

Caso clínico en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Clinical case at the Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Editor de Sección: Dr. Enrique Cipriani Thorne¹

Colaboradores: Dr. Carlos Cornejo, Dr. Max Caballero, Dr. Jimmy Toribio²

Discusión Clínica: Dra. E. Giovanna Rodríguez Lay³

Discusión Clínico- Patológica: Dr. Roger Verona⁴

Caso Clínico:

Paciente mujer de 57 años de edad, natural y procedente de Cañete, que ingresa a nuestro hospital el 21 de enero de 2004, con un tiempo de enfermedad de tres meses, caracterizada por episodios de dolor en hemi-abdomen superior de tipo cólico, náuseas y sudoración fría.

Un mes antes del ingreso se intensifica el dolor abdominal, persisten las náuseas y los vómitos biliosos y se agregan deposiciones líquidas sin moco, sin sangre, sin pujo, sin tenesmo. Es internada en el Hospital de Cañete donde le encuentran una presión arterial de 220/180; luego de recibir tratamiento, es dada de alta con el diagnóstico de litiasis biliar establecido por ecografía de abdomen y con indicación quirúrgica.

Cuatro días después presenta nuevamente un cuadro similar con sudoración fría, náuseas y desvanecimiento acompañados por hipertensión arterial, siendo nuevamente internada con presión arterial de 180/120, presentando durante la hospitalización dos deposiciones negras con vómitos oscuros. Es sometida a laparatomía y se realiza una colecistectomía convencional; al día

siguiente presenta pérdida del conocimiento, por lo que es sometida a maniobras de resucitación cardio-respiratoria. Luego de salir del cuadro agudo, los familiares son informados que debido a que presenta hipertensión arterial no controlada requiere ser atendida en Unidad de Cuidados Intensivos para manejo con "Nitroprusiato".

Al segundo día post-operatorio, se normaliza la presión arterial y le retiran la intubación endotraqueal. Se le hace el diagnóstico presuntivo de Feocromocitoma, al encontrarse además una glicemia elevada, por lo cual recibe como terapia glibenclamida, por un solo día, ya que al día subsiguiente se repite el episodio de crisis hipertensiva con pérdida del conocimiento.

Ocho días después presenta los mismos síntomas re-ingresando al Hospital de Cañete con glicemia de 180 mg/dl y con la presión arterial elevada; estos episodios se repiten en varias ocasiones y parecen mejorar al recibir suero endovenoso.

Tres semanas antes del ingreso además de vómitos presentó melena en dos ocasiones. Desde hace cuatro

¹ Profesor Principal de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia

² Médico Residente del Dpto. de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia

³ Médico Asistente del Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Profesora Asociada de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia

⁴ Profesor Auxiliar de Patología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Médico Asistente del Servicio de Patología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza

años refiere cefalea frontal frecuente, tinnitus y episodios de desvanecimientos.

Once días previos al ingreso había sido evaluada por un médico endocrinólogo quien le realizó las siguientes pruebas: Metanefrinas en orina: 0,19 mg/24 horas (normal: 0,05-1,00 mg); relación metanefrinas/creatinina urinaria: 0,2 (normal: <0,6); creatinina sérica: 0,96 mg/dl; glucosa: 117 mg/dl; TGP: 73; TGO: 65.

Acude a la emergencia del Hospital Nacional Arzobispo Loayza con palidez marcada, sudoración, disartria, adormecimiento y disminución de la fuerza muscular en miembro superior derecho, con una glicemia de 40 mg/dl siendo hospitalizada.

Funciones biológicas: apetito y sed: disminuidos. Peso: disminuido. Orina: normal. Deposiciones: con caracteres ya descritos.

Antecedentes:

a) Gineco-Obstétricos: G9 P6034. FUR: hace 7 años.
b) Patológicos: hipertensión arterial diagnosticada dos meses antes de su ingreso, en tratamiento con enalapril 20 mg /día, y propanolol 40 mg/día. Diabetes mellitus diagnosticada hace menos de 2 meses, sin tratamiento. Niega otras enfermedades. Colectomía: hace dos meses. No transfusiones sanguíneas, parasitosis, accidentes, reacción alérgica a medicamentos, antecedentes de tuberculosis, y hábitos nocivos. Desde hace cuatro años refiere cefalea frontal frecuente, tinnitus y episodios de desvanecimientos. Antecedentes familiares: padre diagnosticado de hipertensión arterial y diabetes mellitus.

Examen físico:

Presión arterial: 120/70 mm/Hg. Pulso: 78. Frecuencia respiratoria: 16. Temperatura: 36,5°C. Talla: 1,48 m. Peso: 47 Kg. IMC: 23,8. Buen estado general. Buen estado de nutrición. Lúcida, orientada en tiempo, espacio y persona, colaboradora con el examen, en decúbito dorsal activo. Piel: tibia, pálida, no ictericia, no cianosis. Tejido celular subcutáneo: no presenta edemas. Sistema osteo-mio-articular: rango de movimientos articulares conservados, no hay limitación funcional. Sistema linfático: normal. Cabeza: cráneo normocéfalo. Ojos: móviles, pupilas céntricas, isocóricas, reaccionan normalmente a la luz y la acomodación. Fosas nasales: permeables. Boca: dientes en regular estado de conservación e higiene; lengua papilada, orofaringe sin lesiones. Cuello: no hay ingurgitación yugular ni reflujo hepato-yugular. Tráquea central y móvil, tiroides no palpable. Mamas: blandas, péndulas, no masas, no lesiones. Tórax y pulmones: murmullo vesicular pasa bien en ambos campos

pulmonares. No hay ruidos agregados. Cardiovascular: ruidos cardíacos de buena intensidad, no hay soplos. Abdomen: blando, depresible, no doloroso, no se palpan vísceras ni masas. Genito-urinario: no hay dolor a la puño percusión lumbar. Puntos reno-ureterales: no dolorosos. Genitales externos de acuerdo a edad y sexo. Vagina, amplia, elástica tibia y húmeda. Cerviz posterior, no se palpan masas. Neurológico: lúcida. No existen déficits motores ni sensitivos; no hay signos meníngeos. Los reflejos osteo-tendinosos son normales. No hay asterixis.

Exámenes auxiliares:

Glucosa: 25 mgm/dl. Cortisol plasmático a.m.: 15,3 ucgm/dl (normal: 6,2-26 ucgm/dl). Insulina basal: 30,4 uU/ml (normal: 3-17uU/ml). Péptido-C: 5 pg/mL (normal: 0,9-4 pg/mL). Gases arteriales con fiO₂ 0,2; pH: 7,446; pCO₂: 36,2 mmHg; pO₂: 88,6 mmHg; saturación: 97,2%; electrolitos séricos: Na: 146mEq/L. K: 3,0mEq/L. Cl: 110 mEq/L;ácido láctico: 3,3 mEq/L; HCO₃: 25,2 mEq/L.

Endoscopia digestiva alta: gastritis superficial; reflujo biliar leve. Tomografía helicoidal del abdomen: "Aspecto hipertrófico del proceso uncinado pancreático (Figura N°1) relacionable a hiperplasia difusa"; no se identifica la vesícula biliar. Riñón izquierdo con pelvis extrarrenal; mal rotación renal derecha. Probable microlitiasis coledociana distal. Sugieren realizar Ecografía-Doppler y arteriografía selectiva.

Los resultados de los análisis pre- operatorios mostraron: glucosa: 107 mg/dL; tiempo de sangría:1 minuto 30"; tiempo de coagulación: 6 min; concentración de protombina: 89,2 %; tiempo de protombina: 13,10"; INR: 1.09;VDRL: no reactivo; HIV: no reactivo; urea: 41 mgm/dL; creatinina: 1,06 mgm/dL; hemoglobina: 13,1 gm/dL; hematocrito: 40,3%; VGM: 9133; HBGM: 29,6; CHBGM: 32,4; plaquetas: 167 000/ mm³; leucocitos: 6 200/mm³ (A:2%; S:65%; M:8%; L: 25%); examen de orina: glucosa negativo, proteínas negativo, pigmentos biliares negativo; microscópico: células epiteliales: algunas; leucocitos: 6-8 por campo; hematíes: 0-1 por campo.

Evolución:

El primer día de hospitalización, la paciente presenta sudoración profusa con frialdad y luego compromiso del sensorio, con presión arterial de 160/90 y glicemia de 35 mg/dL; los síntomas mejoran rápidamente al administrarle dextrosa al 33% por vía endovenosa.

Luego de ese episodio, es mantenida con una infusión de dextrosa al 10%. Al día siguiente a pesar de la infusión de dextrosa al 10%, presenta nuevamente el mismo



Figura N°1. TAC del abdomen que muestra al páncreas (flecha) con aumento difuso de volumen.

cuadro acompañado de hemiparesia derecha, con una presión arterial 160/100 mmHg y glicemia en 40 mg/dL; se recupera nuevamente con la administración endovenosa de dextrosa al 33%.

En los días subsiguientes, estando en espera de los resultados de los exámenes auxiliares, la paciente presenta episodios de hipoglucemia casi diarios, algunos de ellos asintomáticos a pesar de niveles de glicemia entre 25 y 30 mg/dL.

La paciente fue sometida a una laparotomía exploratoria en la que no se encontró lesión tumoral en el páncreas, pero por los antecedentes de crisis hipoglucémicas severas con hiperinsulinismo, se le practicó una resección de los 2/3 proximales del páncreas incluyendo la segunda porción del duodeno.

En el post-operatorio los episodios de hipoglucemia desaparecieron por varios días, para luego volverse a presentar de manera muy intensa, al igual que antes de la cirugía. La paciente desarrolló una infección severa de la herida operatoria, con deterioro progresivo de su estado general, falleciendo en último término.

Discusión Clínica:

Dra. Giovanna Rodríguez Lay³

En la historia clínica hay episodios que se repiten constantemente dando lugar a múltiples diagnósticos; estos episodios no se logran controlar en forma

adecuada, por lo que se decide una laparotomía exploratoria como alternativa de diagnóstico.

La enfermedad tiene cuatro años de duración con síntomas diversos tales como: episodios de dolor abdominal, sudoración fría, náuseas, vómitos biliosos y deposiciones líquidas de color negruzco, surgiendo la posibilidad de sangrado digestivo alto. Además estos síntomas se asocian con crisis hipertensivas, que requieren un tratamiento intensivo.

Es sometida a una colecistectomía electiva y en el post-operatorio inmediato presenta alteración del sensorio y crisis hipertensiva, requiriendo el uso de nitroprusiato. Presenta paro cardiorrespiratorio, reaccionando a las maniobras de resucitación; presenta entonces niveles elevados de glicemia y se le diagnostica Diabetes mellitus; recibe glibenclamida, por un sólo día.

Debido a que los episodios se vuelven a repetir; surge la posibilidad diagnóstica de Feocromocitoma, diagnóstico que es descartado por exámenes posteriores.

Una endoscopia digestiva realizada durante la hospitalización revela la presencia de "gastritis superficial con reflujo biliar leve", hallazgo que no explica la melena ni las otras manifestaciones clínicas.

Posteriormente los episodios descritos se suceden con mayor frecuencia y se agregan síntomas tales como:

disartria, adormecimiento del miembro superior derecho con disminución de la fuerza muscular, que se correlacionan con glicemias que están entre 25 y 40 mg/dL; estableciéndose el diagnóstico de *hipoglucemia*.

La hipoglucemia es una entidad clínica caracterizada por la disminución anormal en la concentración de glucosa plasmática, y se asocia con múltiples síntomas y signos, que no son específicos pero todos ellos revierten con la administración de glucosa; fenómeno que fue descrito por Whipple (1), tal como sucedió con la paciente.

En sujetos normales, la respuesta fisiológica a la hipoglucemia se caracteriza en primer lugar por la disminución en la secreción de insulina (2,3). Luego ocurre la secreción de hormonas contra reguladoras tales como: Glucagon(4) y la Epinefrina(5).

La acción del cortisol y de la hormona del crecimiento es posterior a las ya mencionadas y ellas no actúan en la corrección inicial de la hipoglucemia; pero si son importantes en casos de hipoglucemia prolongada.

Las manifestaciones clínicas de la hipoglucemia tienen dos mecanismos etiológicos (Tabla N°1) (6): a) Neuroglucopenia y b) Disfunción autonómica. Suelen

aparecer con niveles de glucemia por debajo de los 55 mg/dL.

En la tabla N°1 se señalan las manifestaciones de la paciente correspondientes a hipoglucemia, y se descartan los diagnósticos de Feocromocitoma y Diabetes mellitus.

El protocolo para iniciar el estudio diagnóstico de hipoglucemia, consiste en dosar glucosa, insulina y péptido “C” durante un episodio espontáneo de hipoglucemia. Si esto no ocurre, se procede con la prueba de ayuno prolongado, estudiando los mismos parámetros cuando se desarrolla el cuadro hipoglucémico.

El hiperinsulinismo endógeno se caracteriza por niveles elevados de insulina plasmática y de péptido C asociados a niveles disminuidos de glucemia. En tanto que niveles elevados de insulina plasmática asociados a niveles no detectables de péptido C son característicos de hipoglucemia inducida por insulina exógena (5).

Cuando la insulina plasmática está suprimida o en niveles bajos en paralelo con hipoglucemia, se debe sospechar la presencia de tumor extra-pancreático y medir IGF-II libre en plasma, además de estudios de

Tabla N° 1. Signos y síntomas Autonómicos y Neuroglucopénicos relacionados con Hipoglucemia. Adaptado de Towler y colaboradores (6)

Autonómicos	Neuroglucopénicos	Nivel de compromiso Neurológico
Sudoración. (presente en la paciente)	Desorientación - Confusión - Dificultad para la concentración	Cortical
Tremor	Incoordinación – Hiperactividad simpática	Cortico-Diencefálica
Debilidad- Fatiga (presente en la paciente)	Incapacidad para discriminar sensaciones y responder a estímulos	Cortico- Diencefálica
Palidez (presente en la paciente)	Dilatación de pupilas	Cortico- Diencefálica
Hambre	Convulsiones – Diplopia	Mesencefálico
Estremecimiento	Hemiparesia. (presente en la paciente)	Mesencefálico
Ansiedad – Nerviosismo	Respuesta del Extensor plantar	Mesencefálico
Palpitaciones	Coma	Mielencefálico
Nauseas (presente en la paciente)	Respiración superficial	Mielencefálico
Sed	Miosis	Mielencefálico
Hipertensión.Arterial (presente en la paciente)	Bradycardia – Hipotermia- Muerte-	Mielencefálico
Angina de pecho		
Hipertensión Pulmonar		
Alteración del ritmo cardíaco		

imágenes (5).

Las causas más frecuentes de hipoglucemia son las relacionadas con el uso terapéutico de sulfonilureas ó insulina (5,7,8,9). En la paciente los niveles elevados de péptido C descartan la posibilidad de causa exógena, y afirman la posibilidad de hiperinsulinismo endógeno; restringiendo el diagnóstico diferencial a: a)tumor productor de insulina, b)hipoglucemia auto-inmune y c)hipoglucemia facticia por ingesta de sulfonilureas.

El síndrome de hipoglicemia auto-inmune esta caracterizado por la combinación de hipoglucemia de ayuno, concentraciones elevadas de insulina sérica inmunoreactiva y presencia de autoanticuerpos a la insulina sérica nativa (5,10,11). La edad de inicio está entre los 60 y 70 años de edad, excepto en mujeres jóvenes con enfermedad de Graves- Basedow. La hipoglucemia suele ser transitoria con una duración menor de un mes en el 30% de los pacientes y menor de 3 meses en el 40 %; en muy pocos casos persisten crisis leves de hipoglucemia por más de un año. En casi el 80% de los casos existe asociación con otras enfermedades auto-inmunes: enfermedad de Graves-Basedow, artritis reumatoidea, Lupus eritematoso sistémico, vasculitis y hepatitis crónica. Estas características no están presentes en nuestra paciente.

La hipoglucemia facticia inducida por sulfonilureas es difícil distinguirla de la producida por insulinomas, tanto desde el punto de vista clínico como de los estudios hormonales; en ambas hay hiperinsulinismo con péptido C elevado (12). Deben recalcar algunos datos en especial si los estudios de imágenes del páncreas son negativos, tales como: a)el inicio abrupto de los síntomas sin la fase prodrómica, b)historia de desordenes psiquiátricos, y c)tolerancia inesperada a la prueba de ayuno prolongado.

El diagnóstico de hipoglicemia facticia se hace determinando sulfonilureas en plasma ó en orina (12); también estudiando la relación entre las concentraciones plasmáticas de pro-insulina/insulina. En la intoxicación por sulfonilureas el incremento de pro-insulina es proporcional al de insulina, en tanto que en los insulinomas la concentración de pro-insulina suele ser mayor que la de insulina (13).

Con respecto a nuestra paciente, con una glicemia en 25 mg/dL el nivel de insulina se encuentra en 30,4 uU/mL con un péptido C en 5 pg/mL (discreta elevación) (normal: 0,9-4); la ausencia de datos clínicos y los niveles de péptido C descartan la posibilidad de abuso de sulfonilureas.

Nuestra paciente tiene hipoglucemia con hiperinsulinismo endógeno y los insulinomas son los tumores pancreáticos que con mayor frecuencia generan este cuadro (5,14,15). La edad de presentación es entre los 40 y 60 años, pero se les describe desde los 6 meses hasta los 70 años, sin preferencia por los sexos; la mayor parte de veces es único; se localiza en el cuerpo o cola del páncreas en 42%, y en la cabeza ó istmo en 34% (16). Pocas veces son ectópicos (1 al 3%) y se localizan en la pared del duodeno ó de la vena porta. Suelen ser pequeños, el 90% mide menos de 2 cm de diámetro (16), y generalmente son adenomas benignos. Los insulinomas malignos son raros (5,15) y pueden secretar otros péptidos como gastrina, glucagon, somatostatina, polipéptido pancreático, ACTH, serotonina, entre otros.

El estudio de la tomografía helicoidal del abdomen, que reveló "*Aspecto hipertrófico del proceso uncinado pancreático relacionable a hiperplasia difusa*", complementa la información clínica y de estudios hormonales comentada y lleva a la exploración quirúrgica.

En presencia de hiperinsulinismo por lesión pancreática, cabe comentar otras dos posibilidades: a) Neoplasia Endocrina Múltiple, específicamente MEN-1; el 10% de los insulinomas ocurre en asociación con este síndrome, que se asocia con hiperparatiroidismo primario y adenoma hipofisiario; y tiene una herencia autosómica dominante; los datos clínicos no concuerdan con este diagnóstico; y b) la nesidioblastosis : en esta entidad las células Beta forman nidos de células que brotan de los conductos pancreáticos; ha sido observada principalmente en niños (15,18), pero es la responsable del 0,5 al 5% de las hipoglucemias en el adulto (5,15); la nesidioblastosis usualmente está asociada a mutaciones en el gen receptor de sulfonilureas con excepción de algunos casos descritos en adultos (17); y el diagnóstico es histopatológico.

En conclusión mi diagnóstico es hiperinsulinismo endógeno: insulinoma ó nesidioblastosis.

Discusión Anátomo – Patológica:

Dr. Roger Verona⁴

En el Servicio de Patología recibimos la pieza operatoria de la paciente, que consistió en el marco duodenal y el segmento cefálico del páncreas, las dimensiones de este último fueron de 7 x 5 x 3 cm. La superficie externa, así como los cortes macroscópicos seriados del páncreas no mostraron lesiones, y la

coloración era uniforme.

El segmento duodenal medía 16 centímetros; en la mucosa se evidenció una lesión ulcerada de 1 x 1 centímetros y otras más pequeñas y de menor profundidad.

El estudio microscópico de los cortes coloreados con hematoxilina eosina mostraron la proliferación anormal de las células de los islotes pancreáticos formando grupos de tamaño variable y uno con aspecto de microadenoma (Figura N°2); los grupos celulares se encontraron en relación al epitelio ductal, conformando complejos ducto insulares en varios focos. Muchas de las células beta presentaban núcleos hiper cromáticos (Figura N°3), con citoplasma claro. No se apreció atipia celular (19).

Se realizaron estudios inmunohistoquímicos en las secciones de páncreas así como en las duodenales con cromogranina A (Figura N°4) y sinaptofisina, con resultado positivo para ambos marcadores. En las secciones del duodeno se confirmó histológicamente la presencia de una lesión ulcerada y de erosiones menores; llamando la atención la presencia de tejido pancreático ectópico (Figura N°5) por debajo del lecho ulceroso duodenal, este tejido mostraba cambios

similares a los descritos en el páncreas. Los cambios son consistentes con un cuadro de nesidioblastosis.

La nesidioblastosis fue descrita en 1938 por George F. Laidlaw (20), para referirse a una proliferación anormal de las células de los islotes de Langerhans, que afecta en forma difusa a la glándula, formando brotes a partir del epitelio ductal. En este trastorno se descubren células secretoras de insulina fuera de los islotes de Langerhans(21); las células de los islotes en esta entidad funcionan de manera autónoma produciendo hiperinsulinemia severa con la correspondiente hipoglucemia.

Los niveles elevados de insulina circulante promueven la glucogénesis hepática y muscular, causando una reducción de los niveles de glucosa en sangre y la supresión de la formación de ácidos grasos como alternativa energética. El resultado final es una severa hipoglucemia con graves alteraciones neurológicas que pueden llegar a convulsiones cuando los niveles de glucosa caen por debajo de 20 a 30 mg/dL.

Su nombre se deriva del griego “nesidia”(islote) y “blasto”(germen). Su presentación es preferentemente en recién nacidos y la primera infancia; en adultos es extremadamente rara, sin embargo hay casos bien

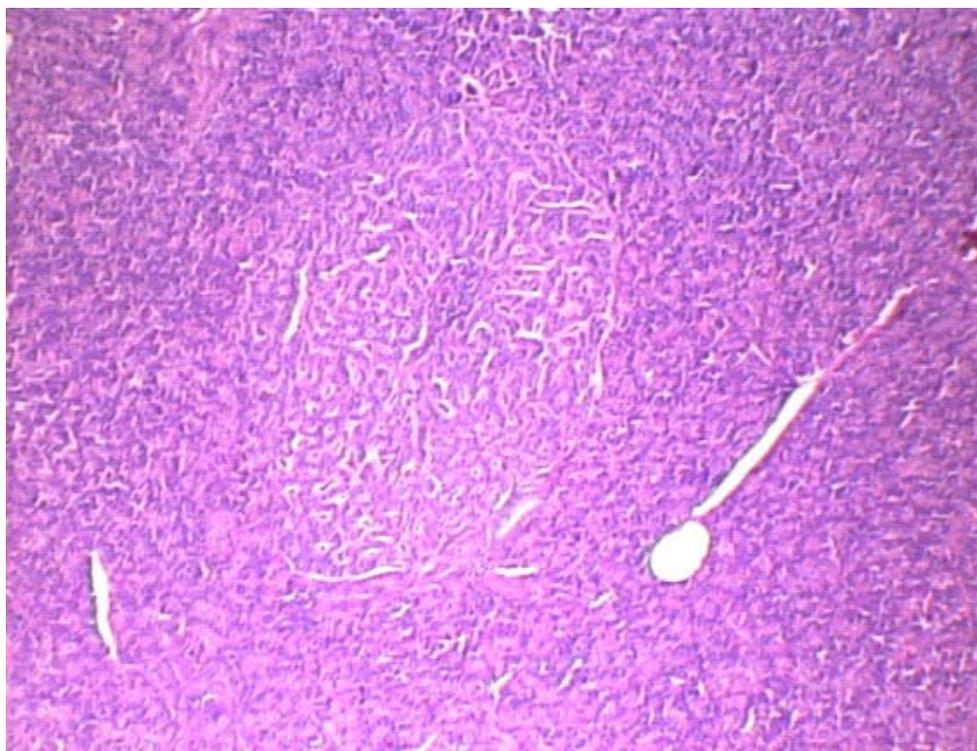


Figura N°2: Sección histológica teñida con H- E, que muestra islote de Langerhans de gran dimensión, simulando microadenoma.

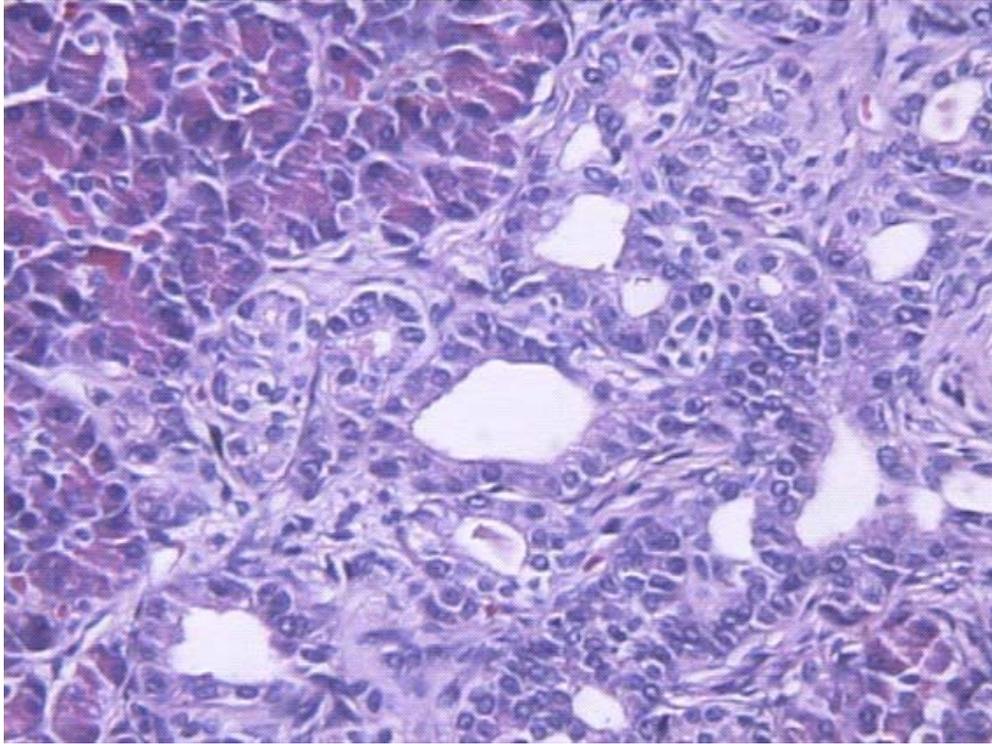


Figura N°3: Microfotografía a gran aumento que revela la presencia de núcleos picnóticos en complejos ducto insulares.

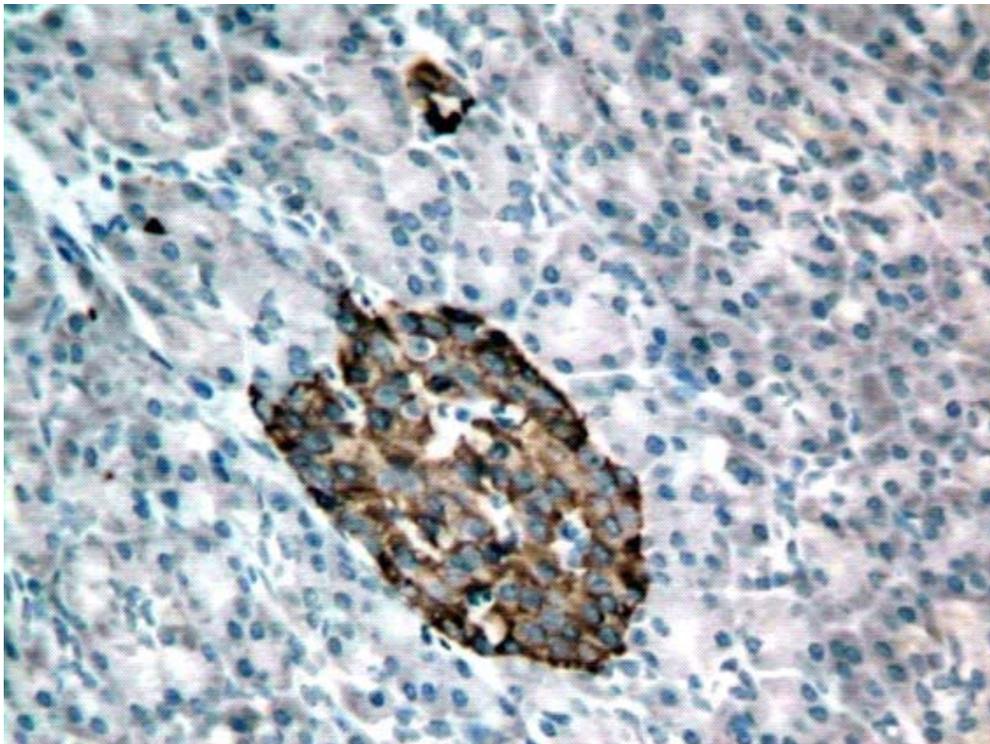


Figura N°4. Estudio inmuno histoquímico de tejido pancreático que muestra tinción positiva para cromogranina de las células del islote de Langerhans.

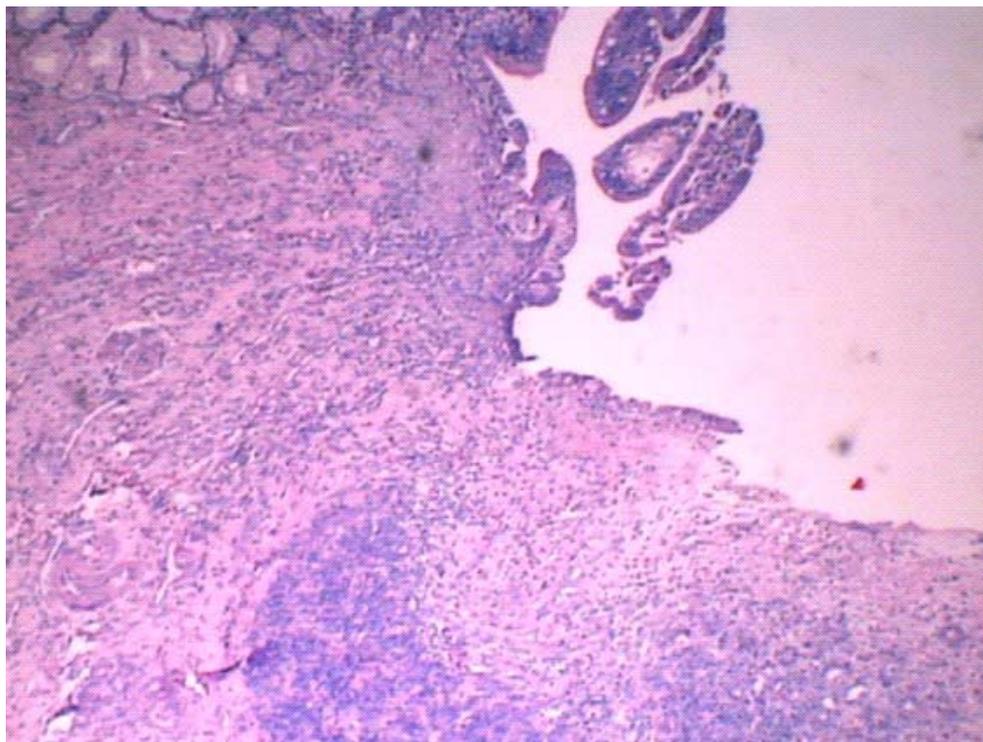


Figura N°5. Corte del lecho ulceroso duodenal, con infiltración de islotes de Langerhans en la submucosa.

sustentados por cuadro clínico y patológico.

Se han propuesto criterios mayores y menores para el diagnóstico de nesidioblastosis difusa en el adulto (22).

Criterios mayores:

- Exclusión de insulinoma por examen macroscópico e inmunohistoquímica;
- Múltiples células beta con núcleo grande e hiperromático y abundante citoplasma claro;
- Islotes con distribución espacial normal de los diferentes tipos celulares;
- Ausencia de actividad proliferativa en las células endocrinas.

Criterios menores:

- Tamaño y forma irregular de los islotes;
- Incremento en el número de los islotes;
- Estructura lobular de los islotes;
- Macro nucleolo en las células beta.

La secreción continua e inapropiada de insulina se debe a una mutación del receptor de sulfonilurea (SUR) de las células beta que provoca el cierre continuo de los canales de potasio con alteración en el potencial de membrana y una respuesta exagerada al ingreso de calcio a las células (21).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Service FJ, Dale AJD, Elveback LR, Jiang NS. Insulinoma: Clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 417-429.
2. Mitrakou A, Fanelli C, Veneman T, et al. Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 834-839.
3. Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after one episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 1991; 40: 223-226.
4. Cryer PE. Glucose counterregulation: The prevention and correction of hypoglycemia in humans. *Am J Physiol* 1993; 264: 149-155.
5. Virally ML, Guillausseau PJ. Hypoglycemia in adults. *Diabetes & Metabolism (Paris)* 1999; 25: 477-490.
6. Towler DA, Havlin CE, Craft S, Cryer P. Mechanism of awareness of hypoglycemia. *Diabetes* 1993; 42: 1791-1798.
7. Ferner RE, Neil HA. Sulphonylureas and hypoglycemia. *B Med J* 1988; 296: 949-950.
8. Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, et al. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Intern Med* 1993; 118: 529-539.
9. Seltzer HS. Drug-induced hypoglycemia. A review of 1418 cases. *Endocr Metab Clin North Am* 1989; 18: 163-183.

10. Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N, et al. Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycemia. *J Jpn Diab Soc* 1970; 13: 312-320.
11. Virally ML, Timsit J, Chanson P, Warnet A, Guillausseau PJ. Insulin autoimmune Syndrome: A cause of hypoglycemia to be kept in mind. *Diabetes Metab* 1999; 25: 429-431.
12. Klonoff DC, Barrett BJ, Nolte MS, et al. Hypoglycemia following inadvertent and factitious sulfonylurea overdoses. *Diabetes Care* 1995; 18: 565-567.
13. Cohen RM, Camus F. Update on Insulinomas or the (missing) Proinsulinomas. *Diabetes Care* 1988; 11: 506-508
14. Marks V, Teale JD. Investigation of hypoglycemia *Clinical Endocrinol* 1996; 44: 133-136.
15. Marks V, Teale JD. Hypoglycemia in the adult. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 7 (3): 705-724.
16. Hammond PJ, Jackson JA, Bloom SR. Localization of pancreatic endocrine tumours *Clin Endocrinol* 1994; 40: 3-14.
17. Service FJ, Natt N, Thompson GB, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adult independent of mutations in Kir 6.2 and SUR 1 genes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1582-1589.
18. Camberos MC, Abdenur JE, Cresto JC. Hipoglucemia. En: Pombo M. *Tratado de endocrinología pediátrica*. 3ª edición. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 2002. p. 1102-1120.
19. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. 9º edition. New Delhi: Edit Mosby; 2004. p. 1062.
20. Laidlaw GF. Nesidioblastoma : The islet tumor of the pancreas. *Am J Pathol* 1938; 14:125-134.
21. Carvajal F, Montesinos T, Perez C, et al. Enfermedad endocrino-quirúrgica pancreática en la infancia: Presentación de 4 casos. *Rev Cubana Endocrinol* 1998; 9(3); 221-8.
22. Anlauf M, Wieben D, Perren A, et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: diagnostic criteria, incidence, and characterization of beta-cell changes. *Am J Surg Pathol* 2005;29:524-533.

Recibido:16-02-06
Aceptado para publicación: 03-05-06