Whipple	2.9%
Pancreatectomía subtotal	2.5%
Pancreatectomía central o total	< 1%

Tabla 10. Complicaciones quirúrgicas ^{17, 23}

Complicaciones
Fístula pancreática (16.6%)
Pseudoquiste pancreático (8.3%)
Absceso intraabdominal
Pancreatitis
Hemorragia
Diabetes

En la actualidad, se están incorporando a la práctica técnicas innovadoras en el tratamiento de insulinoma en pacientes de alto riesgo quirúrgico. La ablación con alcohol guiada por ecoendoscopia y la ablación por radiofrecuencia, son técnicas que han presentado resultados prometedores. En los pacientes en los cuales se ha utilizado estas técnicas, no se han reportado complicaciones ni episodios hipoglucémicos posterior a la intervención.⁶ Otra alternativa es la embolización del insulinoma al aplicar partículas dirigidas exclusivamente al tumor.

Manejo medicamentoso.

El tratamiento inicial para el control de la glicemia se base en modificaciones dietéticas las cuales consisten en mantener una ingesta calórica adecuada y frecuente. Por su parte, las alternativas farmacológicas incluyen diazóxido y fenitoína los cuales disminuyen la secreción de insulina. Como medida de corrección rápida, se utiliza dextrosa intravenosa.¹² El diazóxido, un derivado de benzotiadiazina sin actividad diurética, inhibe la secreción de insulina al estimular los receptores alfa-adrenérgicos y al causar un efecto hiperglicémico extrapancreático debido a su inhibición de la adenosín monofosfato cíclico (AMPc) activando la glucogenólisis.¹⁷ La dosis es de 150-200mg en dos o tres tomas, con una dosis máxima de 400 mg por día. Los efectos adversos incluyen hirsutismo, edema, alteraciones gastrointestinales, ganancia de peso.¹⁷ Por su parte, la fenitoína impide la secreción de insulina de las reservas de las células B-pancreáticas.¹² Otros medicamentos también utilizados son verapamilo, propranolol, glucocorticoides y glucagón.¹⁷

En un 4.4% de casos, el insulinoma es de carácter maligno acompañado de metástasis no resecables.¹⁷ En estos casos de pacientes no aptos para cirugía o en casos de hiperinsulinismo persistente tras un procedimiento quirúrgico, podemos contar con agentes análogos de la somatostatina como lo es el octreótido o lanreótido. Este agente inhibe la secreción de insulina a través de la activación de los receptores SSTR2, así como también, tiene propiedades antitumorales. La posología utilizada se basa en octreótido de corta duración 50 µg subcutáneo dos o tres veces al día o 20-30mg intramuscular de octreótido de larga duración una vez cada cuatro semanas. En busca de mayor comodidad para el paciente, se ha desarrollado un nuevo análogo de somatostatina denominado lanreótido, el cual permanece biológicamente activo durante dos semanas.⁶ La posología es de 120mg subcutáneo cada 28 días.¹⁷ Es importante considerar que estos análogos también ejercen su

función en las células α pancreáticas promoviendo la secreción de glucagón lo que puede, en ciertos casos, agravar la hipoglicemia en estos pacientes. Los efectos adversos de los análogos de somatostatina son constipación, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, malabsorción y colelitiasis.¹⁷

Por otra parte, estudios como PROMID y CLARINET han demostrado que los análogos de somatostatina han demostrado cualidades antiproliferativas y de retraso del crecimiento en tumores neuroendócrinos malignos.¹⁷ El mecanismo de acción se basa en la inhibición de la proliferación celular de células tumorales al parar el ciclo celular en G₁ y promover la apoptosis.¹⁷

Se debe considerar también a los insulinomas malignos, cuya supervivencia a 10 años es del 29% y con una media de supervivencia de 2 años. Su incidencia es rara y constituyen del 5-12% de casos de insulinoma. Los principales sitios de diseminación metastásica son nódulos linfáticos e hígado.¹⁷ Es por esta razón que se recomienda una resección quirúrgica radical.⁶ Con el fin de disminuir las metástasis hepáticas y los síntomas hormonales, se realiza la ablación por radiofrecuencia, embolización selectiva o quimioterapia intra-arterial con doxorubicina o 5-fluorouracil.⁶ El trasplante hepático solamente se debe considerar en el caso de no existir metástasis extrahepáticas.⁶

En los casos de padecer insulinomas no resecables, se debe realizar un monitoreo continuo de las glicemias.⁶ En insulinomas metastásicos, estudios recientes han demostrado que los inhibidores mTOR como rapamicina y everolimus pueden controlar la hipoglicemia.⁸ Estos inhibidores mTOR inhiben el crecimiento celular, proliferación y angiogénesis teniendo como resultado una inhibición de la proliferación de los tumores neuroendócrinos

pancreáticos.¹¹ Los efectos adversos son estomatitis, erupciones cutáneas, diarrea, fatiga, anemia e hiperglicemia. Estudios randomizados han demostrado que la utilización de 10mg al día de Everolimus aumenta la sobrevida en 11 meses comparada a 4.6 del grupo placebo.¹⁷ Por su parte, Sunitinib, un inhibidor de los receptores VEGF y PDGF bloquea de igual forma la proliferación de tumores neuroendócrinos pancreáticos. Estudios han demostrado que una dosis de 37.5mg al día provee una sobrevida de 11.4 meses comparada a 5.5 del grupo control.¹⁷ Los efectos adversos de Sunitinib son diarrea, náusea, vómito, astenia y fatiga.¹⁷

Insulinoma y su relación con la neoplasia endócrina múltiple.

Los insulinomas pueden ocurrir en síndromes familiares como en la neoplasia endócrina múltiple tipo 1 (MEN-1). Esta condición tiene una herencia autosómica dominante y corresponde al síndrome genético más común asociado a los tumores endócrinos pancreáticos. Además, se asocia a hiperplasia paratiroidea y adenomas pituitarios.⁵ La alteración se encuentra en el gen supresor de tumores MENIN en el cromosoma 11q13, lo cual explica el crecimiento neoplásico en la glándula paratiroides, pituitaria y tejido endócrino pancreático.

En el caso de que el insulinoma forme parte de MEN-1, síndrome autosómico dominante, su presentación varía en comparación a casos esporádicos de insulinoma. Para comenzar, los insulinomas en pacientes con este síndrome son multifocales y con un desarrollo precoz. De igual forma, la recurrencia aumenta en estos casos. La recurrencia de insulinoma a 10 años es del 21% comparado con el 5% en casos de insulinoma aislados. Debido a su multifocalidad, el tratamiento quirúrgico consiste en la pancreatectomía distal a la vena porta acompañado de enucleaciones de tumores en la cabeza del páncreas utilizando

ultrasonido intraoperatorio. Esta técnica quirúrgica tiene función terapéutica como también profiláctica para evitar recurrencia.¹⁷

En el caso de presentarse un insulinoma, se tiene que medir los niveles de calcio, ya que a los 50 años todos los pacientes afectados con el síndrome presentan hipercalcemia asociada a hiperparatiroidismo. Además, la recurrencia post-quirúrgica a los 20 años en estos pacientes de insulinoma es del 21%.⁵

CONCLUSIONES

Los insulinomas tienen una incidencia estimada de apenas 4 casos por millón de personas al año.⁴ En nuestro país, no tenemos cifras estadísticas específicas, sin embargo, podríamos suponer que su incidencia es aún menor tomando en cuenta las escasas publicaciones de casos esporádicos en hospitales ecuatorianos.

La baja incidencia de insulinomas en nuestro medio lleva a que sea un diagnóstico no considerado en el diferencial de una hipoglicemia. Esto tiene como consecuencia un diagnóstico y manejo tardío de esta patología por parte del personal médico tal y como lo ejemplifica el caso clínico presentado.

Los síntomas neuroglucopénicos y la disartria que presentaba la paciente de este caso clínico eran secundarios a su insulinoma de ubicación pancreática. Mediante resolución quirúrgica, se logró no solo controlar los niveles de glucosa de la paciente, sino que también, eliminar sintomatología relacionada a cuadros de hipoglicemia. Inclusive, un diagnóstico previo de síndrome de piernas inquietas fue descartado por no presentar alteraciones posteriores a la enucleación del insulinoma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Duffy, JR. (2013) Motor Speech Disorder: Substrates, Differential Diagnosis, and Management. *Elsevier*. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=ATARAAAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=the+disorders+and+their+diagnosis&hl=es&sa=X&ei=QkRNVYaaFYGrgwTAgIG4Ag&ved=0CBwQ6wEwAA#v=onepage&q&f=false>
- [2] Rushakoff, R.J., Siperstein, A. et al. (2009) Insulinoma and other Hypoglycemias. *MDText.com* Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278974/>
- [3] Lupsa, B., Chong, A.Y., Cochran, E.K., et al. (2009) Autoimmune forms of hypoglycemia. *PubMed*, 88(3): 141-53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=19440117>
- [4] Townsend, C., Beauchamp, D., Evers, B., et al. (2012) Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice. 19^a ed. Filadelfia: Elsevier Saunders
- [5] Mehrabi, A., Fischer, L., Hafezi, M., et al. (2014) A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *PubMed*, 43(5): 575-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24921202>
- [6] Okabayashi, T., Shima, Y., Sumiyoshi, T., et al. (2013) Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*, 19(6): 829-837. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3574879/>
- [7] Placzkoski, K.A., Vella, A., Thompson, G.B., et al. (2009) Secular Trends in the Presentation and Management of Functioning Insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(4): 1069-1073. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19141587>
- [8] Kulke, M., Anthony, L.B., Bushnell, D.L., et al. (2015) NANETS Treatment Guidelines. *National Institute of Health*, 39(6): 735-752. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664472>
- [9] Patel S, Narwaria M, Parekh D, Shah V. (2013) Insulinoma: Case Report and Review of Diagnostic and Treatment Modalities. *Journal of the Association of physicians of India*. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24640215>
- [10] Pais SA., Al-Haddad, M., Mohamadnejad, M., et al. (2010) EUS for pancreatic neuroendocrine tumors: a single-center, 11-year experience. *PubMed*, 71(7):1185-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304401>
- [11] Leelasinjaroen, P., Manatsathit, W., Berri, R., et al. (2014) Role of preoperative endoscopic ultrasound-guided fine-needle tattooing of a pancreatic head insulinoma. *World J Gastroenterol*, 6(10): 506-509. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25324923>
- [12] Nabe, K., Fujimoto, S., Shimodahira, M., et al. (2016) Diphenylhydantoin suppresses glucose-induced insulin release by decreasing cytoplasmic H⁺ concentration in pancreatic islets. *Endocrinology*, 147:2717–27. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16527842>
- [13] Herder, W.W., Niederle, B., Scoazec, J.Y., et al. (2015) Well-Differentiated Pancreatic Tumor/Carcinoma: Insulinoma. *Neuroendocrinology* Disponible en: www.enets.org/1412640000052.d.f.169.pdf
- [14] Lairmore, T.C., Quinn, C.E., Martinez, M.J.. (2014) Neuroendocrine tumors of the pancreas: molecular pathogenesis and current surgical management. *Translational Gastrointestinal Cancer*, 3(1): 29-43. doi: 10.3978/j.issn.2224-4778.2013.04.03
- [15] Bouslama, K., Maghrebi, H., Bedioui, H., et al. (2014) Pancreatic insulinoma: diagnostic

- approach and therapeutic modalities. *J Afr Hépatol Gastroenterology*;8:11–5.
- [16] Mohamed, T., Abdelmounaim A., et. al. (2015) Long-standing insulinoma: two case reports and review of the literature. *BMC Research Notes*. DOI 10.1186/s13104-015-1424-1
- [17] Mohamed T., Abdelmounaim, A., et. al. (2015) Diagnosis and management of insulinoma: current best practice and ongoing developments. *BMC Research Notes*. DOI 10.1186/s13104-015-1424-1
- [18] Doi, R. (2015) Determinants of surgical resection PNET. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 22:610-616 DOI 10.1002/jhbp.224
- [19] Cevallos, I. et. Carrasco R., (1990) Insulinoma: a propósito de dos casos. Disponible en: <http://repositorio.educacionsuperior.gob.ec/bitstream/28000/996/1/T-SENESCYT-0202.pdf>
- [20] Cazorla, G., Atiencia, M., Andrade, J., et. al. (2003). Insulinoma: Report of two cases in the general surgery service in Hospital Carlos Andrade Marin. *Revista Médica Cambios Órgano Oficial de Difusión Científica*, 2(3), 114-118.
- [21] Pasternack, M. (2017) Prevention of sepsis in the asplenic patient. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-sepsis-in-the-asplenic-patient?source=machineLearning&search=splenectomy%20vaccine&selectedTitle=1~150§ionRank=1&anchor=H4#H4>
- [22] Vademecum.es (2017). Pramipexol. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-pramipexol-n04bc05>
- [23] Priego, P., Sanjuanbenito A., et. al. (2007). Manejo diagnóstico y terapéutico del insulinoma pancreático. *Revista española de enfermedades digestivas*. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082007000400006

Anexo A: Caso Interactivo

Este trabajo de titulación se complementa con una presentación interactiva del caso clínico en discusión, que consta de imágenes, tablas, preguntas y respuestas que reforzarán la información adquirida mediante la lectura de este documento.