

HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE "M. A.
DOMENECH". CAMAGÜEY

Insulinomas

Presentación de un caso

Por los Dres.:

ALBERTO QUIRANTES HERNÁNDEZ,⁷ JORGE
DIEPPA RECIO,⁸ RAÚL RESPALL HIDALGO⁹

Quirantes Hernández, A. et al. *insulinomas*.
Presentación de un caso. Rev Cub Med 14: 6, 1975.

Se hace una revisión de los insulinomas y se presenta el caso de una paciente portadora de uno de estos tumores que le producían hipoglicemias severas, dadas por manifestaciones psiquiátricas. Se constata una glicemia (Folin-Wu) de 30 mg % durante uno de sus ataques; fue estudiada e intervenida quirúrgicamente, en cuya intervención se le extirpa un insulinoma de 2,5 cm de diámetro. La paciente evoluciona satisfactoriamente, hasta que en el 12º día del período posoperatorio fallece súbitamente; se estima que las causas de su muerte pudieran estar en relación con un daño previo de los vasos sanguíneos debido a la frecuencia e intensidad de las hipoglicemias.

INTRODUCCION

Torroella y col.,¹ en 1958, dan a conocer el primer caso portador de un insulinoma en nuestro país. El segundo caso hasta el momento actual es presentado por *Fernández Sacasa y col.*,² en 1972.

Esta entidad está dada por una neoplasia de las células beta del páncreas. Aproximadamente el 90% de los tumores son benignos, mientras que el 10% representan carcinomas de las células de los islotes de Langherans.

Casi el 20% de los tumores benignos muestran características histológicas de un tumor maligno, tales como: invasión capsular o de un vaso sanguíneo, anaplasia celular y aumento de la actividad metabólica, aunque el curso clínico sucesivo de estos pacientes no llegue a descubrir lesiones recurrentes o metastásicas.³

Los insulinomas se presentan más frecuentemente entre los 35 y 45 años, aunque se ha encontrado en niños pequeños.⁴

El 25% de estos enfermos tienen antecedentes familiares de diabetes.

Resulta provechoso citar textualmente a *Williams*⁵ cuando dice: "Es una lástima que en un número considerable de pacientes transcurra sin diagnóstico la afección durante meses e incluso años; con frecuencia ni siquiera se sospecha y cuando da molestias no suele ser correcto el diagnóstico que se establece.

⁷ Especialista de primer grado en endocrinología.
Jefe del servicio provincial de endocrinología.

⁸ Especialista de primer grado en medicina interna.

⁹ Especialista de segundo grado en cirugía.

Un grupo de estos enfermos reciben asistencia de un psiquiatra o de un neurólogo por presentar diversos patrones de desintegración de la personalidad, epilepsia u otras manifestaciones del sistema nervioso.

Estos tumores funcionales del páncreas han sido informados por diversos autores. 6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17 y SegÚll *LevitlC,* desde que *Nichols*, en 1902 presentó el primer tumor de células pancreáticas hasta 1958, había 766 casos dados a conocer en la literatura médica mundial, añadiéndose menos de 100 hasta 1960.

Las neoplasias del páncreas pueden variar de tamaño, y existen desde las formas macroscópicas hasta los pequeños adenomas microscópicos.¹⁹

En diversos estudios realizados sobre la secreción de insulina por estos tumores^{20,21,22} se ha encontrado que los mismos segregan más proinsulina que insulina^{24,25,20 y q.} los portadores de estos tumores tienen aumentadas las enzimas glicolíticas fundamentales de los eritrocitos.²¹

En algunos pacientes diabéticos que han tenido un insulinooma, se ha observado una mejoría de su hiperglicemia^{26,29,31} asimismo, a un paciente con diabetes juvenil, resistente a la insulina, se le trasplantó un insulinooma, y se observó que durante unos meses mejoró de su hiperglicemia.³¹

Los Insulinomas han sido estudiados con el microscopio electrónico,^{32,33,34} y se ha encontrado que los mismos contienen cuatro tipos celulares:²⁴

- Tipo I. Con gránulos secretores típicos de las células beta de los islotes.
- Tipo II. Con gránulos típicos y atípicos.
- Tipo III. C ion gránulos atípicos solamente.
- Tipo IV. Sólo contienen virtualmente células agranulares.

Para el diagnóstico de estos tumores se han utilizado diferentes métodos, entre los que enumeraremos los principales:

1. *Tríada de Whipple.* Dada por manifestaciones clínicas de hipoglicemia, glicemias menores de 40 mg %, lo cual se resuelve con la administración de glucosa.

2. *Prueba del ayuno prolongado.* Que puede mantenerse durante setenta y dos horas y acompañarse de ejercicios, y que, si se presentan manifestaciones de hipoglicemia durante la misma, éstas ayudan al diagnóstico de insulinooma.

3. *Test de la tolbutamida.* Esta prueba, descrita por *Fajao*s,³⁵ es considerada muy útil en el diagnóstico de los insulinoomas,^{3,17,18} aunque hay autores que como *Ford*,³⁶ estiman que no es específica para el diagnóstico de estos tumores, y que pudieran dar falsos positivos. Para realizarla, se inyecta tolbutamida endovenosa, lo cual provoca una marcada hipoglicemia en los pacientes con insulinooma.

4. *Test de la leucina.* Se produce el mismo efecto que con la tolbutamida cuando se administra leucina por vía oral.

5. *Test del glucagón.*³⁹ Se inyecta glucagón intramuscular, y en los pacientes con insulinooma se presenta aumento normal de la glicemia en la primera hora, seguido de una rápida caída a niveles hipoglicémicos con manifestaciones clínicas.

Pueden ocurrir falsos negativos si hay una depleción de las reservas hepáticas de glucógeno, por lo que se recomienda una adecuada ingestión calórica dos días antes de la prueba, ya que la misma se basa en el efecto glucogenolítico del glucagón en el hígado, aunque también éste tiene un efecto insulinoatrófico, y esto puede contribuir al aumento de su sensibilidad.

6. *Insulina plasmática.* En los centros donde puede realizarse esta prueba se encuentran niveles elevados de insulinemia durante el ayuno.

7. *Test de la tolerancia a la glucosa.* No distingue entre la hipoglicemia orgánica y el hiperinsulinismo fisiológico.

8. *Test de la epinefrina.* Ya no se utiliza debido a su peligrosidad.

Para la confirmación radiológica del tumor, cuando éste es macroscópico, se ha planteado el empleo de la aortografía con angiografía selectiva de las arterias celiacas y mesentérica superior.^{47,41,12}

Las pruebas que se realizan para el diagnóstico diferencial de un insulinooma, ¹¹⁰ las vamos a mencionar, ya que nos apartaríamos del objetivo de este trabajo, y al que le interese consultarlas puede acudir a las excelentes revisiones del tema que se presentan en el libro del profesor *Mateo de Acosta*¹³ o en el artículo publicado por el doctor *Latida Bacallao*.**

Cuando el diagnóstico de insulinooma ha sido confirmado, es obligatoria la extracción quirúrgica del tumor, ya que si persisten las alteraciones producidas por éste, puede presentarse ¹¹¹ daño del sistema nervioso central, un estado de coma hipo- glicémico que por lo prolongado puede ser irreversible o una gran obesidad, la cual puede complicar una futura operación.⁴³

Si macroscópicamente no se encuentra un tumor, debe extirparse la mayor parte del páncreas; y si a pesar de esto persisten las hipoglicemias, se lleva a cabo una pancreaticoduodenectomía radical, sin dejar tejido pancreático.^{46,47}

Hay que vigilar cuidadosamente las complicaciones durante el período posoperatorio, como son las pancreatitis, hemorragias, fístulas y formación de abscesos.

En los casos de tumores pancreáticos malignos, donde se hace imposible la resección quirúrgica del mismo, se han ensayado diferentes medicamentos, con efectos, en algunos casos, prometedores, como son: el diazoxide,^{48,49} el estreptozotocín,^{50,51} el alloxán⁵² y el glucagón;⁵³ el objetivo de todos ellos, mediante mecanismos diferentes, es disminuir la

intensidad y la frecuencia de las hipoglicemias.

En este trabajo se presenta el caso de una paciente diagnosticada como portadora de un insulinooma, lo cual fue confirmado en el acto quirúrgico.

Presentación del caso

Paciente V.R.L., HC: 284950, de 52 años de edad, del sexo femenino y de la raza negra, que es traída al cuerpo de guardia del hospital provincial "Manuel Ascunce Domenech", de la ciudad de Camagüey, por trastornos de la conducta, los cuales comienza a presentar desde hace un año aproximadamente y que se han hecho cada vez más frecuentes hasta presentarse casi diariamente en los últimos tiempo.

Estas alteraciones están dadas por caídas bruscas al suelo con pérdida de la conciencia; y en otras ocasiones la paciente presenta gran intranquilidad, con gritos intensos, sin reconocer a las personas que la rodean. En todo este tiempo ha recibido diferentes tratamientos psiquiátricos sin resultado alguno, ya que más bien ha ido empeorando progresivamente; el día de su ingreso es llevada al cuerpo de guardia del hospital Psiquiátrico de Camagüey, donde se le realiza una glicemia urgente por el método de Folin-Wu, la cual da un resultado de 30 mg %, por lo que es remitida al hospital provincial donde se encuentra que la paciente presenta un estado de gran confusión mental, ya que pronuncia frases incoherentes y realiza movimientos incoordinados. Se le practica una nueva glicemia por el mismo método, cuyo resultado fue de 33 mg %, y se le administraron, inmediatamente, varias ámpulas de glucosa hipertónica por vía endovenosa; rápidamente la paciente regresó a su estado de conciencia normal, y fue ingresada para su estudio y tratamiento.

Antecedentes patológicos familiares y personales: nada de interés.

Examen físico: Como datos positivos sólo encontramos un aumento uniforme del panículo adiposo.

Peso: 79 kg. Talla: 151 cm. Peso ideal: 51 kg.

Porcentaje de sobrepeso: 54%.

Evolución:

Durante la mañana siguiente al día de su ingreso, en ayunas la paciente, presenta una nueva crisis dada por una gran intranquilidad; pronuncia frases incoherentes, realiza movimientos incoordinados, con imposibilidad de levantarse de la cama, escupe constantemente. En esos momentos se le extrae sangre para una glicemia (Folin-Wu) cuyo resultado fue de 33 mg %.

Se le administra glucosa hipertónica por vía endovenosa, y la paciente recupera inmediatamente su estado claro de conciencia; desaparecen totalmente todas las manifestaciones patológicas. Se hace ahora una nueva glicemia (Folin-Wu) que su resultado fue una cifra de 119 mg %.

En los días sucesivos se le orienta a la paciente que ingiera líquidos azucarados cada vez que notase cualquier tipo de alteración de su conciencia, lo cual realiza frecuentemente y en gran cantidad durante el día, en relación a la aparición de estas manifestaciones, sobre todo en horas tempranas de la mañana, con lo que se mantuvo asintomática.

Se discute el caso y clínicamente se descartan las patologías hipofisarias, adrenales o hepáticas que pudieran cursar con hipoglicemias, y se plantea la existencia de un insulinoma con severas manifestaciones progresivas de hipoglicemia con riesgo para la vida de la paciente.

Se determina no realizar la prueba del ayuno prolongado ni el *test* de la tolbutamida, por el riesgo que esto entrañaría.

Se realizan radiografías de abdomen simple y de estómago y duodeno, así como un electrocardiograma, que fueron normales, y una hiperglicemia provocada que no fue útil para diagnóstico.

Se discute el caso con el servicio de cirugía, y es trasladada la paciente a este servicio, donde después de ser preparada adecuadamente y con la administración constante de glucosa por vía endovenosa, es intervenida quirúrgicamente; se le realiza una laparotomía exploradora, para lo cual se realiza una incisión oblicua supra-umbilical; es abierto el ligamento gastrocólico y al revisarse el páncreas, se encuentra una tumoración en la unión del cuerpo y la cola, de 2,5 cm de diámetro; se extrae la misma, y se envía la pieza al departamento de anatomía patológica; el resto del páncreas presentaba características normales.

La paciente evoluciona satisfactoriamente en el período posoperatorio inmediato y ese mismo día se le realiza una glicemia (Folin-Wu) cuyo resultado fue de 240 mg %; otra a las 24 horas, que fue de 148 mg % ya las 48 horas, otra de 102 mg %.

La paciente continúa evolucionando favorablemente, se mantiene asintomática con deambulación normal, hasta que al cumplirse el 12° día de la operación, fallece súbitamente.

1. Informe del departamento de anatomía patológica:

Pieza operatoria:

Descripción macroscópica. Se recibe nódulo de tejido de 2,5 cm de diámetro, el cual presenta en una porción de su superficie, escaso tejido pancreático; el resto de la superficie es de color pardo grisáceo. Al corte, parece estar encapsulado; la superficie de sección es de color blanco grisáceo, con discreto aspecto lobulillo.

La consistencia es de carácter fibroso.

Diagnóstico histológico. Tumor de células insulares del páncreas (insulinoma). (Ver figuras 1, 2 y 3).

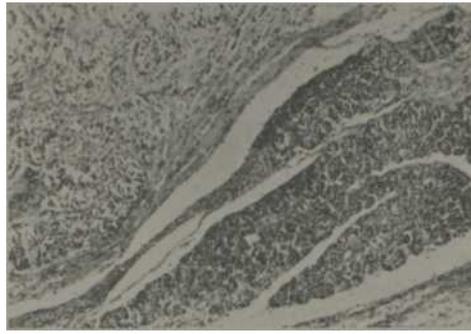


Figura 1. En esta figura puede jpreciarse la cápsula de tejido conjuntivo del tumor, que se extiende desde el extremo superior derecho y atraviesa diagonalmente la foto hasta el extremo inferior izquierdo. A la derecha de la cápsula se encuentra el tejido pancreático normal, y a la izquierda se encuentran las células tumorales.



Figura 2. Las células tumorales se encuentran dispuestas en nidos separados por bandas de tejido colágeno que actúan a manera de compartimientos.

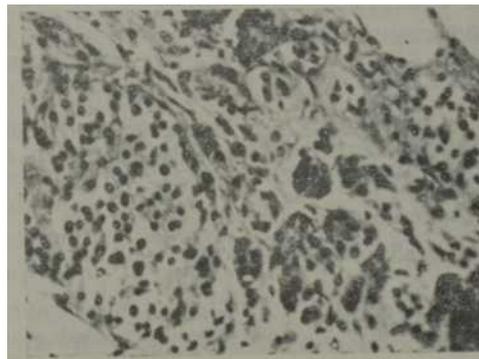


Figura 3 Imagen a mayor aumento de las células tumorales donde se puede observar la ausencia de anaplasia, la similitud entre las mismas, su núcleo redondeado e intensamente teñido y el citoplasma mal delimitado y granuloso.

r.c.m.

NOVIEMBRE-DICIEMBRE, 1975



Figura 4. Imagen macroscópica en la que se observa un área central de hemorragia y múltiples focos de necrosis en la superficie del páncreas y del tejido adiposo vecino.



Figura 5. Imagen microscópica de pancreatitis hemorrágica en la que se observan extensas áreas de esteatonecrosis con pérdida de los contornos celulares y abundante infiltrado inflamatorio agudo.

2. Informe anatomopatológico de la necropsia :

- a) Pancreatitis hemorrágica aguda (ver figuras 4 y 5)
- b) Peritonitis focal
- c) Esteatosis hepática moderada
- d) Hemorragia subaracnoidea focal del hemisferio cerebral izquierdo
- e) Congestión visceral generalizada.

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

Nuestra paciente aporta, a la literatura mundial, un nuevo tumor benigno de células insulares del páncreas.

Aquí hacemos el diagnóstico basados, fundamentalmente, en la “tríada de Whipple”, ya que las pruebas que estaban a nuestro alcance para ayudar a confirmar el diagnóstico de insulinoma no las pudimos realizar porque hubieran constituido un riesgo para la vida de la paciente.

Además, se decidió rápidamente la realización de una laparotomía exploradora debido al riesgo que corría la paciente en el caso de continuar con las severas y frecuentes hipoglicemias que venía presentando, además de que la única posibilidad planteable y con posible curación era la existencia de un insulinoma.

Ante la benignidad del tumor, creemos que el aumento de la intensidad y frecuencia de las crisis de hipoglicemia, fueron debidas a que las mismas tienden a disminuir las reservas de glicógeno hepático, lo cual predispone a que los ataques sean cada vez más frecuentes y más intensos.⁵⁴

La pancreatitis aguda es una de las complicaciones, durante el período posoperatorio,

que puede ser causa de la muerte de estos pacientes,^{16*4*755'56} pero además de la manipulación quirúrgica, en nuestra enferma se pudiera pensar que las marcadas hipoglicemias que presentó durante todo el tiempo de evolución, antes de ser operada, dañaron su red vascular, lo cual condujo a que se produjeran las causas de muerte que están en relación directa con su fallecimiento.

SIJMMARY

Quirantes Hernández, A. et al. *Insulinomatosa. A report of one case.* Rev Cub Med 14: 6, 1975.

A review of insulinomata is made and a female patient with one insulinoma which induced severe hypoglycemic episodes manifested as psychiatric disorders is presented. A 30 mg % glycemia (Folin-Wu) was found during one episode. The patient was studied and underwent surgery; a 2.5 cm diameter insulinoma was removed. Postoperative course was uneventful and during the 12th postoperative day she suddenly died. It is suggested that death causes could be related to previous changes of blood vessels as a result of the frequency and intensity of hypoglycemic episodes.

RESUME

Quirantes Hernández, A. et al. *Insulinomes. A propos (Van cas.* Rev Cub Med 14: 6, 1975.

On fait une révision des insulinomes et on présente un cas d'une patiente portante d'une de ces tumeurs qui lui produisait hypoglycémies sévères manifestées sous forme d'altérations psychiatriques. On constate une glycémie (Folin-Wu) de 30 mg % pendant un de ces attaques; cette patiente fut étudiée et intervenue chirurgicalement. Pendant l'opération on a extirpé un insulinome de 2.5 cm de diamètre. Elle évoluait satisfaitement, mais au 12ème jour de la période post-opératoire, elle meurt soudainement. On estime que peut-être les causes de sa mort étaient en rapport avec un dommage préalable des vaisseaux sanguins dus à la fréquence et intensités des hypoglycémies.

PE3KME

KapaHTec EpHaiifle3 A., O sp. MHcyjiomH• üpeflCTaBJieHHH oflHoro cJiy'iaH. Rev Cub Med 14:6, 1971?.

IpoBomiTCfl paceMofpe'HHe HHcyjiou O npeflCTaBJweTCH cjiy^aü ojwoB naimeH- K0 HOCflmHCH onyxoi;ii> ,hto Bejio k pa3BHT0ro pesiCHX rOnorjKKeM0H b 4opMe ncHXHaTpmieckHX 03MeHeHHH. OTMe'iaeTcfl rjiMKeuHH (Folin-Wu) oU Mr/o b Te^eH00 ojuioro 03 niaroB; 03y^inji0 0 xjiypriraecK0 BMeuuiBajui, bo BMema - TejiteTBO KOToporo yflajiHji0 0HCyjiomH 2.5cm RuaMGTPa . y nau0eHTK0 bujia YDodJietbophtejiiHyx) aB&moiuno ; no 12 nHeji nocjie onepanna pe3K0 no rHBjia . C^HTaeTCH.^TO npKHKHH cMepTO cBii3aHH no M08My c npeflBopHTejiB

HUM ymeptiOM KpOBeHQ3HHX COCySOB BCJiejICTBHe HaCTOTH 0 0HTeHC0BHOCTH) rOnorAHKeMKH .

BIBLIOGRAFIA

1. *Torroelh Martínez-Fortún, E. et al.* Hiperinsulinismo por insulinoblastoma . curado 76 años de edad. Rev Cub Med 11. 3lo, mediante pancreatectomía parcial. Arcli Cub 1972. *Field, I. B.* Tumores de las células de los islotes de Langerhans con hipoglicemia (del espontánea orgánica. A propósito de un caso libro Endocrinología clínica II. Autores.
2. *Fernández Sacasa, J. et . al.* Hipoglicemia

- E. B. Astwood y C. E. Cassidy*) pág. 635. Ira. Ed. Ediciones Toray, España, 1970.
4. *Salinas, E. D. et al.* Functioning islet cell adenoma in newborn: Report of case with failure of diazoxide. *Pediatrics* 41: 646, 1968.
 5. *Williams, R. H.* Tratado de endocrinología, III ed., pág. 822. Ed. Salvat, Barcelona, 1969.
 6. *Carboni, M. et al.* Il trattamento ehirurgico del le sindromi ipoglicemiche organiche pancreatiche. *Folia Endocrinol* 23: 225, 1970.
 7. *Cohén, A. S. et al.* Islet-cell adenoma. *Arch Surg* 73 : 801, 1956.
 8. *Karsh, R. S. et al.* Functional islet cell carcinoma metastasizing as spindle cell tumor. *Am J Med* 30: 619, 1961.
 9. *Leger, L., J. P. Levi.* Langerhans adenomas and hypoglycemia attacks: Seven surgical cases. *J Chir* 82 : 401, 1961.
 10. *Lundback, K. et al.* The diagnosis of insulinoma. *Acta Med Scand* 181: 269, 1967.
 11. *Marshall, S. F.* Islet cell tumors of pancreas producing hypoglycemia. *S. Clin North Am* 38: 775, 1958.
 12. *McBee, J. W. et al.* Hypoglycemia due to 'mis'struction of pancreatic excretory ducts by carcinoma. *Arch Pathol* 81: 287, 1966.
 13. *Menzinger, G. et al.* Asnetti dell'inorazione ormonica negli insuloni. Comportamento dell' insulina, del glucagone e del somatone plasmatici. *Folia Endocrinol* 23: 206, 1970.
 14. *Pedrazzini, A., M. Vodopivec.* Clinical findings of beta cell adenoma of pancreas. *Schweiz Med Wochenschr* 86 : 20, 1956.
 15. *Pi-Sunyer, X. et al.* Insulin stimulatory tests in a patient with islet cell adenoma. *Am J Surg* 118: 95, 1969.
 16. *Rosenberg, A. A.* Fulminating adrenocortical hyperfunction associated with islet cell carcinoma of pancreas: Case report. *J Clin Endocrinol* 16: 1364, 1956.
 17. *Srhotz, D. A. et al.* Hyperinsulinism: Review of 95 cases of functioning pancreatic islet cell tumors. *Proc Mayo Clin* 35: 545, 1960
 18. *Levin, M. E.* Endocrine syndromes associated with pancreatic islet cell tumors. *Med Clin North Am* 52: 295, 1968.
 19. *Brummelkamp, If. H.- E. Verschuyf.* Insulinism resulting from multiple, exclusively microscopic beta cell adenomas. *Arch Chir Neerl* 13: 97, 1961.
 20. *Abbasi, A., L. Power.* Insulin and insulinlike activity in extracts of tumors associated with hypoglycemia. *Diabetes* 22: 762, 1973.
 21. *Samols, E., V. Marks.* Insulin Assay in Insulinomas. *Br Med J* 1: 507, 1963.
 22. *Yalow, R. S., S. A. Berson.* Dynamics of insulin secretion in hypoglycemia. *Diabetes* 14 : 341, 1965.
 23. *Arnold, R. et al.* Immunohistologic investigations of human Insulinomas. *Diabetologia* 8: 250, 1972.
 24. *Creutzfeldt, W. et al.* Biochemical and morphological investigations of 30 human insulinomas. *Diabetologia* 9: 217, 1973.
 25. *Lazarus, N. R. et al.* Synthesis and release of proinsulin and insulin by human insulinoma tissue. *J Clin Endocrinol* 30: 273, 1970.
 26. *Melani, F. et al.* Proinsulin secretion by a pancreatic beta-cell adenoma. *New Eng J Med* 283: 713, 1970.
 27. *Kimura, H. et al.* Hormonal response of glycolytic key enzymes of erythrocytes in insulinoma. *Metabolism* 20: 1119, 1971.
 28. *Gittler, R. D. et al.* Amelioration of diabetes mellitus by insulinoma. *New Eng J Med* 258 : 932, 1958.
 29. *Haarstad, J.* Hormone-producing insulinoma in diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 119: 247, 1957-
 30. *Hensler, L., H. Hartmann.* Diabetes mellitus compensated by beta cell adenoma, Sch\yrcr? *Med Wochenschr* 86: 630, 1956.
 31. *Urca, I. et al,* Transplantation of pancreatic insulinoma into insulin-resistant patient with juvenile diabetes. *Diabetes* 19: 182, 1970.
 32. *Bencosme, S. A. et al.* Functioning pancreatic islet cell tumors studied by electron microscopy. *Am J Pathol* 42: 1, 1963.
 33. *Greider, M. H., D. W. Elliott.* Electron microscopy of human pancreatic tumors of islet cell origin. *Am J Pathol* 44: 663, 1964.
 34. *Lazarus, S. S., B. W. JFolk.* Histochemical electron microscopy studies of a functioning insulinoma. *Lab Invest* 11: 1279, 1962.
 35. *Faiaans, S. S., J. W. Conn.* An intravenous tolbutamide tests as an adjunct in the diagnosis of functioning pancreatic islet cell adenomas. *J Lab Clin Med* 54 : 811, 1959.
 36. *Floyd, J. C. et al.* Plasma insulin in organic hyperinsulinism: comparative effects of tolbutamide, leucine and glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 24: 747, 1964.
 37. *Frawley, T. F., S. Pensuwan.* Hypoglycemia: tolbutamide and leucine tests in insulinoma. *Med Clin North Am* 52: 283, 1968.
 38. *Ford, H. (., R. E. Bailey.* Tolbutamide test: a misleading response. *Br Med J* 2; 343, 1965.
 39. *Marks, V., E. Samols.* Glucagón test for Insulinomas: chemical study in 25 cases. *J Clin Pathol* 21: 346, 1968.

40. *Buonocere, E.* Pancreatic adenoma diagnosed by arteriography. *Arch Intern Med* 116: 824, 1965.
41. *Madsen, tí.* Demonstration of pancreatic insulinomas by angiography. *Br J Radiol* 39: 468, 1966.
42. *Madsen, B. E. S. Hansen.* Correlation between angiographic diagnosis and histology of pancreatic insulinomas. *Br J Radiol* 43 ■ 185, 1970.
43. *Arce Hidalgo, tí.* Estados hipoglicémicos. (del libro Diabetes mellitus. Autor: Prof. *O. Mateo de Acosta*) pág. 509, Ed. Ciencia y Técnica, La Habana, 1971.
44. *Landa Bacallao, M.* Hipoglicemia espontánea reactiva. *Rev Cub Med* 9: 69, 1970.
45. *Conn, J. H. S. Seltzer.* Spontaneous hypoglicemia. *Am J Med* 19: 460, 1955.
46. *Mengoli, L., L. P. Le Quesne.* Blind pancreatic resection for suspected insulinoma: Review of problem. *Br J Surg* 54: 749 1967.
47. *Montgomery, D. A. D., R. tí. IP'elbourn.* Clinical endocrinology for surgeons. Pág. 384. Ira. Ed. Ed. Edward Arnold, London, 1963.
48. *Fajans, S. S. et al.* Benzothiadiazine suppression of insulin release from normal and abnormal tissue in man. *J Clin Invest* 45: 481, 1966.
49. *Graber, A. L. et al.* Clinical use of diazoxid and mechanism for its hyperglycemic effects. *Diabetes* 15: 143, 1966.
50. *Pearson, A. I. J. et al.* "Big" insulin and the treatment of an islet cell carcinoma with streptozotocin. *Metabolism* 21: 551, 1972.
51. *Taylor III, S. G. et al.* Streptozotocin therapy for metastatic insulinoma. *Arch Intern Med* 126: 654, 1970.
52. *Zimmer, F. E.* Islet-cell carcinoma treated with alloxan. *Ann Intern Med* 61: 543, 1964.
53. *Landau, B. R. et al.* Prolonged glucagon administration in case of hyperinsulinism due to disseminated islet cell carcinoma. *New Eng J Med* 259 : 286, 1958.
54. *Pedro-Porta, A.* Patología y clínica médica. Tomo V, pág. 1135, 3ra. Ed. Ed. Salvat, Barcelona, 1963.
55. *Bliss, W. R., J. A. Sibley.* The Schwartzman phenomenon and acute hemorrhagic pancreatitis. A study in dogs. *Am J Surg* 117: 711, 1969.
56. *Ramírez Lóñez, M.* Pancreatitis aguda. Tesis de grado. Pág. 38, La Habana, 1974. (En preparación),