



Universidad Autónoma de Querétaro
 Facultad de Medicina
 Especialidad en Medicina Interna

“DESARROLLO DE UN METODO DE DESCRIPCION Y EVALUACION DE CASO CLÍNICO EN ESTUDIO DE PACIENTES CON HIPOGLUCEMIA DE REPETICIÓN”

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de Especialista en Medicina Interna

Presenta:

Med. Gen. Mónica Elizabeth Medina Viramontes

Dirigido por:

Med. Esp. Juan Carlos Hurtado García

SINODALES

Med. Esp. Juan Carlos Hurtado García
 Presidente

Med. Esp. Alejandro Ibarra Orozco
 Secretario

Dr. Carlos Sosa Ferreyra
 Vocal

Dr. Guillermo Enrique Leo Amador
 Suplente

M. en C. María Teresita Ortiz Ortiz
 Suplente

Dr. Javier Ávila Morales
 Director de la Facultad de Medicina

Dr. Irineo Torres Pacheco
 Director de Investigación y Posgrado

Firma
 Firma
 Firma
 Firma
 Firma

i. RESUMEN

Se realiza la presentación del caso de un tumor pancreático endócrino tipo insulinoma benigno en una mujer de la sexta década de la vida. Es quinto en su frecuencia de presentación como tumoración pancreática y segundo en su presentación como tumoración pancreática neuroendócrina solo detrás de los tumores no funcionales. Se caracterizó por la presencia de hipoglucemias frecuentes confirmadas por Triada de Whipple. Se realizó prueba de ayuno de 72 horas, la cual se suspendió a las 14 horas de iniciada para la toma de muestras para glucosa, insulina y péptido C, con lo que se realizó el diagnóstico. Se resecó tumor pancreático de 2.3 x 1.4 x 1.7 cm con lo que se observó un cese de la presentación de las hipoglucemias y disminución de la insulinemia. Posteriormente se analizó por inmunohistoquímica presentando marcadores clásicos para neoplasias endócrinas, confirmando el diagnóstico ya mencionado.

(Palabras clave: Hipoglucemia, tumor pancreático endócrino, insulinoma, péptido C)

ii. SUMMARY

This case study consists of a woman in her sixties who suffered from an endocrine pancreatic tumor of the benign insulinoma type. This type of tumor is fifth in frequency of pancreatic tumors and second in its presentation as a neuroendocrine pancreatic tumor, just behind nonfunctional tumors. It was characterized by frequent hypoglycemia confirmed by the Whipple's Triad. A 72 – hour fast was begun which was suspended after 14 hours in order to take samples for glucose, insulin and C – peptide; these samples were used for the diagnosis. A pancreatic tumor of 2.3 x 1.4 x 1.7 cm was resected; the periods of hypoglycemia then ceased and there was a decrease of insulinemia. Afterwards, an immunohistochemistry analysis was made which presented classic markers for endocrine neoplasias, thus confirming the diagnosis mentioned.

(Key Words: Hypoglycemia, neuroendocrine pancreatic tumor, insulinoma, C-peptide)

iii. DEDICATORIAS

A las personas más importantes en mi vida, mi familia, por estar conmigo en las buenas y en las malas; por mostrarme siempre su apoyo incondicional; por enseñarme las cosas necesarias para afrontar la vida con seguridad y paciencia; por enseñarme a darle prioridad a las cosas en la vida; por amarme, animarme, distraerme y hacerme feliz siempre.

A mis amigas (Martha, Montse, Caro, Denise, Rosy), que están conmigo siempre, apoyándome y compartiendo los buenos y los malos momentos; enseñándome acerca de cosas que no tenía idea que pudieran existir; contándome acerca de sus planes e ilusiones para el futuro.

A Jorge, que me ha enseñado a ver las cosas desde un cristal diferente.

A mis abuelitos, tíos y a Lore, porque sé que donde quiera que estén, me acompañan, me cuidan y me guían.

Al psiquiatra Mario Ortiz y a la infectóloga Graciela Flores, por apoyarme y enseñarme siempre.

iv. AGRADECIMIENTOS

A Dios, él sabe porque.

Al doctor Sergio Hernández y a la doctora Cristina Ulloa, ambos endocrinólogos del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán”, ya que sin su apoyo la presentación de este caso clínico interesante no se hubiera podido realizar de forma completa, porque se tomaron el tiempo para ayudarme a la recolección de datos e imágenes.

A mis médicos de base, compañeros residentes e internos que creyeron siempre en que el diagnóstico de la paciente era el correcto, ya que suelen ser las personas que siempre me han dado su apoyo, no solo en el aspecto médico sino en el “humano”.

v. CONTENIDO

	Página(s)
i. Resumen	i
ii. Summary	ii
iii. Dedicatoria	iii
iv. Agradecimiento	iv
v. Índice de Cuadros	vi
vi. Índice de Figuras	vii
I. Introducción	1
II. Revisión de la Literatura	2 – 47
III. Metodología	48 – 49
IV. Resultados	50 – 54
V. Discusión	55 – 58
VI. Literatura citada	59 – 64
VII. Apéndice	65 – 66

vi. **ÍNDICE DE CUADROS**

	Título de la Tabla	Página
II. 1	Síntomas y frecuencia de síntomas clínicos de hipoglucemia	9
II. 2	Causas de hipoglucemia en adultos	10
II. 3	Otras drogas además de los hipoglucemiantes orales y alcohol que han sido reportados como causantes de hipoglucemia	10
II. 4	Protocolo intrahospitalario sugerido para una prueba de ayuno supervisado en el diagnóstico de insulinoma	12
II. 5	Patrones de hallazgos durante el ayuno o después de una comida mixta en personas normales sin síntomas o signos a pesar de concentraciones plasmáticas de glucosa bajas y en individuos con hipoglucemia hiperinsulinémica o hipoglucemia causada por otros mecanismos.	13
II. 6	Clasificación de los tumores pancreáticos benignos	15
II. 7	Incidencia de neoplasias pancreáticas	16
II. 8	Incidencia de tumores endócrinos	16
II. 9	Marcadores inmunohistoquímicos de carcinoma neuroendócrino	17
II. 10	Transportadores de Glucosa (Glut)	19
II. 11	Correlación de la hemoglobina A1C con la glucosa promedio	26
II. 12	Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar anemia a nivel del mar (g/dL)	34
II. 13	Factores de corrección para hemoglobina y hematocrito según la altitud	35
II. 14	Diagnóstico diferencial de sangrado uterino anormal	41
II. 15	Límites “normales” sugeridos para los parámetros menstruales en los años reproductivos	43
II. 16	Diagnóstico diferencial de lesiones selares	47
IV. 17	Concentraciones de glucosa e insulina en los tiempos mencionados del evento quirúrgico	52

vii. ÍNDICE DE FIGURAS

	Título de la Figura	Página
II. 1	Defensas fisiológicas y comportamentales contra la hipoglucemia	5
II. 2	Jerarquía de respuestas autonómicas a la reducción progresiva y escalonada de las concentraciones plasmáticas de glucosa en voluntarios sanos	8
II. 3	Regulación glucémica de los transportadores de glucosa	22
II. 4	Glucosa plasmática y concentraciones de insulina después de un ayuno prolongado	24
II. 5	Concentraciones de péptido C plasmático después de un ayuno prolongado	25
II. 6	Determinación de hormonas y receptores en un insulinoma in vitro	29
II. 7	Insulinoma: tinciones	29
II. 8	Razón de recurrencia de un insulinoma	32
II. 9	Sobrevida de pacientes con insulinoma	33
IV. 10	Imagen tomográfica del páncreas en fase arterial	51
IV. 11	Imagen tomográfica del páncreas en fase arterial (se delimitó zona aproximada en donde se encontró el tumor)	52

I. INTRODUCCIÓN

La presentación de un caso clínico tiene como finalidad el aportar conocimiento médico con respecto a varios aspectos relacionados con el abordaje, diagnóstico, tratamiento y complicaciones del mismo. Los casos clínicos que más peso tienen son los que aportan la información anteriormente descrita acerca de patologías poco comunes o raras, de difícil diagnóstico o patologías que requieren de un tratamiento o procedimiento quirúrgico especiales. Sin embargo, dentro de la jerarquía de la medicina basada en evidencia según Brodell, los casos clínicos junto con estudios de cohorte, casos y controles, series de casos y estudios aleatorizados no controlados, son los que menor evidencia tienen a comparación de los metaanálisis y las revisiones sistemáticas, que son los que mayor peso tienen y suelen ser escasos. A pesar de lo anterior, la presentación de casos clínicos continúa siendo una buena forma para aportar información, de proporcionar datos interesantes y de propiciar y fomentar investigación y estudios posteriores. Es por una simple observación que se inicia con un gran proyecto.

Este caso clínico trata acerca del estudio de pacientes con eventos de hipoglucemia de repetición y la selección de una paciente para estudio. Se siguió el algoritmo ya establecido para el estudio de esta patología y se diagnosticó una patología poco común, presente en 1 : 250,000 años/paciente, un insulinoma. Además, durante su estudio, se encontraron otras patologías, como anemia, sangrado uterino anormal, infección de vías urinarias y un incidentaloma. A las anteriores patologías también se les realizó estudio, los resultados se presentan en la sección respectiva, posterior a la revisión de la bibliografía.

De lo anterior podemos concluir que para el diagnóstico de la causa de la hipoglucemia se debe seguir el algoritmo ya establecido. Se propone una nueva idea para la realización de una tesis o presentación de un trabajo de investigación, ya que en ocasiones se encuentran casos interesantes que merecen ser compartidos.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Según Anwar (2004) la investigación se ha vuelto una parte integral del aprendizaje y conocimiento de las personas relacionadas con los cuidados médicos. El reporte de un caso clínico es una forma de comunicar información médica al mundo acerca de una condición, característica, complicación o intervención rara o poco reportada. La búsqueda de un caso clínico y su presentación introduce al médico al mundo de la investigación y si el reporte es publicado, aumentará su curriculum vitae. Cualquier tipo de investigación involucra un gran trabajo y persistencia. Para la realización de la investigación de base se deberá de obtener todo el material relacionado con el caso, por ejemplo en: el expediente del paciente, las propias notas que toma el médico y las observaciones del paciente. Posteriormente se deberá de obtener la información de las bases de datos como PubMed, Medline, Ovid, EMBase y otros buscadores; obtener la ayuda de un investigador con experiencia es lo mejor para personas que se van iniciando en la investigación.

El principal problema es la forma de escritura y presentación del caso clínico. Cada revista tiene sus requisitos, características y formatos especiales. Por ejemplo, en el studentBMJ del 2004, se escribió un artículo específicamente acerca de como reportar un caso clínico. En este artículo se recomienda la división de la presentación en 5 partes: introducción; reporte del caso; discusión; conclusiones y referencias. La introducción deberá describir el reporte del caso en una oración, también deberá de mencionar que tan raro resulta ser. El reporte del caso como tal deberá resumir la información que se ha juntado, dividiendo la misma en párrafos diferentes para la historia y antecedentes, examinación, investigación, tratamiento y pronóstico, sin poner títulos entre ellos. La discusión deberá de contener los argumentos científicamente planteados para el convencimiento de los lectores de que el caso clínico es interesante y raro; el primer párrafo puede explicar el objetivo del reporte del caso; posteriormente se deberá describir lo que otros han publicado anteriormente y por último se deberán de mencionar las lecciones aprendidas y recomendaciones para el estudio de casos posteriores. La conclusión no es siempre necesaria en el reporte de un caso, pero si es solicitada, deberá resumir el mensaje en unas cuantas palabras. Las referencias son una

sección extremadamente importante, deberá de tener el formato que se solicite (no hay uno fijo).

Cohen (2006) escribió igualmente un artículo acerca del reporte de un caso clínico interesante. Éste refiere que la publicación de un caso clínico provee fuentes de información para el cuidado óptimo de los pacientes ya que éstos describen observaciones científicas importantes que se pasan por alto o no se detectan en los estudios clínicos, provee información importante que aumenta el conocimiento e incita a nueva investigación y provee información que varía de la escrita en los libros de texto clásicos. Este autor sugiere que el formato para la redacción de un caso clínico se divida en cinco secciones igualmente, pero con diferente nombre cada una: resumen, introducción y objetivo con revisión de la literatura, descripción del reporte de caso, discusión que incluya una detallada explicación de la literatura y conclusión. Sin embargo, especifica que las partes suplementarias como tablas, gráficas, figuras e ilustraciones son información esencial que aumentará la claridad y el flujo del artículo; la mayor parte de los datos mostrados en la parte suplementaria no deberá de duplicarse en el texto. Este autor también especifica que los reportes de caso son generalmente de 1500 a 2500 palabras y con 20 a 30 referencias y publica al final del artículo en el Apéndice B unas “guías comprensivas” (estilo “checklist”) para verificar que todos los puntos básicos se cubran, aunque algunos de los mencionados podrían no ser necesarios.

A pesar de la importancia que algunos autores le otorgan a la publicación de casos clínicos, éstos tienen un nivel de evidencia muy bajo en la pirámide de jerarquía según Brodel (2000), ya que nos encontramos en una era de “medicina basada en evidencia” y el valor de éstos, la intuición y la casualidad se pasan por alto. Sin embargo, es gracias a esta observación que los reportes de casos, son la base para las futuras investigaciones y estudios que llevan a los tratamientos basados en evidencia. Este autor, también divide la presentación de los mismos en 5 o 6 categorías, que no difieren de lo descrito ya anteriormente y que concuerda con lo que escribe Green (2000) en su artículo. Sin embargo, éste último subdivide los componentes de los reportes de caso en 10, variando lo mínimo con lo descrito por los autores anteriores: título, resumen, introducción, reporte del caso, discusión, conclusión, agradecimientos, referencias, tablas y figuras.

Por último, cabe mencionar que Green (2000) hace énfasis en que hay tres tipos de reporte de casos: educacionales; diagnósticos y de tratamiento/manejo del paciente; sobra mencionar la explicación de cada uno y sus diferencias. Y dentro de éstos se encuentran 3 variedades: retrospectivos, prospectivos y reportes de series en el tiempo; también sobra la explicación de cada uno.

Comenzaremos con la revisión de la literatura acerca del principal problema a tratar, la hipoglucemia; posteriormente se realizará la revisión acerca de tumores pancreáticos endócrinos y la de insulinoma.

Hipoglucemia

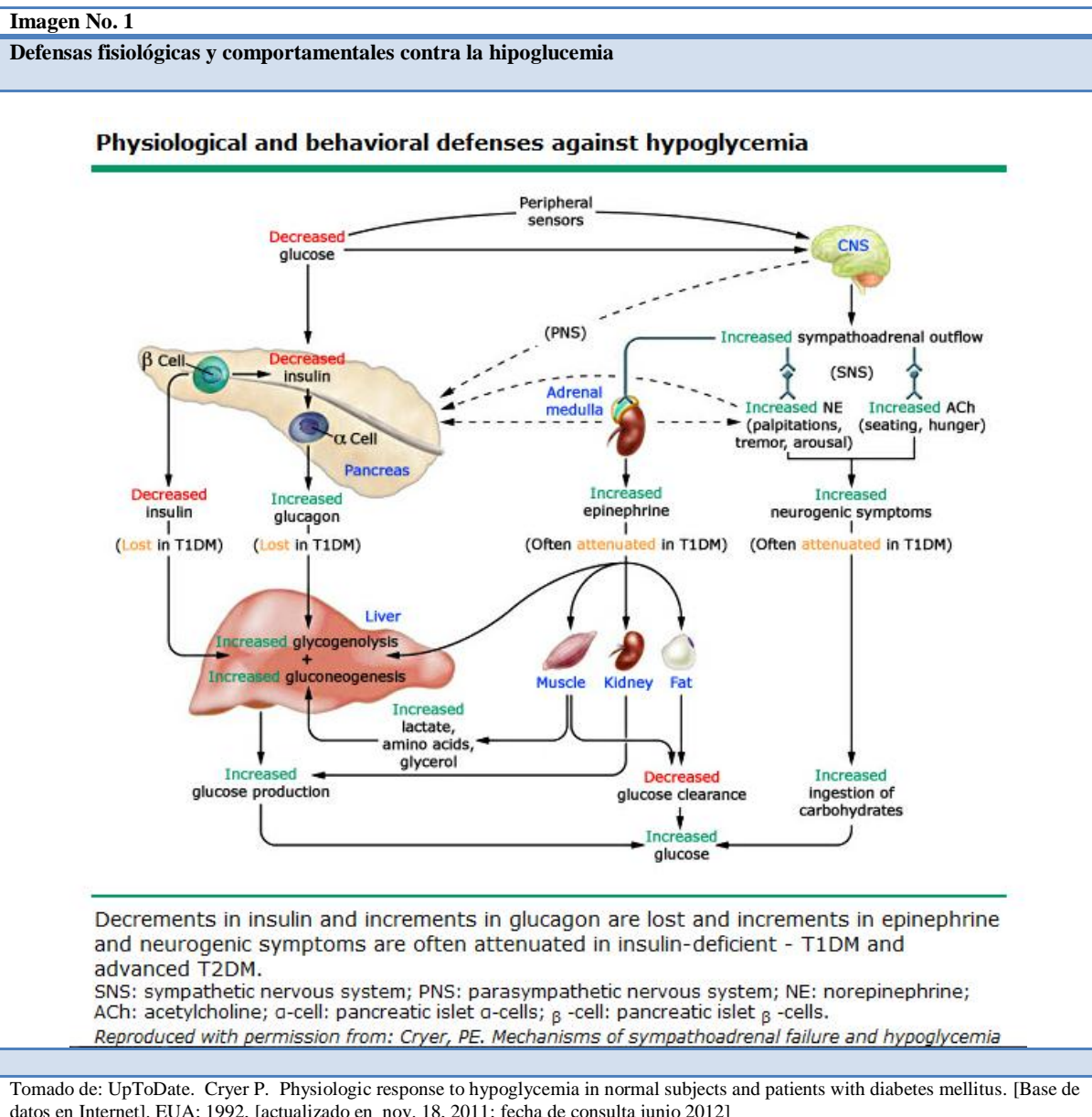
La glucosa es el combustible obligado para el cerebro. Éste no puede sintetizar glucosa (ni almacenar glucógeno) más que para algunos minutos solamente, por lo cual necesita de un aporte sérico continuo que se da por medio de difusión facilitada. Con concentraciones de glucosa sérica plasmática normales, el aporte de glucosa excede al de su metabolismo. Sin embargo, cuando la concentración sérica de ésta cae por debajo del rango fisiológico, el transporte al cerebro se vuelve una limitante para el metabolismo cerebral y por lo tanto, para su sobrevivencia. Es por esto que no sorprende, que los mecanismos que se encargan de corregir rápidamente la hipoglucemia, hayan evolucionado. Por lo tanto, la hipoglucemia, es un evento clínico poco común (Cryer, 2008).

El metabolismo oxidativo del cerebro representa aproximadamente 25% del metabolismo basal total y el 60% del metabolismo total de glucosa bajo circunstancias fisiológicas, a pesar de que el peso del cerebro es solo el 2.5% del peso corporal total (Cryer, 2008).

Debe tomarse en cuenta la cantidad limitada de glucosa preformada en el organismo. El pool de glucosa, tanto glucosa libre en el líquido extracelular como en las células de algunos tejidos (principalmente en el hígado y en pequeñas cantidades en riñones, mucosa intestinal, islotes pancreáticos, cerebro y células sanguíneas) varía de 15 a 20g en el adulto normal. El glucógeno que puede ser movilizado para proveer glucosa circulante es aproximadamente 70g, variando entre 25 – 130g, lo cual proveerá al organismo por

aproximadamente 3 horas. Cuando se prolonga el ayuno de 24 a 48 horas, el nivel de glucosa plasmática disminuye y posteriormente se mantiene y se comienza con la gluconeogénesis como forma de obtención de glucosa (Cryer, 2008).

El nivel de glucosa plasmática es el estímulo más importante para la secreción de las hormonas contrarreguladoras (Cryer, 2008, Rajan, 2012). A continuación se expone brevemente cada una de las hormonas contrarreguladoras y se resumen en la Imagen 1.



La insulina es la hormona más importante, disminuye los niveles séricos de glucosa de la siguiente manera: suprime la producción endógena de glucosa y estimula a los tejidos insulinosensibles para la utilización de la misma; inhibe la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática; suprime la producción renal de glucosa; suprime los niveles de glucagon. La disminución de la glucosa plasmática tiene un efecto supresor inmediato sobre los niveles de insulina (Cryer, 2008, Rajan, 2012).

El glucagon se secreta de las células alfa del páncreas y se cree que actúa exclusivamente sobre el hígado. Activa la glucogenólisis y en cierto grado la gluconeogénesis, incrementando la producción hepática de glucosa en minutos, efecto que es transitorio. A pesar de los elevados niveles de glucagonemia, la producción de glucosa vuelve a lo basal en 90 minutos. Se cree que este efecto es debido a la liberación de insulina dependiente de glucosa (Cryer, 2008).

El efecto hiperglucémico de la epinefrina es más complejo. Ésta hormona se libera de las células enterocromafines de la médula suprarrenal. Estimula la producción hepática y renal de glucosa y limita la utilización de la misma. Sus demás acciones son directas e indirectas y varían según el receptor involucrado. Los receptores alfa-adrenérgicos se encargan de la limitación de la secreción de insulina, permitiendo que ocurra una hiperglucemia. La estimulación de los beta-adrenérgicos se encarga de la liberación de glucagon, del aumento de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis hepática; limita el uso de glucosa por tejidos insulinosensibles. Debido a este último efecto, la persistencia de hiperepinefrinemia causa hiperinsulinemia (Cryer, 2008).

La regulación neuroendócrina está dada por el núcleo ventromedial del hipotálamo. Se libera acetilcolina y norepinefrina de las neuronas simpáticas posganglionares de los órganos blanco (Cryer, 2008).

Los efectos de los niveles de las hormonas contrarreguladoras, juntas, son mejores que cada una por separado (Cryer, 2008). Los controles son dinámicos, se movilizan hacia niveles más elevados en personas con hiperglucemia constante y a niveles más bajos en personas con hipoglucemias frecuentes. Se desconoce el mecanismo exacto de estos cambios (Cryer, 2008).

Los niveles de glucemia con los cuales se comienzan a liberar las hormonas contrarreguladoras, suelen ser en general consistentes entre la literatura revisada y son los siguientes (Service 2010^a; Cryer 2011, Guías Prácticas, 2009) (se anexa la Imagen 2 en donde se muestra la jerarquía de aparición de cada una de las mismas en voluntarios sanos):

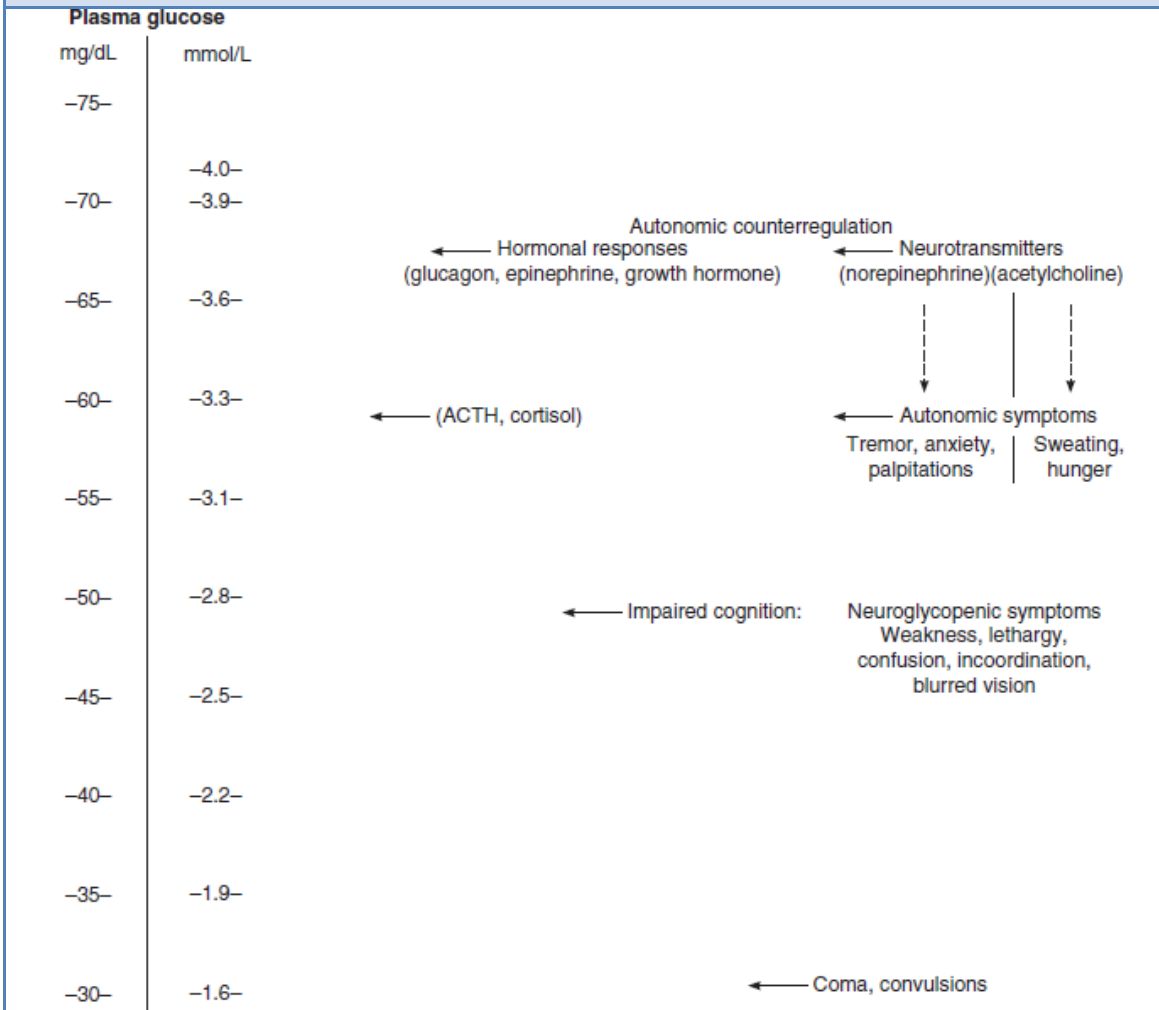
- ▲ Disminuye la secreción de insulina: 80 a 85 mg/dL
- ▲ Secreción de glucagon: menor o igual a 70 mg/dL
- ▲ Secreción de epinefrina: menor o igual a 68 mg/dL
- ▲ Secreción de hormona del crecimiento: menor o igual a 66 mg/dL (hipoglucemia durante horas)
- ▲ Secreción de cortisol: menor a 57 mg/dL (hipoglucemia durante horas)

La triada de Whipple (descrita por primera vez por Whipple en 1938 (Service 2010a)) es la manifestación clínica clásica de la hipoglucemia, se compone por: signos consistentes con hipoglucemia, baja concentración de glucosa plasmática (de preferencia menor a 45 mg/dL, aunque puede realizarse desde 54 mg/dL) y mejoría de la sintomatología cuando se eleva la concentración de glucosa plasmática. Es la forma más fiable de diagnosticar hipoglucemia (Cryer, 2008).

Los signos y síntomas acompañantes de la hipoglucemia pueden dividirse en dos tipos: neuroglucopénicos y neurogénicos. Los síntomas neuroglucopénicos se deben a la privación de glucosa en el cerebro y se manifiestan como: cambios conductuales, confusión, fatiga o debilidad, cambios visuales, crisis convulsivas, pérdida del estado de alerta y si la hipoglucemia continúa y es severa, muerte. Los síntomas neurogénicos son la percepción de los cambios fisiológicos causados por la activación medular (Service 2010a) y la descarga simpatoadrenal e incluyen: palpitaciones, temblor, ansiedad y síntomas colinérgicos como palidez, sudoración y parestesias. Se cree que el daño neurológico es consecuencia de acciones excitatorias del aumento de liberación de glutamato y la activación de la polimerasa poli (ADP-ribosa), lo cual eventualmente lleva a daño celular y muerte (Cryer, 2008). La Tabla 1 muestra la frecuencia aproximada de cada síntoma separado por grupo correspondiente.

Imagen No. 2

Jerarquía de respuestas autonómicas a la reducción progresiva y escalonada de las concentraciones plasmáticas de glucosa en voluntarios sanos



Tomado de: Gardner D, Shobak D. (2007) Hypoglycemic Disorders. En: Gardner D, Shobak D. Basic & Clinical Endocrinology. Ed. 2007. San Francisco: McGraw Hill.

Tabla No. 1		
Síntomas y frecuencia de síntomas clínicos de hipoglucemia		
Neuroglucopénicos		
	Alteraciones visuales	59%
	Ateración del estado mental, confusión	75 – 80%
	Coma o amnesia	47%
	Comportamiento anormal	36%
	Debilidad	24 – 32%
	Convulsiones	17 – 23%
Adrenérgicos simpáticos		
	Palpitaciones	10 – 12%
	Diaforesis	12 – 69%
	Temblor	17 – 24%
	Hiperfagia / Obesidad	25 – 50%
Tomado de: Mathur A, Gorden P, Libutti S. (2009) Insulinoma. Surg Clin N Am. 89: 1105–1121		

La hipoglucemia reproducible en estados en los que se ingirió alimento por última vez hacía más de 12 horas, implica la presencia de una enfermedad y requiere explicación diagnóstica y terapéutica; este tipo de hipoglucemias suele llamarse posabsortiva o de ayuno. La hipoglucemia posprandial o reactiva no implica un trastorno severo y ocurre en las primeras horas posteriores a la ingesta de alimentos (Cryer, 2008). Esta clasificación de hipoglucemia es la que ha sobrevivido más tiempo, sin embargo, en ocasiones suele ser confusa y es de poca utilidad, por lo cual se ha propuesto la clasificación por patogenia la cual divide a las hipoglucemias en mediada por insulina y no mediada por insulina (Service 2010a). Debido a la predominancia de la primera clasificación, ésta es la que se utilizará durante esta presentación.

La mayor parte de las hipoglucemias son causadas por drogas para el tratamiento de la diabetes mellitus y alcohol. Otras causas incluyen enfermedades severas (falla hepática, falla cardiaca, sepsis e inanición), déficits endócrinos (cortisol, hormona del crecimiento o ambos), tumores de células no beta, hiperinsulinemia endógena como exógena (insulinoma incluido) (Service 2010a). Se anexan las Tablas 2 & 3 acerca de las causas más comunes de hipoglucemia en adultos y drogas reportadas aparte de antihiper glucémicos y alcohol que causan hipoglucemia (Cryer, 2009).

Tabla No. 2
Causas de hipoglucemia en adultos
Persona enferma o medicada
1. Drogas: insulina, secretagogo de insulina, alcohol, otras (ver tabla siguiente)
2. Enfermedad crítica: falla hepática, renal o cardiaca; sepsis; inanición
3. Déficit hormonal: cortisol, epinefrina, glucagon
4. Tumor no – islote
Persona aparentemente normal
5. Hiperinsulinismo endógeno: insulinoma, deórdenes de células beta (hipoglucemia pancreatogena no insulinoma, hipoglucemia posterior a bypass gástrico), insulina autoinmune (anticuerpos contra insulina, anticuerpos contra el receptor de insulina), secretagogo de insulina, otros
6. Hipoglucemia accidental, abrupta o maliciosa
Tomado de: Cryer P, Axelrod L, Grossman A, Heller S, Montori V, Seaquist E, Service J. (2009) Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Clin Endocrinol Metab. 94: 709 – 728

Tabla No. 3
Otras drogas además de los hipoglucemiantes orales y alcohol que han sido reportados como causantes de hipoglucemia
Moderada calidad de evidencia: cibenzolina, gatifloxacino, pentamidina, quinina, indometacina, glucagon
Baja calidad de evidencia: cloroquineoxalina sulfonamida, artesunato/artemisina/artemeter, IGF – 1, litio, propoxifeno/dextropropoxifeno
Muy baja calidad de evidencia (drogas con mas de 25 casos de hipoglucemia identificados): inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina, levofloxacino, antagonistas de los receptores beta – adrenérgicos, mifepristona, disopiramida, trimetoprim – sulfametoxazol, 6 – mercaptopurina
Tomado de: Cryer P, Axelrod L, Grossman A, Heller S, Montori V, Seaquist E, Service J. (2009) Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Clin Endocrinol Metab. 94: 709 – 728

La hipoglucemia relacionada a un exceso de secreción endógena de insulina puede ser causada por un desorden propio de las células beta del páncreas, típicamente un tumor (insulinoma) y en ocasiones múltiples tumores o un tumor con secreción de varias hormonas. Especialmente en niños, pero ocasionalmente en adultos, puede haber un desorden de células beta asociado a hipertrofia o hiperplasia de las mismas sin una correlación anatómica franca, lo cual puede causar hiperinsulinemia. Puede estar causado por un secretagogo endógeno como autoanticuerpos que estimulan las células beta o anticuerpos contra insulina. Ninguno de los anteriores es común. Este tipo de hiperinsulinismo es más común en personas que se consideraban previamente sanas. La característica fisiopatológica de este tipo de hiperinsulinismo es la falla en la disminución de la secreción de insulina, medida a través del péptido-C, durante la hipoglucemia (Cryer, 2008).

El acercamiento diagnóstico se asemeja tanto para la hipoglucemia en ayuno como para la posabsortiva, sin embargo, difieren en algunos detalles.

El estudio para hipoglucemia posprandial (5h después de haber comido) es el siguiente: se recolectan muestras previo a la ingesta del alimento y cada 30 minutos durante 5 horas; insulina, péptido C y proinsulina solo en caso de glucemia menor a 60mg/dL (Service, 2009).

El estudio para hipoglucemia de ayuno (requiere de la documentación de hipoglucemia y documentación de que la secreción de insulina es inapropiadamente alta para la concentración de glucosa, con mediciones de insulina plasmática, péptido – C y proinsulina (Cryer, 2008)) es el siguiente (se resumen en la Tabla 4): inicia el ayuno con la hora de la última ingesta de alimentos, discontinuar todos los medicamentos innecesarios (incluyendo productos herbales y de venta libre (Natt, 2011)), permitir al paciente ingerir líquidos libres de calorías y cafeína, asegurarse de que el paciente se encuentre activo durante las horas de despierto, recolectar muestras para glucosa, insulina, péptido – C, proinsulina y beta – hidroxibutirato cada 6 horas hasta que la concentración de glucosa sea menor de 60mg/dL y en este punto aumentar la frecuencia cada 1 a 2 horas. La medición de anticuerpos contra insulina deberá realizarse, aunque no es necesario realizarla en ayuno. Se termina la prueba cuando la glucemia sea menor a 45 mg/dL y el paciente tenga síntomas de hipoglucemia, hayan pasado 72 horas o cuando la glucosa plasmática sea menor a 55mg/dL y se haya documentado triada de Whipple en alguna ocasión previa. Se deberá administrar 1mg de glucagon IM y medir glucosa a los 10, 20 y 30 minutos posteriores. La respuesta esperada en un paciente con insulinoma, es el aumento de la glucemia en 25 mg/dL o más a los 20 a 30 minutos. Este efecto se espera debido a que la insulina es una hormona antiglucogenolítica potente y los pacientes con hipoglucemia mediada por insulina, tendrán el glucógeno hepático “intacto”, mientras que las personas sanas, ocuparán casi todo el glucógeno hepático durante una prueba de ayuno prolongada (Service, 2009). Tradicionalmente, la falla para documentar hipoglucemia a las 72h de ayuno ha sido requerida para confirmar la sospecha de que la prueba es negativa. Esta prueba suele ser positiva para el diagnóstico de hipoglucemia hiperinsulínica en 43% a las 12h, 67% a las 24h y de 90 a 100% a las 48h (Cryer, 2008, Service, 2009).

Tabla No. 4	
Protocolo intrahospitalario sugerido para una prueba de ayuno en el diagnóstico de insulinoma	
1.	Obtener glucosa, insulina, proinsulina y péptido – C basales al inicio del ayuno e inicie acceso venoso con solución salina.
2.	Permita solo la ingesta de líquidos libres de cafeína y calorías y propicie la actividad.
3.	Mida toda la orina para acetona.
4.	Obtenga mediciones capilares de glucosa por el método de reflejancia cada 4 horas hasta que los valores sean <60 mg/dL. Aumente la frecuencia de glucometrías a horaria y cuando la glucosa capilar sea <49 mg/dL envíe una muestra venosa al laboratorio para glucosa sérica, insulina, péptido C y sulfoniurea. Verifique frecuentemente para manifestaciones de hipoglucemia.
5.	Si ocurren síntomas de hipoglucemia o si un valor de laboratorio presenta glucosa sérica <45 mg/dL concluya la prueba de ayuno con una muestra para realizar las mediciones anteriores. Administre solución glucosada intravenosa (40 – 50mL de glucosada 50% cada 3 – 5 minutos) y administre líquidos que contengan calorías y alimento en caso de ser posible.
Tomado de: Gardner D, Shobak D. (2007) Hypoglycemic Disorders. En: Gardner D, Shobak D. Basic & Clinical Endocrinology. Ed. 2007. San Francisco: McGraw Hill.	

Las concentraciones normales durante el ayuno prolongado (72h) de glucosa, insulina y péptido C en sujetos normales fueron: 57 – 79 mg/dL, <2 – 3 mcU/mL y 0.22 – 0.89 ng/mL. Los criterios usados en la clínica Mayo para hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno son: glucosa en ayuno <45 mg/dL, insulina mayor a 5 mU/mL, péptido- C mayor a 0.6 ng/mL y proinsulina mayor a 5pmol/L (Cryer, 2008, Service, 2009).

Los anticuerpos contra insulina suelen causar hipoglucemia durante la transición de posprandial a posabsortiva por el siguiente mecanismo: se unen a la insulina secretada durante la ingesta de alimentos y posteriormente se disocian lentamente de ella, causando hiperinsulinismo relativo. En este caso, la secreción de insulina se suprime adecuadamente y los niveles plasmáticos libres de péptido C y proinsulina son bajos, pero los totales suelen ser altos debido a la reactividad cruzada con los anticuerpos. Los anticuerpos circulantes contra el receptor de insulina son raros y suelen causar resistencia a la insulina profunda; en otras ocasiones, son agonistas y suelen causar hipoglucemia en ayuno. Durante la hipoglucemia, la secreción de insulina se suprime y los niveles de péptido C son bajos pero los niveles de insulina suelen ser inapropiadamente altos, probablemente debido a la falta de aclaramiento de la insulina unida al anticuerpo (Cryer, 2008).

Se anexa la Tabla 5 en donde se agrupan los diferentes diagnósticos diferenciales al realizar las mediciones anteriormente descritas (Cryer, 2009).

Tabla No. 5									
Patrones de hallazgos durante el ayuno o después de una comida mixta en personas normales sin síntomas o signos a pesar de concentraciones plasmáticas de glucosa bajas y en individuos con hipoglucemia hiperinsulinémica o hipoglucemia causada por otros mecanismos.									
Signos o síntomas	Glucosa (mg/dL)	Insulina (mU/mL)	Péptido C (nmol/L)	Proinsulina (pmol/L)	B – hidroxibutirato (mmol/L)	Prueba de glucagon, aumento de glucosa	Hipoglucemiant e oral circulante	Anticuerpos contra insulina	Interpretación diagnóstica
No	<55	<3	<0.2	<5	>2.7	<25	No	No	Normal
Si	<55	>>3	<0.2	<5	≤2.7	>25	No	Neg (Pos)	Insulina Exógena
Si	<55	≥3	≥0.2	≥5	≤2.7	>25	No	Neg	Insulinoma, NIPHS, PBH
Si	<55	≥3	≥0.2	≥5	≤2.7	>25	Si	Neg	Hipoglucemiant oral
Si	<55	>>3	>>0.2	>>5	≤2.7	>25	No	Pos	Insulina Autoinmune
Si	<55	<3	<0.2	<5	≤2.7	>25	No	Neg	IGF
Si	<55	<3	<0.2	<5	>2.7	<25	No	Neg	No mediada por insulina
NIPHS= noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia (hipoglucemia pancreatogena no insulinoma) PGBH = posgastric bypass hypoglycemia (hipoglucemia posbypass gástrico)									
Tomado de: Cryer P, Axelrod L, Grossman A, Heller S, Montori V, Seaquist E, Service J. (2009) Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Clin Endocrinol Metab. 94: 709 – 728									

Las causas más comunes de las hipoglucemias posabsortivas o de ayuno, se presentan a continuación, ya que son parte del diagnóstico diferencial que tuvimos que haber realizado con nuestra paciente: (Cryer, 2008, Service, 2009).

- ▲ Drogas: fármacos, alcohol (inhibe la gluconeogénesis al depletar NAD⁺, respuestas del cortisol y hormona del crecimiento y retrasa la de la epinefrina y glucagon), AAS (4-6g por día, inhiben a la cinasa de serina IKK-beta, reduce la producción basal de insulina), sulfonamidas (estimulan la secreción de insulina), pentamidina (tóxico para las células beta, libera la insulina almacenada),
- ▲ Enfermedad crítica: falla hepática aguda, falla cardiaca, falla renal, sepsis (aumento en la utilización de glucosa, producción de TNF e IL, disminución de la respuesta gluco regulatoria apropiada)
- ▲ Inanición
- ▲ Déficits hormonales

- ▲ Tumores de células no beta: tumores mesenquimatosos de gran tamaño retroperitoneales, fibrosarcomas, rhabdomyosarcomas, leiomyosarcomas, hemangiopericitomas, epiteliales, mediastinales e intratorácicos (debido a que tienen un procesamiento incompleto de IGF – I e IGF – II (Service 2010a)) (Nelson, 2012)
- ▲ Síndrome de hipoglucemia pancreatogénica no insulinoma: hipertrofia con o sin hiperplasia de células beta
- ▲ Autoinmune (Service 2010a)

Los insulinomas son la causa más común de hipoglucemia por hiperinsulinemia endógena. Son raros, 1 caso por 250,000 años/paciente (Cryer, 2009). Pueden ser esporádicos (adultos con insulinoma solitario) o familiares (relacionados a MEN – 1 en donde suelen ser múltiples). Pueden secretar igualmente gastrina, gonadotropina coriónica humana, corticotropina, serotonina, glucagon, somatostatina y polipéptido pancreático. Tienden a ser pequeños, 90% son menores a 2cm y 40% son menores a 1 cm y una imagen negativa no descarta la presencia de un tumor. La TAC detecta de 70 – 80% de los insulinomas y la resonancia magnética aproximadamente 85%, el ultrasonido endoscópico detecta aproximadamente 90%. La gammagrafía con somatostatina tiene 80% de sensibilidad. Las inyecciones selectiva intrapancreáticas de calcio regionalizan a los insulinomas cuando la concentración de insulina se eleva más de 5x el valor basal (Cryer, 2008).

El tratamiento de hipoglucemia severa (hipoglucemia en donde el paciente requiere de ayuda para ingerir alimento o aplicarse glucagon) es el siguiente: se deberá administrar 25g de glucosa IV; medir la glucemia 10 a 15 minutos posteriores al bolo y readministrar 12.5 a 25g de glucosa para mantener la glucemia mayor a 80 mg/dL. Si no es posible administrar glucosa, administrar 1mg intramuscular o subcutáneo de glucagon. Después de que se estabilice el paciente, dar glucosa de mantenimiento vía oral o intravenosa. La infusión de glucosa deberá proveer de 6 a 9 mg/kg/minuto de glucosa (27g por hora aproximadamente en un paciente promedio de 75Kg) y posteriormente cambiar a vía oral cuando el paciente lo tolere (Natt, 2011). La ausencia de respuesta por 30 minutos después de que se ha aumentado la glucemia a rangos normales se llama, coma hipoglucémico (Cryer, 2008).

Tumores Pancreáticos Endócrinos

Dentro de los tumores neuroendócrinos, los carcinoides y los derivados de las células pancreáticas son los más comunes, la mayor parte se encuentran localizados en el tracto gastrointestinal y árbol traqueobronquial (Kantarjian, 2009).

Los tumores derivados de células pancreáticas se descubren con mas frecuencia entre la 4ª a 5ª década de la vida (Jani, 2007) otros autores refieren incidencia de los 30 a los 60 años, sin preferencia de género (Abood, 2009) con ligera predominancia en mujeres. Tienen una incidencia de menos de 1 a 1.5 por cada 100,000 habitantes (Abood, 2009, Vinik, 2011) y comprenden de 1 – 2% de las neoplasias pancreáticas (Abood, 2009). Aproximadamente 4 a 5% tienen MEN – 1 (Vinik, 2011) (autosómico dominante, cromosoma 11) que se caracteriza por hiperparatiroidismo, adenomas de la hipófisis anterior y tumores del páncreas endócrino y duodeno. 10% de los pacientes con MEN tienen insulinomas (Mathur, 2009, Goldfinger, 2012). La Tabla 6 muestra la clasificación de los tumores pancreáticos benignos y la Tabla 7 da la incidencia desglosada de algunas de las neoplasias pancreáticas más comunes.

Tabla No. 6	
Clasificación de los tumores pancreáticos benignos	
Inflamatorios	Pseudoquiste, pancreatitis linfoplasmocítica esclerosante
Neoplásicos	Sólidos: tumor neuroendócrino pancreático, tumor sólido pseudopapilar
Quísticos	Cistadenoma seroso, neoplasia quística mucinosa, neoplasia mucinosa intraductal papilar
Microscópicos	Neoplasia pancreática intraepitelial
Modificado de: Reddy S, Wolfgang C. (2007) Benign Pancreatic Tumors. Surg Clin N Am. 87: 1359–1378	

Tabla No. 7	
Incidencia de neoplasias pancreáticas	
Nombre	Incidencia
Neoplasia pancreática intraepitelial	1 : 5
Adenocarcinoma pancreático	1 : 700
Pseudoquistes	1 : 20,000
Neoplasia quística mucinosa	1 : 50,000
Tumor endócrino	1 : 100,000
Neoplasia mucinosa intraductal papilar	1 : 150,000
Pancreatitis linfoplasmocítica esclerosante	1 : 1,600,000
Tumor sólido pseudopapilar	1 : 3,200,000
Cistadenoma seroso	1 : 3,500,000
Modificado de: Reddy S, Wolfgang C. (2007) Benign Pancreatic Tumors. Surg Clin N Am. 87: 1359–1378	

Los tumores pancreáticos endócrinos se clasifican en funcionales (que sintetizan y secretan serotonina, gastrina, insulina, glucagon, polipéptido intestinal vasoactivo, etc. (Kantarjian, 2009)) y no funcionales (Jani, 2007, Vinik, 2011). Los más comunes dentro los funcionales son los insulinomas seguidos por los gastrinomas (Jani, 2007), con incidencias variables según el tipo de tumor neuroendócrino. Sin embargo, se refiere una incidencia promedio de 3.6 - 4 por millón por año (Abood, 2009). La mayor parte, 90%, son benignos y solitarios y el 10% restante es maligno (Vinik, 2011, Boudreaux, 2011, Goldfinger, 2012). De ese 10% maligno, 60 a 80% de los tumores son metastásicos al momento del diagnóstico (Reddy, 2007). Ver Tabla 8 para la incidencia de cada uno de los tumores pancreáticos endócrinos.

Tabla No. 8	
Incidencia de tumores endócrinos	
Nombre	Incidencia
No funcionales	1 : 50,000
Insulinoma	1 : 1,000,000
Gastrinomas	1 : 2,000,000
VIPomas	1 : 10,000,000
Glucagonomas	1 : 20,000,000
Somatostatinomas	1 : 40,000,000
Modificado de: Reddy S, Wolfgang C. (2007) Benign Pancreatic Tumors. Surg Clin N Am. 87: 1359–1378	

Histológicamente éstos tumores suelen mostrar cualquiera de los siguientes 5 patrones estructurales: insular, trabecular, glandular, indiferenciado y mixto (Kantarjian, 2009). Se caracterizan por la presencia de gránulos secretores, que demuestran tinciones positivas para cromogranina, sinaptofisina, enolasa neuronal específica, neurotensina y subunidad – alfa de la hormona gonadotropina coriónica humana (Abood, 2009). La Tabla 9 muestra los diferentes tipos de marcadores histoquímicos de carcinoma neuroendócrino y su utilidad.

Tabla No. 9	
Marcadores inmunohistoquímicos de carcinoma neuroendócrino	
Marcador	Significado
Citoqueratina	Presente en todos los carcinomas
Enolasa neuronal específica	Enzima glucolítica específica, marcador neuroendócrino
Sinaptofisina	Glicoproteína de membrana de vesículas presinápticas, presente en células neuroendócrinas normales y neoplásicas
Cromogranina A	Proteína ácida, marcador universal para tejido neuroendócrino
CD 56	Molécula de adhesión neural
Tomado de: Kantarjian H, Wolff R, Koller C. (2009) Neuroendocrine Carcinoma de Gastrointestinal Carcinomas. En: Kantarjian H, Wolff R, Koller C. Md Anderson Manual of Medical Oncology. Texas	

Los tumores neuroendócrinos benignos son los que se encuentran confinados al páncreas, tienen ausencia de angioinvasión e invasión perineural, diámetro menor de 2cm (Boudreaux, 2011) (ya que lesiones mayores de 2cm se asocian con malignidad (Reddy, 2007)), menos de 2 figuras mitóticas por campo de 10 aumentos, tienen menos de 2% de células Ki – 67 positivas (Ki – 67 es un índice proliferativo (Service, 2012a)) (Jani, 2007). En los tumores pancreáticos la expresión de CD44 se correlaciona con metástasis a nódulos linfáticos y juega un rol específico en la determinación del destino de células metastásicas (Kantarjian, 2009).

Para realizar el diagnóstico confirmatorio se deberá realizar entre otras cosas análisis histoquímico e inmunohistoquímico (Kantarjian, 2009). Otro método diagnóstico para los tumores neuroendócrinos que tienen receptores de somatostatina subtipo 2 de alta sensibilidad es imagen con radionúclidos para receptores de éstos péptidos. Éste es el método que ha probado ser superior a otras modalidades de escaneo, ya que tiene una sensibilidad de 89%. Se usa octreótide radiomarcado, el cual se une con gran afinidad a los receptores 2 y con menor afinidad a los 5 (O'Dorisio, 2007). Los tumores que expresan con menor frecuencia receptores R2 para somatostatina son los insulinomas (Vinik, 2011).

El tratamiento de los tumores pancreáticos endócrinos es la escisión por laparoscopia que es igual en morbilidad que la de cirugía abierta (Jani, 2007, Gomez, 2007). Algunos autores refieren que la única cura es la escisión completa, lo cual cura a 100% de los pacientes (Boudreaux, 2011).

La sobrevida a largo plazo es buena, 88% en 10 años a excepción de los pacientes con MEN-1, los cuales tienden a recurrir o hacerse metastásicos (Boudreaux, 2011).

Se realizó un estudio en un instituto mexicano que comprendió a todos los pacientes con diagnóstico de tumor endócrino múltiple entre los años de 1960 a 1992. Se registraron 38 pacientes con las siguientes características (Canto, 1997):

- ▲ 20 tenían hiperinsulinismo: 8 fueron hombres y 12 mujeres, la edad promedio fueron 38 años. De éstos 20 insulinomas 18 fueron esporádicos y 2 asociados a MEN. De los esporádicos 15 tumores fueron benignos. Se realizó escisión a 16 pacientes, de los cuales se encontraron 6 en la cabeza, 5 en el cuerpo y 5 en la cola. Se documentó curación en 14 de los tumores esporádicos. Se concluyó que la proporción de curación era de 90% (incluye a todos los tumores benignos) y la malignidad de 5%.
- ▲ 10 fueron no funcionales
- ▲ 8 fueron Zollinger-Ellison

Insulinoma

Un humano tiene aproximadamente un millón de islotes pancreáticos que pesan en total 1 a 2 g y constituyen del 1 al 2% de masa del páncreas. Éstos varían de tamaño de 50 a 300 μm . Se componen de diferentes tipos celulares, 70% de los cuales son células beta (producen insulina), las cuales se rodean de células alfa (producen glucagon), algunas células delta (producen somatostatina) y células PP (producen polipéptido pancreático) (Robertson, 2011).

La insulina se sintetiza como preproinsulina en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso. Ésta se escinde a proinsulina, la cual se transporta al aparato de Golgi, en donde se empaca en gránulos secretores localizados junto a la membrana celular. Ahí, dentro de los gránulos, es escindida nuevamente en cantidades equimolares a insulina y péptido C. El proceso de secreción de insulina involucra la fusión de los gránulos con la membrana celular y la exocitosis de insulina, péptido C y en menor cantidad, proinsulina (Robertson, 2011).

La glucosa entra a las células beta por medio de los transportadores de glucosa GLUT-2 (la Tabla 10 muestra los demás tipos de Glut y su localización), lo cual causa la secreción de insulina al torrente sanguíneo. La secreción basal es pulsátil, cada 9 a 14 minutos aproximadamente. Además, un aumento brusco de la glucemia sanguínea causa liberación de la insulina almacenada que hace un pico de 3 a 5 minutos, remitiendo en los 10 minutos siguientes. Esto es llamado la “primera fase” de liberación de insulina. Si posteriormente, la concentración de glucosa se mantiene elevada, el aumento en la liberación de insulina se mantiene constante, la llamada “segunda fase” (Robertson, 2011).

Tabla No. 10	
Transportadores de Glucosa (Glut)	
Transportador	Localización
Glut – 1	Todos los tejidos humanos; alta afinidad; consumo basa de glucosa; sistema nervioso central y vasos sanguíneos
Glut – 2	Células beta, hígado; baja afinidad; acción posprandial
Glut – 3	Todos los tejidos; mayor transportador neuronal en sistema nervioso central
Glut – 4	Músculo esquelético, células grasas; la insulina estimula la translocación del citosol a las membranas celulares
Glut – 5	Borde en cepillo de células intestinales, hígado, espermatozoides; principalmente transporta fructosa
Intestino, Riñón	Cotransportadores dependientes de energía de Na/glucosa
Otras Células	Difusión vía Glut-1 a 5
Tomado de: UpToDate. Mantozoros C, Sercy S. Insulin action. [Base de datos en Internet]. EUA; 1992, [actualizado en oct 6, 2011; fecha de consulta junio 2012]. http://www.uptodate.com	

Algunos de los efectos metabólicos de la insulina son (Mantozoros, 2011):

- ♣ Metabolismo de glucosa: la glucosa se obtiene por 3 medios, absorción intestinal, glucogenólisis y gluconeogénesis. La insulina inhibe la glucogenólisis y gluconeogénesis, aumenta el transporte de glucosa al músculo y al tejido adiposo, aumenta la glucólisis en músculo y tejido adiposo y estimula la síntesis de glucógeno.
- ♣ Inhibe la secreción de glucagon; inhibe la lipólisis; aumenta la síntesis de glucógeno.
- ♣ Estimula la lipoprotein lipasa, por lo cual la sangre es rápidamente depurada de quilomicrones.
- ♣ Reduce los niveles de cetonas circulantes.
- ♣ Aumenta la retención de nitrógeno.

- ▲ Otras acciones: estimula la secreción ovárica de andrógenos; propiedades vasodilatadoras; estimula la proliferación y migración de células de músculo liso vascular; disminución en la fibrinólisis por medio del aumento del inhibidor del activador del plasminógeno – 1.

Hay formas aproximadas para realizar la medición de la secreción de insulina y masa pancreática, las cuales se exponen brevemente a continuación (Robertson, 2011):

- ▲ Glucosa en ayuno: es un método usado comúnmente pero poco acertado.
- ▲ Concentración de insulina sérica: es también un método poco acertado.
- ▲ Pruebas de tolerancia a la glucemia vía oral e intravenosa: es poco acertada la vía oral pero la vía intravenosa es útil para la medición de la primera fase de liberación de insulina y es posible realizarla a lo largo del tiempo en el mismo individuo para autocomparar los resultados.
- ▲ Estimulación por arginina: igual que la anterior, pero sirve para pacientes con diabetes mellitus tipo 2, los cuales no responden adecuadamente a glucosa pero si a arginina o a isoproterenol.

Los métodos más usados en humanos son la respuesta a la infusión de arginina y glucosa, con una variación de 62 a 74%. Los estudios para medir sensibilidad a la insulina, son los que requieren la realización de “clamps” euglucémicos (Robertson, 2011) (para esto consultar artículo de: Bloomgarden Z. *Measures of insulin sensitivity. Clin Lab Med. 2006; 26: 611–636*).

Los insulinomas son los tumores de los islotes pancreáticos más comunes. Tienen una incidencia aproximada de 1/100,000 a 1-4/millón y su pico de presentación se da entre los 30 a 60 años de edad, más frecuentemente en mujeres (2:1) (Abood, 2009; Vinik, 2011; Mathur, 2009; de Herder, 2006; Service, 2012^a; Reddy, 2007).

Estos tumores suelen ser benignos en el 90% de los casos (Service, 2012a), intrapancreáticos en cerca del 100%, solitarios y pequeños, usualmente menores a 2 cm (en 66% de casos (de Herder, 2006)) (Kantarjian, 2009; Abood, 2009; de Herder, 2006). El 5% se asocian con el síndrome de neoplasia endócrina múltiple 1 y 13% son malignos (Kantarjian,

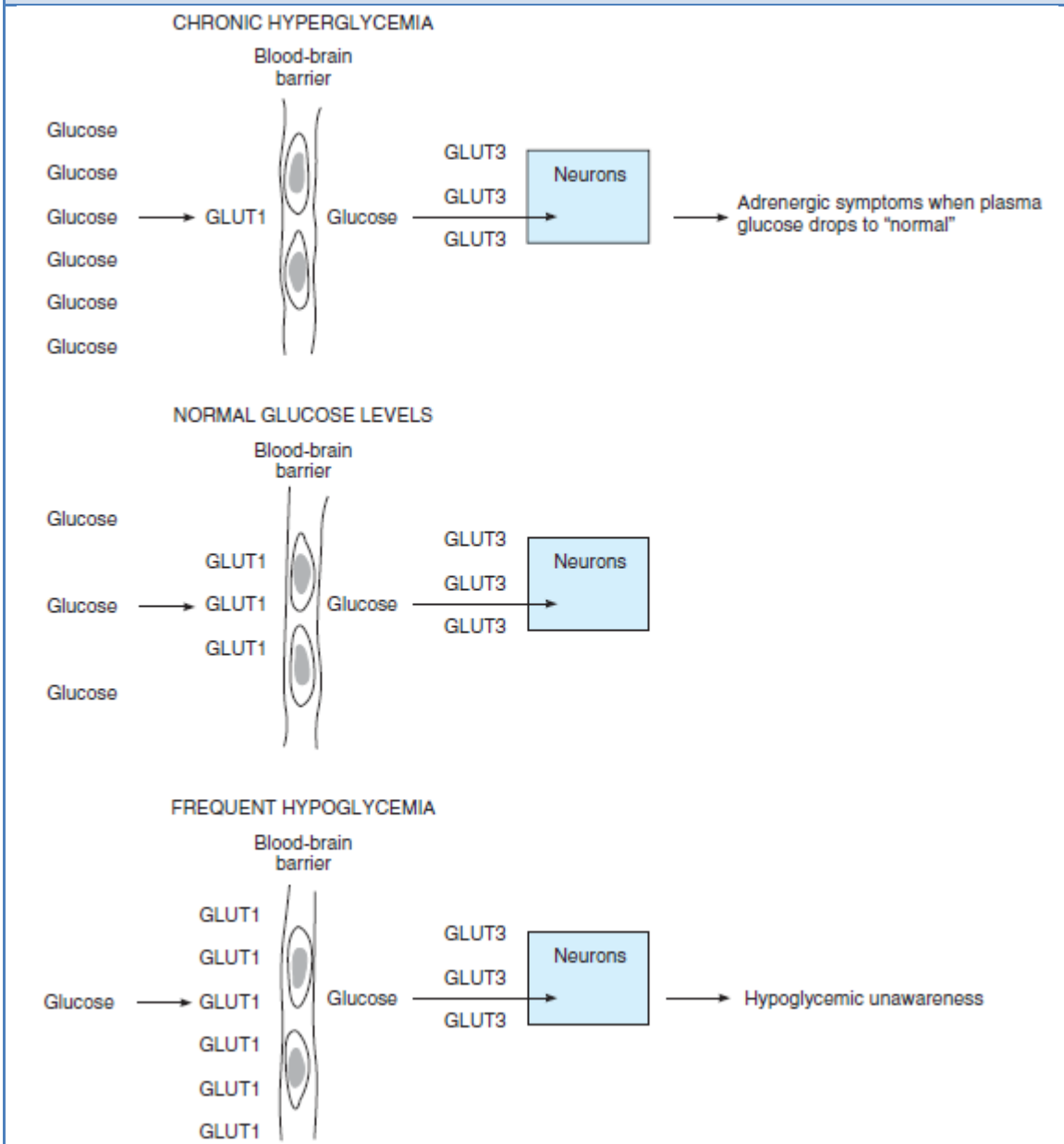
2009; Reddy, 2007). Se distribuyen igualmente a lo largo del páncreas (Abood, 2009; Reddy, 2007).

La hipoglucemia en pacientes con insulinoma, se debe principalmente a una producción hepática disminuida de glucosa más que a un aumento de su uso (Service, 2012a). La evidencia refiere que los insulinomas surgen de células del sistema ductal o acinar del páncreas en lugar de una proliferación de las células de los islotes. Se ha demostrado que la forma en la que estos tumores mantienen niveles elevados de insulina es debido a una variante del ARN mensajero para la insulina que tiene un aumento en la eficacia de la traducción (Service, 2012a).

La sintomatología más común causada por la hiperinsulinemia y por ende la hipoglucemia se expone en la sección dedicada a hipoglucemia y en la tabla anexa (Mathur, 2009). Debe recordarse que la triada de Whipple (síntomas de hipoglucemia, glucemia plasmática ≤ 40 mg/dl y resolución sintomática tras administración de glucosa) (de Herder, 2006) es la presentación clínica clásica. Usualmente se suele acompañar de síntomas adrenérgicos (diaforesis, debilidad, hambre, temblor, náusea, ansiedad, sensación de calor, palpitaciones) y síntomas de neuroglucopenia (cefalea, diplopía, visión borrosa, confusión, vértigo, alteraciones de la conducta, letargia, amnesia, convulsiones, coma). En ocasiones hay una ganancia ponderal que va en relación al incremento del apetito y frecuencia de ingesta. La amnesia por hipoglucemia es común (Service, 2012a). Hay pacientes que tienen concentraciones séricas muy bajas de glucosa y aún así logran mantener el estado de alerta, esto se debe a que el cerebro regula los Glut según las concentraciones de glucosa que se le aportan, ver Imagen 3.

Imagen No. 3

Regulación glucémica de los transportadores de glucosa



GLUT = glucose transporter (transportador de glucosa)

Tomado de: Gardner D, Shobak D. (2007) Hypoglycemic Disorders. En: Gardner D, Shobak D. Basic & Clinical Endocrinology. Ed. 2007. San Francisco: McGraw Hill

La duración promedio de la sintomatología antes del diagnóstico es de 1.5 años (Service, 2012a).

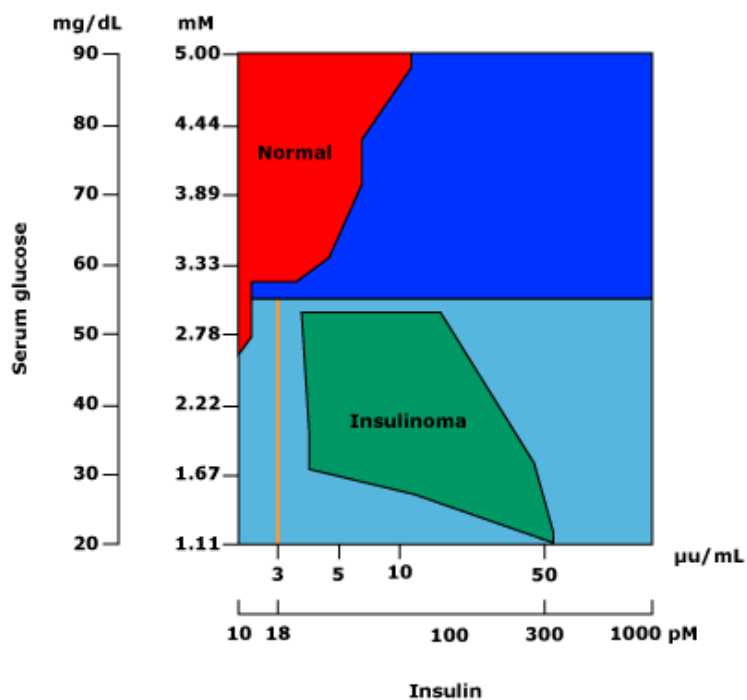
Hay 6 criterios para el diagnóstico de un insulinoma (Vinik, 2011; de Herder, 2006):

1. Glucosa documentada $<40\text{mg/dL}$
2. Niveles concomitantes de insulina $\leq 36\text{ pmol/L}$ o $<3\text{ mU/mL}$
3. Niveles de péptido C $>200\text{ pmol/L}$
4. Niveles de proinsulina $>5\text{ pmol/L}$
5. Niveles de beta hidroxibutirato $< 2.7\text{ mmol/L}$
6. Ausencia de sulfonilureas en sangre

El rango que se maneja como normal de insulina que varía de de 5-25 mU/mL solo es válido en pacientes con peso normal y ayuno de 12h. Esto también es válido para los niveles del péptido C que van de 1.5 – 3.5 ng/mL (Starke, 2011).

Una prueba de supresión normal de insulina cuando la glucemia se encuentra a 50 mg/dL debería de presentar un valor $<5\text{mU/mL}$ de insulina y supresión adecuada de péptido C $<0.6\text{ng/mL}$ (Starke, 2011; Gardner, 2007). De 40 a 45 ng/mL debería de haber $<3\text{mcU/mL}$ de insulina (Starke, 2011). Para ver una representación gráfica de los rangos normales de péptido C e insulina durante esta prueba remítase a la Imagen 4 & 5.

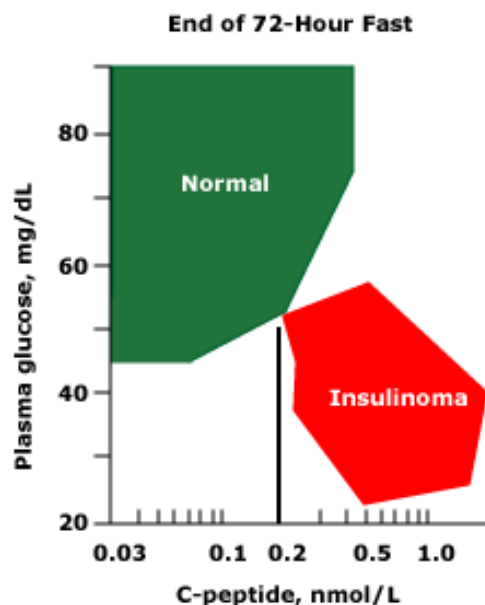
Plasma glucose and insulin concentrations after a prolonged fast



Relation between plasma glucose and insulin concentrations in normal subjects and patients with insulinoma after a prolonged fast.

Data from: Service FJ. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:519.

Plasma C-peptide concentrations after a prolonged fast



Relation between plasma glucose and C-peptide concentrations in normal subjects and patients with an insulinoma after a prolonged fast. In patients who become hypoglycemic, a plasma C-peptide concentration above 0.2 nmol/L is suggestive of an insulinoma. To convert plasma glucose values to mmol/L multiply by 0.056.

Redrawn from Service, FJ, N Engl J Med 1995; 332:1144.

Tomado de: UpToDate. Service J. Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: Diagnostic approach [Base de datos en Internet]. EUA; 1992, [actualizado en agosto 15, 2012; fecha de consulta agosto 2012]

Como ya se comentó en la sección dedicada a hipoglucemia, deberá realizarse una prueba de ayuno de 48 a 72 horas en donde se demuestra la ausencia de supresión de insulina con niveles bajos de glucemia (Service, 2012a). La sensibilidad de esta prueba de ayuno a las 48h es de 94.5% y tiene una especificidad de 95.7% (Vinik, 2011).

El cálculo de la proporción de insulina (mcU/mL) a glucosa plasmática (mg/dL) puede ser útil en el diagnóstico. En pacientes con insulinoma usualmente se tienen niveles de insulina mayores a 5 – 10 mcU/mL y una proporción glucosa a insulina mayor de 0.3 (Mathur, 2009).

Personas no obesas mantienen una proporción menor de 0.25 (Gardner, 2007).

La realización de curva de tolerancia oral a la glucosa no es de utilidad (Gardner, 2007).

Las células del insulinoma se encuentran pobremente diferenciadas, lo cual afecta su habilidad de convertir la proinsulina a insulina. Mientras que en personas normales la proinsulina es de 20%, la mayor parte de los pacientes con insulinoma tienen niveles elevados de proinsulina de hasta 30 a 90%. Tiene utilidad limitada. La proinsulina también eleva en casos de resistencia a la insulina. La proinsulina que falla a suprimirse a niveles menores de 0.2 ng/mL en presencia de hipoglucemia es sugerente de insulinoma (Gardner, 2007).

Las mediciones de hemoglobina glucosilada suelen estar bajas. La Tabla 11 muestra los valores de hemoglobina glucosilada que corresponden a un promedio de la glucosa plasmática promedio, ésta no muestra valores menores a 6% lo cual corresponde a un valor de glucosa promedio de 126 mg/dL.

Tabla No. 11		
Correlación de la hemoglobina A1C con la glucosa promedio		
A1C	Glucosa plasmática promedio	
	mg/dL	mmol/L
6	126	7
7	154	8.6
8	183	10.2
9	212	11.8
10	240	13.4
11	269	14.9
12	298	16.5
Fórmula: $eAG = (28.7)(A1C) - 46.7$		
eAG = estimated Average Glucose (Glucosa promedio estimada)		
A1C = hemoglobina A1C		
Tomado de Standards of Medical Care in Diabetes—2009 AMERICAN DIABETES ASSOCIATION pp. S19		

Debido a que todos los insulinomas suele ser pequeños, la localización prequirúrgica suele fallar en 10 a 27% de las veces (Mathur, 2009). En ocasiones, 20 a 60% se mantienen indetectables antes del proceso quirúrgico (Abood, 2009).

Para la detección de éstos se encuentran métodos tanto no invasivos como invasivos. Dentro de los métodos no invasivos tenemos al USG transabdominal, TAC multifásica helicoidal, imagen por resonancia magnética (IRM) y escaneo con receptores para octreótide (SRS) los cuales combinados detectan aproximadamente 80% de los tumores (Mathur, 2009). Cuando los métodos no invasivos fallan, se deberán de realizar estudios invasivos (Mathur, 2009). A continuación se expone un breve resumen acerca de cada método.

Métodos no invasivos:

1. USG transabdominal: éxito de 9 a 66% (Mathur, 2009).
2. TAC multifásica helicoidal: éxito 50 a 80% (Mathur, 2009). Muestra una lesión hipervascularizada e hiperatenuada en fases arterial y venosa, la fase arterial evidencia mejor las metástasis hepáticas. Sensibilidad 35 – 80% (de Herder, 2006).
3. IRM: éxito 40 a 70% (Mathur, 2009). Muestra una hipointensidad en T1 con supresión grasa e hiperintensidad moderada en T2 con supresión grasa, hay reforzamiento con gadolinio. Sensibilidad 85 – 95% (de Herder, 2006).
4. SRS: éxito de 17% (Mathur, 2009) ya que no todos los insulinomas expresan SSR-2 (Starke, 2011).

Métodos invasivos:

1. Arteriografía pancreática: 25 a 50% (Mathur, 2009). Combinada con estimulación con calcio (ocasionalmente también se usa la tolbutamida o el glucagón (Gardner, 2007)) y muestra de venosa portal es el mejor método de localización, sin embargo, se limita a casos problema (de Herder, 2006).
2. Muestreo venoso portal transhepático: éxito de 70 a 100% de éxito (Mathur, 2009; Gardner, 2007).
3. Estimulación con calcio intraarterial: éxito de 80 a 94% (Mathur, 2009).

4. Ultrasonido endoscópico: 40 a 93%. Es el mejor procedimiento para localización prequirúrgica, tiene una sensibilidad 94% que incrementa a 100% con la realización de TC trifásica (Mathur, 2009).
5. Ultrasonido transquirúrgico: 86% (Mathur, 2009) a 97% de éxito (Gardner, 2007). Es útil ante pequeños tumores, revela la relación del tumor con conducto biliar, pancreático y vasos sanguíneos y además determina la técnica quirúrgica correcta (enucleación vs. pancreatectomía media); se deberá realizar siempre ante sospecha de múltiples lesiones (de Herder, 2006).
6. Gamagrafía con ¹¹¹In-pentetreotide: muestra positividad de 47% en insulinomas benignos, detecta mayor tasa en tumores malignos (de Herder, 2006).
7. Tomografía por emisión de positrones: el empleo (Mathur, 2009) F-FDG es desalentador por el bajo potencial proliferativo (de Herder, 2006).
8. Imagen por resonancia magnética con gadolinio: 40% de éxito (Gardner, 2007).

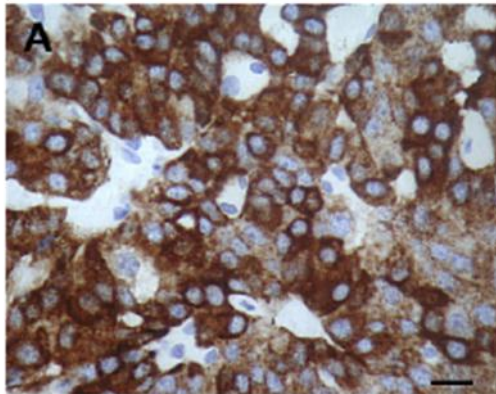
Debido a que muchos insulinomas tienen concentraciones elevadas de receptores para GLP – 1, en el futuro esto podría traducirse en una nueva modalidad de detección (Service, 2012a).

El 89% de los insulinomas que se reportan como menor a 2cm fueron benignos mientras que 71% de los mayores a 2cm fueron malignos (Reddy, 2007).

Como se expuso en la sección de tumores pancreáticos endócrinos, se debe realizar un estudio histopatológico de los mismos. Se recordarán solamente los puntos importantes. La evaluación de índice mitótico (numero de mitosis en 10 campos seco fuerte) e inmunohistoquímica con índice de Ki – 67 es requerida en todos los pacientes (de Herder, 2006). Las tinciones con cromogranina A y sinaptofisina son auxiliares de diagnóstico (de Herder, 2006). En raras ocasiones la expresión de insulina es innecesaria ya que algunos insulinomas no la tiñen debido a la rápida liberación de insulina por los islotes (de Herder, 2006). La Imagen 6 & 7 muestran dos tinciones de un páncreas con un insulinoma comparado con un páncreas normal.

Imagen No. 6

Determinación de hormonas y receptores en un insulinoma in vitro



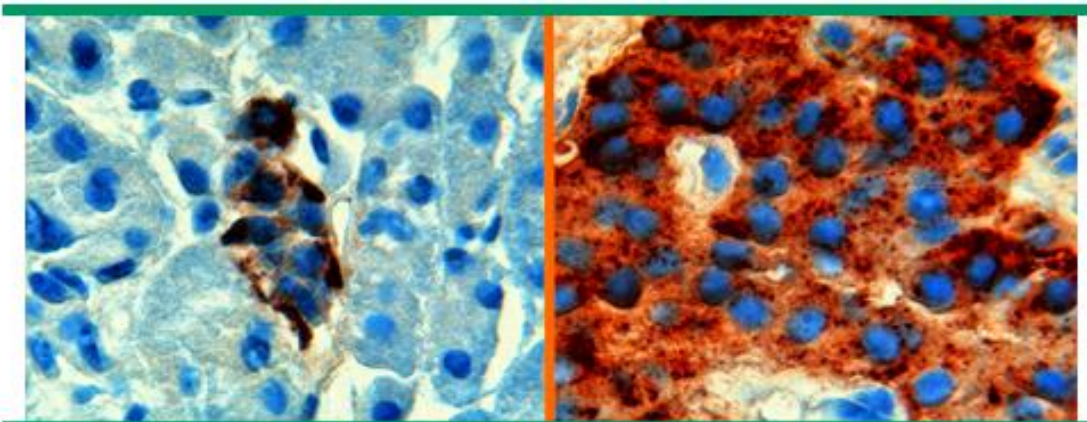
A. Inmunohistoquímica para insulina mostrando células fuertemente marcadas. Barra = 50.01mcm

Tomado de: Christ E, Wild D, Reubi J. (2010) Glucagonlike Peptide-1 Receptor: An Example of Translational Research in Insulinomas: A Review. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 39: 791–800

Imagen No. 7

Insulinoma: tinciones

Insulinoma



Insulin staining of normal pancreas (left panel) and an insulin-secreting pancreatic tumor (right panel) (x 40).

Courtesy of F John Service, MD.

Tomado de UpToDate. Service J. Insulinoma. [Base de datos en Internet]. EUA; 1992, [actualizado en may 24, 2012; fecha de consulta junio 2012].

Habrá que realizar determinaci3n de ADN germinal (mutaci3n menina o VHL) ante (de Herder, 2006): historia familiar o sugestiva de NEM-1 o Von Hippel Lindau, tumores mltiples o demostraci3n de lesiones precursoras en tejido pancreático peritumoral.

Los diagn3sticos diferenciales fueron expuestos en la secci3n de hipoglucemia. Aquí se mencionaran solamente una entidad, que debido a su presentaci3n clínica e histol3gica podrá confundirse con un insulinoma.

La nesidioblastosis del adulto (neoformaci3n de islotes de Langerhans del epitelio del ducto pancreático (Service, 2010b)) o síndrome de hipoglucemia pancreat3gena no insulinoma causa 4% de las hipoglucemias hiperinsulin micas (de Herder, 2006). Se debe a una proliferaci3n difusa de células beta (de Herder, 2006; Service, 2010b). Clínicamente tiene predominancia en hombres. Causa hipoglucemia posprandial, de 2 a 4 horas después de las comidas y raramente en ayuno. A comparaci3n de la hipoglucemia por insulinomas, que suele presentarse posprandial solamente en un 5% de los pacientes. Bioquímicamente tienen los mismos datos que un insulinoma; a excepci3n de que este síndrome no causa hipoglucemia en la prueba de ayuno de 72h. El diagn3stico se hace demostrando la secreci3n de insulina de mltiples áreas del páncreas por arteriografía. No se logran detectar lesiones por estudios de imagen. Histol3gicamente suelen tener hipertrofia de células beta, islotes con núcleos aumentados e hipercromáticos, algunas veces hiperplasia de islotes y aumento de los islotes periductales. Se tiñen más con cromogranina A. Es más común en pacientes a los que se les realiz3 cirugía bariátrica, en especial bypass gástrico por Y de Roux debido a cambios hormonales (Service, 2010b). Los periodos de hipoglucemias remiten con la resecci3n pancreática distal de 60 a 90% del mismo, la cura no es universal (Akerstrom, 2007).

El manejo médico se administra solo ante fracaso, contraindicaci3n o preparaci3n quirúrgica (de Herder, 2006). La dieta deberá evitar periodos prolongados de ayuno (de Herder, 2006), se deberán de administrar comidas frecuentes, poco abundantes y con colaci3n nocturna (Mathur, 2009).

El medicamento de elecci3n es el diaz3xido el cual inhibe la salida de insulina por las células beta por medio de la estimulaci3n de receptores alfa – adrenérgicos. La dosis promedio varía de 150 a 200 mg divididos en 2 a 3 dosis por día, máximo 400mg por día (aunque

algunos autores refieren hasta 1200mg por día (Service, 2012a)). Ofrece control sintomático en 50 a 60% de los pacientes. Puede haber retención de agua y sodio en 50% de los pacientes (Mathur, 2009) lo que causa edema y ganancia ponderal; también causa daño renal e hirsutismo (de Herder, 2006).

Los esteroides se deberán administrar ante refractariedad (de Herder, 2006).

Los análogos sintéticos de somatostatina, octreótido y lanreótido deberán de administrarse ante tumor con receptor para somatostatina tipo 2. Disminuyen la insulina plasmática y alivian la sintomatología en 40 a 60% de los pacientes. La dosis se inicia con 50 mcg subcutáneos 2 a 3 veces por día y se puede aumentar hasta 1500 mcg por día. La mayor parte de los efectos adversos son gastrointestinales; ocasionalmente disminuye los niveles de glucagon y de hormona del crecimiento, resultando en mayor hipoglucemia (pacientes sin expresión del receptor (de Herder, 2006)); inhibe secreción de GH pero a dosis altas también inhibe la secreción de TSH e insulina (Mathur, 2009)(Gardner, 2007; Service, 2012a).

La fenitoína inhibe la liberación de la insulina del páncreas en dosis de 300 a 600mg al día, solo en 30% de los pacientes se logra un ligero efecto hiperglucémico (Mathur, 2009; Service, 2012a).

El verapamilo (80 mg cada 8h (Gardner, 2007)) y el propranolol se suelen usar en conjunto con otros medicamentos para controlar la sintomatología (Mathur, 2009; Service, 2012a).

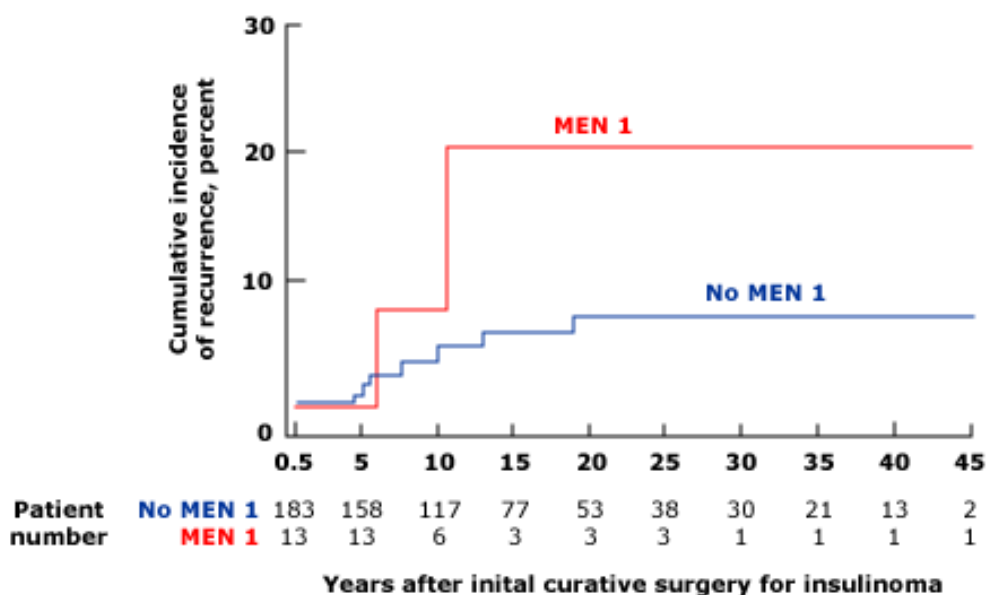
La exploración pancreática completa, palpación (localiza un 70% de los tumores (Mathur, 2009)) con o sin ultrasonido, deberá realizarse en todo paciente en quien no se tenga detectado por imagen el tumor. Se recomienda que a los tumores menores a 2cm y que no estén cerca del conducto pancreático se les realice enucleación; mientras que a los mayores de este tamaño cercanos al conducto pancreático, se les realice pancreatoduodenectomía o pancreatectomía distal (Reddy, 2007). La enucleación es preferible a la pancreatectomía media-distal y la resección distal a ciegas ante lesión oculta no es recomendable (de Herder, 2006).

Los insulinomas recurrentes se han encontrado en aproximadamente 3% de los pacientes, esto se sugiere por la presencia de hipoglucemia 4 años (hasta 18.5 años) posteriores a la resección exitosa del insulinoma (6 meses libres de hipoglucemia) y se cree que se debe a el crecimiento del tejido residual del primer insulinoma. La incidencia acumulativa de recurrencia es 6% a 10 años y 8% a 20 años (Service, 2012a). La Imagen 8 muestra la razón de recurrencia de un insulinoma después de la cirugía curativa.

Imagen No. 8

Razón de recurrencia de un insulinoma

Recurrence rate of insulinoma



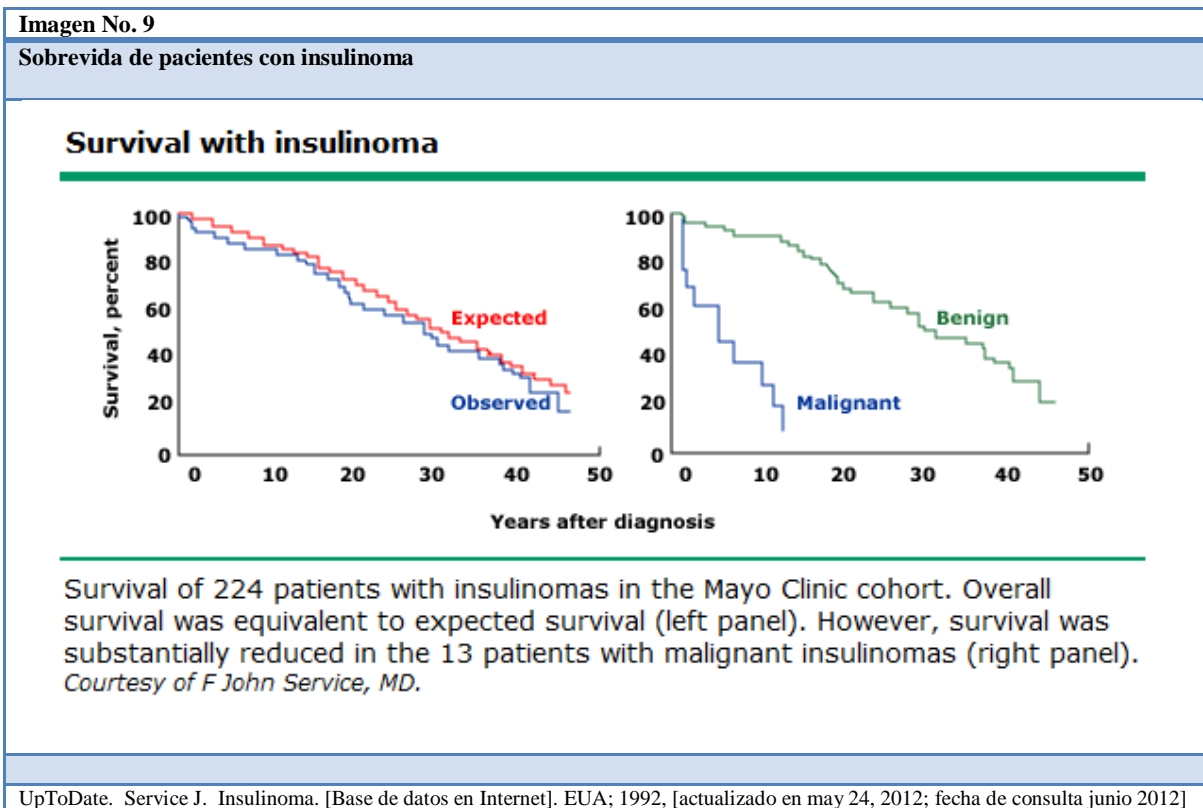
Recurrence rate of insulinoma after initial curative surgery in 196 patients in the Mayo Clinic cohort (1927 to 1986). The likelihood of recurrence was greater in those patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (21 versus 7 percent at 20 years).
Courtesy of F John Service, MD.

Tomado de: UpToDate. Service J. Insulinoma. [Base de datos en Internet]. EUA; 1992, [actualizado en may 24, 2012; fecha de consulta junio 2012]

Las complicaciones relacionadas al procedimiento pancreático son similares a las de los procedimientos abiertos o laparoscópicos, se presentan en promedio de 45%. El goteo del conducto pancreático puede causar un quiste, pseudoquiste, absceso (4 a 6%) y formación de fístula (15 a 43%) (Mathur, 2009).

La radioterapia se recomienda para pacientes no candidatos a cirugía (Service, 2012a).

Con la resección, los pacientes con lesiones benignas tienen una sobrevida a 10 años de aproximadamente 98.4% y aún con insulinomas malignos la sobrevida es de 75.7% (Reddy, 2007). La Imagen 9 muestra la sobrevida esperada y la observada en pacientes con insulinomas, tanto benignos como asociados a MEN.



Se analizó, en un instituto de México durante el periodo de 1959 a 1996 (López, 1999), la incidencia de los pacientes con diagnóstico de insulinoma. Los resultados fueron los siguientes: se tuvo el registro de 8 pacientes, de los cuales 4 fueron insulinomas benignos y 4 malignos; 2 insulinomas eran relacionados a MEN (uno maligno y uno benigno). La edad

media de presentación de los pacientes con tumores benignos fue de 38.2 +/- 13.5 años y la edad media de los malignos 51.5 +/- 16.2 años.

En adelante, se hace la revisión de la literatura acerca de los problemas encontrados durante el estudio principal de la paciente: anemia debido a sangrado uterino anormal debido a perimenopausia; infección de vías urinarias e incidentaloma.

Anemia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como anemia un nivel de hemoglobina menor de 13 (en rango de 13 a 14) mg/dL para hombres y 12 (12 a 13) mg/dL para mujeres (Hernández, 2010), niveles que no aplican para ciertas poblaciones como atletas, habitantes de altitudes, ancianos, pacientes con enfermedades crónicas y fumadores (Hussein, 2010). Se encuentran rangos de referencia en donde se puede clasificar a la anemia como leve, moderada o severa según los niveles de hemoglobina o factores de corrección para la altura sobre el nivel del mar (ver Tabla 12 (Concentraciones de Hemoglobina, 2011) y 13 (Hernández, 2010)).

Tabla No. 12				
Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar anemia a nivel del mar (g/dL)				
	Normal	Anemia		
		Leve	Moderada	Severa
Niños de 6 a 59 meses	≥ 11	10 a 10.9	7 a 9.9	< 7
Niños de 5 a 11 años	≥ 11.5	11 a 11.4	8 a 10.9	< 8
Niños de 12 a 14 años	≥ 12	11 a 11.9	8 a 10.9	< 8
Mujeres no embarazadas (15 años o mayores)	≥ 12	11 a 11.9	8 a 10.9	< 8
Mujeres embarazadas	≥ 11	10 a 10.9	7 a 9.9	< 7
Varones (15 años o mayores)	≥ 13	10 a 12.9	8 a 10.9	< 8

Adaptado de: Organización Mundial de la Salud. (2011) Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. VMNIS | Sistema de Información Nutricional sobre Vitaminas y Minerales.

Tabla No. 13		
Factores de corrección para hemoglobina y hematocrito según la altitud		
Altitud (metros sobre el nivel del mar)	Factor de Corrección de hemoglobina (g/dL)	Factor de corrección del hematocrito (%)
<915	0	0
915 - 1219	+0.2	+0.5
1220 - 1524	+0.3	+1
1525 - 1829	+0.5	+1.5
1830 - 2134	+0.7	+2
2135 - 2439	+1	+3
2440 - 2744	+1.3	+4
2745 - 3039	+1.6	+5
>3049	+2	+6

Tomado de: Hernández MP, Oropeza MP, Rabago MR, Solano TT. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia por Déficit de Hierro en Niños y Adultos. Evidencias y Recomendaciones, Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-415-10

La anemia por déficit de hierro es el déficit alimentario más común en el mundo (Killip, 2007).

Según la OMS en el año 2008, en México, la incidencia de mujeres con anemia entre la edad de 15 a 45 años fue de 15.6% (Hernández, 2010), en mujeres no gestantes 15% (lo cual disminuyó de 39.6% hace 66 años)(Casanueva, 2006) y en mujeres adultas de 50 a 59 años de 27.3%³⁷. Según las “Guidelines and Protocols Advisory Comitee, aproved by the British Columbia Medical Association” en el 2004, cerca de 25% de mujeres premenopáusicas presentará anemia por déficit de hierro asociado a pérdidas aumentadas por la menstruación (Hernández, 2010).

El metabolismo del hierro se controla por absorción y pérdidas. Éstas últimas ocurren solo por descamación de epitelios y pérdida sanguínea. Los hombres y las mujeres que no menstrúan suelen perder aproximadamente 1mg de hierro por día; las mujeres que menstrúan pierden de 0.6 a 2.5% más por día. La absorción del mismo puede aumentar hasta 3 a 5 veces el valor normal en estados de depleción. Por lo tanto, la anemia por déficit de hierro ocurre cuando las pérdidas son mayores que los ingresos (Killip, 2007).

La evaluación del paciente con anemia incluye una historia clínica detallada y examen físico completo, lo cual se complementa con exámenes de laboratorio (Hussein, 2010).

Dentro del aspecto clínico, la anemia se puede presentar con sintomatología no específica, como cansancio y disnea en anemias leves hasta síncope en anemias severas. Uno de los sitios más importantes de pérdidas es el tracto gastrointestinal, por lo cual preguntar datos acerca de hábitos intestinales, hematoquezia, melena, reflujo gastrointestinal o úlcera péptica es de importancia. La historia ginecológica es importante, ya que ocasionalmente se pierde sangre en exceso por la menstruación, por lo cual habrá que hacer énfasis en los días, la cantidad de menstruación y sus características. La historia familiar, la ingesta de medicamentos, síntomas de enfermedades crónicas y el uso de drogas son también importantes para el interrogatorio (Hussein, 2010).

La exploración del paciente puede aportar datos de importancia para establecer el diagnóstico. La presencia de cabello frágil, palidez, ictericia, vitiligo, teleangiectasias, coiloniquia, hemorragias en astilla en lecho ungueal, estomatitis angular, glositis, cardiomegalia, esplenomegalia y hepatomegalia son indicativos de una enfermedad subyacente (Hussein, 2010; Killip, 2007).

El escrutinio inicial de un paciente incluye una citometría hemática con frotis de sangre y reticulocitos, el VCM es importante, ya que da la pauta para distinguir entre los diferentes tipos de anemia. La cuenta reticulocitaria, ya sea como el porcentaje de todas las células rojas, la cuenta absoluta de reticulocitos o la cuenta corregida de reticulocitos absoluta ayuda a diferenciar uno de los otros tipos de anemia; altas cuentas de éstos indican médula ósea activa que intenta compensar la pérdida sanguínea o hemólisis y la cuenta baja de los mismos indica baja producción de reticulocitos y por lo tanto, una médula ósea incapaz de satisfacer las necesidades del organismo. Las células blancas también son importantes para identificar el origen de la anemia, por ejemplo, niveles elevados de leucocitos indicarán infección o malignidad hematológica, mientras que niveles bajos indicarán supresión de la médula ósea. La morfología de las células blancas también ayudarán para la identificación de la causa de la anemia, por ejemplo, neutrófilos hipersegmentados (definido como la presencia de más del 5% de los neutrófilos con 5 o más núcleos o un neutrófilo con seis o más núcleos) junto con macrocitosis, indicará la presencia de una alteración en el metabolismo de la vitamina B12 o folatos. La cuenta de plaquetas también es importante, ya que la presencia de un número elevado de éstas se asocia a déficit de hierro, pero también puede indicar malignidad o

infección. En el frotis de sangre periférica se busca la presencia de esquistocitos y células en casco en caso de una hemólisis intravascular, células en forma de hoz en el caso de anemia de células falciformes, células en lágrima en caso de síndrome mielofibrosis, células rojas nucleadas y blancas inmaduras en caso de reacción leucoeritroblástica (Hussein, 2010).

La cinética de hierro es importante si se sospecha de un déficit del mismo. Se deberán de incluir niveles de hierro sérico, saturación de hierro, capacidad total fijadora de hierro y ferritina (Hussein, 2010). La ferritina indica los verdaderos niveles de reserva y no es susceptible a variaciones a corto plazo como ocurre con los niveles de hierro sérico y capacidad total de fijación de hierro. Sin embargo, la ferritina es un reactante de fase aguda que se eleva en enfermedad hepática, renal, inflamatoria y malignidad. La anemia por déficit de hierro se sospecha cuando los niveles de ferritina son menores a 15 ng/mL en una persona sana y de 50ng/mL en un paciente con enfermedad crónica (Van Vranken, 2010). Ésta es la prueba diagnóstica más precisa (Killip, 2007). En este tipo de anemia, la cantidad de hierro disponible para unirse a la transferrina está disminuido, por lo cual hay disminución en la saturación de transferrina y aumento de la capacidad total de fijación de hierro (Killip, 2007). Un nivel de transferrina menor a 16% es indicativo de anemia por déficit de hierro (Van Vranken, 2010). La prueba de receptor sérico de transferrina es un nuevo acercamiento al estatus de la reserva de hierro intracelular, ya que sus niveles se elevan en pacientes con déficit del mismo (Killip, 2007).

Otros laboratorios a solicitar serán LDH, bilirrubinas y haptoglobinas en caso de sospecha de hemólisis; eritropoyetina en caso de enfermedad renal y aspirado de médula ósea en caso de la presencia de alguna otra citopenia (Hussein, 2010). Se desconoce si se debe empezar con colonoscopia o endoscopia de tubo digestivo alto en casos en los que se sospeche que un sangrado de tubo digestivo alto sea el causante de la anemia; se recomienda empezar con el estudio según sugiere la sintomatología o colonoscopia si el paciente es mayor de 50 años (Killip, 2007) ya que la hemorragia por tracto gastrointestinal afecta a 2/3 partes de adultos con anemia por déficit de hierro. Los casos relacionados con hemorragia de tubo digestivo alto representan del 21 a 41%, de tubo digestivo bajo 13 a 34% y en un alto porcentaje de pacientes, hasta 35%, no se identifica el sitio de hemorragia (Hernández, 2010).

Hay dos tipos de acercamiento para poder identificar la causa de la misma (Hussein, 2010):

1. El primero, es el acercamiento cinético, el cual se divide en 3 categorías. La primera es la disminución de la producción de eritrocitos, esto es debido a la falta de nutrientes, como hierro, folato y vitamina B12; otras causas de disminución de la producción son alteraciones en la médula ósea, bajos niveles de eritropoyetina, hormonas tiroideas y andrógenos, anemia de las enfermedades crónicas y de la enfermedad crítica. La segunda es el aumento en la destrucción como anemia hemolítica tanto hereditaria o adquirida. Y la tercera, pérdida gastrointestinal o de otros sitios.
2. El segundo acercamiento se diferencia por la morfología eritrocitaria, la cual también se divide en tres. El primero tipo sería la anemia macrocítica, lo cual se caracteriza por eritrocitos con volúmenes corpusculares medios por arriba de 100 fL. Usualmente se encuentran anormalidades en el metabolismo de los precursores eritrocíticos (deficiencia de folatos o cobalaminas o drogas que interfieren con el metabolismo del ADN como hidroxiurea o antirretrovirales) o anormalidades en la maduración de células rojas (síndromes mielodisplásicos, leucemia aguda, leucemia linfocítica granulosa grande). Otras causas comunes son ingesta de alcohol, enfermedad hepática e hipotiroidismo. El segundo tipo morfológico es la anemia microcítica, lo cual se caracteriza por VCM menor a 80 fL, lo cual usualmente se asocia con la disminución de Hb en el eritrocito; las causas más comunes son deficiencia de hierro, alfa o beta talasemia menor y en menor cantidad, anemia de las enfermedades crónicas. El tercer tipo es la anemia normocítica, la cual posee VCM entre 80 y 100 fL. Lo cual puede ser visto en estadios de pérdida sanguínea y anemia de las enfermedades crónicas.

Los diagnósticos diferenciales de la anemia microcítica son: anemia por déficit de hierro, talasemia, anemia sideroblástica, algunos tipos de anemia de las enfermedades crónicas y envenenamiento por plomo. Los pacientes con anemia sideroblástica tendrán en rangos normales o mayores a lo normal la saturación de transferrina a comparación de los pacientes con anemia por déficit de hierro, los cuales la tendrán baja. La diferencia entre una anemia por déficit de hierro y una de la enfermedad crónica suele ser difícil, especialmente en un estadio temprano de déficit de hierro o cuando ambas condiciones coexisten. Usualmente, si la

transferrina está elevada se trata de una anemia de la enfermedad crónica, debido a que ésta también sirve como un reactante de fase aguda. Los pacientes con envenenamiento por plomo tendrán, además de anemia, signos de envenenamiento (Killip, 2007).

Si la absorción se encuentra sin alteraciones, se deberá de observar un aumento de la hemoglobina de 1 a 2 g/dL cada 2 a 3 (3 a 4 (Hernández, 2010)) semanas de tratamiento. La dosis de sulfato ferroso de 300mg provee 60mg de hierro elemental, mientras que 325 mg de gluconato de hierro proveen 36mg de hierro elemental. Las presentaciones de liberación prologada de hierro no se recomiendan, ya que reducen la cantidad de hierro disponible en las vellosidades del duodeno (Killip, 2007). Es recomendable administrar sulfato ferroso vía oral, la dosis con base al hierro elemental en adultos es de 180 mg/día divididos en 3 dosis. Idealmente el paciente no debe de tomar suplementos de hierro dentro de las dos primeras horas de haber ingerido alimentos o antiácidos. Se sugiere tomarlo de 15 a 30 minutos antes de los alimentos y no acompañarlo con alimentos lácteos, bebidas carbonatadas, bloqueadores H₂ y multivitamínicos que contengan fosforo, calcio o magnesio. El objetivo es restaurar los niveles de hemoglobina y repletar las reservas (Hernández, 2010).

Las indicaciones para el tratamiento con hierro intravenoso son: pérdidas crónicas incorregibles, malabsorción intestinal o patología digestiva que contraindique la vía oral (Hernández, 2010), intolerancia al hierro vía oral, falta de adherencia y hemoglobina menor a 6 g/dL en pacientes con datos de baja perfusión que requerirían transfusión pero tienen alguna contraindicación para la misma. La ventaja del hierro dextrán es que se administran altas dosis de hierro elemental (200 a 500mg) por dosis. La mayor desventaja de este tipo de tratamiento, es la incidencia de reacciones anafilácticas; también presenta una reacción retrasada, la cual consiste en mialgias, cefalea y artralgias que ocurre dentro de las primeras 24 a 48h de la infusión. Los AINEs suelen aliviar esta sintomatología. El gluconato sódico de hierro es una forma parenteral de hierro más segura para su administración ya que solamente 0.04% de los pacientes administrados tuvieron complicaciones que pusieron en peligro la vida a comparación de 0.61% con hierro dextrán. Se deberá de administrar en 8 dosis semanales de 125mg cada una. Otra forma de administración de hierro es el hierro sucrosa, el cual se administra en dosis de 200mg en 5 ocasiones durante un lapso de 2 semanas (Killip, 2007).

La transfusión se sugiere en pacientes con cualquier tipo de sintomatología. Debe considerarse en pacientes con cardiopatía y menos de 10 g/dL de hemoglobina. Sin embargo, la terapia de inicio en pacientes con anemia por déficit de hierro es hierro vía oral (Killip, 2007).

Posteriormente a iniciada la terapéutica con hierro se deberá citar al paciente cada 30 días hasta que la hemoglobina se normalice y después trimestralmente durante un año (Hernández, 2010).

Sangrado Uterino Anormal/Disfuncional

Por definición un sangrado uterino anormal es la pérdida de sangre proveniente del útero en ausencia de padecimiento orgánico y sin relación a causas obstétricas (Antonio, 2009). Es un término aplicado a los patrones anormales de sangrado que ocurren secundario a anovulación u oligoovulación. Requiere exclusión de patologías anatómicas y enfermedad crítica importante (Casablanca, 2008). El sangrado uterino anormal es aproximadamente un 20% de las visitas ginecológicas y aproximadamente 70% de las cuales son perimenopáusicas y postmenopáusicas (Brasic, 2010). Diez millones de mujeres en México sufren hemorragia uterina anormal (Antonio, 2009).

Las pacientes deberán ser catalogadas como premenopáusicas, perimenopáusicas o posmenopáusicas, ya que los diagnósticos diferenciales varían según el grupo en el cual esté incluida la paciente. En mujeres perimenopáusicas, el diagnóstico diferencial incluye la patología cervical y endometrial (leiomiomas uterinos, pólipos endometriales, hiperplasia endometrial, carcinoma endometrial, cervicitis, lesiones cervicales, endometritis, enfermedad miomatosa o adenomiosis) y atrofia endometrial (Brasic, 2010; Pérez, 2007). La Tabla 14 muestra los diagnósticos diferenciales de un sangrado uterino anormal.

Tabla No. 14
Diagnostico diferencial de sangrado uterino anormal
Embarazo: aborto, embarazo ectópico, enfermedad trofoblástica, producto retenido, involución de sitio placentario, lactancia
Anovulación: perimenarca o perimenopausia, hiperandrogénico (síndrome de ovario poliquístico, hiperplasia adrenal congénita, tumor productor de andrógenos)
Leiomioma
Pólipo endometrial o cervical
Adenomosis
Endometritis crónica
Neoplasia cervical o vagina
Discrasia sanguínea
Medicamentos / Iatrogena
Enfermedad sistémica
Tomado de: Casablanca Y. (2008) Management of Dysfunctional Uterine Bleeding. <i>Obstet Gynecol Clin N Am.</i> 35: 219–234

Mientras se aproxima la menopausia, la ovulación ocurre menos frecuentemente, lo que lleva a un incremento en la variabilidad del ciclo hacia periodos de 35 días. Las éstas alteraciones reflejan la variabilidad de la fase folicular, ya que la fase lútea suele ser consistente. Por definición, una mujer anovulatoria siempre se encuentra en fase folicular, resultando en una estimulación estrogénica constante y el aumento en la proliferación del endometrio (Casablanca, 2008).

La hemorragia uterina de causa endócrina causa el 95% de los casos: anovulación en 95% y ovulación disfuncional en 5% (folículo luteinizado no roto, cuerpo lúteo ineficiente). Las causas de lo anterior son síndrome de ovario poliquístico, hiperprolactinemia, hipotiroidismo, hiperplasia adrenal, tumores productores de andrógenos, lesiones o disfunciones hipotálamo – hipofisarias (adolescencia y climaterio). Los mecanismos involucrados son: deprivación de estrógenos, transestrogénica, deprivación de progesterona y transprogestacional (Pérez, 2007).

Ultrasonográficamente la línea homogénea de endometrio en mujeres premenopáusicas deberá de medir de 1 a 18mm dependiendo de la fase del ciclo menstrual en la cual se encuentre (Brasic, 2010), un espesor del endometrio mayor de 16mm tiene una sensibilidad del 67% y una especificidad del 75% para detectar anomalías uterinas (Antonio, 2009). Mujeres con línea de endometrio de 5 a 12mm pueden requerir biopsia, especialmente con el antecedente de una estimulación estrogénica sin oposición (Casablanca, 2008). En literatura

basada en mujeres posmenopáusicas, una franja endometrial de 5mm o menos, tiene un riesgo poco probable de desarrollar hiperplasia endometrial o cáncer (Casablanca, 2008; Brasic, 2010).

La biopsia endometrial puede diagnosticar hiperplasia endometrial y cáncer acertadamente. En una mujer mayor a 35 años con sangrado uterino anormal deberá practicarse biopsia endometrial (Casablanca, 2008). Las indicaciones para la realización de biopsia endometrial son: línea endometrial mayor o igual a 12 mm y hemorragia uterina persistente principalmente en mayores de 40 años o con peso igual o mayor a 90 Kg. Ésta se realiza con la finalidad de excluir cáncer o hiperplasia (Antonio, 2009).

La clasificación de este tipo de alteraciones menstruales ha sido compleja desde su inicio, acuñando términos como oligomenorrea, polimenorrea, metrorragia, menorragia, etc. Sin embargo, desde el 2007 se ha intentado desconocer el término disfuncional y con éste, las clasificaciones anteriores (Pérez, 2007). Por lo cual, a principios del 2012 la FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) lanzó un artículo en donde no es necesaria la nomenclatura anterior y propone una nueva nomenclatura basada en el acrónimo PALM – COEIN (el cual representa “polyps, adenomyosis, leiomyoma, malignancy and hiperplasia – coagulopathy, ovulatory disorders, endometrial causes, iatrogenic, not classified” y en donde PALM indica alteraciones estructurales, mientras que COEIN involucra úteros normales) y en las alteraciones de la frecuencia menstrual normal, sangrado menstrual irregular, duración anormal del sangrado y volumen mensual del sangrado. Ver Tabla 15 (Munro, 2012).

Tabla No. 15		
Límites “normales” sugeridos para los parámetros menstruales en los años reproductivos		
Dimensiones clínicas de la menstruación y ciclo menstrual	Término descriptivo	Límites normales (5° a 95° percentil)
Frecuencia de la menstruación, días	Frecuente	<24
	Normal	24 – 38
	Infrecuente	>38
Regularidad de la menstruación, variación entre ciclos durante 12 meses, días	Ausente	Sin sangrado
	Regular	Variación \pm 2 – 20
	Irregular	>20
Duración del flujo, días	Prolongado	>8
	Normal	4.5 – 8
	Acortado	<4.5
Volumen de pérdida mensual, mL	Abundante	>80
	Normal	5 – 80
	Leve	<5

Tomado de: Munro M, Critchley H, Fraser I. (2012) The FIGO systems for nomenclature and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: who needs them?. Am J Obstet Gynecol. Jan: 1 – 7

Infección de Vías Urinarias

Una de las formas de dividir a las infecciones de vías urinarias es como no complicadas y complicadas. Las infecciones de vías urinarias no complicadas son las que se adquieren en la comunidad en un grupo determinado de pacientes, los cuales no tienen enfermedades concomitantes o factores de riesgo. Las infecciones de vías urinarias complicadas describen a un grupo de pacientes que: requieren tratamiento antibiótico prolongado, pueden requerir intervenciones terapéuticas y tal vez requieran manejo posterior por un médico especializado. Ésta es la que ocurre en pacientes con anormalidades anatómicas en el tracto urinario o comorbilidades médicas o quirúrgicas. Éstas suelen ser usualmente ascendentes, ocurren en población susceptible, son frecuentemente resistentes a varias drogas y requieren tratamiento prolongado. Los factores que las complican son catéteres u obstrucción uretral o vesical, género masculino, edad, diabetes mellitus, insuficiencia renal, inmunosupresión, urolitiasis, cirugía del tracto urinario, disfunción en el mecanismo de la micción, válvulas, reflujo, embarazo e internamiento hospitalario (Neal, 2008).

Dentro de las infecciones de vías urinarias no complicadas, *E. coli* es el patógeno más común, siendo aislado en 80% de pacientes externos con infección de vías urinarias. *Staphylococcus saprophyticus* es aislado en 5 a 15% y es prevalente en mujeres

jóvenes. El 5 a 10% restante se debe a bacilos Gram negativo aerobios (como *Klebsiella* y *Proteus*) y enterococos. El rango de patógenos que se asocia a pielonefritis no complicada suele ser similar. Según “The North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance Study” del 2003 y 2004 la *E. coli* suele ser resistente a ampicilina en 38%, trimetoprim con sulfametoxazol 21%, nitrofurantoína 1% y ciprofloxacino 6%; cifras que cambian según estudios de España, Brasil e Italia (Wagenlehner, 2008).

Las infecciones nosocomiales o complicadas tienen una amplia gama de patógenos que comprenden tanto gérmenes Gram positivos y negativos. Según el último reporte del programa de vigilancia SENTRY, el espectro bacteriano en pacientes hospitalizados es de 47% para *E. coli*, 13% para *Enterococcus spp*, 11% para *Klebsiella spp*, 8% para *Pseudomonas spp*, 5% para *Proteus mirabilis*, 4% para *Enterobacter spp* y 3% para *Citrobacter spp*. La resistencia antibiótica varía igualmente. Por ejemplo, *E. coli* tiene resistencia en 37% a ampicilina, 23% a trimetoprim con sulfametoxazol y 4% a ciprofloxacino; *P. aeruginosa* es resistente en 29% a ciprofloxacino; el enterococo resistente a vancomicina es de 7% y la presencia de beta lactamasa de espectro extendido en la *E. coli* es de 4% y 19% en *Klebsiella* (Wagenlehner, 2008).

Dentro del tratamiento para las infecciones de vías urinarias no complicadas debido a la alta resistencia de los gérmenes a cotrimoxazol, aminopenicilinas y a fluoroquinolonas, los antibióticos que se recomiendan en la actualidad para el tratamiento de las mismas son fosfomicina, nitrofurantoína y pivmecilinam. La fosfomicina, es un antibiótico oxirano, activo contra bacterias Gram positivas y negativas pero con baja actividad contra *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *P. aeruginosa* y *E. faecium*; a pesar de años de uso, continúa con una baja incidencia (1-3%) de cepas de *E. coli* resistentes, sirve especialmente en *E. coli* resistente a fluoroquinolonas. La nitrofurantoína pertenece al grupo de los compuestos nitroheterocíclicos, es activa contra *E. coli*, *Klebsiella* y *Enterobacter* especies, sin actividad alguna contra *Proteus* o *Pseudomona*; la *E. coli* suele ser resistente a éste antibiótico en <2%. EL pivmecilinam es un antibiótico beta-lactámico, el cual tiene alta efectividad contra gérmenes Gram negativos como *E. coli* y *Enterobacteriaceae*; el nivel de resistencia de *E. coli* suele ser de <2% (Wagenlehner, 2008).

Dentro del tratamiento para infección de vías urinarias complicada los carbapenémicos mantienen actividad contra la mayor parte de los organismos que producen beta-lactamasas. El imipenem y el meropenem (pertenecientes al segundo grupo) son activos contra muchos uropatógenos Gram positivos y negativos, incluyendo *S.aureus* meticilino resistentes, *E. faecium* y enterococos resistentes a vancomicina. Los antibióticos llamados como “antiguos” también son útiles, debido a que estos compuestos no se encuentran relacionados y no hay mecanismos cruzados de resistencia. Éstos son las polimixinas (colistina), cloramfenicol, doxiciclina y temocilina, de los cuales, solo las polimixinas tienen actividad contra *P. aeruginosa* (Wagenlehner, 2008).

La daptomicina y el linezolid son activos contra uropatógenos Gram positivos como enterococos y estafilococos susceptibles y resistentes a meticilina (Wagenlehner, 2008).

Incidentaloma

Un incidentaloma se define como un hallazgo no esperado (típicamente una lesión o masa) descubierto en el curso de búsqueda de algo más. Los hallazgos incidentales son muy comunes, un estudio reportó que hasta 86% de los pacientes a los que se les realizó una tomografía de cuerpo completo, presentó algún hallazgo, de los cuales 37% tuvo que ser referido para seguimiento (Wagner, 2012). Otro, estudio demostró que la prevalencia fue de 12% y en autopsias de 1.5 a 26.7% (1.5 a 31% (Molitch, 2009), distribuidos igualmente por géneros (Molitch, 2009; Orijal, 2012).

En estudios enfocados en la hipófisis, se describieron imágenes de hipodensidad o hipointensidad hipofisiaria mayores de 3mm en el 20% de sujetos, variando de 2 hasta 5mm las más comunes. Con escaneos similares con gadolinio y seguimiento posterior, se descubrió que las áreas focales de hipointensidad mayores de 3mm eran compatibles con el diagnóstico de adenoma en 15.3% de los pacientes en promedio. En autopsias se encuentran entre 1.5 a 27%, distribuidos equitativamente entre los grupos de edad y entre géneros; la mayor parte fueron menores de 10mm (Molitch, 2008).

Se recomienda el escrutinio hormonal en pacientes a pesar de que se encuentren sin evidencia clínica de aumento de la secreción hormonal (Molitch, 2008). Todos los pacientes

con incidentalomas deberán de ser rastreados para secreción de prolactina, IGF – 1 y cortisol nocturno y aquellos con macroadenomas incidentales también deberán de ser rastreados para hipopituitarismo y alteraciones en los campos visuales (Molitch, 2009). Tres cuartas partes de los adenomas hipofisarios son gonadótrofos (7.2% (Molitch, 2009)), raramente producen adrenocorticotropina (6 a 15% (Molitch, 2009; Orijal, 2012)), hormona del crecimiento (11 a 16% (Orijal, 2012), 1.8% (Molitch, 2009)), prolactina (9 a 40% (Molitch, 2009; Orijal, 2012)) o tirotropina (0.7 a 1.5% (Molitch, 2009; Orijal, 2012)) y en 3% hormonas múltiples (Molitch, 2009), pero no en suficientes cantidad como para producir un síndrome clínico, por lo cual se refieren como silentes (Molitch, 2008).

En un estudio, se observó que 10% de los pacientes con un microadenoma presentó crecimiento, 6% disminuyó de tamaño y 84% permanecieron sin cambios a lo largo de 8 años de seguimiento. El crecimiento ocurre en 24% (50% (Molitch, 2009)) de los macroadenomas (Molitch, 2009). Datos similares fueron reportados en otro estudio: 10.2% aumentan de tamaño, 10% redujeron de tamaño y 80% permanecieron sin cambio (Orijal, 2012). Se estima el crecimiento de un adenoma pituitario en 0.6 mm o 236 cm³ por año (Molitch, 2009).

Solo los tumores no funcionantes mayores de 2cm deberán de considerarse para cirugía, debido a que muestran propensión para el crecimiento con las complicaciones que esto conlleva (alteración de campos visuales, hipopituitarismo por compresión del tallo hipofisario). Cuando no hay evidencia de complicaciones se puede intentar administrar agonista de la dopamina u octreótide, tomando en cuenta que solo el 10 a 20% disminuirá de tamaño (Molitch, 2008).

El seguimiento deberá llevarse cada 2 a 3 años por IRM (Orijal, 2012).

Otras lesiones que pueden confundirse con un adenoma hipofisario y son parte del diagnóstico diferencial son (también ver Tabla 16 (Orijal, 2012)): aneurismas de la arteria carótida interna, craneofaringiomas, quistes de la bolsa de Rathke, meningiomas, gliomas, disgerminomas, quistes, hamartomas, metástasis, sarcoidosis, granulomas eosinofílicos, mucocelos y áreas focales de infarto e infiltración linfocítica (Molitch, 2008).

Tabla No. 16
Diagnóstico diferencial de lesiones selares
Adenoma pituitario
Hiperplasia pituitaria
Tumores de células germinales: germinoma, teratoma, disgerminoma
Neoplasia benigna: meningioma, endocondroma
Tumores de restos celulares: craneofaringioma, quiste hendido de Rathk, cordoma, quiste coloide
Granulomatoso e inflamatorio: absceso pituitario, sarcoidosis, hipofisitis linfocítica, histiocitosis X, tuberculosis
Gliomas: astrocitomas, oligodendroglioma, glioma del nervio óptico
Metástasis pituitaria: mama, pulmón, renal, melanoma, colon
Vascular: aneurismas, angiomas cavernosos,
Adaptado de: Orijal I, Weil R. (2012) Pituitary Incidentaloma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 26: 47–68

III. METODOLOGÍA

Se realizó un método de descripción y evaluación de caso clínico en estudio de pacientes con hipoglucemia de repetición que permitió evaluar y/o dar seguimiento a casos clínicos tipo educacional, ambispectivo.

El universo fueron los pacientes que presentaron eventos de hipoglucemia de repetición, la muestra fue el total del universo.

Las características de la población fueron las siguientes. Como criterios de inclusión se tomaron: pacientes que presentaron episodios corroborados de hipoglucemia de repetición; pacientes que presentaron alteraciones en el estado de alerta como somnolencia o estupor o desorientación y pacientes que presentaron datos adrenérgicos de hipoglucemia como palpitaciones, diaforesis y ansiedad y que la sintomatología anterior revirtiera con la administración de glucosa intravenosa. Como criterios de exclusión: pacientes que presentaron alguna causa orgánica de hipoglucemia como diabetes mellitus, cardiopatías, infecciones tanto leves como severas, etc; pacientes que ingieran medicamentos que pudieron haber causado hipoglucemias como: hipoglucemiantes orales o fármacos para el tratamiento de la diabetes mellitus, insulina, antimaláricos, etc; pacientes que presentaran la sintomatología anteriormente descrita pero sin hipoglucemia confirmada. No se tuvieron criterios de eliminación.

Se seleccionó a una mujer de 54 años, mexicana, ama de casa, residente de El Marqués en Querétaro. Sin antecedentes heredofamiliares de importancia para el padecimiento actual. Cuenta con exposición al humo de biomasa durante toda su vida; dieta mala en calidad, adecuada en cantidad; gestas 4, cesáreas 4; no recuerda fecha de última menstruación, refiere periodos menstruales irregulares; desconoce la causa por la cual se le transfundió un hemoderivado durante la última cesárea, no presentó reacción postransfucional; padeció de 2 infecciones de vías urinarias, una a finales de junio y otra principios de julio, se desconoce el tratamiento administrado; acudió en varias ocasiones (desconocemos exactamente cuantas) al servicio de urgencias debido a hipoglucemia.

Inició con padecimiento actual aproximadamente 20 días previos a su ingreso. Presentó en varias ocasiones alteración del estado de alerta, caracterizado por somnolencia, desorientación en lugar y tiempo, habla incoherente y en una ocasión caída de su propio plano de sustentación. Debido a lo anterior, fue llevada en varias ocasiones a servicios médicos en donde se le detectó hipoglucemia, se trató con solución glucosada intravenosa al 50% hasta la recuperación del estado neurológico basal y fue dada de alta a casa. El día 17 de julio acudió al servicio de urgencias de nuestro hospital, en donde se encontró neurológicamente con desorientación en lugar y tiempo, bradilalia, bradipsiquia, disminución generalizada de la fuerza muscular 4/5 y tinte cobrizo generalizado en piel y glucometría capilar de 54 mg/dL y central de 37 mg/dL. Se inició administración de solución glucosada al 50% e hidrocortisona la cual posteriormente fue cambiada a dexametasona y se ingresó al servicio de medicina interna para su estudio debido a episodios frecuentes de hipoglucemia. Se sospechó de un insulinoma. Los resultados del estudio realizado en el Hospital General de Querétaro y en el Instituto Nacional de Nutrición “Salvador Zubirán” se presentan a continuación.

IV. RESULTADOS

Se realizaron exámenes generales de laboratorio, en donde se encontró anemia microcítica hipocrómica (Hb 9, Hto 33.7, VCM 68.1, HCM 18.2, ADE 19.5), hipoalbuminemia (albúmina 3.4) e infección de vías urinarias. Se realizó prueba de ayuno de 72 horas, en donde se documentó hipoglucemia después de 14 horas de ayuno, se tomaron muestras seriadas de glucosa e insulina y solamente cuando se presentó glucemia capilar de menos de 45mg/dL con síntomas neurológicos, se envió la muestra para el procesamiento del péptido C. Al recabarse los resultados de laboratorio se encontró glucemia central de 23 mg/dL, insulina de 46.2 y péptido C de 5.57 (con valores de referencia normales para adultos entre 0.9 a 7.1); no fue posible realizar anticuerpos contra insulina ni sulfonilureas ni análogos de insulina plasmáticas. En la tomografía axial simple de abdomen no se observó alteración alguna. Se inició tratamiento con dieta en quintos, baja en carbohidratos y prednisona vía oral en dosis de 25 mg/d hasta 50 mg/d con la cual presentó hipoglucemias en repetidas ocasiones. Se agregó verapamilo en dosis de 40 mg por día hasta 200mg por día, con el cual presentó, igualmente, hipoglucemias sin modificación franca de la frecuencia cardiaca o de la presión arterial. Debido a la persistencia de las mismas, se agregó a los dos anteriores octreótide subcutáneo en dosis de 0.25 mcg por día (con lo cual presentaba hipoglucemias de 31 y 42 mg/dL) hasta 0.5mcg cada 12 horas, con lo cual hubo remisión de las mismas. Se inició reducción de dosis de los dos primeros para disminuir frecuencia de efectos adversos.

Dentro del protocolo de estudio, se corroboró la integridad del eje hipotálamo – hipófisis – órganos blanco, encontrando integridad de: tiroides, gónadas y suprarrenales.

A mediados de septiembre, fue enviada a instituto de tercer nivel para confirmación y tratamiento del diagnóstico establecido en nuestro hospital.

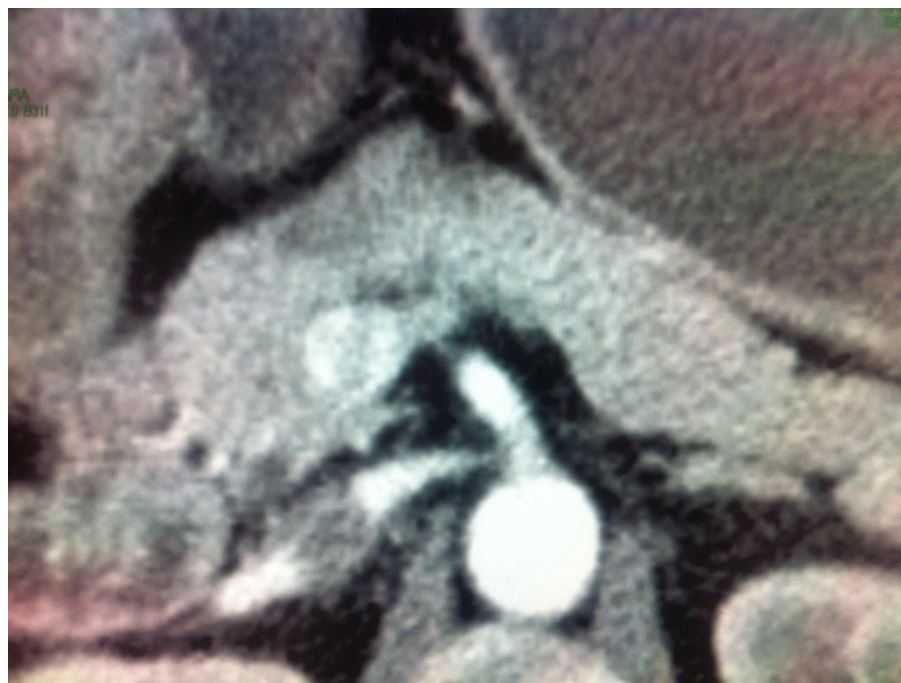
En el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas se recibió a paciente en las mismas condiciones clínicas que en nuestro hospital. Se inició protocolo de estudio de la paciente. Se tomaron laboratoriales generales en donde también se observó la presencia de hipoglucemia (36 mg/dL), anemia hipocrómica microcítica (Hb 11, Hto 34.2, VCM 77.6, HCM 25, ADE 21.8, reticulocitos 2.05%) e infección de vías urinarias. Para completar

protocolo de estudio de las alteraciones anteriores, se solicitó: perfil de hierro, hormonas tiroideas, urocultivo (2), endoscopia y colonoscopia, citología exfoliativa, ultrasonido ginecológico, tomografía simple de cráneo, tomografía de abdomen (4) e imagen por resonancia magnética simple de cráneo los resultados se comentan más adelante.

Se realizó prueba de ayuno de 72 horas, en donde se encontró hipoglucemia a las 15 horas aproximadamente con valor de 35 mg/dL e insulina plasmática de 30.8; la cual posteriormente se confirmó con valores de 43 y 40.78 respectivamente; el resultado posterior del péptido C fue de 2.26 ng/mL (teniendo como valores normales 0.8 – 3.1). Un día después, se realizó tomografía axial computarizada trifásica de abdomen, encontrando una pequeña alteración en el proceso uncinado de páncreas solamente.

Imagen No. 10

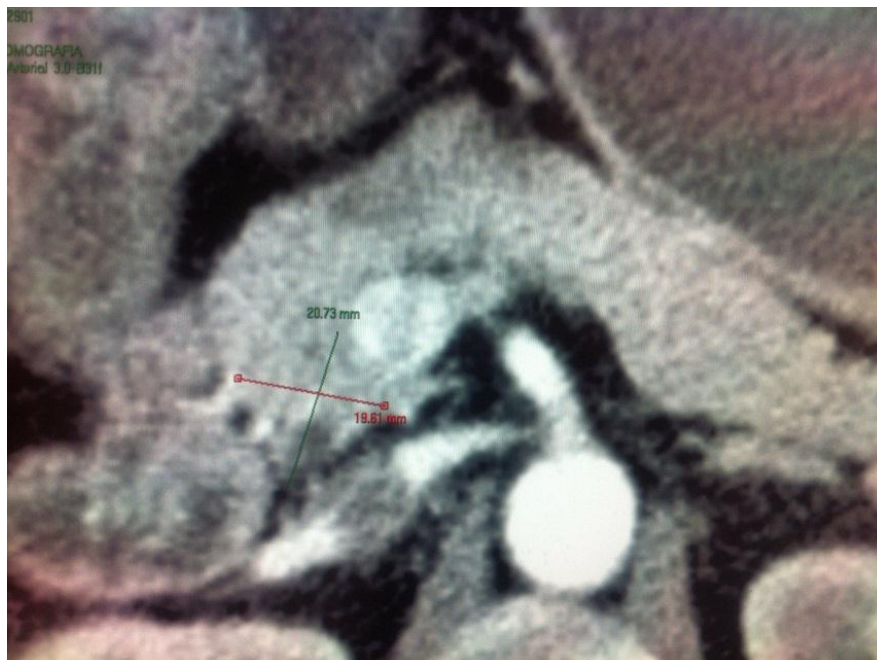
Imagen tomográfica del páncreas en fase arterial



Cortesía de los doctores Hernández y Ulloa, Departamento de Endocrinología, INNCSMZ

Imagen No. 11

Imagen tomográfica del páncreas en fase arterial (se delimitó zona aproximada en donde se encontró el tumor)



Cortesía de los doctores Hernández y Ulloa, Departamento de Endocrinología, INNCSMZ

Seis días posteriormente, se realizó procedimiento quirúrgico en donde se enucleó el tumor pancreático y se realizó colecistectomía. Se reportó lo siguiente durante el estudio de patología transoperatorio: “carcinoma endócrino bien diferenciado, se tomaron biopsias de epiplón y ganglios”. Se realizó toma de glucosa e insulina basales, al realizar la disección y posterior al retiro del tumor. Los resultados son los siguientes:

Tabla No. 17			
Concentraciones de glucosa e insulina en los tiempos mencionados del evento quirúrgico			
	Basal	Disección	Retiro
Glucosa	77	150	150
Insulina	134	111.7	29.8

Se tuvo como complicación abundante sangrado, aproximadamente 800cc, por lo que se transfundieron 2 paquetes globulares sin presentar posteriormente reacciones adversas. Se tenía como tratamiento antibiótico ceftriaxona (debido a la infección de vías urinarias) y se le agregó metronidazol.

Durante su estancia en piso, dos días más tarde al procedimiento quirúrgico, se observó que por los drenajes salía bilis, se concluyó perforación de la vía biliar, específicamente del conducto cístico, motivo por el cual se colocó endoprótesis. Una semana después, se documentó la presencia de fiebre e hipoglucemia en una sola ocasión; se atribuyó la primera a la infección de vías urinarias aún presente, cambios inflamatorios abdominales y colecciones intraabdominales posquirúrgicas (observados por TAC de abdomen) y el segundo a la presencia de náusea y vómito y escasa ingesta de alimento durante el periodo de estrés posquirúrgico; por lo cual se cambió el antibiótico a meropenem, se dio tratamiento sintomático y se aumentó el aporte calórico diario. Dos semanas posteriormente, se encontraba a la paciente afebril, euglucémica y con mejoría de la sintomatología general. Se dio de alta por mejoría a mediados de octubre.

Se analizaron las muestras enviadas a patología y se reportó lo siguiente: “se recibe muestra de 2.3 x 1.4 x 1.7 cm, amarilla, irregular, ahulada con áreas hemorrágicas y focalidad no valorable; ganglios peripancreáticos; vesícula biliar con litos coraliformes verdes y áreas de necrosis”. El estudio del tumor reportó lo siguiente: “neoplasia neuroendócrina bien diferenciada; actividad mitótica 1/10 campos; necrosis ausente; invasión linfática y vascular presente; márgenes quirúrgicos negativos a células neoplásicas”. Se realizó inmunohistoquímica para el tumor pancreático, con los siguientes hallazgos: “CD 56(+), cromogranina A (+), sinaptofisina (+), VIP (-), insulina (+), glucagon (-), somatostatina (+, focal), KI – 67 (+, 1% de células)”.

Los resultados de los exámenes complementarios fueron los siguientes:

- ▲ Citología convencional (Papanicolaou): satisfactorio, sin células endocervicales ni metaplasia, presencia de *Cándida* spp.
- ▲ Colonoscopia: se observó solo un 35% de colon debido a mala preparación.

- ▲ Imagen por Resonancia Magnética de cráneo: con pérdida del volumen corticosubcortical, microangiopatía subcortical bilateral asimétrica, aracnoidocele selar y microadenoma hipofisiario parasagital izquierdo de 6.5mm.
- ▲ Panendoscopía: gastropatía atrófica a nivel de antro. Biopsia: gastritis crónica superficial leve.
- ▲ Perfil de hierro: hierro sérico 21.51 (37 – 145), capacidad de fijación 381.61 (228 – 428), saturación de hierro 5.6% (15 – 50%), ferritina sérica 10.43 (15 – 150).
- ▲ Perfil tiroideo: normal.
- ▲ Tomografía Axial Computada de abdomen, octubre 1: pequeña colección con burbujas de aire en lecho quirúrgico vesicular; cambios inflamatorios en estómago y páncreas con estriación importante de grasa y colección pequeña de 2.8 x 1.2cm.
- ▲ Tomografía Axial Computada de abdomen, octubre 7: colección subhepática en segmento 6 de 11 x 15 cm; mesogastrio con múltiples colecciones menores a 20mm.
- ▲ Tomografía Axial Computada de abdomen, octubre 17: lecho quirúrgico pancreático con cabeza con presencia de pequeña colección de 14.8mm x 31.5mm; lecho vesicular con fina línea hipodensa donde antes había colección.
- ▲ Urocultivo, septiembre 18: E. coli sensible a múltiples fármacos (cefepime, gentamicina, nitrofurantoína, cefazolina, imipenem, piperacilina/tazobactam, ceftriaxona, amikacina, fosfomicina) y resistente a ciprofloxacino, trimetoprim/sulfametoxazol, norfloxacin.
- ▲ Urocultivo, septiembre 30: E. coli sensible a múltiples fármacos (nitrofurantoína, piperacilina/tazobactam, amikacina, fosfomicina, ertapenem, trimetoprim/sulfametoxazol, meropenem, tigeciclina). K. pneumoniae sensible a múltiples fármacos (gentamicina, ertapenem, trimetoprim/sulfametoxazol, imipenem, meropenem, tigeciclina, amikacina y fosfomicina). Cándida spp.
- ▲ USG ginecológico: con útero hipotrófico, endometrio de 2.4mm de grosor, líquido en cavidad uterina; biopsia de endometrio normal.

V. DISCUSIÓN

Posterior al término del estudio se diagnosticó un tumor pancreático endócrino tipo insulinoma a la paciente. Se explican los resultados que apoyan lo anterior.

El estudio se inició con la realización de una prueba de ayuno de 72 horas que confirmó hipoglucemia con sintomatología a las 14 a 15 horas posteriores al inicio del ayuno, tal y como se reporta que será positiva en ese rango de tiempo en el 67% de los pacientes aproximadamente. Los niveles de péptido C enviados (en dos ocasiones) en el momento de hipoglucemia fueron de 5.57 y 2.26, destacando que en ambos laboratorios éstos valores se encontraban dentro del rango mencionado como “normal”. Sin embargo, la literatura refiere que una adecuada prueba de supresión debería de mostrar niveles de péptido C menores a 0.6 ng/mL, por lo cual (y debido a la ausencia en el interrogatorio y la falta de reactivos para procesar análogos de insulina y sulfoniureas en plasma) se realizó el diagnóstico de insulinoma, el más común de los tumores pancreáticos endócrinos. El cálculo de la proporción insulina/glucosa fue de 1.05 – 1.13 lo cual es mayor al 0.3 reportado en personas normales, aumentando la sospecha del diagnóstico anteriormente mencionado. Posteriormente, al realizar una tomografía axial computada trifásica, se observó de forma poco clara una alteración en el proceso uncinado del páncreas. Sin necesidad de más estudios, ya que se tenían datos clínicos, laboratoriales y de gabinete, se sometió a resección del tumor pancreático, encontrándose un tumor de 2.3 x 1.4 x 1.7 cm. Debido a su tamaño, mayor de 2cm, se realizó estudio transoperatorio del mismo, ya que 71% de los mayores a este tamaño suelen ser malignos; este tumor se reportó como benigno. También se realizó toma de glucosa e insulina previas y posteriores a la resección del mismo, donde se observa una drástica disminución de la insulinemia posterior a su resección. La inmunohistoquímica mostró marcadores clásicos de tumores endócrinos y las tinciones para insulina fueron positivas. Esto, aunado a la ausencia posterior de hipoglucemias durante su estancia intrahospitalaria, confirmó el diagnóstico de insulinoma. Debido a la escasa presentación de insulinomas recurrentes, 3%, no se espera una probable recurrencia del insulinoma en esta paciente, ya que éste era un insulinoma único, en el límite de tamaño para considerarlo como probable maligno y no se acompañó de alguna otra alteración endocrinológica. Sin embargo, habría que llevar

un seguimiento como mínimo de 5 años, fecha que es reportada como el mínimo para la nueva aparición de hipoglucemias.

Con respecto al estudio de los demás hallazgos se podría concluir lo siguiente. La anemia de tipo hipocrómico microcítico fue debida a pérdidas sanguíneas transvaginales debido a los cambios hormonales propios de la perimenopausia (a que los sangrados transvaginales eran abundantes pero poco frecuentes), el cual suele presentarse hasta en 70% de las mujeres que se encuentran en este periodo de transición hormonal. Se confirmó lo anterior por un perfil de hierro compatible con déficit del mismo, un ultrasonido con presencia de útero atrófico, una biopsia de endometrio normal y sangrado transvaginal anormal durante su segundo internamiento. Debido a que solo se tomó una muestra de niveles séricos hormonales y al hecho de que la secreción hormonal de gonadotropinas hipofisaria es en pulsos, no fue posible confirmar una disminución de las mismas compatible con perimenopausia.

La infección de vías urinarias confirmada clínica y laboratorialmente, se clasificó inicialmente como “no complicada”, por lo cual se dio tratamiento empírico intrahospitalario, posteriormente se aisló E. coli sensible a múltiples fármacos. Sin embargo, debido a la ausencia de mejoría con los fármacos administrados, la persistencia de sonda intravesical, estancia intrahospitalaria prolongada y a la administración previa de fármacos (de los que se desconoce el nombre o tipo), la infección de vías urinarias se catalogó como “complicada”. Posteriormente se confirmó la presencia de dos gérmenes nuevos en orina, catalogados comúnmente como frecuentes en las infecciones complicadas, ya que suelen adquirirse en el medio hospitalario. Se administraron antibióticos de amplio espectro debido a la persistencia de la misma y a la probable presencia de un foco infeccioso abdominal, con lo cual se observó una remisión de la infección de vías urinarias.

Con respecto al microadenoma encontrado en la hipófisis, tanto en la tomografía como en la resonancia magnética, se puede decir que fue simplemente un incidentaloma, lo cual suele suceder en el 85% de los adenomas encontrados inesperadamente. Se estudió la probable secreción hormonal del mismo, lo cual fue negativo. Se desconoce el motivo de la realización de los estudios anteriores, se sospecha que se realizaron debido a la presencia de alteraciones

en la exploración neurológica, lo cual puede suceder en algunos pacientes con hipoglucemias crónicas y en episodios agudos de hipoglucemia. El seguimiento deberá de llevarse a cabo cada 2 a 3 años con imagen por resonancia magnética como se ha descrito.

Las complicaciones posquirúrgicas que sufrió la paciente, se reportan como las esperadas en cualquier tipo de cirugía de este tipo.

Como se mencionó en la introducción, este tipo de tumores se presenta de 1/100,000 a 1-4/1,000,000 de habitantes o de 1:250,000 años/paciente, lo cual los hace raros o muy raros. Por lo tanto, su diagnóstico requiere de alta sospecha clínica. Es difícil realizar el estudio de los mismos debido a que en nuestro hospital no se cuenta con los recursos para la realización de pruebas como péptido C, sulfonilureas o análogos de insulina séricos o incluso cetonas séricas. Hubo la necesidad de recurrir a un laboratorio externo para realizar solo un estudio de los antes mencionados, lo cual impacta económicamente sobre la economía de los pacientes, ya que la mayor parte de los que llegan a nuestro hospital son de escasos recursos. También se tuvo la complicación de la detección por imagen, ya que se necesitan cortes delgados y una ventana especial para páncreas para la realización de la tomografía o de un ultrasonido y un imagenólogo con experiencia para la realización de USG pancreático, ya que como sabemos ésta técnica es operador dependiente. Lo anterior limitó el estudio de la paciente y su enucleación en nuestro hospital. También se tuvo problemas con la realización del estudio de los demás hallazgos durante el estudio de la paciente, ya que no tenemos disponibles perfiles de hierro, endoscopías y colonoscopías e imagen por resonancia magnética, por lo que el hecho de solicitarlos, también sería por cuenta del familiar.

De lo anterior podemos concluir que los insulinomas son tumores pancreáticos endócrinos raros que tienen una forma de presentación clínica frecuente, la hipoglucemia. Además de requerir una alta sospecha clínica, es necesario realizar un algoritmo y pruebas especiales de laboratorio para su diagnóstico. Como ya se mencionó en la sección de revisión de los temas a tratar, no son necesarios los estudios de gabinete para su diagnóstico, más bien, son necesarios para su localización intrapancreática y a pesar de que no se tenga la localización del tumor de una forma certera, es posible realizar el procedimiento quirúrgico y durante el transcurso del mismo localizarlo, ya que ningún estudio de gabinete no invasivo

tiene el 100% de sensibilidad. Su resección proveerá de curación a prácticamente todos los insulinomas benignos, es por esto, que se recomienda como método de elección y es poco probable su recurrencia.

VI. LITERATURA CITADA

Abood G, Go A, Malhotra D, Shoup M. (2009) The Surgical and Systemic Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *Surg Clin N Am.* 89: 249–266

Akerstrom G, Hellman P. (2007) Surgery on Neuroendocrine Tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 21 (1): 87–109

Antonio L, Basavilvazo M, González N, Peralta M. (2009) Guía Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de la Hemorragia Uterina Anormal. *México. Secretaría de Salud*

Anwar R and Collegues (2004). How to write a case report. *Student BMJ.* 12: 61 – 2

Bloomgarden Z. (2006) Measures of insulin sensitivity. *Clin Lab Med.* 26: 611–633

Boudreaux P. (2011) Surgery for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEPNETS). *Endocrinol Metab Clin N Am.* 40: 163–171

Brasic N, Feldstein V. (2010) Dysfunctional Uterine Bleeding: Diagnostic Approach and Therapeutic Options. *Ultrasound Clin.* 5: 245–256

Brodell RT. Do more than discuss the unusual case: Write it up. (2000) *Posgraduate Medicine.* 108 (2)

Canto JA, Herrera MF, Gamboa A, Angeles A, Uscanga L, Robles G, Rull JA, Campuzano M. (1997) Endocrine tumors of the pancreas at a Mexican institution. *Rev Invest Clin.* 49(1): 25-30 (Abstr.)

Casablanca Y. (2008) Management of Dysfunctional Uterine Bleeding. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 35: 219–234

Casanueva E, De Regil LM, Flores MF. (2006) Anemia por deficiencia de hierro en mujeres mexicanas en edad reproductiva, historia de un problema no resuelto. *Salud Publica Mex.* 48:166 – 75

Christ E, Wild D, Reubi J. (2010) Glucagonlike Peptide-1 Receptor: An Example of Translational Research in Insulinomas: A Review. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 39: 791–800

Cohen, H. (2006) How to write a case report. *Am J Health – Syst Pharm.* 63:1888 – 92

Cryer P, Axelrod L, Grossman A, Heller S, Montori V, Seaquist E, Service J. (2009) Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Clin Endocrinol Metab.* 94: 709 – 728

Cryer P. (2008) Glucose homeostasis and hypoglycemia. En: Kronenberg H, Melmed S, Plonsky K, Larsen R. Williams Textbook of Endocrinology. Ed. 11. Philadelphia: Saunders. 1503 - 28

Cryer P. (2011) Physiologic response to hypoglycemia in normal subjects and patients with diabetes mellitus. [Base de datos en Internet, UpToDate]. EUA; 1992, [actualizado en nov 18, 2011; fecha de consulta junio 2012]. <http://www.uptodate.com>

de Herder WW, Niederle B, Scoazec J-Y. (2006) Well-Differentiated Pancreatic Tumor/carcinoma: Insulinoma. *Neuroendoc.* 84: 183 – 8

Fauci A, Kasper D, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Jameson J, Loscalzo L. (2008) Iron Deficiency and Other Hypoproliferative Anemias. En Fauci A, Kasper D, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Jameson J, Loscalzo L. Harrison's Internal Medicine. 17a edición. EUA: McGraw Hill.

Gardner D, Shobak D. (2007) Hypoglycemic Disorders. En: Gardner D, Shobak D. Basic & Clinical Endocrinology. Ed. San Francisco: McGraw Hill; 2007.

Goldfinger S, Strosberg J. (2012) Classification, epidemiology, clinical presentation, and localization of pancreatic neuroendocrine tumors (islet-cell tumors) [Base de datos en Internet, UpToDate]. EUA; 1992, [actualizado en mayo 17, 2012; fecha de consulta junio 2012]. <http://www.uptodate.com>

Gomez F, Stewart A, Arnoletti P, Vickers S, Bland K, Heslin M. (2007) Surgical treatment of pancreatic endocrine neoplasms. *Am J Surg.* 193: 460–465

Green B, Johnson C. (2000) Writing Patient Case Reports for Peer – reviewed Journals: Secrets for the Trade. *J Sports Chiropr & Rehabil.* 14 (3): 51 – 8

Hernández MP, Oropeza MP, Rabago MR, Solano TT. (2010) Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia por Déficit de Hierro en Niños y Adultos. Evidencias y Recomendaciones, Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-415-10

Hussein M, Haddad R. (2010) Approach to Anemia. *Dis Mon.* 56:449-455

Jani N, Moser J, Khalid A. (2007) Pancreatic Endocrine Tumors. *Gastroenterol Clin N Am.* 36: 431–439

Kantarjian H, Wolff R, Koller C. (2009) Neuroendocrine Carcinoma de Gastrointestinal Carcinomas. En: Kantarjian H, Wolff R, Koller C. *Md Anderson Manual of Medical Oncology.* Texas

Killip S, Bennett J, Chambers M. (2007) Iron Deficiency Anemia. *Am Fam Physician.* 75: 671-8

López JC, Cáceres N, Rivera L, Gamboa A, Gómez FJ, Rull JA. (1999) Diagnosis of malignant and benign insulinoma. Experience of the National Institute of Nutrition. *Rev Invest Clin.* 51(3): 167-73 (Abstr.)

Mantozoros C, Sercy S. (2011) Insulin action. [Base de datos en Internet, UpToDate]. EUA; 1992, [actualizado en oct 6, 2011; fecha de consulta junio 2012]. <http://www.uptodate.com>

Mathur A, Gorden P, Libutti S. (2009) Insulinoma. *Surg Clin N Am.* 89: 1105–1121

Molitch M. (2008) Nonfunctioning Pituitary Tumors and Pituitary Incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 37: 151–171

Molitch M. (2009) Pituitary Incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 23: 667–675

Munro M, Critchley H, Fraser I. (2012) The FIGO systems for nomenclature and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: who needs them?. *Am J Obstet Gynecol.* Jan: 1 – 7

Natt N, Service J. (2011) Factitious hypoglycemia. [Base de datos en Internet, UpToDate]. EUA; 1992, [actualizado en nov 11, 2011; fecha de consulta junio 2012]. <http://www.uptodate.com>

Neal D. (2008) Complicated Urinary Tract Infections. *Urol Clin N Am.* 35: 13–22

Nelson P, Gossain V. (2012) Hypoglycemia: A Diagnostic Challenge [Base de Datos en Internet, Medscape]. EUA: 1994, [fecha de actualización julio 2012; fecha de consulta junio 2012]. <http://www.medscape.org/viewarticle/713851>

O'Doriso N, O'Doriso S, O'Doriso T. (2007) Somatostatin Receptor Imaging of Neuroendocrine Tumors [Base de Datos en Internet, Medscape]. EUA: 1994, [fecha de actualización julio 2007; fecha de consulta junio 2012]. <http://www.medscape.org/viewarticle/558919>

Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. VMNIS | Sistema de Información Nutricional sobre Vitaminas y Minerales. 2011

Orijal I, Weil R. (2012) Pituitary Incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 26: 47–68

Pérez L. (2007) Hemorragia Uterina Anormal: Enfoque basado en evidencias. Revisión sistemática. *Revista Med.* 15 (1): 68 – 79

Rajan A. (2012) Mechanisms of Hypoglycemia Counterregulation [Base de Datos en Internet, Medscape]. EUA: 1994, [fecha de actualización julio 2012; fecha de consulta junio 2012]. <http://www.medscape.org/viewarticle/438362>

Reddy S, Wolfgang C. (2007) Benign Pancreatic Tumors. Surg Clin N Am. 87: 1359–1378

Robertson P. (2011) Insulin secretion and pancreatic beta-cell function. [Base de datos en Internet, UpToDate]. EUA; 1992, [actualizado en oct 31, 2011; fecha de consulta junio 2012]. <http://www.uptodate.com>

Service J, Cryer P. (2010a) Overview of hypoglycemia in adults. [Base de datos en Internet, UpToDate]. EUA; 1992, [actualizado en may 17 2010; fecha de consulta junio 2012]. <http://www.uptodate.com>

Service J. (2009) Diagnostic approach to hypoglycemia in adults. [Base de datos en Internet, UpToDate]. EUA; 1992, [actualizado en ago 19, 2009; fecha de consulta junio 2012]. <http://www.uptodate.com>

Service J. (2010b) Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome. [Base de datos en Internet, UpToDate]. EUA; 1992, [actualizado en mar 19, 2010; fecha de consulta junio 2012]. <http://www.uptodate.com>

Service J. (2012a) Insulinoma. [Base de datos en Internet, UpToDate]. EUA; 1992, [actualizado en may 24, 2012; fecha de consulta junio 2012]. <http://www.uptodate.com>

Service J. (2012b) Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: Diagnostic approach [Base de datos en Internet, UpToDate]. EUA; 1992, [actualizado en agosto 15, 2012; fecha de consulta agosto 2012]. <http://www.uptodate.com>

Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Guías prácticas para el uso de la insulina. (2009) 45 – 46 <http://www.endocrinologia.org.mx/descargas/concensos/Guas%20prcticas%20para%20el%20uso%20de%20insulina.pdf>

Starke A, Saddig C. (2011) Insulinom - & Hypoglykämie – Website [sede Web]. Düsseldorf. [Fecha de actualización oct. 2011; fecha de revisión junio 2012]. Insulinoma [9 páginas]. www.insulinoma.net

Van Vranken M. (2010) Evaluation of Microcytosis. *Am Fam Physician*. 82 (9): 1117-1122

Vinik A, Gonzales M. (2011) New and Emerging Syndromes due to Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 40: 19–63

Wagenlehner F, Weider W, Naber K. (2008) Antibiotics in Urology – New Essentials. *Urol Clin N Am*. 35: 69–79

Wagner J, Aron D. (2012) Incidentalomas – A “disease” of modern imaging technology. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 26: 3–8

XII Congreso de Investigación en Salud Pública Simposio XI. Cuernavaca, 2007. México; *Salud Pública de México*; Vol. 49.

VII. APÉNDICE

Glosario de Términos y Abreviaturas

ADE: mide el grado de anisocitosis (diferentes tamaños celulares) de los eritrocitos.

Anemia: concentración baja de hemoglobina en la sangre.

Citología exfoliativa: también llamada prueba de Papanicolaou (en honor a Georgios Papanicolaou, médico griego, pionero de la citología y detección temprana del cáncer). Consiste en tomar por medio de un raspado fino o un cepillo especial, una muestra de células del endocervix, cérvix uterino y vagina para análisis y detección de cambios celulares que son precursores del cáncer antes de que empiecen a causar síntomas.

Colonoscopia: exploración por medio de un colonoscopio (instrumento especial) que permite observar de manera directa todo el intestino grueso y si es necesario, la parte final del intestino delgado.

Glucosa: Medida de concentración de glucosa libre en suero, sangre o plasma sanguíneo.

Hb: abreviatura para hemoglobina. Proteína incluida en los eritrocitos (glóbulos rojos) encargada del transporte del oxígeno de los pulmones hacia los tejidos y el dióxido de carbono de forma inversa; también participa en la regulación del pH de la sangre.

HCM: cantidad de hemoglobina distribuida en todos los eritrocitos.

Hipoglucemia: concentración sérica de glucosa menor a 50 mg/dL que puede ser asintomática o presentarse con sintomatología neuroglucopénica o adrenérgica.

Hto: abreviatura para hematocrito. Examen general de sangre que mide el porcentaje del volumen de toda la sangre que está compuesta por eritrocitos.

Incidentaloma: hallazgo no esperado (típicamente una lesión o masa) descubierto en el curso de búsqueda de algo más.

Infección de vías urinarias: presencia de gérmenes patógenos en la orina, por infección de la uretra, vejiga, riñón y próstata.

Insulina: hormona polipeptídica formada por 51 aminoácidos producida y secretada por las células beta de los islotes de Langerhans; dentro de sus múltiples funciones, una de ellas es el metabolismo de la glucosa.

Insulinoma: tumor pancreático endócrino encargado de la producción anormal aumentada de insulina.

MEN: abreviatura para neoplasia endócrina múltiple. Desarrollo de tumores en diferentes tejidos, especialmente en los endócrinos (encargados de la producción de hormonas), suelen heredarse con rasgo autosómico dominante debido a mutaciones genéticas.

Panendoscopia: también llamada como esofagogastroduodenoscopia. Examen que, por medio de un endoscopio (instrumento especial) permite la visualización directa de la faringe, esófago, estómago y duodeno.

Péptido – C: cadena de aminoácidos que forma parte de la proinsulina y que se escinden para formar la insulina, queda almacenada en la misma vesícula de la cual se secretará con la insulina en cantidades equimolares.

Perfil de hierro: perfil que incluye la medición de 4 aspectos elementales en el metabolismo del hierro y su almacenamiento lo que nos permite conocer las reservas y la disponibilidad de este elemento en el organismo.

Perfil tiroideo: prueba de laboratorio que se usa para medir la concentración de hormonas tiroideas en sangre y por ende, conocer el funcionamiento tiroideo.

Sangrado uterino anormal: pérdida de sangre proveniente del útero en ausencia de padecimiento orgánico y sin relación a causas obstétricas.

Tomografía axial computada: técnica de imagen médica que utiliza la radiación X para obtener cortes o secciones de objetos anatómicos con fines diagnósticos.

Tumor pancreático endócrino: tumoración derivada de las células pancreáticas encargadas de la producción de hormonas.

Urocultivo: siembra de una pequeña cantidad de orina homogeneizada, lo que permite la cuantificación de las eventuales bacterias presentes. Las bacterias se utilizan utilizando en tradicional UFC/mL (unidades formadoras de colonias por mililitro).

VCM: abreviatura para volumen corpuscular medio. Medida del volumen individual de los eritrocitos.