

Hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno

Endogenous hyperinsulinism hypoglycemia

Silvia Elena Turcios Tristá¹ <http://orcid.org/0000-0002-4900-4542>

Celia Yamile de la Cruz²

Obdulio Hernández¹ <http://orcid.org/0000-0002-3652-4952>

Marelis Yanes Quesada¹

Manuel Cepero Valdés³

Arnold Josué Reyes Cruz¹

Claudia Prieto Noa¹ <http://orcid.org/0000-0001-9525-7842>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

² Hospital Universitario “Manuel Ascunce Domenech”. Camagüey, Cuba.

³ Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

Autor para la correspondencia: silviaelena@infomed.sld.cu

RESUMEN

La hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno constituye un reto terapéutico. Se describen las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de pacientes con diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno atendidos en el Instituto Nacional de Endocrinología en el periodo 2004-2018.

Palabras clave: hipoglicemia; hiperinsulinismo endógeno.

ABSTRACT

Hypoglycemia due to endogenous hyperinsulinism constitutes a therapeutic challenge. The clinical, biochemical and imaging characteristics of patients diagnosed with endogenous

hyperinsulinism treated at the National Endocrinology Institute from 2004 to 2018 are described.

Keywords: hypoglycemia; endogenous hyperinsulinism.

Recibido: 06/08/19

Aprobado: 24/09/19

Introducción

El diagnóstico etiológico de una hipoglucemia es complejo por los diferentes puntos de vista conceptuales, bioquímicos y clínicos.⁽¹⁾ Los síntomas se agrupan en la tríada de Whipple, descrita en 1938 y que aún se emplea para el diagnóstico clínico. Los síntomas se agrupan en: adrenérgicos (ansiedad, temblor, palidez, palpitaciones) y los neuroglucopénicos (debilidad, fatiga, visión borrosa, confusión, convulsiones, déficit neurológico y coma).^(2,3)

La etiología de esta condición es diversa, y entre todas las causas, el hiperinsulinismo endógeno persistente del adulto ha sido durante años, un reto diagnóstico para la Endocrinología. Entre sus variedades anatomopatológicas más frecuentes se citan: el adenoma de célula betapancreática productor de insulina (insulinoma), y la hiperplasia betapancreática.^(3,4)

El inicio de la historia se remonta al 1902, cuando Nicholls reportó los primeros hallazgos de un tumor de células beta en una autopsia. Posteriormente, el descubrimiento de la insulina, por Banting y Best, en 1921, favoreció dos años después, que Campbell y Fletcher descubrieran al exceso de insulina como causa del síndrome clínico de esta hipoglucemia.⁽⁵⁾

Epidemiológicamente, la incidencia es de 4 casos por millón de personas/año. La media de edad se sitúa en los 47 años y en algunos estudios, se ha encontrado una discreta mayor frecuencia en el sexo femenino (59 %).^(3,4)

El insulinoma es la causa más frecuente de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno persistente en los adultos, pero su prevalencia en población general, es baja. Sin embargo, las hipoglucemias severas que produce, pueden afectar la calidad de vida de los pacientes que las padecen y se caracterizan por síntomas de gran variabilidad individual.^(3,6-8)

Generalmente son tumores solitarios, excepto cuando acompañan a la neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 1; son benignos, esporádicos y menores de 3 cm (característica que

puede demorar su diagnóstico por métodos imagenológicos convencionales). En la literatura también existen reportes de tumores gigantes (9 cm).^(2,3,9)

La demostración de hipoglucemia con hiperinsulinismo se confirma por los resultados bioquímicos. La relación insulinemia/glucemia puede obtenerse espontáneamente o con un ayuno de 72 horas. En todos los casos, existe un fallo en el mecanismo supresor de la insulina durante la hipoglucemia que, según algunos investigadores, se debe a alteraciones genéticas que intervienen en la transcripción, en la regulación del ciclo celular y en el mantenimiento de la estabilidad del genoma celular.^(1,2)

Para el diagnóstico bioquímico, es importante durante la crisis de hipoglucemia, la determinación de la insulinemia, proinsulinemia y péptido C.^(1,2) El reto mayor le corresponde al diagnóstico de localización que, en ocasiones, constituye un factor limitante en la decisión terapéutica. Las técnicas convencionales de imagen no tienen una elevada sensibilidad cuando se trata de tumores menores de 2 cm a pesar del avance tecnológico alcanzado en los últimos años.⁽³⁾ La ecografía transabdominal tiene grandes limitaciones, pero la variante endoscópica permite la detección de lesiones pequeñas con una sensibilidad que puede ser superior al 90 %.^(3,4) Donde falla la imagenología convencional, se precisa de técnicas más invasivas y complejas, como la angiografía con estimulación intra-arterial con calcio (EIAC), que puede localizar entre el 80 y el 90 % de los tumores.^(10,11)

Hasta la actualidad, varias series de casos han sido publicadas y en 1974, ya se habían reportado 1067 casos.⁽¹²⁻¹⁴⁾

Con este trabajo nos propusimos describir las características clínicas, biológicas e imagenológicas de un grupo de pacientes con diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno atendidos en el Instituto Nacional de Endocrinología en el periodo 2004-2018. En Cuba no encontramos publicaciones sobre este tema.

Métodos

Estudio descriptivo de serie de casos que incluyó 15 pacientes adultos, atendidos y tratados en el Instituto Nacional de Endocrinología (INEN) por hiperinsulinismo endógeno. Se excluyeron los casos que no tenían el resultado histopatológico posquirúrgico para definir la causa del hiperinsulinismo (hiperplasia de célula betapancreática o insulinoma).

Cuadro. Operacionalización de las variables

Variables	Tipo	Escala	Indicador
Edad	Cuantitativa continua	Según la edad reportada en la HC (al diagnóstico)	Media DS
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino	Número/por ciento
Antecedentes patológicos personales	Cualitativa nominal politómica	HTA Epilepsia DM	Número/por ciento
Síntomas referidos en el primer ingreso	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> • Adrenérgicos: ansiedad, temblor, palidez, palpitaciones. • Colinérgicos: sudoración, náuseas, calambres, y sensación de hambre. • Neuroglucopénicos: debilidad, fatiga, visión borrosa, confusión, convulsiones, déficit neurológico, trastornos de conducta, cefalea y coma. 	Número/porciento
Prueba de ayuno	Cuantitativa continua	Según duración en horas.	Media DS
Glucemia (mmol/l)	Cuantitativa continua	Crisis espontánea o de ayuno Posquirúrgica 6 meses	Media DS
Insulinemia (μ UI/mL)	Cuantitativa continua	Crisis espontánea o de ayuno	Media DS
Péptido C (ng/mL)	Cuantitativa continua	Crisis espontánea Prueba de ayuno	Media DS
Índice de Fajans	Cuantitativa continua	Positivo ($\geq 0,3$) Negativo ($< 0,3$)	Media DS
Ultrasonido abdominal	Cualitativa nominal dicotómica	Diagnóstico No diagnóstico	Número/porciento
Tomografía computarizada	Cualitativa nominal dicotómica	Diagnóstica No diagnóstica	Número/porciento
Ecoendoscopia	Cualitativa nominal dicotómica	Diagnóstica No diagnóstica	Número/porciento
Estimulación intraarterial con calcio	Cualitativa nominal dicotómica	Diagnóstica No diagnóstica	Número/porciento
Situación del tumor	Cualitativa nominal politómica	Cabeza Cuerpo Cola	Número/porciento
Tamaño del tumor (cm)	Cuantitativa continua	< 1 1-2 > 2	Media DS Número/porciento
Diagnóstico histopatológico-inmunohistoquímico	Cualitativa nominal dicotómica	Hiperplasia Insulinoma	Número/porciento

Edad: Según la edad reportada en la HC (al diagnóstico)

Sexo: Masculino/ femenino

Antecedentes patológicos personales

Tiempo de evolución de los síntomas en años, según la referencia en el primer ingreso

Para lograr los objetivos propuestos se revisaron las historias clínicas (HC) de 15 casos confirmados, con la previa autorización de la jefa del Departamento de registros médicos del Instituto Nacional de Endocrinología (INEN).

Se tomaron los datos: edad, sexo, antecedentes patológicos personales (APP), peso, índice de masa corporal (IMC) y circunferencia de la cintura. De la historia de la hipoglucemia se revisaron los síntomas referidos en el primer ingreso, el tiempo que medió entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico bioquímico.

Los valores de insulínemia y péptido C para el análisis se obtuvieron de la primera prueba de ayuno diagnóstica, y en los casos donde no fue posible realizarla, a partir de crisis espontáneas de hipoglucemia (glucemia $\leq 2,5$ mmol/L). Con estos valores se calcularon los índices y el valor medio de duración de la prueba de ayuno (cuadro).

Se extrajeron los datos de los exámenes de localización empleados y los resultados histopatológicos.

Definición de términos

Insulinoma: Tumor neuroendocrino raro de células de islotes pancreático, que tiene la habilidad de producir y secretar insulina.⁽³⁾

Hipoglucemia pancreatogénica sin insulinoma: Término que se emplea para describir el síndrome de hipoglucemia con hiperinsulinismo, sin evidencia de insulinoma, en adultos. Está asociada a hiperplasia de células beta patológica en la mayoría de los casos.⁽¹⁵⁾

Nesidioblastosis: Término que en los últimos años se ha utilizado para definir un hiperinsulinismo adquirido con hiperplasia de célula beta en adultos. Como el uso del término no es consistente se ha usado estrictamente como un término morfológico para describir cualquier célula endocrina (no limitada a la célula beta) que se origina desde el epitelio ductal.⁽¹⁶⁾

Análisis estadístico

Las variables en estudio fueron expresadas en sus respectivas medidas de resumen: números relativos, absolutos y porcentaje para las cualitativas; y media y desviación estándar (DS) para las cuantitativas.

En todos los casos se trabajó para un nivel de confianza de un 95 %, prefijándose un error alfa de 0,05 y significación estadística mediante el valor de probabilidad. Para el procesamiento se empleó el sistema SPSS, versión 11.0.

Consideraciones éticas

Se trabajó como fuente de datos con la historia clínica de los pacientes incluidos.

La recolección de los datos se comenzó después de haber obtenido la aprobación del comité de ética de la investigación del INEN.

Se guardó la confidencialidad y discreción de la información recogida y los resultados solo se utilizaron con fines investigativos y científicos.

Resultados

Se estudiaron 15 pacientes: 7 hombres y 8 mujeres, con edades comprendidas entre los 25 y 55 años (media \pm desviación estándar: 41,42 \pm 9,38).

Los antecedentes patológicos personales más frecuentes fueron: la hipertensión arterial (n = 9), la diabetes mellitus (n = 3) y la epilepsia (n = 4).

En todos los casos la sintomatología hipoglucémica motivó el primer ingreso en el INEN y esta se caracterizó en sentido general, por el predominio de las sudoraciones como síntoma colinérgico (n = 7) y la palidez como adrenérgico (n = 7). En orden de frecuencia siguieron los síntomas neuroglucopénicos: convulsiones y visión borrosa, con igual número de casos (n = 5).

El tiempo de evolución medio calculado desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico bioquímico fue de 3,83 años (desde 1 hasta 10 años como máximo).

En los casos donde se empleó la prueba de ayuno para inducir hipoglucemia (n = 9), aparecieron los síntomas después de un tiempo medio de 7,33 horas (1-34 horas). En el resto de los casos se obtuvo el dato de las crisis hipoglucémicas espontáneas.

En cuanto al diagnóstico bioquímico positivo, encontramos valores del índice insulinémico-glucémico de Fajans, que oscilaron entre 0,5 y 2,70 (tabla). Los valores medios calculados de glucemia, insulinemia y péptido C fueron de 1,93 mmol/L; 26,09 μ UI/mL y 2,30 ng/mL, respectivamente.

Tabla - Descripción del perfil bioquímico durante la crisis de hipoglucemia

n	Glucemia (mmol/L)	Insulina (μUI/mL)	Péptido C (ng/mL)	Índice de Fajans	Prueba de ayuno (horas)
1	2,3	54,3	1,08	1,31	4
2	1,63	81,2	3,18	2,70	8
3	1,71	80,6	5	2,5	8
4	1,6	43,6	-	1,5	34
5	1,2	53,5	2,3	2,4	9
6	2,47	33,6	1,78	0,70	4
7	1,6	20,1	4,1	0,45	2,45
8	1,8	57,7	6,7	1,78	CE
9	2,21	62,6	8,47	1,5	13
10	1,16	26,3	4,61	1,25	CE
11	1,5	34,8	2,01	1,20	1
12	1,5	16,9	3,0	0,60	CE
13	2,5	45	1,5	0,90	6
14	1,57	14,3	-	0,5	CE
15	2,4	30,8	12	0,71	CE

Lectura: crisis espontáneas (CE)

Fuente: Historias clínicas

Los estudios de localización disponibles para los 15 casos fueron la ecografía abdominal y la tomografía computarizada. En el primer caso, con un valor diagnóstico menor para la detección del tumor (33,3 % vs. 66,6 %). En 4 casos se realizó la ecoendoscopia. La ecografía transoperatoria tuvo un 62,5 % de positividad (n = 8).

El diagnóstico histopatológico de los 13 casos operados confirmó la presencia de insulinoma en 9 de ellos (8 con tumores únicos y 1 múltiple) y en 4 se hizo el diagnóstico de hiperplasia de célula beta, uno de los cuales fue considerado como nesidioblastosis del adulto.

En los pacientes con insulinoma, los tamaños reportados fueron: 2, de ellos menores de 1 cm; 4 tumores entre 1 y 2 cm, y 3 tenían un diámetro mayor de 2 cm (1 de los cuáles midió 7 cm). Su situación también fue heterogénea: 5 se localizaron en cabeza, 2 en cuerpo y 2 en cola de páncreas.

En 7 casos se pudo confirmar el diagnóstico por inmunohistoquímica con la presencia de anticuerpos anti-insulina y no se informaron características sugestivas de malignidad.

Discusión

El insulinoma es el más frecuente de los tumores neuroendocrinos del páncreas. La distribución por sexo es similar entre mujeres y varones, 54 y 46 %, respectivamente,⁽³⁾ pero en algunas series de casos se ha encontrado un ligero predominio en las mujeres (60 %).^(17,18) En nuestra casuística, la distribución fue la misma para ambos sexos. La diversidad en los resultados sobre el predominio de género en esta entidad hace pensar que, a diferencia de otras entidades endocrinas, no existe un predominio de sexo.

La edad media de aparición de los síntomas se cita a los 47 años. En nuestro estudio la media de edad fue algo menor que la mencionada; y en otras series de casos revisadas que aparecen en el trabajo de *Apodaca y otros*, este valor ha sido aún mayor al reportado.⁽¹⁴⁾

Dentro de los antecedentes patológicos personales, la mayor frecuencia correspondió a la HTA, la epilepsia y la DM, trastornos frecuentes en la población general. El antecedente patológico personal de epilepsia en los casos presentados, estuvo caracterizado por convulsiones generalizadas tónico-clónicas, que en ocasiones pueden aparecer como síntomas iniciales de tipo neuroglucopénicos en los síndromes hipoglucémicos. Este síntoma como forma de presentación de un síndrome hipoglucémico, conduce a que, en ocasiones el paciente acuda a otras especialidades y se demore el diagnóstico. Un elemento importante evolutivo que confirma retrospectivamente que la hipoglucemia es causa del síndrome convulsivo es la remisión de las convulsiones (3/4 casos), posterior a la cirugía.

Los tres casos con el antecedente patológico personal de diabetes, estaban con tratamiento médico al inicio de los cuadros de hipoglucemias: 1 con insulina y dos con glibenclamida. El diagnóstico definitivo posquirúrgico en 2 de estos pacientes, fue una hiperplasia pancreática. Existen evidencias de diferenciación del epitelio ductal pancreático en células beta, y de neoformación de los islotes de Langerhans, en adultos con diabetes tratados con sulfonilureas e insulina, como causa de hipoglucemia hiperinsulinémica.⁽¹⁸⁾

En nuestra casuística, predominaron los síntomas adrenérgicos y colinérgicos. En otras bibliografías consultadas, se registra el predominio de los síntomas neuroglucopénicos, *Zisa y otros* evidenciaron que cuando aparecen síntomas neurológicos y no hay una adecuada respuesta al tratamiento específico empleado, se incrementa la posibilidad del diagnóstico de un insulinoma. Mostraron además que el 50 % de los pacientes portadores de insulinoma, antes de que la enfermedad neuroendocrina hubiese sido diagnosticada, habían sido sometidos a tratamiento neuropsiquiátrico.^(17,20,21)

Para poder tomar una conducta adecuada, se necesita la confirmación del diagnóstico de la hipoglucemia con hiperinsulinismo. La prueba de ayuno constituye la regla de oro en el diagnóstico de la hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno. Permite hacer el diagnóstico diferencial con otras causas de hipoglucemia, excepto con el síndrome de hipoglucemia pancreatogénica sin insulinoma, que se caracteriza por hipoglucemias postprandiales (3-5 horas) y buena tolerancia a la prueba de ayuno.^(1,2)

Ninguno de los pacientes analizados en este estudio llegó a las 48 horas de ayuno, lo que coincide con algunos de los reportes analizados: 1/3 de los pacientes desarrollan síntomas en las primeras 12 horas, el 80 % a las 24 horas, el 90 % a las 48 horas y el 100 % a las 72 horas.^(21,22)

En una persona normal, los mecanismos de contrarregulación de la glucosa previenen o rápidamente corrigen con efectividad la hipoglucemia. Este mecanismo defensivo incluye la disminución en la secreción de insulina, con un patrón de insulinemia < 3 mUI/ml, péptido C $< 0,6$ ng/mL y proinsulina < 5 pmol/L. En los casos con hiperinsulinismo endógeno, falla la contrarregulación de la insulina y aparece el cuadro clínico ya mencionado. Una insulinemia “normal” o ligeramente elevada será “inapropiadamente alta” en estos pacientes.^(2,3,7)

Los criterios diagnósticos se han modificado en los últimos años. Están basados en los niveles inapropiadamente elevados de insulinemia y péptido C, y más recientemente también los de proinsulina, en el momento de la hipoglucemia. También se han empleado índices calculados con los valores de insulina y glucosa en plasma, pero éstos pueden ser equívocos, por lo que se le da un mayor valor diagnóstico a los puntos de corte. Sin embargo, no hay un acuerdo unánime sobre los valores de corte que pudieran ser empleados.^(2,3,7)

En los casos estudiados, la demora en la decisión terapéutica radicó en la difícil localización de los tumores pequeños y de la hiperplasia que no tienen un patrón ecográfico definido. Desde el punto de vista tomográfico, con la modalidad helicoidal se hizo el diagnóstico en algo más del 50 % de los casos. Por otro lado, pudimos contar con pruebas que tienen elevada sensibilidad en los reportes revisados como la ecoendoscopia y la EIAC. Esta última realizada por primera vez en nuestro país y que a pesar de la poca experiencia aportó los datos precisos para decidir la re-intervención en dos de los casos analizados, donde el resto de los exámenes no eran convincentes para decidir la modalidad quirúrgica. La localización

de la lesión preoperatoriamente limitará el tiempo de exploración quirúrgica y disminuirá la morbimortalidad perioperatoria.⁽³⁾

La ecografía es una prueba no invasiva, de fácil ejecución, pero dependiente del operador, tiene grandes limitaciones si las lesiones son menores de 2 cm. Sin embargo, la ecoendoscopia puede detectar lesiones hasta de 1 cm (con excepción de las localizadas distalmente hacia la cola). Su sensibilidad, en centros especializados, es mayor del 90 %, con la ventaja de poder realizar una citología con aguja fina de la lesión durante el proceder. La transoperatoria por su parte, proporciona información adicional a la inspección y palpación del cirujano, permite localizar lesiones, definir la multifocalidad o la presencia de adenopatías.⁽²¹⁾

La TC helicoidal tiene mejor sensibilidad que el US convencional, y lo mismo sucede con la RMN tras la introducción de técnicas de saturación grasa y la exploración dinámica de contraste (85 % de detección de las lesiones incluso para los menores de 1,5 cm).⁽²³⁾

En nuestro grupo de estudio, el valor diagnóstico de la TC fue mayor que lo reportado por *Marazuela* (66,6 % vs.33,3 %) y por *Apodaca* (35 %).⁽¹⁴⁾

En el caso de la ecoendoscopia, *Apodaca* encontró positividad en un 87,5 % de los casos que estudió.⁽¹⁴⁾ En los casos del INEN, esta fue la técnica más sensible en el diagnóstico prequirúrgico. Confirmó las lesiones en todos los casos donde estuvo disponible, resultado que coincide con otras series de casos reportadas en la literatura como la de *Andronesi y otros*; ellos encontraron además una sensibilidad del 93 % para el US intraoperatorio (mayor que la encontrada en nuestros casos), parámetro que se incrementó al 100 % cuando se combinó con la exploración manual del páncreas, por el cirujano.⁽²⁴⁾

En la práctica, la EIAC se ha convertido en una prueba esencial en la evaluación preoperatoria de los casos con sospecha de HPSI.^(10,11) En algunos estudios de validación de la prueba se ha encontrado que en el diagnóstico preoperatorio tiene mayor sensibilidad diagnóstica que el US, la TC y la RMN.⁽²⁵⁾

El tratamiento de elección es el quirúrgico^(3,4,7) y su indicación precoz se justifica en estos casos por varias razones: a) la ingestión continua de hidratos de carbono conduce a la malnutrición por exceso, lo que puede complicar el proceder quirúrgico; b) el deterioro corticocerebral irreversible que puede sobrevenir a consecuencia de hipoglucemias graves y repetidas y c) el desconocimiento de la naturaleza histopatológica de la lesión.⁽²⁶⁾

Como en su mayor parte los insulinomas son benignos, el objetivo del tratamiento quirúrgico debe ser la enucleación del tumor, preservando tanto tejido pancreático normal

como sea posible y esta modalidad estará contraindicada si existe la sospecha de un insulinoma maligno.⁽³⁾

El diagnóstico definitivo se realiza con el estudio inmunohistoquímico que permite caracterizar mejor las lesiones. Las lesiones de nuestros pacientes fueron predominantemente insulinomas de naturaleza benigna, únicas y se localizaron en la cola. Este comportamiento coincide con otras series de casos.⁽²¹⁾

En otros estudios se ha encontrado una distribución uniforme de la lesión (cabeza, cuerpo y cola pancreática); y la localización extra pancreática de estos tumores oscila entre el 1 y el 2 %.¹⁷ La presentación de los tumores únicos o esporádicos también se reporta de manera casi unánime con una frecuencia entre el 80 y el 90 %.⁽¹⁹⁾ Existe la hipótesis que estos tumores monoclonales aparecen de lesiones menos agresivas oligo/policlonales. Otros autores han reportado un porcentaje no despreciable de casos múltiples (30 %).⁽³⁾

El estudio inmunohistoquímico de los insulinomas permitió caracterizar mejor estas neoplasias. La hiperplasia fisiológica de célula beta es frecuente en los pacientes con insulinorresistencia y estadios iniciales de diabetes. La hiperplasia patológica es un término controversial en adultos y niños en ausencia de tumor. A pesar de ser la causa de la llamada hipoglucemia hiperinsulinémica sin insulinoma, en algunos de los casos aparece de una forma moderada y en otros no se puede demostrar. Desde el punto de vista anatomopatológico existe un incremento en la neogénesis de la célula beta que se expresa como un porcentaje mayor que el normal (70-90 % vs. 50 %). Por otra parte el término nesidioblastosis se emplea para describir todas las formas de hiperinsulinismo congénito persistente de la infancia, donde existe una relación entre anomalías congénitas subyacentes y la enfermedad pancreática. En el adulto el término de nesidioblastosis ha sido empleado en los últimos años a pesar de no haberse identificado aún las anomalías genéticas reportadas en la infancia.^(1,2)

Conclusiones

En pacientes con hipoglucemia, las características clínicas y el perfil bioquímico hormonal pueden ser suficientes para el diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno. Un factor limitante en la evolución satisfactoria de estos pacientes puede ser la localización del tumor, dado que las pruebas de imagen tienen menos sensibilidad por lo que deberán combinarse varias técnicas de diagnóstico por imagen para su confirmación.

Referencias bibliográficas

1. Davis SN, Lamos EM, Younk LM. Hypoglycemia and Hypoglycemic Syndromes. De Groot L. Endocrinology: Adult and Pediatric. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 816-38.
2. Cryer PE. Hipoglucemia. Williams Textbook of Endocrinology. 13th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. 1582-607.
3. Jameson RY. Neuroendocrine Tumor Syndromes. En: De Groot L. Endocrinology: Adult and Pediatric. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 2606-14.
4. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, *et al.* Diagnosis and management of insulinoma. World J Gastroenterol. 2013;19 (6):829-37.
5. Guettier J, Gorden Ph. Insuline secretion and insuline-producing tumors. Exp Rev Endocrinol Metab. 2010;5:217-27.
6. Galati SJ, Rayfield EJ. Approach to the patient with postprandial hypoglycemia. Endocr Pract. 2014;20 (4):331-40.
7. Oronsky B, Patrick C, Morgensztern D, Carter CA. Nothing but NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. Neoplasia. 2017;19(12):991-1002.
8. Abstracts Presented at the 7th Annual Meeting of the North American Neuro Endocrine Tumor Society, October 10-11, 2014, Nashville, Tennessee. Pancreas journal, 2015;44(2):347-62.
9. Kulke MH, Shah MH, Benson AB, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, *et al.* Neuroendocrine tumors, version 1. J Natl Compr Canc Netw. . 2015;13(1):78-108.
10. Scott M. Thompson, Adrian Vella, Geoffrey B. Thompson, Kandelaria M. Rumilla, F. John Service, Clive S. Grant, and James C. Andrews Selective Arterial Calcium Stimulation with Hepatic Venous Sampling Differentiates Insulinoma From Nesidioblastosis. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:4189-97.
11. Thompson SM, Vella A, Service FJ, Grant CS, Thompson GB, Andrews JC. Impact of variant pancreatic arterial anatomy and overlap in regional perfusion on the interpretation of selective arterial calcium stimulation with hepatic venous sampling for preoperative localization of occult insulinoma. Surgery. 2015;158(1):162-72.
12. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, *et al.* Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:1069-73.

13. Marazuela M, Martín-Pérez E, Larrañaga E, Caniego J, López-Iglesias M, Gómez-PAN A. Diagnóstico y tratamiento del insulinoma: nuestra experiencia en 10 casos. *Endocr Nutr.* 2006;63:338-43.
14. Apodaca F, Triviño T, Lobo E, Goldenberg A, Benvenuto R, Ardeng J. Insulinoma de pancreas. *Cir Esp.* 2006;80:3-8.
15. Ouyang D, Dhall D, Yu R. Pathologic pancreatic endocrine cell hyperplasia. *W J Gastroenterol.* 2011;14:137-43.
16. Dravecka I, Lazurova I. Nesidioblastosis in adults. *Neoplasma.* 2014;61(3):252-6.
17. Stefanini P, Carboni M, Patrassi N, Basoli A. Beta-Islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1067 cases. *Surgery.* 1974;75:597-609.
18. Casas A, Fernández A, Rodríguez MA, González G. Nesidioblastosis focal y difusa. *Med Clin (Barc).* 2002;119:197-9.
19. Brändle M, Pfammatter T, Spinass GA, Lehmann R, Schmid C. Assessment of selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling to localize insulin-secreting tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55:357-62.
20. Zisa M, Di Carlo I, Pulvirenti E, Guastella T. Complex partial seizure in patient with insulinoma: importance of early diagnosis. *G Chir.* 2011;32:45-7.
21. Clive S. Insulinoma. *Best Pract Research Clin Gastroenterol.* 2005;19:783-98.
22. Wolf P, Winhofer Y, Smajis S, Anderwald CH, Scheuba C, Niederle B, *et al.* Clinical presentation in insulinoma predicts histopathological tumour characteristics. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(10):67-71.
23. Thoeni RF, Mueller-Lisse UG, Chan R, Do NK, Shyn PB. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity. *Radiology.* 2000;214:483-90.
24. Andronesi D, Andronesi A, Tonea A, Andrei S, Herlea V, Lupescu I, *et al.* Insulinoma of the pancreas: analysis of a clinical series of 30 casos. *Chirurgia (Bucur).* 2009;104:675-85.
25. Barral M, Soyer P, Dohan A, Laurent V, Hoeffel C, Fishman EK, *et al.* Magnetic resonance imaging of cystic pancreatic lesions in adults: an update in current diagnostic features and management. *Abdom Imaging.* 2014;39:48-65.
26. Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir.* 1938;3:237-76.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Contribución de los autores

Ana Elena Arús Fernández y *Juan Bustillo Cormac*, con la contribución de *Elsa García Bacallao* y *Pedro González Fernández*, realizaron el diagnóstico de la enfermedad.

Licet González reevaluó la biopsia de intestino.

Luis Castaño González y *Aníbal Aguayo Calcena* confirmaron el diagnóstico mediante la realización del estudio molecular.

Ana Elena Arús ofreció el asesoramiento genético.

Todos los autores contribuyeron a la redacción y revisión final del manuscrito.