

Hipoglicemia espontánea orgánica: A propósito de un caso de insulinoma exitosamente operado a los 76 años de edad¹

Por los Dres.:

JOSÉ FERNÁNDEZ SACASAS, BENITO SAÍNZ MENÉNDEZ,

BIENVENIDO GRA ORAMAS

Fernández Sacasas, J. et al. *Hipoglicemia espontánea orgánica: A propósito de un caso de insulinoma exitosamente operado a los 76 años de edad*. Rev. Cub. Med. 11: 3, 1972.

Se revisa la hipoglicemia funcional orgánica señalando sus causas más frecuentes. Se hace énfasis en los adenomas funcionantes de célula beta de los islotes de Langerhans (insulinoma). Se estudian los métodos diagnósticos disponibles señalándose la utilidad particular de cada uno de ellos: *Triada de Whipple*, ayuno prolongado, prueba de la tolbutamina sódica, prueba de sensibilidad a la leucina, prueba del glucagón y la laparotomía exploradora. Se exponen los métodos terapéuticos utilizados, resaltando la conducta quirúrgica como único proceder curativo. Se comentan las distintas conductas operatorias de acuerdo con los hallazgos quirúrgicos y el cuadro evolutivo. Se describen las principales características anatomopatológicas de estas neoformaciones. Se presenta el 2do. caso de insulinoma en nuestro país. Se destacan en nuestro caso: la edad de la paciente (76 años), la forma de presentación (convulsiones, trastornos psíquicos), la demora diagnóstica (2 y medio años) y los procedimientos diagnósticos de valor, particularmente la *Triada de Whipple* y la prueba del glucagón. Se concluye, que fue notable el curso posoperatorio libre de complicaciones y la resolución de su enfermedad. Asimismo, un mayor índice de sospecha de esta entidad permitirá reconocer la naturaleza hipoglicémica de muchos trastornos aparentemente psiquiátricos o neurológicos, diferenciar debidamente la hipoglicemia funcional de la orgánica y demostrar el origen tumoral de esta última.

Como es sabido, el nivel normal de glucosa en sangre por el método de *Folin y Wu*, que mide todas las sustancias reductoras del plasma, es de 80 a 120 mg% (por el método de *Somogyi Nelson*, que sólo mide carbohidratos, hay que disminuir las cifras en 20 mg). Existe un mecanismo muy

sensible de glucorregulación para mantener la concentración del azúcar sanguíneo dentro de límites tan estrechos.^{7>1B} Actúa por un lado la insulina, que segregada por las células beta de los islotes de *Langerhans* en respuesta a la hiperglicemia, provoca una depresión del nivel glicémico; y por el otro, el glucagón, segregado por las células insulares alfa y la adrenalina, hormona simpaticoadrenal, liberadas ambas en respuesta a la hipoglicemia provocan aumento en la concentración sanguínea de glucosa. El contenido hepático de glucógeno garantiza este efecto. La hormona del crecimiento ejerce una influencia contraria a la insulina. Los glucocorticoides, al favorecer la gluconeogénesis, tienen asimismo una acción hiperglicémica, al igual que la tiroxina.

Cuando la glicemia desciende hasta el punto de provocar síntomas, decimos que el paciente presenta una crisis o reacción hipoglicémica, la cual si llega a compro-

¹ Trabajo presentado en la Ira. Jornada Provincial de Cirugía, 3 y 4 de diciembre de 1971.

² Instructor de Cirugía de la Universidad de La Habana, Jefe del Servicio de Cirugía del Hospital Docente "Covadonga".

³ Residente de Anatomía Patológica del Hospital Docente "Covadonga".

Stnetér su estado de conciencia, se califica de coma hipoglicémico.

En el orden clínico, las reacciones hipoglicémicas pueden ser vistas como complicación, terapéutica de la diabetes mellitue, especialmente en pacientes manejados con insulina y menos comúnmente en forma espontánea en pacientes no necesariamente diabéticos. En este trabajo nos ocupamos de revisar la hipoglicemia espontánea orgánica, que es la resultante de un tumor funcionando de células insulares pancreáticas (insulinoma).

Infrecuentemente el tumor tiene otro origen: pulmón, riñón, suprarrenales, sarcomas retroperitoneales.^{8,30} Aunque algunos autores^{49,281} incluyen dentro de la hipoglicemia progánica otros trastornos graves como la insuficiencia hepática avanzada, la mala absorción intestinal, el panhipopituitarismo y la insuficiencia suprarrenal, nosotros concentraremos nuestra atención en el estudio del *iii.sulinomh*.

Aspectos clínicos de la hipoglicemia espontánea.

El cuadro clínico está caracterizado por episodios recurrentes de hipoglicemia en pacientes no sometidos a tratamiento con agentes antidiabéticos. Su sintomatología está determinada por manifestaciones que, en el orden patogénico, pueden clasificarse en dos grupos:¹⁷

1. Síntomas que traducen una sobreactividad simpaticoadrenérgica: La hipoglicemia resultante del hiperinsulinismo provoca una descarga masiva de adrenalina.
2. Síntomas que traducen una disfunción cerebral: El encéfalo depende de forma casi exclusiva de la oxidación de la glucosa para satisfacer sus requerimientos energéticos

En una excelente exposición, *Hinwich*¹⁹ divide en cinco etapas la afectación encefálica, basada en sus diferentes requerimientos metabólicos: De mayor deiyanda (corteza cerebral, región subcorticodiencefálica y neocerebelo) ; de menor demanda energética (mesencéfalo y mielencéfalo), condicionando el orden de aparición de los síntomas. Considerando que recientemente fue revisada en nuestro medio,^{23,27} no procedemos a detallar esta clasificación. Por estimarla de valor práctico, reproducimos en su lugar la agrupación sintomática que hubimos de presentar en la Normación Nacional de Medicina Interna⁸⁰ (Cuadro No. I). Los síntomas de origen simpaticoadrenérgico suelen preceder a los síntomas de disfunción cerebral.⁴² La hipotermia que acompaña al coma hipoglicémico ha sido considerada de singular significación diagnóstica.²²

Aspectos diagnósticos de la hipoglicemia espontánea

Diagnóstico Positivo: El único medio seguro para demostrar un estado hipoglicémico es la realización de una glicemia en el momento de la crisis. Tener presente que, si la muestra de sangre es obtenida hacia el final del ataque, particularmente cuando se han presentado convulsiones, puede mostrar un resultado engañosamente normal.⁴²

Diagnóstico Diferencial: Formalmente, ante un coma hipoglicémico, se plantea el diagnóstico diferencial de un coma y en formas particulares de presentación, como la convulsiva y la psicótica, el diagnóstico diferencial correspondiente.

Cuando no se tiene suficiente índice de sospecha suelen establecerse distintos diagnósticos desacertados: Accidentes vasculoencefálicos, epilepsia, arterieesclerosis cerebral, demencia senil, histeria, trastornos de la personalidad y distintas psicosis.

CUADRO I
MANIFESTACIONES CLINICAS POR HIPOGLICEMIA

A) <i>Síntomas de sobreactividad simpático-adrenérgica (S. N. autónomo)</i>	Hambre Ansiedad Acroparestesias Palpitaciones, taquicardia Sudoración profusa Hipotermia
B) <i>Síntomas de disfunción encefálica (S. N. C.)</i>	Visión borrosa Diplopía Cefalea Bostezos Trast. psíquicos: Excitación Depresión Alucinaciones Delirios Mioclonías Movimientos coreoatetósicos Coma Signo de Babinski Incontinencia esfinteriana Convulsiones clónico-tónicas Midriasis Rigidez descerebrada

Diagnóstico etiológico: Aunque son numerosas las causas de hipoglicemia (Cuadro No. II), el problema diagnóstico principal de la hipoglicemia espontánea se centra, en diferenciar la hipoglicemia funcional de la orgánica, fundamentalmente tumoral.

La hipoglicemia funcional o reactiva se caracteriza por ataques que aparecen 2 a 5 horas después de la ingestión de alimentos (principalmente carbohidratos) que a través de la hiperglicemia súbita que depara, provoca una respuesta insulínica energética (servomecanismo exagerado). En consecuencia, los síntomas no aparecen en ayunas ni durante la noche.

La prueba de tolerancia a la glucosa (P. T. G.) de 5 horas, tanto por vía bucal (100

g) como endovenosa (25 g) es especialmente útil para precipitar una crisis.⁴³ La hipoglicemia orgánica es por el contrario inducida por el ayuno, apareciendo los síntomas típicamente en horas de la madrugada o al amanecer y mejorando tras la ingestión de carbohidratos.³³ *Whipple** ha descrito como diagnóstico de hipoglicemia tumoral, una tríada que lleva su nombre:

1. Los ataques se presentan en ayunas.
2. La glicemia desciende por debajo de 60 mg% (*Folin y Wu*).
3. Los ataques ceden con la administración de carbohidratos. •

En casos dudosos es necesario someter al paciente a ayuno prolongado hasta de

CUADRO II

CAUSAS DE HIPOGLICEMIA ESPONTANEA

Modificado de *Berk y Haubrich*³¹

- | | |
|---|--|
| <p>I. —Alteraciones estructurales orgánicas</p> <p>A) <i>Insui'nomos</i>: Tumores benignos o malignos de células beta de los islotes de Langerhans.</p> <p>B) <i>Tumores lio pancreáticos inductores de hipoglicemia</i></p> <p style="text-align: center;">—</p> <p>Carcinomas
—Sarcomas -
—Fibromas</p> <p>C) <i>Hepatopatías severas</i></p> <p>—Hepatonecrosis extensa
—Colangitis ascendente
•—Cirrosis avanzada
•—Hepatomas
—Glucogenosis</p> <p>D) <i>Endocrinopatías</i></p> <p>—Insuficiencia suprarrenal primitiva
—Insuficiencia suprarrenal secundaria.</p> | <p>II. —Trastornos funcionales</p> <p>A) <i>Hipoglicemia del recién nacido</i>
—Hijos de madres diabéticas: Hipertrofia funcional de los islotes.
—Prematuros</p> <p>B) <i>Hipoglicemia espontánea de la infancia</i></p> <p>—Sensible a la leucina

—No sensible a la leucina

—Intolerancia a la fructosa o galactosa</p> <p>C) <i>Hipoglicemia reactiva</i></p> <p>—Estado prediabético o diabetes precoz
—Ejercicio inusitado
—Síndrome de vaciamiento rápido (<i>Dumping Syndrome</i>)
—Funcional, esencial</p> <p>D) <i>Síndrome de malabsorción intestinal</i></p> <p>E) <i>Alcoholismo</i></p> <p style="text-align: center;">III. —De origen externo</p> <p>A) <i>Tóxicos</i>: Parathión</p> <p>B) <i>Hiperinsulinismo ficticio</i></p> |
|---|--|

72 horas (método de *Conn*^a) para desencadenar la crisis. Puede completarse con un perfil glicémico.

Otro método que goza de popularidad (*Fajans y Conn*¹²) es la prueba de la tolbutamida sódica (1 g en 100 ml de suero fisiológico a pasar E. Y. en 2 minutos), que requiere efectuar glicemias a la 1ra., 2da. y 3ra. horas de la inyección. En el sujeto sano, la glicemia vuelve a la normalidad antes de la 2da. hora. Igual sucede en la hipoglicemia funcional y en la insuficiencia suprarrenal. Cuando la hipoglicemia persiste mayor tiempo, es

altamente sospechoso un hiperinsulinismo tumoral. Sin embargo, en las hepatopatías severas y en la inanición pueden presentarse pruebas falsamente positivas.⁵

También goza de crédito la prueba de sensibilidad a la leucina,¹⁴⁴¹ aminoácido que promueve, al igual que la tolbutamida, la secreción pancreática de insulina, con técnica y resultados análogos.

Cada vez menos utilizada por el riesgo que entraña, la prueba de sensibilidad a la insulina demuestra insulinoinsensibilidad en la hipoglicemia orgánica y sen

sibilidad normal en la funcional.⁴³ También riesgosa y de dudoso valor, la prueba de la *Regitina* (bloqueador adrenérgico alfa) idéntica a la realizada en el pesquisaje del feocromocitoma, ha sido ensayada en el insulinoma,³⁵ consiguiéndose caídas tensionales similares.

La prueba del glucagón, propuesta por *Marks*²⁶ es segura y sensible.

Esta hormona insular alfa, aparte de su acción glucogenolítica hiperglicémiate, ejerce un potente estímulo sobre las células beta, con la consiguiente secreción insulínica.⁷ La prueba consiste en realizar una P. T. G. de 3 horas después de la inyección intramuscular de

1 mg de glucagón. Si aparece hipoglicemia inferior a 60 mg% es casi segura la existencia de tumor productor de insulina.¹⁷

Un recurso diagnóstico final y de innegable garantía, en presencia de una hipoglicemia orgánica, es la laparotomía exploradora en busca del adenoma insular. Antes deben ser investigadas las funciones hepáticas, suprarrenal y absortiva intestinal y pesquisada la posibilidad de un cáncer del pulmón.²⁵

Aspectos anatomopatológicos de los tumores de células de los islotes.

Los tumores o hiperplasias de las células de los islotes de *Langerhans*, son poco frecuentes dentro de las neoplasias del páncreas, y para su mejor comprensión pueden dividirse en:

1. Hiperplasia de los islotes de *Langerhans*.
2. Adenomas (funcionantes y no funcionantes).
3. Carcinomas (funcionantes y no funcionantes)

La hiperplasia de los islotes es más frecuente en niños que en adultos y no producen síntomas clínicos de hipoglicemia; existe una variedad conocida tam-

bién como adenomatosis en la que se presentan focos de hiperplasia y proliferación adenomatosa que aparecen como pequeños tumores que pueden ser múltiples y tener actividad hipoglicémiate.

Los carcinomas de las células de los islotes son poco frecuentes y su diferenciación histológica con los adenomas no es fácil, pues la invasión de la cápsula del tumor, de los vasos sanguíneos o del tejido pancreático vecino a veces no es evidente y en ocasiones sólo la presencia de metástasis permiten el diagnóstico exacto. En los casos de carcinomas insulares con hiperactividad insulínica las metástasis de los mismos son igualmente funcionante.

En general las hiperplasias y los carcinomas de las células de los islotes son mucho menos frecuentes que los adenomas.

Los adenomas de las células de los islotes constituyen las neoplasias benignas más frecuentes del páncreas y su evidencia en general no puede ser valorada de un modo exacto, pues es necesario realizar en todos los casos un estudio detallado del páncreas, ya que en muchos el tumor mide menos de 1 cm, dificultad que se señala de modo general en la literatura. Realizando una búsqueda minuciosa de este tipo de patología, aumenta su incidencia en las diferentes series. El adenoma no funcionante es más frecuente que el funcionante, criterio no aceptado uniformemente en todos los trabajos.¹

Los adenomas funcionantes recolectados en la literatura mundial muestran una frecuencia similar en ambos sexos, siendo más frecuentes entre los 35 y los 60 años, aunque hay casos descritos desde los 10 hasta los 80 años de edad. En ocasiones estos tumores son múltiples encontrándose más de un adenoma en el 10% de los casos.

Los adenomas funcionantes de las células de los islotes pueden estar situados por debajo de la cápsula del páncreas

diferenciándose bien del resto del tejido por su coloración más rojiza, su consistencia aumentada que contrasta con la coloración amarillenta del resto del órgano, o pueden estar situados dentro del tejido pancreático, siendo necesario si son pequeños, realizar múltiples cortes al páncreas para encontrarlos.

Se encuentran preferentemente en la cola del páncreas donde son más frecuentes los islotes, aunque se han descrito casos en el extremo duodenal del páncreas que han sido confundidos a la palpación con la ampolla de *Valer*.

El tamaño de estos adenomas funcionantes generalmente es pequeño, variando en su mayoría entre 1 y 2 cm de diámetro, aunque se conocen casos en la literatura, de tumores tan pequeños como de 2.5 mm y tan grandes como de 15 cm. A veces se observan en los mismos, pequeñas áreas de hemorragias debidas a la manipulación quirúrgica al tratar de ser localizados y en los de mayor tamaño, áreas de hemorragia por necrosis intratumoral.

Histológicamente en general recuerdan la estructura microscópica de los islotes normales,¹² pero formados en su mayoría por células beta que pueden adoptar la forma de cordones que rodean a los capilares sanguíneos; en otras ocasiones forman rosetas donde las células se sitúan alrededor de un capilar. Un componente importante de estos tumores es el tejido fibroso que se sitúa entre las formaciones celulares, pudiendo observarse en tumores de larga duración zonas calcificadas.

Las células se presentan de forma y volumen normales, no observándose atipias ni mitosis en la mayoría de los casos, al igual que no se encuentra invasión capsular o vascular por el tumor. Existen coloraciones especiales por medio de las cuales se colorean los gránulos de las células beta, demostrando la especificidad de esta célula en la formación de los tumores funcionantes.

ASPECTOS QUIRURGICOS

Historia:

Los tumores insulares se conocían en Anatomía Patológica desde el año 1902, al descubrir *Nicholls* por primera vez un tumor de esta naturaleza.

Shields Warrea recopila 20 casos hasta el año 1926 con 4 de observación personal, siendo todos clínicamente mudos.

Los primeros autores en descubrir una relación entre el hiperinsulinismo y los tumores insulares fueron *Mac Clenahan* y *Norris* en 1925, un año después del descubrimiento del cuadro clínico de la liiperdosificación insulínica, al correlacionar los síntomas hipoglicémicos con los hallazgos necróticos.^{8,18}

En 1927 *Wilder*, *Alian*, *Power* y *Robertson* plantean la necesidad de la extirpación quirúrgica de estos tumores, siendo la primera extirpación exitosamente realizada por *Roscoe Graham*²⁸ en 1929 con alivio completo de los síntomas.

Proceder operatorio:

Una vez establecido el diagnóstico clínico de tumor hiperfuncionante de células insulares debe plantearse cuanto antes la intervención quirúrgica, ya que el hiperinsulinismo persistente conduce a la obesidad excesiva y al deterioro mental, pudiendo tornarse irreversible un ataque de hipoglicemia. Por otro lado estos tumores pueden ser o tornarse malignos.

El cirujano hallará un adenoma de células insulares en el 65 o 75 % de los pacientes en quienes se sospecha hiperinsulinismo oxgánico, siendo múltiples en el 12 al 15 % de todas las operaciones, y malignos con metástasis en el 10 % de las mismas.^{8,18}

Si el adenoma es único, su extirpación revierte completamente el cuadro clínico, pero el dejar un adenoma, aun cuando sea uno de varios, determina inevitablemente

la persistencia del hiperinsulinismo.

El cirujano debe siempre buscar adenomas múltiples explorando todo el páncreas y los sitios comunes de lieterotopias, estómago y duodeno, área parapancréatica, área esplénica o retroperitoneo.²⁸

Si a pesar de una búsqueda cuidadosa y descartado el error diagnóstico no se encuentra el adenoma esperado, puede tratarse entonces de hiperplasia difusa del aparato insular, polinesia, macronesia o adenomatosis de la glándula o bien, que a pesar de todo, el adenoma exista y permanezca oculto.^{4,8,18}

Cuando se encuentra un adenoma circunscrito, el tratamiento de preferencia es la enucleación, si bien es más sencilla la resección de la cola del páncreas cuando se encuentre en esta localización. En caso de realizarse una enucleación del adenoma se aconseja su estudio histológico inmediato por congelación, pues si existieran evidencias de malignidad deberá realizarse un proceder quirúrgico que permita la exéresis de una porción más amplia de tejido pancreático en la vecindad del tumor.

En aquellos casos en que no se descubre el tumor y el diagnóstico de hiperinsulinismo orgánico es prácticamente seguro, se justifica la pancreatectomía subtotal amplia (listal^{48,101118282044} reseca la cola, cuerpo y cuello de la glándula, no menos de 40 g de tejido pancreático¹⁸ o resección del 90 % de la glándula,⁴⁴ conducta que ha sido avalada por la mayor localización en cuerpo y cola de estos adenomas y la baja mortalidad de la operación.^{25,28}

Mientras que la desaparición completa de los síntomas puede asegurarse en el 90 % de los casos en que se descubre en forma evidente un adenoma y se reseca por completo, la resección "a ciegas" únicamente proporciona buenos resultados en menos de la mitad de los

casos.²⁰

Cuanto mayor es la resección, tanto mayores son las probabilidades de que desaparezca la hipoglicemia en el caso de una hiperplasia difusa del aparato insular, aunque también son mayores las probabilidades de extirpación de adenoma "a ciegas".^{101118,29}

Diferentes autores señalan los malos resultados obtenidos cuando en la resección a ciegas no se encuentra el tumor,^{2,28,48} sugiriéndose²⁸ que si no se encuentra un adenoma debe evitarse la resección distal a ciegas y reexplorarse más tarde cuando el adenoma haya tenido tiempo suficiente de crecer y ser reconocible. Este proceder resulta peligroso por la posibilidad de desarrollo de lesiones neurológicas irreversibles.

Caso de no hallarse el tumor en la intervención quirúrgica, puede ser útil para su localización el desplazamiento del conducto de *Wirsung* visualizado en pancreatografía transduodenal.¹⁸ Si existiera pancreatitis crónica, litiasis pancreática, dilatación del conducto de *Wirsung* o pseudoquistes, se justifican las resecciones extensas por la posibilidad de un efecto *Mansfeld* (el estasis en los conductos estimula la secreción insulínica),¹⁸

En casos de tumores malignos del aparato insular está justificada la resección amplia del tumor, y de ser posible del mayor número de metástasis productoras de insulina, siendo característico el curso fulminante de estas neoplasias,³² muriendo la mayoría de los pacientes dentro del año de aparición de los síntomas.

Cuando se sospeche que ha quedado un adenoma por la persistencia de los ataques hipoglicémicos, está justificada la reintervención quirúrgica. La investigación citológica de los islotes de *Langerhans* en la porción del páncreas extirpada puede ser de mucha ayuda, ya que una disminución

de las células beta respecto a las células alfa, es indicio de un adenoma olvidado; mientras que un aumento de las mismas, habla en favor de un hiperinsulinismo funcional o de una hiperplasia difusa.¹⁸

La pancreatectomía total se justifica apésar del elevado riesgo operatorio y la diabetes posoperatoria que obliga a una terapéutica sustitutiva de por vida, cuando sin dudas diagnósticas y después de una pancreatectomía subtotal amplia persisten los síntomas de hiperinsulinismo.⁸

Dado que el adenoma oculto es frecuente en la cabeza pancreática, se ha sugerido la pancreatoduodenectomía, oponiéndose a esta alternativa, la alta mortalidad de proceder.¹⁹⁵

Posooperatorios:

En el posoperatorio de estos pacientes es habitual una hiperglicemia pasajera⁸⁴ que cede espontáneamente a las 2 semanas como promedio. Las fístulas pancreáticas son más frecuentes en aquellos adenomas que situados profundamente en el parénquima glandular obligan a su sección para llegar a ellos, o no dejándose enucleados obligan a resecciones del parénquima circunvecino, pudiendo lesionarse el conducto de *Wirsuri g.* También se han descrito pancreatitis posoperatoria e hiperpirexia.²¹⁸

Aspectos no quirúrgicos:

El tratamiento médico de los pacientes portadores de hiperinsulinismo orgánico en los que no puede demostrarse el adenoma, es del todo insatisfactorio,⁴ recurriendo invariablemente los ataques después de mejorías transitorias.

La administración de infusiones de glucosa alivian los síntomas agudos, reportándose mejorías prolongadas mediante la administración de glucagón.²⁴

La aloxana (masoxalilurea) destruye experimentalmente las células beta de los islotes de *Léngerhans*, sin embargo, no sé. ha logrado una respuesta útil en clínica con la utilización de la misma, ocasionando por otro lado intensos efectos tóxicos.

Se ha aconsejado la administración de pequeñas cantidades de insulina antes de cada comida, en un intento teórico de prevenir el mecanismo que ocasiona la liberación de grandes cantidades de insulina por el adenoma pancreático.⁸ Se ha señalado como útil la epinefrina para aliviar los ataques,⁸ así como el ACTH y los corticoides en la prevención de los mismos por períodos cortos de tiempo.

La radioterapia ha sido de poco valor, señalándose las ventajas de una dieta pobre en hidratos de carbono y alta en proteínas y grasas, recomendando su ingestión en forma frecuente.

PRESENTACION DE UN CASO:

Paciente S. M. L., 76 años de edad, femenina, blanca enfermera retirada procedente de La Habana, con cinco ingresos en nuestro Hospital.

1er. Ingreso (enero/68)

Ingresa para chequeo y observación con la historia de haber presentado una semana antes una crisis de excitación con lenguaje incoherente, pérdida del conocimiento y convulsiones, mientras se encontraba en el Hospital Calixto García acompañando a un familiar a la consulta externa. Llevada al Cuerpo de Guardia, le diagnostican hipertensión arterial y le indican raptoprobamato.

El examen físico es esencialmente negativo. T.A. 170/90, Fondo de Ojo Papila "esfumada" Rx de tórax sin alteraciones. Rx de cráneo: Hiperostosis de tabla interna occipitofrontal; Hemograma. Serología. Orina, H. fecales, urea, colesterol, dentro de límites normales. Glicemia: 86 mg%. Consultando al neurocirujano, se le da el alta con el diagnóstico de epilepsia tipo Gran mal. Agnosciosis cerebral. Tratamiento a base de fenobarbital y difenilhidanteína.

2do. Ingreso (septiembre/1968)

Ingresa por haber presentado cuadro delirante agudo con semiconsciencia. Se recoge en la historia clínica

que en otras ocasiones había presentado cuadros similares, a veces acompañados de convulsiones. Se interpretan de origen vascular hasta que una glicemia efectuada durante una crisis muestra una cifra de 50 mg%. Estando ingresada presenta en 4 oportunidades cuadros de trastornos súbitos de la conducta, coii pérdida del conocimiento y convulsiones, teilos en horas de la noche (8 pm, 4 am., 6 am.), comprobándose en cada ocasión cifras anormalmente bajas de glucosa en sangre (50, 70, 67 y 62 mg%).

Análisis de rutina dentro de límites normales. P.F.H. negativas. Prueba de tolerancia a la glucosa: Ira. hcra (en ayunas) 83 mg %; 2da. hora 90 mg%; 3ra. hora 90 mg%. Es dada de alta con el diagnóstico de hiperinsulinismo.

3er. Ingreso (septiembre/70)

Ingresa por presentar fiebre y dolor torácico, encontrándose un ántrax de la región supraescapular derecha, que es tratado mediante incisión, drenaje y penicilina. Los complementarios de interés fueron: hemograma que mostró leucocitosis ligera; entro 110 mm en 1 hora; glicemia 121 mg%; orina negativa; P.T.G. sensibilizada con esteroides: Ira. hora (ayunas) 98 mg%; 2da. hoaa 169 mg%; 3ra. hora 156 mg %. Dada de alta con el diagnóstico de Antrax del tórax en una diabetes mellitus latente.

4to. Ingreso (octubre/70)

Esta vez es ingresada por presentar convulsiones, recogándose historia de episodios similares frecuentes, asociados a trastornos de la conducta y en ocasiones a sudoración profusa, síntomas que desaparecen tras la administración de bebidas azucaradas.

El examen físico muestra una paciente obesa con lesiones residuales del ántrax registrado en el ingreso anterior. T.A. de 160/80. Pulso. 80 por minuto. Cataratas. Durante este ingreso presenta episodios hipoglicémicos diarios en la madrugada (entre 3 am. y 6 am.) hasta que se le instituye administración preventiva de jugos azucarados (12 pm. y 6 am.).

Diversas glicemias tomadas durante distintos episodios mostraron cifras significativamente disminuidas (entre 50 y 70 mg%). Otros complementarios de interés fueron: Urocultivo con más de 100 000 gérmenes por *mi* (Proteus) sensible a polimixin, cloramfenicol y nitrofurantoina. Urograma descendente: ligeros signos de pielonefritis. Dada de alta con el diagnóstico de hipoglicemia espontánea en el curso de una Diabetes Mellitus latente. Pielonefritis crónica.

5to. Ingreso (noviembre/70)

La paciente es traída al Cuerpo de Guardia a las 5 am. por presentar sudoración profusa y pérdida de la conciencia. Una glicemia urgente realizada mostró 50 mg%. Los síntomas cedieron al administrársele glucosa hipertónica endovenosa. Es ingresada para su mejor estudio y tratamiento.

A P.P.: Sarampión, parotiditis, varicela, rubéola, bronquitis, apendicitis (apendicectomizada); carcinoma basocelular (extirpado 4 años antes); hipertensión arterial, diabetes mellitus; menarquía 16 años; menopausia no. recuerda, F.M. 4/29; embarazos 2; Partos 2; vivienda buena; alimentación buena; no hábitos tóxicos.

A.P.F.: Padres fallecidos (vejez), 2 hijos v/s. Niega diabetes familiar.

Examen físico: Paciente obesa (186 libras), norinolínea con numerosos nevos cutáneos. Mucosas normocoloreadas. TCS: No infiltrado. Panículo adiposo aumentado'. Cráneo sin alteraciones. Cuello corto y flexible. Tiroides no palpable. Tórax propio de su biotipo. Mamas péndulas sin modulaciones. Abdomen globuloso, tío doloroso a la palpación, sin tumoraciones.

Extremidades sin alteraciones. El examen físico respiratorio fue normal.

Pulso de 88 X min. T.A. 150 y 80. Soplo sistólico grado II/VI en foco aórtico. Pulsos periféricos presentes. No várices. Anodoncia. Prótesis.

Lengua bien papilada. Bucofaringe normal. Hígado no rebasa el reborde costal. Tacto rectal normal. No esplenomegalia ni adenopatías.

Riñones no palpables. P.R.P.U. No dolorosos. Genitales externos involucionados. Tacto vaginal: Utero pequeño. Anejos no palpables. Examen neurológico esencialmente negativo. Durante las crisis la paciente presenta mioclonias de las pantorrillas. Chupeteo de los labios. Pérdida de la conciencia, convulsiones generalizadas a predominio tónico, a veces incontinencia esfinteriana. Antes y después de perder la conciencia hace frecuentemente cuadros delirantes, confabulatorios.

Complementarios: HB: 13.1 g. Hto: 40%, leucocitos 10 000 por mm³ (diferencial normal); eritrosedimentación globular: 42 mm en 1 hora; serología, orina, H. fecales y urea normales. Diversas glicemias con cifras inferiores a 70 mg% (a pesar de suministro nocturno de carbohidra

tos); ionograma: Na 146 mEq/l, K. 4.2 mEq/l, C1 104 mEq/l y R.A. 18 mEq/l. P.F.H. negativas. Coughlograma mínimo normal. E.C.G. dentro de lo normal. Rx de tórax no muestra alteraciones. Rx de cráneo: Silla turca normal. Rx de estómago y duodeno: Ondas terciarias del esófago.

No alteraciones gástricas. Bulbo duodenal ligeramente dilatado sin precisarse imagen de nicho' Divertículo paravateriano.

Prueba de Glucagón (en ayunas):

Ira. glicemia (9 am.): 58 mg% (se administran después de su extracción 5 mg. I.M. de Glucagón).

i

2da. glicemia (10 am.): 64 mg%

3ra. glicemia (11 am.): 40 mg%

4ta. glicemia (12 m.): 45 mg%

Es trasladada al servicio de Cirugía con el diagnóstico de insulinoma con vistas a su intervención quirúrgica.

En el servicio de Cirugía continúa haciendo crisis hipoglicémicas en una forma tan persistente e intensa que pudiera hablarse de un verdadero estado hipoglicémico, requiriendo continuamente suministro de carbohidratos. Es intervenida el 4/1/71.

DISCUSION

Nuestra paciente representa un caso típico de hipoglicemia espontánea orgánica en el curso de un tumor funcionante de células insulares pancreáticas, siendo el segundo caso informado en nuestro medio.

En efecto, *Torroella* y cols., publicaron en 1958⁴⁸ el primer caso cubano, en un hombre de 33 años de edad, quien durante más de 2 y medio años sufrió la enfermedad hasta su exitosa solución quirúrgica.

En nuestra enferma la forma clínica de presentación imbricó el coma, los trastornos de la conducta y las convulsiones. Sin embargo, el diagnóstico correcto no fue realizado hasta el 3er. año del padecimiento a pesar de 4 ingresos previos, lo que demuestra las dificultades diagnósticas. Así sólo una minoría de pacientes (alrededor de la quinta parte) son

diagnosticados antes del año, siéndolo la mayoría entre el 2do. y 3er. años de haber aparecido los primeros síntomas.^{5,3R} Llama la atención en el 2do. ingreso cómo a pesar de haberse establecido un diagnóstico genérico de hiperinsulinismo no se profundizó el estudio del caso, en tanto que en el 4to. ingreso no se identificó la hipoglicemia como orgánica, sino erróneamente como funcional, en relación con la diabetes latente sospechada en su 3er. ingreso.

Es notable la edad (76 años) en que nuestra paciente fue diagnosticada y operada. Así *Renold* y *Thorn* señalan³⁴ como límites encontrados las edades entre 10 y 73 años. En una publicación más reciente, *Miller*²⁸ da a conocer un caso diagnosticado también a los 76 años de edad, aunque a diferencias del nuestro tuvo un desenlace fatal en una 2da. intervención.

Aunque los síntomas de sobreactividad simpaticoadrenérgica estuvieron presentes, no fueron ostensibles en muchas ocasiones, constituyendo verdaderas "reacciones sin aviso",⁴⁰ al instalarse las manifestaciones neurológicas sin el habitual anuncio vegetativo previo. La tríada de *Whipple*, de trascendental significado diagnóstico, fue repetidamente comprobada.

En razón a la continuada ingestión de carbohidratos para conjurar las crisis hipoglicémicas, estos pacientes se tornan obesos.^{34,43}

La nuestra ganó 48 libras de peso (Fig. 1).

Resulta interesante la interpretación de la P. T. G. efectuada en el tercer ingreso, que mostró una curva diabética. Si bien la paciente presentó un ántrax en la espalda, como índice de diabetes mellitus, no han estado presentes otros antecedentes personales o familiares de la enfermedad.



Fig. 1.—Apreciar la obesidad de Ja paciente quien ganó 48 libras de peso.

Por añadidura, la asociación de diabetes e insulinoma es considerada extraordinariamente poco común.^{2,16} Por otra parte, en algunos insulinomas está informada la aparición de P. T. G. con curva paradójicamente diabética.²⁰ Parece ser que el hiperinsulinismo sostenido ejerce una acción depresora sobre los islotes pancreáticos no afectados, los cuales denotan una función anormal.

Desistimos de efectuar en nuestro caso la prueba de la tolbutamida sódica en vista de la hipoglicemia en ayunas repetidamente constatada y el peligro consiguiente. Asimismo, tampoco hubo necesidad de imponer la prueba del ayuno prolongado. En esta coyuntura decidimos recurrir a la prueba del glucagón, mucho más inocua. Siguiendo la política del caldo y las tres tazas, inyectamos 5 mg en vez de la dosis recomendada de 1 mg,²⁰ sin conseguir, no ya una respuesta hiperglicémica, sino siquiera rebasar los niveles hipoglicémicos. En consecuencia, dimos la prueba como concluyente.

Trasladada al servicio de Cirugía, continúa haciendo crisis hipoglicémicas en una forma tan constante e intensa que pudiera hablarse de estado hipoglicémico, requiriendo constantemente el suministro de carbohidratos.

Con el planteamiento clínico de hiperinsulinismo orgánico por insulinoma, fue llevada la paciente al acto operatorio administrándole previamente y durante el mismo, infusiones de glucosa. Se practicó una incisión transversa en arco centroepigástrico, convexa hacia arriba, que nos permitió explorar previa sección del epiplón gastrocólico, todo el páncreas, examinando primeramente las regiones más accesibles del cuerpo y de la cola del órgano basta descubrir a nivel de su cuello cerca de su extremidad inferior y profundamente en el parénquima pancreático un nódulo duro de unos 2 cm de diámetro.

La movilización de la cabeza del páncreas y su palpación cuidadosa, así como la búsqueda de las principales zonas de heterotopías, nos permitió descartar, a groso modo, la existencia de lesiones múltiples.

Se realizó una pancreatometomía subtotal amplia, distal, con espelenectomía para facilitar la técnica quirúrgica, quedando el borde de sección pancreático a la derecha de la vena porta (Fig. 2).

No se realizó un examen histológico inmediato, por congelación, dado el proceder radical realizado.

En el posoperatorio inmediato, nuestra paciente invierte el sentido del trastorno de la glucorregulación apareciendo hiperglicemia intensa (460 mg/c) y glucosuria (Benedict rojo-ladrillo) que requiere para su control el uso de insulina simple según esquema. No hizo cetosis.

El Benedict se negativizó en 24 horas no necesitándose más administración de insulina.

El perfil glicémico (con una frecuencia de 12 hs.) fue el siguiente:

Fecha	6 a. m.	Mgs. %	6 p. m.
4-1-71	460		155
5-1-71	177		88
6-1-71	241		183
7-1-71	161		155
8-1-71	114		143
9-1-71	161		118
10-1-71	177		118
11-1-71	143		128

La paciente fue dada de alta con tratamiento dietético en el 8vo. día del posoperatorio.

El estudio anatomopatológico corroboró el diagnóstico clínico y operatorio de insulinoma (Figs. 3, 4, 5, 6 y 7) en un



Fig. 2.—Los hilos de seda marcan el borde de sección del páncreas a la derecha de la vena porta.



Fig. 3.—Segmento de páncreas constituido por la cola, cuerpo y cuello del órgano, vistos por su cara posterior. La flecha señala la tumoración de unos 3 cm de diámetro, parcialmente enucleada, a nivel del borde inferior cerca del cuello.



Fig. 4.—Célidas Inmorales del adenoma conservando el jmrón del jante a islotes de Langerhuns (Hemalorilina-cosina).

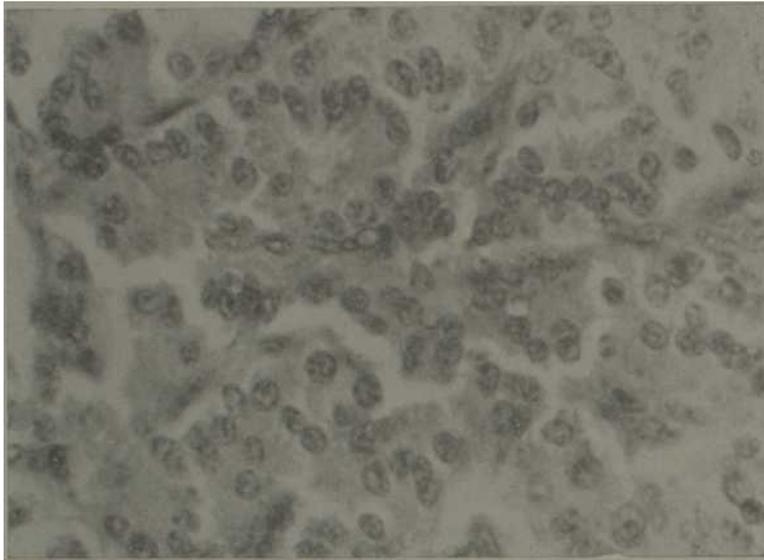


Fig. 5.—Mayor aumento de la figura anterior, no observándose alipias celulares.

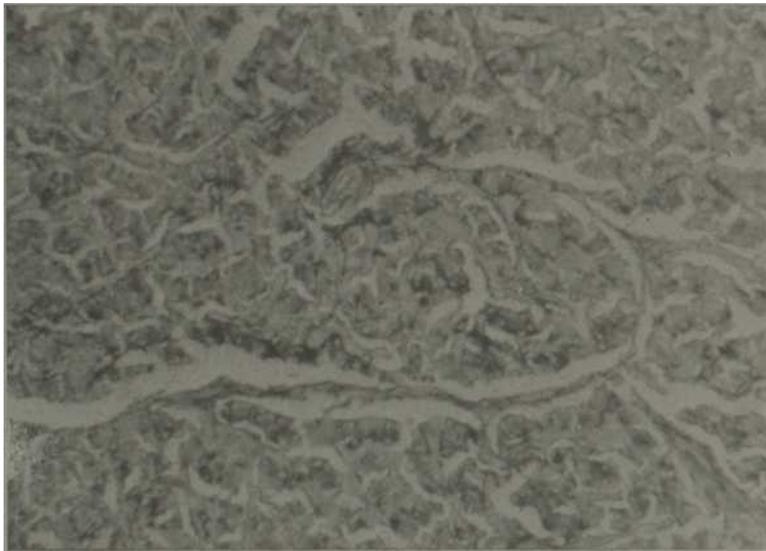


Fig. 6.—Se observan las células conteniendo los gránulos que distinguen las células beta (técnica de Fuschinealdehído de Gomore).



Fig. 7.—Mayor aumento donde se observan perfectamente las granulaciones de las células Beta formadoras del tumor (técnica de Fucshine-Aldehido de Gomore).



Fig. 8.—Seis meses después de la intervención quirúrgica nuestra paciente ha perdido 48 libras de peso (compárese con la Fig. 1).

páncreas atrófico con marcada infiltración grasa intersticial, el cual mostraba una disminución del número de islotes de *Langerhans*, siendo los presentes normales. La biopsia hepática evidenció una esteatosis hepática ligera, siendo la biopsia del bazo normal.

Antes de operarse nuestra paciente pesaba 192 libras, perdiendo 48 libras de peso a los 6 meses de su intervención. Por esta época requirió un nuevo ingreso por íctero de 1 semana de evolución con

coluria e hipocolia, presentando una transaminasa pirúvica de 950 unid., una bilirrubina total de 1.6 mg %, siendo la directa de 1 mg %. Distintas glicemias realizadas fueron normales siendo dada de alta con el diagnóstico de hepatitis sérica.

La última prueba de tolerancia a la glucosa realizada mostró el siguiente resultado:

P. T. G. Ayunas: 82 mg %, 1 hora: 191 mg %; 2 horas: 90 mg %.

SUMMARY

Fernández Saeas J., et al *Organic spontaneous hypoglycemia. Report of 1 insulinoma case successfully operated in a 76-year-old woman.* Rev. Culi. Med. 11: 3, 1972.

Organic functional hypoglycemia remarking its more frequent causes, is reviewed. Emphasis is made on Langerhans islet beta-cell functioning adenomas (insulinoma). Available diagnostic procedures are studied pointing out particular utility of each one: Whipple triad, prolonged fasting, sodium-tolbutamide test, leucine-sensitivity test, glucagon test and exploratory laparotomy. Therapeutic methods used, noting surgical behavior like the only healing procedure, are exposed. Several surgical behaviors in accord with surgical findings and evolutive picture, are exposed. Main anatomopathological characteristics of these neoplasms, are described. A second insulinoma case in our country is presented. Emphasis is made on: patient's age (76 years old), presentation way (convulsions, psychic disturbances), diagnostic delay (2.5 years) and main diagnostic procedures, particularly Whipple triad and glucagon test. It is concluded that post-operative course free of complications and disease solutions were noticeable. A higher suspicious rate of this entity will allow to recognize hypoglycemic nature of many apparently psychiatric or neurological disturbances, to differentiate correctly functional from organic hypoglycemia and to demonstrate tumoral origin of the latter.

RESUME

Fernández Saeas, J., et al. *Hypoglycémie organique spontanée. A propos d'un cas d'insulinome opéré avec succès chez un sujet âgé de 76 ans.* Rev. Cub. Med. 11 : 3, 1972.

On passe en revue l'hypoglycémie fonctionnelle organique soulignant les causes les plus fréquentes. On tire l'attention sur les adénomes des cellules beta d'îlots de Langerhans (insulinome). On étudie les méthodes diagnostiques disponibles soulignant l'utilité particulière de chacune. Triade de Wipple, à jeun prolongé, essai de la tolbutamide sodique, essai de sensibilité à la leucine, essai de glucagon et la laparotomie exploratoire. On expose les méthodes thérapeutiques utilisées, en faisant ressortir la conduite chirurgicale comme le seul procédé de guérison. On fait de commentaires sur les différentes conduites opératoires tenant en compte les trouvailles chirurgicales et le cadre évolutif. On décrit les principales caractéristiques anatomo-pathologiques de ces néoformations. Chez nous, on a constaté un deuxième cas. Dans le cas présenté on souligne l'âge du patient (76 ans), la forme de présentation (convulsions, troubles psychiques), le délai du diagnostic (2 ans et demi) et les procédés diagnostiques de valeur, particulièrement la Triade de "Whipple et l'essai du glucagon. Il n'a pas eu de complications post-opératoires. On pense qu'avec un plus grand indice de soupçon sur cette entité, on pourrait reconnaître la nature hypoglycémique des troubles apparemment psychiatrique ou neurologiques; différencier l'hypoglycémie fonctionnelle de l'organique et démontrer son origine tumoral.

PE3KME.

f3pHaHf33 Canacac E. ,n ap. CnoHTaEHafl opraforaecicafl ranorjiiiKeMftH.Co- oómeHHe b CBH3H c ohhhm cJiyHaeM yeneuiHO onepupoBaHHoñ HHcyjiOMH y nanjieHTa b B03pacTe 76 jieT. .Rev. Cub. Med. 11: 3, 1972.

ИлепесМаТрЕБаеТсfl opramraecKas (ijyHKruiOHajiBHAn rraiorjDiKeMHfi til yKa3H-BaeTCH Ha carne oóHMHHe npnwu.Ilojr?epKHBAioTCfl aueHOMH kjistok deTa octpobkob JIaHrepraHca(iiHcyjiOMa).PaccMaTphBaJOTcfl 3H3komug iUiai'HOCTH-qecKne MeT0jtH.yKa3HBaeTCH Ha cnemi\$iraecKoe 3HaneHne Kasworo b -qacT- hocht: Tpnana yHnejiBfl.nojiroe B03jtepsaHHe ot nnufn,npoóa HaTphBepo TOJiójyTaMima.npotia ^yBCTBHTEjibhoctu k jieñmiHy.npoóa c rjiyTaroHOM, h SKcnjiopauHOHHaH jianapocKonHH.OdiHCHfK)TCH npHMeHeHHHe TepaneBTiraecR- ne cnocofin h nojRepKUBaeTCH xHpypriraecKoe noBeaiebie KaK ejuiHCTBeH— hu2 jie'qeóHHñ cnoco(3.AHajni3HpyK)TCH pa3jn-rqHHe XHpyprieweiiHe noBeaieHifl corjiacHO xmpyprH^ecKHM HaxojiKaM h sbojuoiihohohom KapTHHe. Oüiichbiotch rjiaBHHe aHaTOMonamnoriraecKie xapaKTepircTHKH sthx He00ópa30BaHiai. ИπεHCTaBJifleTCH BTopoü cjiyqam jiHcyjiomH b Hanieñ CTpaHe.B HameM cjiy- Mae BH^ejineTCH cJie;nyKmee:B03pacT oójibhoh (76) ,cnocoó' noHBjieHKKH(Ha— pymeHEH ncuxETKH,KOHBjicHH).jxHaxHocTmecKaH 3ano3EanocTB (^Ba c ncr jiobhoM rosa) h 3HaHHTejiBHHe OTarHocTicecKHe npOue,npiz,0C0<5eHH0 Tpnana yiranejiBH vl npoóa rjiyKapoHa.B 3aKjiKraeHim yica3HBaetch Ha oco- óeHHocTB nocjieonepañiHOHHoro Kypca Óe3 ocjiioameHrai h Ha jie^eHue 6o- jie3HH.JI,ejiaeTCH bhhos o tom.hto dojiBnM ypoBeHB nojió 3 pecaran sto2 Óojie3HK n03B0JMT y3HaTB rmmorjiiiKeMiiHecKyio HaTypy MHornx HapynieHiit KasyniHXCH ncEXinecKmMH hjih HeBpojiorOTecKMMH. Taiate óyaeT bo3Moshó pa3jmaTB \$yHKrtHOHajiBHyo ranorjniKeMico ot oprahireecKoa h £0Ka3aT£ onyxojieBoe'npohcxosfleraie nocjie^Heñ.

BIBLIOGRAFIA

<p>1. —Ackerman, L. V. y Butchar, H. R.: Islet Cell Tumors. En surgical Pathology, 3ra. Ed., The C. V. Rosby Co., Saint Louis, pág. 553. 1964.</p> <p>2. —Berk, J. E. y J. E. y Haubrich, W. S. : Tumores del Páncreas. En Bockus, H. L.: Gastroenterología, 2da. Ed., Salvat, Barcelona, Tomo III, pág. 1088, 1968.</p> <p>3. —Berson, S. A. y Yellow, R. A.: Plasma insulin in health and disease. Am. J. Med.: 31: 974, 1961.</p> <p>4. —Bockus, H. L.: Gastroenterología, 2da. Ed., Salvat Tomo III, Pág. 1092. 1968.</p> <p>5. —Boudy, P. K.: Hypoglycemic states. En Beeson y McDermott: The Cecil-Loeb Text- book of Medicine, 12a. Ed., Saunders, Philadelphia, pág. 1192. 1967.</p> <p>6 —Iioshall, B. R., Kirschenfeld, J. J. y Soteres, P. S.: Extrapancreatic insulin-secreting tumor. New Eng. J. Med.: 270: 338, 1964.</p> <p>7. —Catt, K. J.: Insuline and glucosa liomeos- tasis Lancet: II: 253, 1970.</p> <p>8. —Cattell, R. B., Warren, K. JF.: Cirugía del páncreas. Ed. Fournier, S. A. México, D. F. pág. 231. 1956.</p> <p>9. —Conn, J. W. y Seltzer, H. S.: Spontaneous Hypoglicemia. Am J. Med.: 19: 460, 1955.</p> <p>10. —David, V. C.: Indications and Results of Pancreatectomy for hypoglycemia, Surgery 8: 212, 1940.</p>	<p>11. —David, V. C. and Campbell, L. K.: Expe- riences in sub total Resection of Pancreas in Hypoglycemia. Ann Surg 123: 836, 1946.</p> <p>12. —Fajans, S. S. y Conn, J. IV.: An intravenous tolbutamida test as and adjuvent in the diagnosis of functioning pancreatic islet cell tumors. J. Lab. & Clin. Med.: 54: 811, 1959.</p> <p>13. —Fonkalsrud, E. W.; Dilley, R. B.; and Longmire, W. P., Jr.: Insulin Secreting tumors of Pancreas, Ann Surg 159: 730, 1964.</p> <p>14. —Frawley, T. F. y Pensuwan, S.: Hypoglycemia: Tolbutamide and Leucine test in In- sulinoma. Clin. Med. N. Amer.:52: 283, 1968.</p> <p>15. —Gyton, A. C.: Concentración sanguínea de glucosa y su control por Insulina y Adrenalina. En tratado de Fisiología Médica, 2da. Ed., La Habana, E. R., pág. 811, 1966.</p> <p>16 —Gittler, R. D., Zucker, G., Eisinger, R. y Stoller, A.: Amelioration of diabetes mellitus by an Insulinoma. New Eng. J. Med.: 258: 932, 1958.</p> <p>17. —Gorman, C. K.: Hypoglycemia: Abrief re- view. Med. Clin. N. Amer.: 49: 947, 1965.</p> <p>18. —Hess, W.: Enfermedades de las vías biliares y del páncreas, Ed., Científico-médica, Barcelona, 1963.</p> <p>19.—Himwich, H. E.: Brain metabolism and cerebral disorders. Baltimore, 1951.</p>
--	---

20. —Howard, J. M., Moss N. H. and Rhoads, J. E.: Hyperinsulinisra and islet cell tumors of the pancreas. Surg., Gynec. Obstet., 90: 417, 1950.
21. —Judd, E. S., Alian, F. N. and Rynearson, R. H.: Hyperinsulinism its Surgical treatment. Jama 101: 99, 1933.
22. —Kides, L. H. y Field, J. H.: Hypotliermia: A Clue to hypoglycemia. New Eng. J. Med.: 271: 785, 1964.
23. —Landa Bacallao, M.: Hipoglicemia espontánea reactiva. Rev. Cub. Med.: 9: 69, 1970.
24. —Landau, B. R., Levine, H. J. y Hertz, H.: Prolonged Glucagón Administration in a case of hyperinsulinism due to disseminated islet cell carcinoma, New England J. Med.: 259: 286, 1958.
25. —Levin, M. E.: Endocrine syndromes associated with pancreatic islet cell tumors. Med. Clin. N. Amer.: 52: 295, 1968.
26. —Marks, V.: Response of glucagón by subjects with hyperinsulinism from islet cell tumors. Brit. Med. J.: 1: 1539, 1960.
27. —Malede Acosta, O., Navarro Lantén, A. y Amaro Méndez, S.: Diabetes mellitus (Sinopsis). Inf. de C. Médicas: No. 6, pág. 75. La Habana, 1971.
28. —Miller, D. R.: Functioning adenomas of the pancreas with hyperinsulinism. Report of 13 patients. Arcli. Surg.: 90: 509, 1965.
29. —Moss, N. H. and Rhoads, J. E.: "Hyperinsulinism and islet cell tumors of the pancreas" in Howard, J. M., and Jordán, G. L. (eds) Surgical Diseases of Pancreas, Philadelphia: J. B. Lippincott Co., citado por Miller, 1960.
30. —Normas de Medicina Interna: Coma Hipoglicémico. pág. 248, Inst. Cub. del Libro, La Habana, 1970.
31. —Pincus, I. J.: Funciones endocrinas del páncreas en Bockus, H. L.: Gastroenterología, 2da. Ed., Salvat. Tomo III, pág. 988, Barcelona 1968.
32. —Porter, M. R. and Frant, V. K.: Tumors associated with hypoglycemia pancreatic and extrapancreatic, AM. J. Med.: 21: 944, 1956.
33. —Remine, W. H., Scholz, D. A. y Priestley, J. T.: Hyperinsulinism: Clinical and surgical aspects. Am J. Surg.: 99: 413, 1960.
34. —Renold, A. E. y Thorn, G. W.: Hipperinsulinismo. En Harrison, T. R.: Medicina Interna, 3ra. Ed., E. R. pág. 659, La Habana, 1966.
35. —Runge, T. M.: Phentolamine (Regitine) Methanesulfonate test inpancreatic adenoma. J.A.M.A.: 166: 1471, 1958.
36. —Robbins, S. L.: Hiperinsulinismo en Tratado de Patología, 3ra. Ed., pág. 890. Ed. Revolucionarias, La Habana 1968.
37. —Samols, E.: Insulin assays in insulinomas. Brit. Med. J.: 1: 507, 1963.
38. —Scholz, D. A., Remine, W. H. y Priestley, J. T.: Hyperinsulinism: Review of 95 cases of functioning pancreatic islet cell tumors. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 35: 545, 1960.
39. —Sprague, R. C.: Hipoglicemia severa asociada a grandes tumores no pancreáticos del abdomen y del tórax. En Atswood, E. A.: Endocrinología Clínica, Ed. Toray, pág. 357, Barcelona, 1963.
40. —Sussman, K. E., Crout, R. y Marble, A.: Failure of warning in insulin-induced hypoglycemic reactions. Diabetes: 12: 38, 1963.
41. —Schartz, T. H., Bowyer, A. y Hanashiro, P.: The phenomenon of leucine sensitivity. Mtd. Clin. N. Amer.: 47, 219, 1963.
42. —Symposium on Hypoglycemia. Diabetes: 14: 333, 1965.
43. —TavernaTorm, M. y Rozman, C.: Enfermedades de las glándulas endocrinas. En Pedro Pons, A.: Patología y Clínica Médicas, Tomo V, pág. 1135, 3ra. Ed., Salvat, Barcelona, 1963.
- 44i.—Thomason, G.: Hyperinsulinism, Hypoglycemia, sub total Pancreatectomy, trans west surg. asso'C. 44: 85, 1934.
45. —Thorn, G. W. y Castleman, H.: Hypoglycemia in a patient with diabetes mellitus. New Eng. J. Med.: 268: 1129, 1963.
46. —Torroella, E., Lorenzo, E. del Valle, M. y Sánchez Vicente, A.: Hiperinsulinismo por insulinoblastoma curado mediante pancreatectomía parcial. Arch. Cubanos Cancerol: 17: 293, 1958.
47. —Wipple, A. O. y Frantz, V. K.: Adenoma of islet cells with hyperinsulinism. Ann, Surg.: 101: 1299, 1935.
48. —Whipple, A. O.: Hiperinsulinism in relation to Pancreatic tumors, Surgery 16: 289, 1944.