



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

HIPOGLUCEMIA PRODUCIDA POR INSULINOMA.

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANO DENTISTA**

P R E S E N T A:

ALFREDO ESCAMILLA SÁNCHEZ

TUTORA: C.D. IRMA ESTELA VILLALPANDO GALINDO

MÉXICO, D. F.

2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADEZCO A MIS PADRES TOMÁS Y ALEJANDRA, A MI TIA PAULA Y A MI  
HERMANA ARACELI POR BRINDARME SIEMPRE SU AYUDA CARIÑO Y  
COMPRENSIÓN

DEDICO ESTE TRABAJO A MI PAREJA TANIA Y A MI HIJO OSCAR  
LOS CUALES HAN SIDO UNA FUENTE DE INSPIRACIÓN

A MI FAMILIA

A LOS 10 GRANDES PRINCIPALMENTE A JOSUÉ I, SABDY, TERESA, IVÁN, A  
LOS DEMÁS AMIGOS DE LA FACULTAD  
JOSUÉ, GABRIELA, FRANCISCO

A MIS MAESTROS

# ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>INTRODUCCIÓN</b>  | <b>6</b>  |
| <b>1. PÁNCREAS</b>   | <b>8</b>  |
| 1.1 Descripción  | 8         |
| 1.2 Irrigación   | 10        |
| 1.3 Inervación   | 10        |
| <b>2. ANATOMÍA FISIOLÓGICA DEL PÁNCREAS</b>  | <b>11</b> |
| 2.1 Secreción pancreática  | 12        |
| 2.1.1 Enzimas digestivas del páncreas  | 13        |
| 2.1.2 Secreción de iones bicarbonato   | 14        |
| 2.2 Insulina   | 14        |
| 2.2.1 Receptores de la insulina  | 16        |
| 2.2.2 Efecto de la insulina sobre el metabolismo de los<br>hidratos de carbono         | 18        |
| 2.2.3 Depósito de glucógeno en el músculo  | 19        |
| 2.2.4 Captación, almacenamiento y la utilización de la<br>glucosa por el hígado        | 19        |
| 2.2.5 El hígado libera glucosa entre comidas   | 20        |
| 2.2.6 Efecto de la insulina sobre el metabolismo de las<br>grasas                      | 21        |
| 2.2.6.1 La insulina favorece la síntesis de lípidos                                    | 22        |
| 2.2.6.2 Depósito de lípidos  | 23        |
| 2.2.6.3 La deficiencia de insulina aumenta el uso de la<br>grasa con fines energéticos | 23        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>2.2.7 Efecto de la insulina sobre el metabolismo de las proteínas y el crecimiento .....</b>  | <b>25</b> |
| <b>2.2.8 Mecanismos de la secreción de insulina .....</b>  | <b>27</b> |
| <b>2.2.9 Control de la secreción de la insulina .....</b>  | <b>28</b> |
| <b>2.2.10 Otros factores que estimulan la secreción de insulina .....</b>  | <b>30</b> |
| <b>2.2.11 Función de la insulina y otras hormonas en el cambio entre le metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos .....</b> | <b>31</b> |
| <b>2.3 El glucagón y sus funciones .....</b>   | <b>33</b> |
| <b>2.3.1 Efectos sobre el metabolismo de la glucosa .....</b>  | <b>33</b> |
| <b>2.3.2 Regulación de la secreción de glucagón .....</b>  | <b>35</b> |
| <b>2.4 Somatostatina .....</b>   | <b>36</b> |
| <br>   |           |
| <b>3. INSULINOMA .....</b>   | <b>37</b> |
| <b>3.1 Sinonimia .....</b>   | <b>37</b> |
| <b>3.2 Definición .....</b>  | <b>37</b> |
| <b>3.3 Antecedentes .....</b>  | <b>37</b> |
| <b>3.4 Epidemiología .....</b>   | <b>38</b> |
| <b>3.5 Etiología .....</b>   | <b>39</b> |
| <b>3.5.1 Tumores endocrinos del tubo digestivo y del páncreas .....</b>  | <b>39</b> |
| <b>3.5.2 Clasificación, anatomía patológica y biología tumoral de los TNE .....</b>  | <b>39</b> |
| <br>   |           |
| <b>3.5.3 Trastornos neoplásicos que afectan a múltiples órganos endocrinos .....</b>   | <b>43</b> |
| <b>3.5.4 Consideraciones genéticas .....</b>   | <b>44</b> |
| <b>3.6 Patogenia .....</b>   | <b>46</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>3.7 Fisiopatología</b>  | <b>46</b> |
| <b>3.8 Diagnóstico</b>   | <b>48</b> |
| <b>3.9 Tratamiento</b>   | <b>49</b> |
| <br>   |           |
| <b>4. HIPOGLUCEMIA</b>   | <b>51</b> |
| <b>4.1 Definición</b>  | <b>51</b> |
| <b>4.2 Manifestaciones clínicas</b>                                    | <b>52</b> |
| <b>4.3 Tratamiento de la hipoglucemia en el consultorio dental ...</b> | <b>54</b> |
| <b>4.3.1 Paciente consciente y alerta</b>                              | <b>54</b> |
| <b>4.3.2 Paciente consciente que no responde a la glucosa</b>          | <b>55</b> |
| <b>4.3.3 Paciente inconsciente</b>                                     | <b>56</b> |
| <b>4.4 Convulsiones</b>  | <b>59</b> |
| <b>4.4.1 Causas</b>  | <b>59</b> |
| <b>4.4.2 Prevención</b>  | <b>59</b> |
| <b>4.4.3 Fase ictal: componente tónico</b>                             | <b>60</b> |
| <b>4.4.4 Fase ictal: componente clónico</b>                            | <b>60</b> |
| <b>4.4.5 Tratamiento</b>   | <b>60</b> |
| <br>   |           |
| <b>CONCLUSIONES</b>  | <b>61</b> |
| <br>   |           |
| <b>BIBLIOGRAFIA</b>  | <b>62</b> |

## INTRODUCCIÓN

El páncreas, es una glándula que secreta hormonas que se encargan de la homeostasis de la glucosa, principalmente la insulina y el glucagón. Fisiológicamente disminuyen y elevan la glucemia respectivamente.

La insulina se encarga de almacenar carbohidratos cuando hay un exceso de estos en la sangre y que no se necesitan como fuente de energía en ese momento. Los carbohidratos se almacenan en forma de glucógeno en el hígado y en el músculo, y el exceso que no se puede almacenar como glucógeno se convierte en grasa y se almacena en tejido adiposo.

Existen alteraciones genéticas que pueden producir un tumor llamado insulinoma, que se origina en las células beta del páncreas. Es un tumor benigno en un 90% de los casos aunque en un porcentaje del 10% puede ser canceroso, este tumor está asociado generalmente a otros tumores de diferentes glándulas endocrinas.

Este tumor se clasifica como funcional, es decir, que secreta un exceso de insulina. Esto tiene gran importancia clínica debido a que la insulina disminuye los niveles de glucosa plasmáticos, hasta por debajo de 45mg/100ml (hipoglucemia). Así, se disminuye el aporte de glucosa al cerebro, que depende casi exclusivamente de esta fuente de energía.

La hipoglucemia es un síndrome multifactorial que si no se atiende a tiempo nos puede ocasionar muchos problemas, lo principal es realizar un diagnóstico lo más pronto posible, este se realiza con la tríada de Whipple.

En el consultorio dental estamos expuestos a que se presenten emergencias por hipoglucemia, por lo tanto, se describen los pasos que se deben realizar ante una emergencia de este tipo

Le agradezco a mi tutora Irma Estela Villalpando Galindo por haberme dirigido en este trabajo, además de darme clase de emergencias.

# 1. PÁNCREAS

Es un órgano retroperitoneal, que funciona como una glándula mixta: su secreción externa, el jugo pancreático es vertido en el duodeno por los conductos pancreático de Wirsung, (principal) y pancreático accesorio (de Santorini). Su secreción interna la insulina y el glucagón principalmente, se vierten en la sangre.

El páncreas es solidario del duodeno, el que lo enmarca en su parte derecha; está íntimamente relacionado con el conducto colédoco. Su parte izquierda se afina hacia el bazo.

Es un órgano profundo, adosado a la pared posterior prevertebral, es retrogástrico y corresponde, adelante, a las regiones supramesocólicas e inframesocólicas del abdomen. <sup>(1)</sup>

## 1.1 Descripción

La glándula es alargada de derecha a izquierda y de abajo hacia arriba, aplastada en sentido anteroposterior. Describe una concavidad posterior, moldeada sobre la columna lumbar a nivel de L1-L2. Su forma clásicamente ha sido comparada con la de un martillo. Se describen en ella una cabeza, un cuello, un cuerpo y una cola. Un tercio de él queda a la derecha de la línea media. En el varón adulto pesa aproximadamente 70 gramos, y en la mujer un poco menos su longitud varía entre 16 y 20cm, su altura es de 4 a 5cm y su espesor máximo de 3 cm.

Cabeza. Es la parte del páncreas orientada algo adelante y a la derecha enmarcada por el duodeno. Su borde superior y derecho están excavados por un canal, en el cual se deposita el duodeno “como un neumático en su llanta”. El canal desaparece en el borde inferior de la cabeza que está en contacto con la tercera porción del duodeno (porción transversa).

Abajo y a la izquierda, la cabeza se curva en gancho es el proceso uncinado (processus uncinatum) páncreas menor de Winslow, que pasa más o menos

profundamente detrás de los vasos mesentéricos superiores. Su cara izquierda y anterior está excavada en canal por el pasaje de la vena mesentérica superior.

Cuello. Une la cabeza al cuerpo. Es una porción algo estrecha, limitada:

Arriba, por la parte ascendente (1ª porción del duodeno), con dos tubérculos: uno anterior, duodenal y otro posterior, tuber omentale (tubérculo omental).

Cuerpo. Se aparta de la cabeza, hacia la izquierda y arriba. Es cóncavo atrás. En un corte sagital, tiene la forma de un prisma con tres caras: anterior, posterior e inferior.

Cola o extremidad izquierda. Prolonga el cuerpo y se afina en una laminilla hacia delante, dirigida hacia al hilio del bazo.

El conducto pancreático recorre longitudinalmente todo el páncreas; además, es flexuoso y elástico. Se inicia en la cola por un extremo de un poco menos de 2mm de diámetro y, a medida que se acerca a su desembocadura, va aumentando hasta más o menos 5mm; al penetrar en la pared del duodeno se estrecha nuevamente y se adosa al segmento terminal del colédoco, con el cual comparte las fibras musculares no estriadas que forman su esfínter. Por último, el conducto del páncreas desemboca infrayacente al colédoco en la ampolla hepatopancreática que se abre a la papila duodenal mayor. En todo su trayecto recibe pequeños conductos. Drena la cola, el cuerpo y la parte posterior de la cabeza.

El conducto accesorio se desprende del principal en el nivel del cuello del páncreas y se dirige transversalmente a la derecha. Su calibre disminuye conforme se acerca a su desembocadura, la que actúa en la papila duodenal menor. Este conducto drena la parte anterior de la cabeza del páncreas. <sup>(1, 2)</sup>

## **1.2 Irrigación**

El páncreas, como todos los órganos glandulares, recibe abundante irrigación, en su caso procedente de diversas arterias.

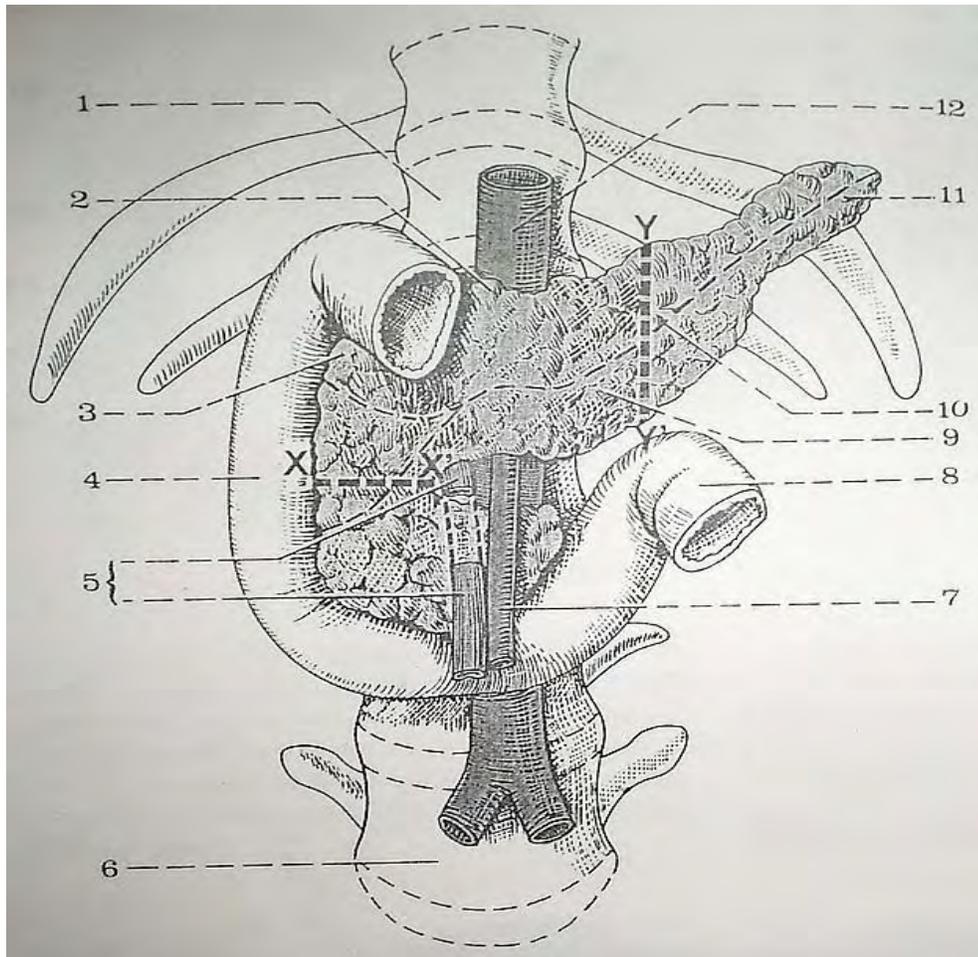
En la región de la cabeza, se forman dos arcos arteriales, uno ventral y otro dorsal, gracias a anastomosis entre las arterias pancreaticoduodenales superiores anterior y posterior (ramas de la gastroduodenal) y las pancreaticoduodenales inferiores (ramas de la mesentérica superior). En su recorrido, la arteria lienal emite múltiples ramos pancreáticos, entre los que destacan la pancreática dorsal, la pancreática magna y los ramos pancreáticos caudales. La arteria pancreática inferior recorre la cara inferior del órgano; en la mayoría de los casos proviene de la pancreática dorsal, aunque algunas veces se desprende de la magna, la mesentérica superior o, más directamente, del tronco celiaco.

Las venas, en general acompañan a las arterias, drenan en la lienal, en la mesentérica superior y en la gastroduodenal; en última instancia, todas son afluentes de la porta. (Fig. 1)

La circulación linfática, también rica, hace un primer relevo en numerosos linfonodos adyacentes a la superficie pancreática y vecinos a sus vasos, y forma los grupos lienal, mesentérico superior, gastroduodenal y gástricos.<sup>(1,2)</sup>

## **1.3 Inervación**

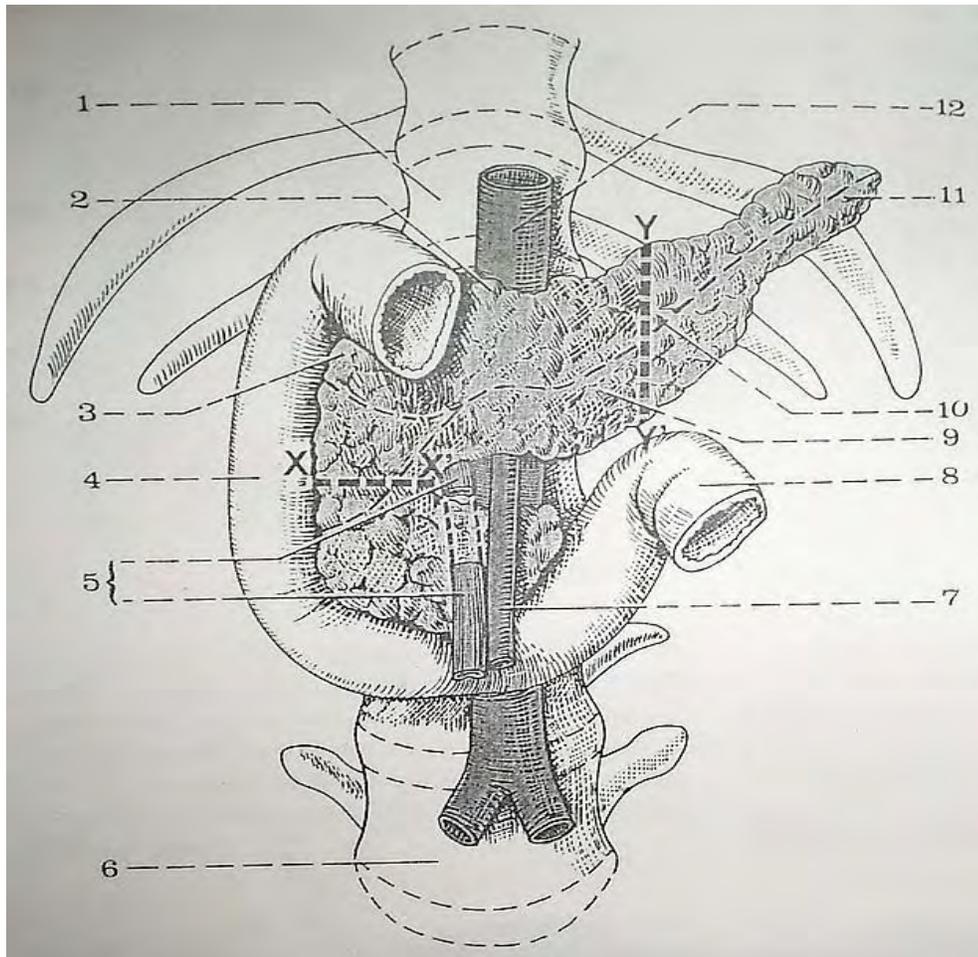
El páncreas está inervado por ramos procedentes de los plexos celiaco y mesentérico superior; aunque algunos llegan al páncreas directamente, la mayoría lo hace de tal manera que acompaña a los vasos. La división parasimpática es exitosecretora y la simpática inhibidora. Esta también conduce los impulsos aferentes de estímulos dolorosos, que transmiten a la médula espinal siguiendo el trayecto de los nervios esplácnicos.<sup>(1,2)</sup>



**fig.1** Disposición general del páncreas

## 2. ANATOMÍA FISIOLÓGICA DEL PÁNCREAS

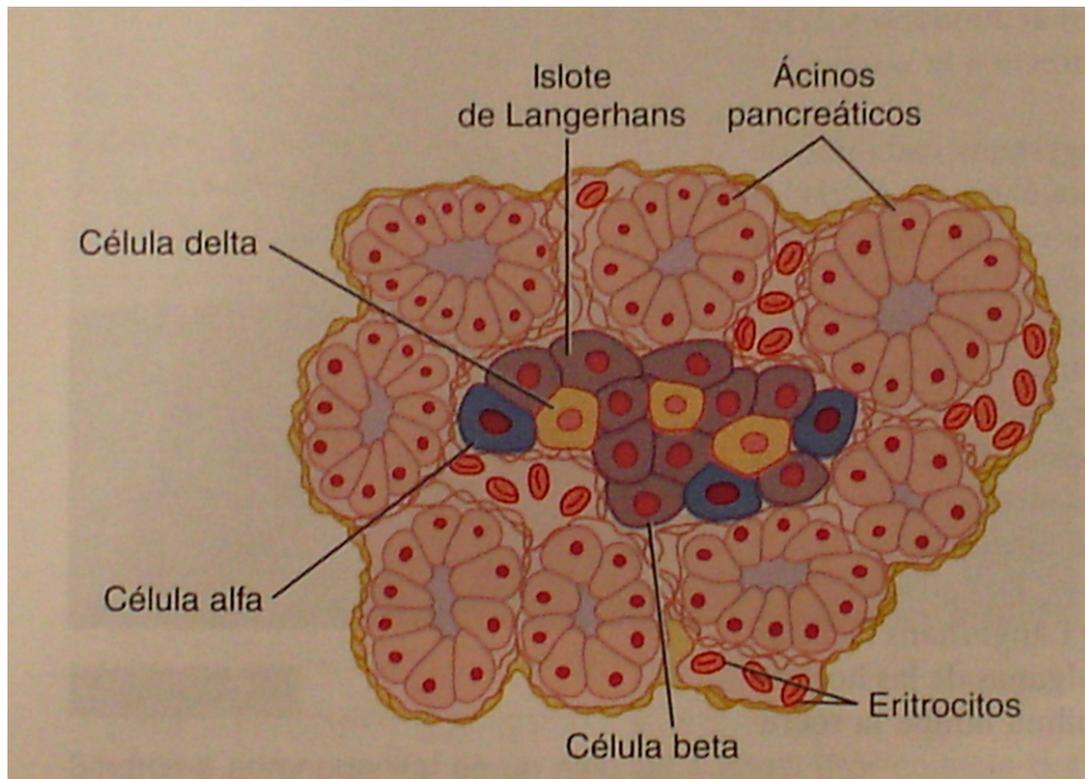
El páncreas se compone de dos grandes tipos de tejidos, los ácinos, que secretan jugos digestivos al duodeno, y los islotes de Langerhans, que secretan insulina y glucagón de forma directa a la sangre. (fig. 2)



**fig.1** Disposición general del páncreas

## 2. ANATOMÍA FISIOLÓGICA DEL PÁNCREAS

El páncreas se compone de dos grandes tipos de tejidos, los ácinos, que secretan jugos digestivos al duodeno, y los islotes de Langerhans, que secretan insulina y glucagón de forma directa a la sangre. (fig. 2)



**fig. 2** Esquema de la anatomía de un islote de Langerhans

## 2.1 Secreción pancreática

Los ácinos pancreáticos secretan enzimas digestivas pancreáticas y tanto los conductos pequeños como los de mayor calibre liberan grandes cantidades de bicarbonato sódico. El producto combinado de enzimas y bicarbonato sódico fluye por el gran conducto pancreático, que suele unirse al conducto colédoco inmediatamente antes de su desembocadura en el duodeno por la papila de Vater, rodeada por el esfínter de Oddi.

La secreción de jugo pancreático aumenta como respuesta a la presencia de quimo en las porciones altas del intestino delgado, mientras que sus características dependen, hasta cierto punto, de los tipos de alimento que integran ese quimo.

### **2.1.1 Enzimas digestivas del páncreas**

La secreción pancreática contiene múltiples enzimas destinadas a la digestión de las tres clases principales de alimentos: proteínas, hidratos de carbono y grasas. También posee grandes cantidades de iones bicarbonato, que desempeñan un papel importante en la neutralización del quimo ácido que, procedente del estomago llega al duodeno.

Las enzimas proteolíticas más importantes del páncreas son la tripsina, la quimiotripsina y la carboxipolipaptidasa. De éstas la más importante es la tripsina.

La tripsina y la quimiotripsina, degradan las proteínas completas o ya parcialmente digeridas a péptidos de diversos tamaños, aunque sin llegar a liberar los aminoácidos que los componen. La carboxipolipaptidasa fracciona algunos péptidos en sus aminoácidos individuales, completando así la digestión de gran parte de las proteínas.

La amilasa pancreática, hidroliza los almidones, el glucógeno y gran parte de los hidratos de carbono restantes (salvo la celulosa), hasta formar disacáridos y algunos trisacáridos.

Las enzimas principales para la digestión de las grasas son: La lipasa pancreática, capaz de hidrolizar las grasas neutras en ácidos grasos y monoglicéridos, la colesterol esterasa, que hidroliza los ésteres de colesterol, y la fosfolipasa, que separa los ácidos grasos de los fosfolípidos.

Las células pancreáticas sintetizan las enzimas proteolíticas en sus formas inactivas tripsinógeno, quimiotripsinogeno y procarboxipolipeptidasa, todas ellas carentes de actividad enzimática. Estos compuestos sólo se activan cuando alcanzan la luz del intestino. En el caso del tripsinógeno, la activación se debe a la enterocinasa secretada por la mucosa intestinal.

Es conveniente que las enzimas proteolíticas sólo se activen en la luz del intestino ya que, de lo contrario podrían digerir al páncreas. Las mismas células que secretan las enzimas proteolíticas hacia los ácinos pancreáticos

secretan otra sustancia llamada inhibidor de la tripsina. Esta sustancia se forma en el citoplasma de las células glandulares e impide la activación de la tripsina tanto dentro de las células secretoras como en los ácinos y conductos pancreáticos. <sup>(3)</sup>

### **2.1.2 Secreción de iones bicarbonato**

Los iones bicarbonato y el agua, son secretados principalmente por las células epiteliales de los conductillos y los conductos que nacen en los ácinos. Cuando el páncreas recibe un estímulo para la secreción de cantidades copiosas de jugo pancreático, la concentración de iones bicarbonato puede aumentar hasta incluso 145 mEq/l, valor cinco veces mayor al del plasma.

El páncreas humano cuenta con 1 a 2 millones de islotes de Langerhans, cada uno de unos 0.3mm de diámetro, los islotes se organizan en torno a pequeños capilares, hacia los que vierte sus hormonas, y contienen tres tipos fundamentales de células, alfa, beta y delta, que se diferencian entre sí por sus características morfológicas y de tinción.

Las células beta representan casi el 60% de la totalidad de las células de los islotes y se encuentran sobre todo en el centro de cada uno y secretan insulina y amilina, hormona que suele liberarse en paralelo con la insulina, pese a que no se conoce bien su función. Las células alfa que componen casi el 25% del total, secretan glucagón y las células delta que representan el 10%, somatostatina. Además, existe por lo menos otro tipo de célula, la célula PP polipéptido pancreático. <sup>(3)</sup>

## **2.2 Insulina**

Históricamente, la insulina se ha asociado al azúcar de la sangre y, desde luego, esta hormona ejerce efectos profundos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. Sin embargo, las causas habituales de muerte de los

enfermos con diabetes se deben a alteraciones del metabolismo lipídico, por ejemplo acidosis y arteriosclerosis. Además, la menor capacidad de síntesis de proteína de los pacientes con diabetes prolongada determina la atrofia de los tejidos y múltiples alteraciones funcionales.

La secreción de insulina se asocia a la abundancia energética, es decir, cuando el régimen de alimentación dispone de alimentos energéticos suficientes, en particular de un exceso de alimentos energéticos en la dieta y, sobre todo de hidratos de carbono se secreta mucha insulina. A su vez, la insulina desempeña una función primordial en el almacenamiento de la energía sobrante, si se consumen hidratos de carbono en exceso, éstos se depositan principalmente como glucógeno en el hígado y en los músculos. Al mismo tiempo y también por acción de la insulina el exceso de carbohidratos que no puede almacenarse como glucógeno se convierte en grasa y se conserva en el tejido adiposo. En cuanto a las proteínas, la insulina ejerce un efecto directo para que las células absorban más aminoácidos y los transformen en proteínas. Por último ésta hormona inhibe la degradación de proteínas intracelulares. <sup>(3, 4, 5)</sup>

La insulina humana tiene un peso molecular de 5808. Se compone de dos cadenas de aminoácidos, unidas entre sí por enlaces disulfuro.

La insulina se sintetiza en las células beta con la maquinaria celular habitual para la síntesis de proteínas, los ribosomas acoplados al retículo endoplásmico traducen el ARN de la insulina y forman una preprohormona insulínica. Esta preprohormona inicial tiene un peso molecular aproximado de 11.500, pero luego se desdobla en el retículo endoplásmico para formar la proinsulina, con un peso molecular cercano a 9000; casi toda la insulina sigue escindiéndose en el aparato de Golgi a insulina y fragmentos peptídicos antes de empaquetarse en los gránulos secretores. Casi una sexta parte del producto final secretado persiste en forma de proinsulina que apenas posee actividad insulínica.

La mayor parte de la insulina liberada hacia la sangre circula de forma no ligada, su semivida plasmática es de unos 6 minutos por término medio y desaparece de la circulación en unos 10 a 15 minutos. Con excepción de la parte de insulina que se une a los receptores de las células efectoras, el resto se degrada por efecto de la enzima insulinasa, sobre todo en el hígado y, en menor medida, en los riñones y en los músculos, y de forma muy ligera en los demás tejidos. <sup>(3,4, 5)</sup>

### **2.2.1 Receptores de la insulina**

Para que la insulina inicie sus efectos en las células efectoras, ha de unirse primero y activar una proteína receptora de la membrana con un peso molecular de unos 300000. Este receptor activado, y no la insulina, es el que desencadena los efectos posteriores. (fig. 3)

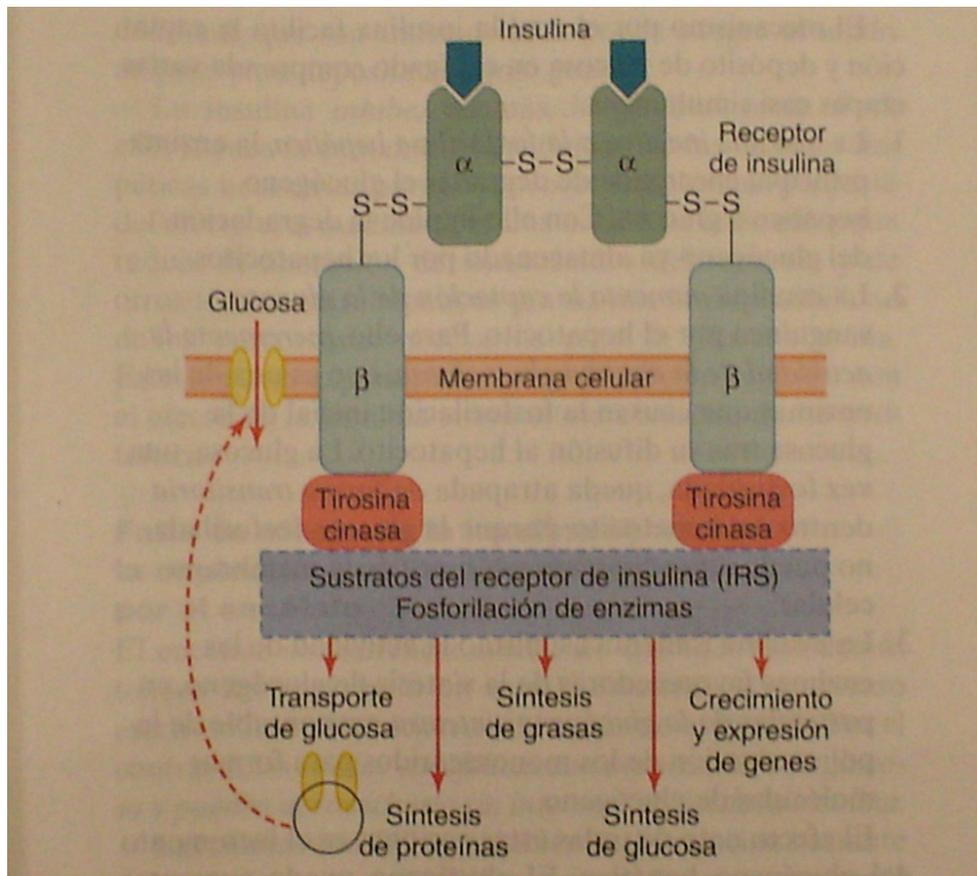
El receptor de insulina es una combinación de cuatro subunidades, enlazadas a través de puentes disulfuro: dos subunidades alfa que se encuentran fuera de la membrana celular, y dos subunidades beta, que atraviesan la membrana y sobresalen en el interior del citoplasma. La insulina se une a las subunidades alfa del exterior de la célula pero, debido a su unión con las subunidades beta, las porciones de éstas últimas que entran en la célula se autofosforilan. La autofosforilación de las subunidades beta del receptor activa a una tirosina cinasa local que, a su vez, fosforila a otras muchas, entre ellas a un grupo llamado sustratos del receptor de insulina (IRS). En los distintos tejidos se expresan tipos diferentes de IRS. El efecto es la activación de algunas de estas enzimas y la inactivación de otras. Por éste mecanismo, la insulina dirige la maquinaria metabólica intracelular para provocar los efectos deseados sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas. Los efectos finales de la estimulación insulínica son los siguientes:

1. Pocos segundos después de la unión de la insulina a sus receptores, se produce un notable incremento de la captación de glucosa de La captación de glucosa por las membranas de casi el 80% de las células, sobre todo de las células musculares y adiposas, pero no de la mayoría de las neuronas encefálicas. La glucosa, que se transporta en mayor cantidad a la célula, se fosforila de inmediato y sirve de sustrato para todas las funciones metabólicas habituales de los hidratos de carbono. Se cree que la aceleración del transporte de glucosa se debe a la translocación de numerosas vesículas intracelulares a las membranas de la célula ; estas vesículas contienen, dentro de sus propias membranas, varias moléculas de proteínas transportadoras de glucosa, que se unen a la membrana celular y facilitan la captación de aquélla, que pasa al interior de la célula. Cuando cesa la presencia de insulina, las vesículas se desprenden de la membrana celular pasados 3 a 5 minutos y regresan al interior de las células; este ciclo se repite tantas veces como sea necesario.

2. La membrana celular se hace más permeable para muchos aminoácidos y para los iones potasio y fosfato, cuyo transporte al interior de la célula se incrementa.

3. Entre los 10 a 15 minutos siguientes se observan efectos más lentos que cambian la actividad de muchas más enzimas metabólicas intracelulares. Estos efectos se deben, sobre todo, a una variación de la fosforilación enzimática.

4. Durante algunas horas e incluso días tienen lugar otros efectos, muchos más lentos, que se deben a cambios de la velocidad de traducción de los ARN mensajeros dentro de los ribosomas para dar lugar a nuevas proteínas e incluso a variaciones de las velocidades de transcripción del ADN del núcleo celular. A través de estas acciones, la insulina modela de nuevo gran parte de la maquinaria enzimática celular hasta conseguir sus objetivos metabólicos. <sup>(3, 8)</sup>



**fig. 3** Esquema de un receptor de insulina

### 2.2.2 Efecto de la insulina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono

Inmediatamente después de consumir una comida rica en hidratos de carbono, la glucosa absorbida hacia la sangre induce una secreción rápida de insulina. A su vez, la insulina provoca la captación rápida, el almacenamiento y el aprovechamiento de la glucosa por casi todos los tejidos del organismo, pero sobre todo por los músculos, el tejido adiposo y el hígado.

Durante gran parte del día, la energía utilizada por el tejido muscular no depende de la glucosa, sino de los ácidos grasos. La razón principal es que la membrana muscular en reposo es muy poco permeable a la glucosa,

salvo que la fibra muscular reciba el estímulo de la insulina; la cantidad de insulina secretada entre las comidas es demasiado escasa para propiciar una entrada importante de glucosa dentro de las células musculares.

Sin embargo, existen dos situaciones en las que el músculo consume mucha glucosa. Una de ellas es el ejercicio moderado e intenso. Para esta utilización de glucosa no se necesitan grandes cantidades de insulina, porque las fibras musculares que se ejercitan se hacen permeables a la glucosa, aún en ausencia de insulina, por la simple contracción.

El segundo estado en el que el músculo consume mucha glucosa son las horas siguientes a las comidas. En esta fase, la concentración sanguínea de glucosa se eleva y el páncreas secreta mucha insulina. La insulina extra induce un transporte rápido al miocito, por tanto, éste utiliza glucosa en lugar de ácidos grasos durante ese período.

### **2.2.3 Depósito de glucógeno en el músculo**

Si el músculo no se ejercita después de una comida, pero la glucosa se transporta en abundancia a su interior, la mayor parte de ella se depositará como glucógeno muscular y no se empleará como sustrato energético, hasta un límite del 2% al 3% de su concentración. Este glucógeno se aprovechará más tarde para fines energéticos. Se trata de un mecanismo muy útil para los períodos cortos de utilización intensa de energía anaerobia, es decir, para los escasos minutos de degradación glucolítica del glucógeno a ácido láctico, que suceden incluso en ausencia de oxígeno. <sup>(3)</sup>

### **2.2.4 Captación, almacenamiento y la utilización de la glucosa por el hígado**

Uno de los efectos más importantes de la insulina es el depósito casi inmediato de glucógeno en el hígado a partir de casi toda la glucosa absorbida después de una comida. Más tarde, entre las comidas, cuando ya

no se dispone de alimento y la glucemia empieza a descender, la secreción de la insulina disminuye con rapidez y el glucógeno hepático se transforma de nuevo en glucosa, que se libera otra vez a la sangre para evitar que la glucemia descienda demasiado. El mecanismo por el cual la insulina facilita la captación y depósito de glucosa en el hígado comprende varias etapas casi simultáneas:

1. La insulina inactiva a la fosforilasa hepática, la enzima principal encargada de degradar el glucógeno hepático a glucosa. Con ello impide la degradación de glucógeno ya almacenado por los hepatocitos.

2. La insulina aumenta la captación de la glucosa sanguínea por el hepatocito. Para ello, incrementa la actividad de la enzima glucocinasa, que es una de las enzimas que causan la fosforilación inicial de la glucosa tras su difusión al hepatocito. La glucosa, una vez fosforilada, queda atrapada de forma transitoria dentro del hepatocito, porque la glucosa fosforilada no puede difundir de nuevo fuera de la membrana celular.

3. La insulina fomenta asimismo la actividad de las enzimas favorecedoras de la síntesis de glucógeno, en particular de la glucógeno sintetasa, responsable de la polimerización de los monosacáridos para formar moléculas de glucógeno.

El efecto neto de todas estas acciones es el incremento de glucógeno hepático. El glucógeno puede aumentar hasta un total aproximado del 5% al 6% de la masa hepática, lo que equivale a casi 100 gramos de glucógeno almacenado en el hígado. <sup>(3)</sup>

### **2.2.5 El hígado libera glucosa entre comidas**

Cuando termina una comida y la glucosa empieza a descender hasta alcanzar cifras bajas, suceden varios acontecimientos por los que el hígado vuelve a liberar glucosa a la sangre circulante.

1. El descenso de la glucemia hace que el páncreas reduzca la secreción de insulina.
2. La falta de insulina interrumpe la nueva síntesis de glucógeno en el hígado y evita la captación de nuevas moléculas de glucosa sanguínea por el hígado.
3. La falta de insulina, junto con el incremento de glucagón, activa la enzima fosforilasa, que produce la degradación del glucógeno a glucosa fosfato.
4. La enzima glucosa fosfatasa, inhibida previamente por la insulina, se activa ahora por la falta de la hormona y provoca la separación de la glucosa y el radical fosfato y así la glucosa puede difundir de nuevo a la sangre.

La insulina favorece la conversión del exceso de glucosa en ácidos grasos e inhibe la gluconeogenia hepática.

Cuando la cantidad de glucosa que entra en el hepatocito es superior a la que se puede depositar como glucógeno o utilizar para su metabolismo local en el hígado, la insulina favorece todo éste exceso de glucosa en ácidos grasos. Luego estos ácidos grasos se empaquetan como triglicéridos dentro de las lipoproteínas de muy baja densidad, que son transportadas por la sangre al tejido adiposo para depositarse como grasa. <sup>(3)</sup>

### **2.2.6 Efecto de la insulina sobre el metabolismo de las grasas**

Pese a no resultar tan evidentes como sus efectos agudos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, las acciones de la insulina sobre el metabolismo lipídico resultan igualmente importantes a largo plazo. En particular, destaca el efecto a largo plazo de la falta de insulina, que produce una aterosclerosis marcada, a menudo con infartos de miocardio, ictus cerebrales y otros accidentes vasculares.

### **2.2.6.1 La insulina favorece la síntesis de lípidos**

La insulina ejerce diversos efectos que inducen el depósito de lípidos en el tejido adiposo. En primer lugar, aumenta la utilización de la glucosa por casi todos los tejidos orgánicos y reduce automáticamente la utilización de la grasa. No obstante, la insulina fomenta también la síntesis de ácidos grasos, en mayor medida cuantos más hidratos de carbono se ingieran, dado que éstos no se emplean de inmediato para producir energía y aportan el sustrato para la síntesis de grasas. Gran parte de ésta síntesis tiene lugar en los hepatocitos; luego los ácidos grasos son transportados desde el hígado por las lipoproteínas de la sangre a las células adiposas, donde se almacenan. Los factores que incrementan la síntesis de ácidos grasos en el hígado son:

1. La insulina acelera el transporte de la glucosa a los hepatocitos. Cuando la concentración hepática del glucógeno alcanza el 5% al 6%, ésta misma concentración inhibe la nueva síntesis de glucógeno. A continuación, toda la glucosa adicional que entra al hepatocito está disponible para la síntesis de grasas. Primero, la glucosa se degrada a piruvato por la vía glucolítica; el piruvato se convierte después en acetil coenzima (acetil CoA), el sustrato necesario para la síntesis de ácidos grasos.
2. Con el ciclo del ácido cítrico se forma un exceso de iones citrato isocitrato, cuando se utilizan cantidades exageradas de glucosa con fines energéticos. Estos iones ejercen después un efecto directo de activación de la acetil CoA carboxilasa, enzima necesaria para carboxilar la acetil CoA y formar malonil CoA, como en la primera etapa de la síntesis de ácidos grasos.
3. A continuación, casi todos los ácidos grasos se sintetizan en el hígado y se emplean para formar triglicéridos, la forma habitual en que se deposita la grasa. Los triglicéridos se liberan desde los hepatocitos a la sangre con las lipoproteínas. La insulina activa a la lipoproteína lipasa de las paredes capilares del tejido adiposo, que desdobla de nuevo los triglicéridos a ácidos

grasos, requisito imprescindible para su absorción en las células adiposas, donde se transforman otra vez en triglicéridos y se almacenan. <sup>(3,8)</sup>

### **2.2.6.2 Depósito de lípidos**

La insulina ejerce otros dos efectos importantes, necesarios para que la grasa se deposite en las células adiposas.

1. La insulina inhibe la acción de la lipasa sensible a ésta hormona. Se trata de la enzima que hidroliza a los triglicéridos ya depositados en las células adiposas. Así pues, inhibe la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo hacia la sangre circulante.

2. La insulina fomenta el transporte de glucosa a las células adiposas a través de la membrana celular, al igual que ocurre en los miocitos. Parte de la glucosa se emplea después para la síntesis de diminutas cantidades de ácidos grasos, pero, lo que es más importante, también se forman grandes cantidades de alfa-glicerol-fosfato. Este último suministra glicerol, que se une a los ácidos grasos para formar triglicéridos, forma que adoptan los depósitos de la grasa en las células adiposas. Así pues, cuando falta la insulina, incluso el depósito de grandes cantidades de ácidos grasos transportados desde el hígado con las lipoproteínas queda bloqueado.

### **2.2.6.3 La deficiencia de insulina aumenta el uso de la grasa con fines energéticos**

Todos los fenómenos relacionados con la degradación de los lípidos y su uso con fines energéticos se estimulan mucho cuando falta la insulina. Este hecho sucede incluso en condiciones normales entre las comidas, porque la secreción de insulina es mínima, pero puede agravarse en la diabetes mellitus, dado que en ella la secreción de insulina es casi nula.

El déficit de insulina provoca la lipólisis de la grasa almacenada, con liberación de ácidos grasos libres. Cuando falta la insulina, se invierten todos

los efectos promotores del depósito de la grasa. El más importante es que la enzima lipasa sensible a la insulina de las células adiposas experimenta una gran activación. Con ello, se hidrolizan los triglicéridos almacenados y se liberan enormes cantidades de ácidos grasos y de glicerol a la sangre circulante. La consecuencia es que las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres empiezan a ascender en pocos minutos. Estos ácidos grasos libres se transforman después en el sustrato energético principal de casi todos los tejidos orgánicos, excepto el encéfalo.

El déficit de insulina aumenta las concentraciones plasmáticas de colesterol y fosfolípidos. El exceso de ácidos grasos del plasma, junto con la falta de insulina, favorece también la conversión hepática de algunos de los ácidos grasos en fosfolípidos y colesterol, dos de los principales productos del metabolismo lipídico. Estas dos sustancias, junto con el exceso de triglicéridos producido al mismo tiempo en el hígado, se liberan a la sangre junto con las lipoproteínas. A veces, las lipoproteínas del plasma se triplican cuando falta insulina, por lo que la concentración total de lípidos plasmáticos alcanza varias unidades porcentuales en lugar de la cifra habitual del 0.6%. Este incremento de los lípidos, sobre todo del colesterol, acelera el desarrollo de aterosclerosis en los enfermos con diabetes grave.

El consumo exagerado de grasas durante la falta de insulina provoca cetosis y acidosis. La falta de insulina también causa una síntesis exagerada de ácido acetoacético en los hepatocitos, con el efecto siguiente: En ausencia de insulina pero en presencia de un exceso de ácidos grasos en los hepatocitos, se activa mucho el mecanismo de carnitina para el transporte de los ácidos grasos a las mitocondrias. Dentro de las mitocondrias, la oxidación beta de los ácidos grasos tiene lugar con gran rapidez y se liberan enormes cantidades de acetil CoA. Gran parte de éste exceso de acetil CoA se condensa después para formar ácido acetacético que, a su vez, pasa a la sangre circulante. Casi todo este ácido penetra en las células periféricas,

convirtiéndose de nuevo en acetil CoA y utilizándose con fines energéticos de la manera habitual.

Al mismo tiempo, la falta de insulina reduce la utilización de ácido acetoacético por los tejidos periféricos. Así pues, el hígado libera gran cantidad de ácido acetoacético, que los tejidos no llegan a metabolizarlo. Su concentración aumenta en los días que siguen al cese de la secreción de insulina y a veces alcanza cifras de 10 mEq/l o más que representan un grave estado de acidosis orgánica.

Parte del ácido acetoacético también se convierte en ácido beta-hidroxibutírico y acetona. Estas dos sustancias, junto con el ácido acetoacético, se denominan cuerpos cetónicos y su exceso en los líquidos corporales se conoce como cetosis. <sup>(3)</sup>

### **2.2.7 Efecto de la insulina sobre el metabolismo de las proteínas y el crecimiento**

La insulina facilita la síntesis y el depósito de proteínas. En las horas que siguen a una comida, si la sangre circulante contiene un exceso de nutrientes, no sólo se depositarán hidratos de carbono y grasas en los tejidos, sino también proteínas; para eso se precisa la insulina. El modo en que ésta facilita el depósito de proteínas no se conoce tan bien como los mecanismos de almacenamiento de la glucosa y de los lípidos. Se sabe que:

1. La insulina estimula el transporte de muchos aminoácidos al interior de las células. Entre éstos aminoácidos destacan la valina, la leucina, la isoleucina, la tirosina y la fenilalanina. Así, la insulina comparte con la hormona de crecimiento la capacidad de incrementar la entrada de aminoácidos en la célula. Sin embargo los aminoácidos sobre los que influye no son necesariamente los mismos.

2. La insulina aumenta la traducción del ARN mensajero, es decir, la síntesis de nuevas proteínas. Por vías desconocidas, la insulina <<activa>> la

maquinaria ribosómica. Cuando falta insulina, los ribosomas dejan de trabajar; la insulina actúa como un mecanismo de <<encendido-apagado>>.

3. Durante un período aún más largo, la insulina acelera, además, la transcripción de determinadas secuencias genéticas del ADN de los núcleos celulares, haciendo que se formen mayores cantidades de ARN y prosiga la síntesis de proteínas; en particular, favorece la formación de una vasta red de enzimas para el almacenamiento de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas.

4. La insulina inhibe el catabolismo de las proteínas, por lo que amortigua la velocidad de liberación de los aminoácidos de las células, sobre todo de las células musculares. Este fenómeno parece deberse a la capacidad de la hormona para reducir la degradación habitual de las proteínas por los lisosomas celulares.

5. Dentro del hígado, la insulina deprime el ritmo de la gluconeogenia. En consecuencia, reduce la actividad de las enzimas neoglucogénicas. Como los sustratos más utilizados para la síntesis de glucosa mediante gluconeogenia son los aminoácidos del plasma, la supresión de la gluconeogenia hace que éstos se conserven para su depósito corporal en forma de proteínas.

La carencia de insulina provoca el descenso de las proteínas y el incremento de los aminoácidos en el plasma. Cuando falta la insulina, el depósito de proteínas se interrumpe casi por completo. El catabolismo de las proteínas aumenta, la síntesis de proteínas cesa y se vierten enormes cantidades de aminoácidos al plasma. La concentración plasmática de aminoácidos aumenta y casi todo el exceso se emplea bien directamente, como fuente energética, bien como sustrato de la gluconeogenia. Esta degradación de los aminoácidos provoca, en última instancia, una mayor eliminación de urea en la orina. La pérdida resultante de las proteínas es una de las secuelas más graves de la diabetes mellitus intensa.

La insulina y la hormona del crecimiento actúan de manera sinérgica para promover el crecimiento. La insulina se necesita para la síntesis de las proteínas y, por tanto, resulta tan esencial para el crecimiento de los animales como la propia hormona del crecimiento. Más aún, la administración de hormona de crecimiento o de insulina, cada una por separado, apenas favorece el crecimiento, pero la combinación de ambas induce un crecimiento espectacular. En definitiva, parece que ambas hormonas operan de manera sinérgica en la promoción del crecimiento y que cada una cumple una función especial diferente de la otra. La necesidad conjunta de ambas hormonas podría explicarse en una pequeña parte porque cada una fomenta la entrada de distintos aminoácidos en la célula, todos ellos indispensables para el crecimiento.

### **2.2.8 Mecanismos de la secreción de insulina**

Las células beta poseen un gran número de transportadores de glucosa (GLUT-2), gracias a los cuales la entrada de glucosa en ellas es proporcional a su concentración en la sangre dentro de límites fisiológicos. Una vez en el interior de las células, la glucocinasa fosforila a la glucosa y la convierte en glucosa -6-fosfato. Parece que éste es el paso limitante del metabolismo de la glucosa en la célula beta y también que es el mecanismo más importante para la percepción de la concentración de glucosa y el ajuste de la secreción de insulina secretada en relación con la glucemia. (Fig.4)

A continuación, la glucosa-6-fosfato se oxida a trifosfato de adenosina (ATP), que inhibe los canales de potasio sensibles al ATP de la célula. El cierre de los canales de potasio despolariza la membrana celular, con lo que se abren los canales de calcio controlados por el voltaje, con la consiguiente entrada de calcio en la célula. El calcio estimula la fusión de las vesículas

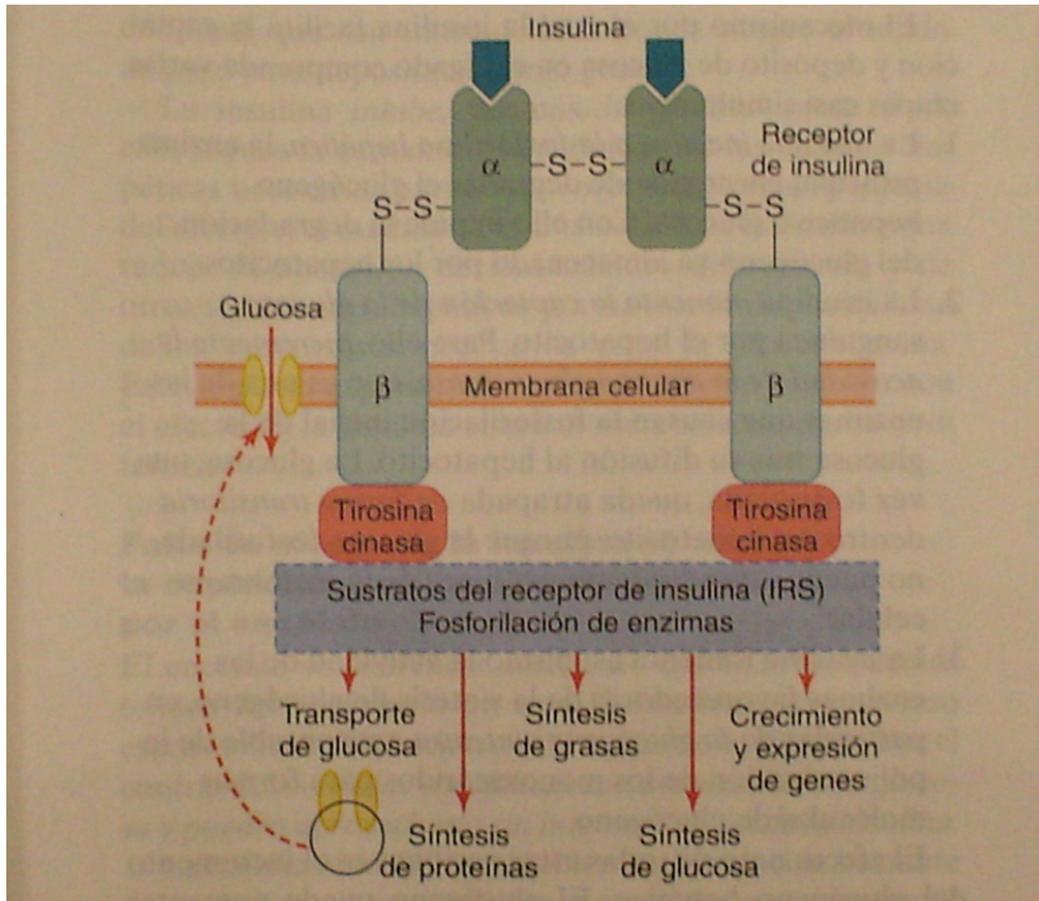
que contienen insulina con la membrana celular y la secreción de la hormona al líquido extracelular mediante exocitosis.

Otros nutrientes, tales como determinados aminoácidos, también pueden metabolizarse en las células beta, donde incrementan la concentración de ATP y estimulan la secreción de insulina. Algunas hormonas, por ejemplo el glucagón y el péptido inhibidor gástrico, así como la acetil colina, aumentan la concentración intracelular de calcio a través de otras vías de señalización y potencian el efecto de la glucosa, aunque, en ausencia de ésta, sus efectos sobre la secreción de insulina son escasos. Otras hormonas, entre ellas la somatostatina y la noradrenalina a través de la activación de los receptores alfa-adrenérgicos inhiben la exocitosis de la insulina.

Los fármacos de la clase sulfonilurea estimulan la secreción de insulina mediante unión a los canales de potasio sensibles al ATP y bloqueo de su activación. La consecuencia es una despolarización que desencadena la secreción de insulina, lo que hace que, estos fármacos resulten muy útiles para promover la secreción de insulina en los pacientes con diabetes de tipo II. <sup>(3)</sup>

### **2.2.9 Control de la secreción de la insulina**

Antes se creía que la concentración sanguínea de la glucosa controlaba casi por completo la secreción de insulina. Sin embargo, a medida que se han ido conociendo mejor las funciones metabólicas de ésta hormona sobre el metabolismo de las proteínas y de los lípidos, se ha comprobado que los aminoácidos de la sangre y otros factores también desempeñan importantes funciones reguladoras de la secreción hormonal.



**fig.4** Mecanismos básicos de la estimulación de secreción en las células beta del páncreas por la glucosa

El aumento de la glucemia estimula la secreción de insulina. Cuando la glucemia en ayunas es normal, de 80 a 90 mg/100ml, el ritmo de secreción de la insulina es mínimo, aproximadamente 25 ng/min/kg de peso corporal, con una actividad fisiológica muy discreta. Sin embargo, si la glucemia aumenta de forma repentina hasta dos o tres veces el valor normal y se mantiene así, la secreción de insulina experimentará un gran ascenso en dos etapas:

1. La concentración plasmática de la insulina se eleva casi 10 veces en los 3 a 5 minutos siguientes al incremento brusco de la glucemia, a causa de la liberación inmediata de la insulina preformada por las células beta de los

islotes de Langerhans. Sin embargo, este alto ritmo inicial de secreción no se mantiene, puesto que la concentración de insulina desciende hasta valores intermedios en un plazo de 5 a 10 minutos.

2. Aproximadamente 15 minutos después del estímulo, la secreción de insulina aumenta por segunda vez y alcanza una meseta en las 2 o 3 horas siguientes, en ésta ocasión con un ritmo de secreción aún mayor que el de la fase inicial. Esta secreción se debe tanto a la liberación adicional de la insulina previamente formada como a la activación del sistema enzimático que sintetiza y secreta nueva insulina a partir de estas células.

La retroalimentación entre la concentración sanguínea de la glucosa y la tasa de secreción de insulina. Conforme aumenta la concentración sanguínea de glucosa por encima de 100mg/100ml de sangre, el ritmo de secreción de insulina se eleva con rapidez, hasta alcanzar máximos del orden de 10 a 25 veces los valores basales para glucemias de 400 a 600mg/100ml. Así, el incremento de la secreción de insulina tras un estímulo de glucosa es espectacular, tanto por su rapidez como por la elevadísima secreción alcanzada. Además, la secreción de insulina se inactiva, casi con la misma rapidez, a los 3-5 minutos del regreso de la glucemia a los valores de ayuno. <sup>(3)</sup>

### **2.2.10 Otros factores que estimulan la secreción de insulina**

Además de la estimulación de la insulina por la hiperglucemia, algunos aminoácidos ejercen un efecto análogo. Los más potentes son la arginina y la lisina. Este efecto difiere de la estimulación de la secreción de insulina por la glucosa en que los aminoácidos, administrados en ausencia de hiperglucemia, apenas elevan la secreción de insulina. Sin embargo, si los aminoácidos se administran al mismo tiempo que se eleva la glucemia, la secreción de insulina inducida por la glucosa llegará a duplicarse en presencia de un exceso de aminoácidos.

La estimulación de la secreción de insulina por los aminoácidos resulta apropiada, porque la insulina favorece, a su vez, el transporte de los aminoácidos a las células de los tejidos y la síntesis de proteínas en su interior.

Algunas hormonas gastrointestinales, como la gastrina, la secretina, la colecistocinina y el péptido inhibidor gástrico (que parece el más potente de todos), aumentan la secreción de la insulina de forma moderada. Estas hormonas son liberadas por el tubo digestivo cuando la persona ingiere una comida. De éste modo, inducen un incremento <<anticipatorio>> de la insulinemia, que prepara la absorción de glucosa y de aminoácidos tras las comidas. Estas hormonas gastrointestinales suelen actuar de la misma forma que los aminoácidos.

Otras hormonas que estimulan directamente la secreción de insulina o potencian el estímulo secretor de insulina de la glucosa son el glucagón, la hormona del crecimiento, el cortisol y, en menor medida, la progesterona y los estrógenos. La importancia de los efectos estimuladores de estas hormonas es que una secreción prolongada de cualquiera de ellas en grandes cantidades puede provocar el agotamiento de las células beta de los islotes de Langerhans y ocasionar una diabetes mellitus. De hecho la diabetes aparece con gran frecuencia en personas tratadas con dosis farmacológicas altas de algunas de éstas hormonas y es particularmente común en los gigantes o pacientes acromegálicos con tumores secretores de hormona del crecimiento o entre aquellos cuyas glándulas suprarrenales secretan un exceso de glucocorticoides (Síndrome de Cushing).

### **2.2.11 Función de la insulina y otras hormonas en el cambio entre el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos**

La insulina fomenta el uso de los hidratos de carbono con fines energéticos y reduce el uso de los lípidos. A la inversa, la falta de insulina favorece la

utilización de los lípidos y la exclusión de la glucosa, salvo por el tejido encefálico. Más aún, la señal que controla éste mecanismo de cambio es, en esencia, la concentración sanguínea de la glucosa. Si la glucemia desciende, se suprimirá la secreción de insulina y los tejidos utilizarán las grasas con fines energéticos, con excepción del encéfalo. Si la glucemia asciende, se estimulará la secreción de insulina y se utilizarán los hidratos de carbono en lugar de los lípidos; el exceso de glucosa sanguínea se depositará en forma de glucógeno hepático, grasa hepática y glucógeno muscular.

Se conocen, como mínimo, otras cuatro hormonas que también influyen en este mecanismo de cambio: la hormona del crecimiento de la adenohipófisis, el cortisol de la corteza suprarrenal, la adrenalina de la médula suprarrenal y el glucagón de las células alfa de los islotes pancreáticos de Langerhans. Tanto la hormona del crecimiento como el cortisol se liberan en respuesta a la hipoglucemia y ambos inhiben la utilización celular de glucosa, mientras que fomentan el uso de los lípidos. Sin embargo, los efectos de estas dos hormonas se instauran lentamente y suelen tardar varias horas en alcanzar su expresión máxima.

La adrenalina resulta muy necesaria para elevar la glucosa plasmática en los períodos de estrés, cuando se excita el sistema nervioso simpático. Sin embargo, la adrenalina opera de forma distinta a otras hormonas, puesto que aumenta al mismo tiempo la concentración plasmática de los ácidos grasos. Las causas de éstos efectos son: 1. La adrenalina ejerce un efecto glucogenolítico muy potente en el hígado y a los pocos minutos libera grandes cantidades de glucosa hacia la sangre; 2. Además posee un efecto lipolítico directo sobre las células adiposas, porque activa a la lipasa sensible a la insulina de los tejidos adiposos y provoca asimismo un gran incremento de la concentración sanguínea de ácidos grasos. Desde el punto de vista cuantitativo, el estímulo de los ácidos grasos es mucho mayor que

el de la glucemia. Así pues, la adrenalina estimula en particular la utilización de los lípidos en situaciones tan estresantes como el ejercicio, el shock circulatorio y la ansiedad. <sup>(3)</sup>

## **2.3 El glucagón y sus funciones**

El glucagón es una hormona secretada por las células alfa de los islotes de Langerhans cuando disminuye la glucemia y cumple varias funciones opuestas a las de la insulina. La más importante consiste en elevar la concentración sanguínea de glucosa, efecto contrario al de la insulina.

El glucagón es un polipéptido grande, con un peso molecular de 3485, compuesto por una cadena de 29 aminoácidos. Cuando se inyecta glucagón purificado a un animal, ocurre una hiperglucemia intensa. Por éste motivo, el glucagón se conoce como hormona hiperglucemiante.

### **2.3.1 Efectos sobre el metabolismo de la glucosa**

Los principales efectos del glucagón sobre el metabolismo de la glucosa consisten en: 1. Degradación del glucógeno hepático (glucogenólisis) y 2. Aumento de la gluconeogenia hepática. Estos dos efectos aumentan mucho la disponibilidad de glucosa hacia los demás órganos.

El glucagón provoca glucogenólisis y aumenta la glucemia. El efecto más espectacular del glucagón consiste en estimular la glucogenólisis hepática que, a su vez, aumenta la glucemia en unos minutos.

Esta secuencia sigue una cascada compleja de acontecimientos:

1. El glucagón activa a la adenilato ciclasa de la membrana de los hepatocitos,
2. Lo que determina la síntesis del monofosfato de adenosina cíclico,
3. Que activa a la proteína reguladora de la proteincinasa,
4. Que, a su vez, estimula la proteincinasa,
5. Que activa a la fosforilasa b cinasa,

6. Que transforma la fosforilasa b en fosforilasa a,
7. Lo que estimula la degradación del glucógeno a glucosa-8-fosfato,
8. Que, por último, se desfosforila para que el hepatocito libere glucosa.

Esta secuencia de acontecimientos reviste una enorme importancia por diversos motivos. En primer lugar, es una de las mejor conocidas de todas las funciones del monofosfato cíclico de adenosina en su papel como segundo mensajero. En segundo lugar, pone de relieve un sistema de cascada en el que cada producto sucesivo se fabrica en cantidad superior a la de su precursor. Así pues, representa un mecanismo de amplificación muy poderoso; el organismo utiliza mucho éstos mecanismos amplificadores para controlar numerosos sistemas metabólicos celulares, si no la mayoría, con amplificaciones que a veces llegan al millón de veces. Así se explica por qué basta con unos microgramos de glucagón para que la glucemia aumente incluso más a los pocos minutos.

La infusión de glucagón durante unas 4 horas puede causar tal glucogenólisis hepática que agote todos los depósitos de glucógeno del hígado.

El glucagón fomenta la gluconeogenia. Aún después de agotar todo el glucógeno hepático, la infusión continua de glucagón sigue provocando hiperglucemia. Esto se debe a que el glucagón estimula la velocidad de absorción de los aminoácidos por los hepatocitos y la conversión posterior de muchos de ellos en glucosa a través de la gluconeogenia. Todo ello obedece a la activación de numerosas enzimas necesarias para el transporte de los aminoácidos y para la gluconeogenia, en particular a la activación del sistema enzimático que transforma el piruvato en fosfoenolpiruvato, paso limitante de la gluconeogenia.

Casi todos los demás efectos del glucagón se manifiestan sólo cuando su concentración aumenta muy por encima del máximo habitual medido en la sangre. Quizá su efecto más importante sea la activación de la lipasa de las

células adiposas, con lo que aumenta la disponibilidad de ácidos grasos para su consumo energético. Además, inhibe el depósito de triglicéridos en el hígado, lo que impide la extracción hepática de los ácidos grasos de la sangre; con ello, la cantidad de ácidos grasos disponible para los demás tejidos del organismo asciende.

Las concentraciones muy elevadas de glucagón también: 1. Estimulan la contracción cardíaca; 2. Aumentan el flujo sanguíneo de algunos tejidos, sobre todo en los riñones; 3. Favorecen la secreción biliar, y 4. Inhiben la secreción de ácido clorhídrico por el estómago.

### **2.3.2 Regulación de la secreción de glucagón**

La hiperglucemia inhibe la secreción de glucagón. El factor más importante, con mucho, en el control de secreción del glucagón es la concentración sanguínea de glucosa. No obstante, conviene señalar que el efecto de la concentración sanguínea de glucosa sobre la secreción de glucagón es exactamente opuesto al que ejerce sobre la secreción de insulina.

El incremento de los aminoácidos en la sangre estimula la secreción de glucagón. Las altas concentraciones de aminoácidos en la sangre como las que ocurren, por ejemplo, después de una comida rica en proteínas sobre todo, de los aminoácidos alanina y arginina, estimula la secreción de glucagón. Este efecto es similar al que los aminoácidos ejercen sobre la secreción de insulina. En este caso las respuestas del glucagón y de la insulina no se oponen. La importancia de la estimulación del glucagón por los aminoácidos radica en que el glucagón fomenta la rápida conversión de los aminoácidos en glucosa y pone más glucosa a disposición de los tejidos. El ejercicio estimula la secreción del glucagón. El ejercicio agotador cuadruplica o quintuplica la concentración sanguínea del glucagón. <sup>(3, 5)</sup>

## 2.4 Somatostatina

Las células delta de los islotes de Langerhans secretan la hormona somatostatina, un polipéptido que sólo consta de 14 aminoácidos y que tiene una semivida extraordinariamente corta, de tan sólo 3 minutos, en la sangre circulante. Casi todos los factores relacionados con la ingestión de alimentos estimulan la secreción de somatostatina: 1. Aumento de la glucemia; 2. Aumento de los aminoácidos; 3. Aumento de los ácidos grasos, y 4. Aumento de la concentración de varias hormonas gastrointestinales liberadas desde la parte superior del aparato digestivo tras la ingestión de alimentos.

A su vez, la somatostatina ejerce numerosos efectos inhibidores:

1. La somatostatina actúa localmente sobre los propios islotes de Langerhans y reduce la secreción de insulina y de glucagón.
2. La somatostatina reduce la motilidad del estómago, el duodeno y la vesícula biliar.
3. La somatostatina disminuye tanto la secreción como la absorción del tubo digestivo.

Tras agrupar todos éstos datos, se ha propuesto que la función principal de la somatostatina sería la de ampliar el período durante el cual se asimilan los nutrientes hacia la sangre. Al mismo tiempo, la depresión de la secreción de insulina y de glucagón reduciría la utilización de los nutrientes absorbidos por los tejidos y evitaría su desaparición rápida, prolongando su disponibilidad. <sup>(3,4)</sup>

### **3. INSULINOMA**

#### **3.1 Sinonimia**

Adenoma de células de los islotes pancreáticos, tumor neuroendocrino, tumor de células beta del páncreas, neoplasias pancreáticas, adenoma de los islotes de Langerhans y neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN 1).

(3, 6, 9, 13,14)

#### **3.2 Definición**

Los insulinomas son los tumores neuroendocrinos más frecuentes del páncreas; derivan de las células beta y secretan insulina de manera autónoma, causando hipoglucemia.

Los insulinomas suelen ser pequeños (en más del 90% su diámetro es <2cm), habitualmente son solitarios (90%), y en menor medida como microadenomas múltiples, y sólo el 5 al 15% son malignos. De forma prácticamente invariable se originan únicamente en el páncreas, distribuyéndose por igual en la cabeza el cuerpo y la cola del páncreas. En raras ocasiones, un insulinoma puede tener su origen en tejido pancreático ectópico. (5, 6, 7, 9, 10, 12, 13,15)

#### **3.3 Antecedentes**

El término de síndrome hipoglucémico, tuvo su historia a partir de 1869, año en el cual, Paul Langerhans, presentó la disertación inaugural sobre la anatomía microscópica del páncreas.

En 1935, el tumor secretor de insulina se describió, por el reporte de ocho casos.

Este tipo de neoplasia fue descrita inicialmente por Nicholls en 1902, y en 1927, Wilder estableció la asociación entre hiperinsulinismo y un tumor funcional de células de los islotes. En 1929, Graham logró la primera cura quirúrgica de un adenoma de células de los islotes. Los insulinomas pueden

ser difíciles de diagnosticar. No es raro que los pacientes hayan sido mal diagnosticados clínicamente con enfermedades psiquiátricas o trastornos convulsivos antes de reconocer el insulinoma. Kavlie y White mostraron que el 50% de los pacientes portadores de insulinoma, antes de que la enfermedad neuroendocrina hubiese sido diagnosticada, habían sido sometidos a tratamiento neuropsiquiátrico.

El síndrome que caracteriza a la MEN 1 fue descrito e identificado su carácter genético por Wermer en 1954. Es un síndrome con presentación familiar, transmitido de forma autosómica dominante. Esta alteración fue denominada con anterioridad adenomatosis endocrina múltiple, sin embargo, dado que en un mismo individuo puede coexistir hiperplasia o adenomas benignos y tumores malignos, se prefiere la utilización del término MEN 1. <sup>(6, 10, 13,14)</sup>

### **3.4 Epidemiología**

Los insulinomas son los tumores más comunes del páncreas endocrino. La incidencia es de 4 casos por millón de personas por año. Estos representan el 55% de los tumores neuroendocrinos.

#### **Sexo**

La razón hombre / mujer es de 2:3. Algunos autores mencionan que tiene una distribución igual en ambos sexos.

#### **Edad**

La edad media al diagnóstico es de alrededor de 50 años, excepto en pacientes con insulinoma MEN 1, en los que se presenta en la tercera década de la vida. En una serie, los pacientes con enfermedad benigna eran más jóvenes edad media de 38 años, y que aquellos con metástasis edad media de 52. <sup>(6, 7, 8, 9, 13,15)</sup>

### **3.5 Etiología**

#### **3.5.1 Tumores endocrinos del tubo digestivo y del páncreas**

Los tumores neuroendocrinos (TNE) gastrointestinales derivan del sistema neuroendocrino difuso del tubo digestivo (TD), que está formado por células productoras de aminas y ácidos, con perfiles hormonales diferentes dependiendo de su lugar de origen. Estos tumores pueden dividirse en tumores carcinoides y tumores endocrinos del páncreas. Inicialmente se clasificaron en APUDomas (APUD, captación y descarboxilación de las aminas precursoras, del inglés amine precursor uptake and decarboxylation), feocromocitomas, melanomas y carcinomas medulares del tiroides, debido a que comparten ciertas características histoquímicas, anatomopatológicas y biológicas. Se creía que los APUDomas eran embriológicamente similares a las células de la cresta neural, pero las células secretoras de péptidos no tienen un origen neuroectodérmico.<sup>(9)</sup>

#### **3.5.2 Clasificación, anatomía patológica y biología tumoral de los TNE**

Los (TNE) suelen estar formados por capas monótonas de células pequeñas y redondeadas con núcleos uniformes, las mitosis no son frecuentes. Si bien pueden reconocerse en el estudio histológico de rutina, estos tumores se identifican principalmente por sus patrones de tinción histológica, los cuales están determinados por las proteínas celulares que comparten. Históricamente se utilizaba la tinción de plata, y los tumores se clasificaban en argentafines, si captaban y reducían la plata, o argirófilos, si no la reducían. Actualmente se utiliza la localización inmunocitoquímica de marcadores neuroendocrinos: las cromograninas (A, B, C), la enolasa específica de neuronas y la sinaptofisina. (Cuadro 1)

Los tumores endocrinos del páncreas (TEP) pueden clasificarse en síndromes no funcionantes o funcionantes específicos. Cada uno de los

síndromes funcionantes se asocia a síntomas producidos por la hormona específica que libera.

1. Marcadores celulares neuroendocrinos generales compartidos
  - a. Las cromograninas (A, B, C) son proteínas solubles monoméricas ácidas que se localizan en granulaciones secretoras grandes; la cromogranina A es la más utilizada
  - b. La enolasa específica de neuronas (EEN) es el dímero  $\gamma$ - $\gamma$  de la enzima enolasa y un marcador citosólico de diferenciación neuroendocrina
  - c. La sinaptofisina es una glucoproteína de membrana de peso molecular 38 000 que se encuentra en vesículas pequeñas de las neuronas y los tumores neuroendocrinos
2. Semejanzas anatomopatológicas
  - a. Todos los TEP muestran captación y descarboxilación de precursores de las aminas
  - b. Microscópicamente, tienen granulaciones secretorias de núcleo denso (> 80 nm)
  - c. Presentan una histología similar, con pocas mitosis y núcleos uniformes
  - d. A menudo sintetizan múltiples péptidos/aminas que pueden detectarse mediante inmunocitoquímica, pero que a veces no se secretan
  - e. La presencia o ausencia del tipo o síndrome clínico no puede predecirse mediante estudios inmunocitoquímicos
  - f. Las clasificaciones histológicas no predicen el comportamiento biológico; únicamente la invasión o las metástasis constituyen signos de malignidad
3. Semejanzas de comportamiento biológico
  - a. Generalmente son de crecimiento lento, pero algunos son agresivos
  - b. Secretan péptidos/aminas biológicamente activos, que pueden producir síntomas
  - c. En general tienen gran densidad de receptores de somatostatina, que se utilizan para su localización y tratamiento.

**Cuadro 1** Características generales de los tumores neuroendocrinos del tubo digestivo (carcinoides, TEP)

La presencia de metástasis hepáticas constituye el factor pronóstico aislado más importante en los tumores carcinoides y los TEP. El tamaño del tumor primario es fundamental en el desarrollo de metástasis hepáticas. Por ejemplo, en los carcinoides de intestino delgado, que constituyen la causa

más frecuente del síndrome carcinoide por metástasis hepáticas, las metástasis se producen en el 15-25% de los casos si el diámetro del tumor es menor de 1cm, en el 58-80% si es de 1 a 2cm y en más del 75% si es superior a 2cm.

También se ha demostrado que en el caso de los gastrinomas y otros (TEP), el tamaño del tumor primario es un factor de predicción independiente para el desarrollo de metástasis hepáticas. Las metástasis en ganglios linfáticos, la profundidad de la invasión, distintas características histológicas (diferenciación, tasa de mitosis, índices de crecimiento) y los resultados de la citometría de flujo, como la presencia de aneuploidía, son factores pronósticos importantes para el desarrollo de metástasis.

Los TEP o los gastrinomas presentan un peor pronóstico en las mujeres, en casos de sobreexpresión del oncogén Ha-Ras o de p53, en ausencia de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN 1) y cuando existen niveles elevados de varios marcadores tumorales, por ejemplo, cromogranina A, gastrina.

Diversos trastornos genéticos se asocian a una incidencia mayor de tumores neuroendocrinos. Cada uno de ellos se produce por la pérdida de un posible gen supresor del tumor. El más importante es MEN 1, un trastorno autosómico dominante debido a un defecto situado en un gen de 10 exones del cromosoma 11q13, que codifica una proteína nuclear de 610 aminoácidos, la menina. Del total de pacientes con MEN 1, el 95-100% presenta hiperparatiroidismo secundario a hiperplasia paratiroidea, el 80-100% padece TEP no funcionantes, el 54-80% sufre adenomas hipofisarios, y los carcinomas bronquiales se desarrollan en el 8%, los carcinoides tímicos en el 8% y los carcinoides gástricos en el 13-30% de los pacientes con síndrome de Zollinger –Ellison. Los TEP funcionantes se producen en el 80% de los pacientes con MEN 1, de los cuales el 54 % experimenta un síndrome de Zollinger-Ellison, el 21% insulinomas, el 3% glucagonomas y el

1% VIPomas. La MEN 1 se produce en el 20-25% de total de pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison, en el 4% de pacientes con insulinomas y en menos del 5% de los que padecen otros TEP.

Tres facomatosis que se asocian a TNE son la enfermedad de von Hippel-Lindau, la enfermedad de von Recklinghausen o neurofibromatosis de tipo 1 (NF-1) y la esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville). La enfermedad de von Hippel-Lindau es un trastorno autosómico dominante debido a defectos en un gen del cromosoma 3p25 que codifica una proteína de 213 aminoácidos que interacciona con la familia de proteínas elonguinas en la regulación de la transcripción y en la destrucción de proteínas anómalas. Además de hemangioblastomas cerebelosos, cáncer renal y feocromocitomas, el 10-17% de éstos pacientes padece un TEP, que en la mayoría de los casos es no funcionante, aunque se han observado insulinomas y VIPomas. Los pacientes con NF-1 presentan defectos en un gen del cromosoma 17q11.2 que codifica una proteína de 2845 aminoácidos, la neurofibromina, que actúa en las células normales como supresora de la cascada de señalización Ras. Hasta el 12% de éstos pacientes presenta un tumor carcinoide del tubo digestivo alto, de forma característica en la región periampollar 54%. Muchos de éstos tumores se clasifican como somatostatinomas, ya que en los estudios inmunocitoquímicos se observa que contienen somatostatina; sin embargo, casi nunca producen un síndrome clínico de somatostatinoma. La NF-1 rara vez se asocia a insulinomas o al síndrome de Zollinger-Ellison. La esclerosis tuberosa se debe a mutaciones que alteran una proteína de 1164 aminoácidos, la hamartina (TSC1), o una proteína de 1807 aminoácidos, la tuberina (TSC2). Tanto la hamartina como la tuberina interaccionan en una ruta relacionada con la regulación de la proteína G citosólica. Se han observado unos pocos casos con TEP no funcionantes y funcionantes con (insulinomas y gastrinomas). (Cuadro 2)<sup>(9)</sup>

| Síndrome  | Localización de la mutación y del producto del gen   | TNE/frecuencia  |
|---|--|---|
| Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN-1)                | 11q13 (codifica una proteína de 610 aminoácidos, la menina)  | 80-100% padecen TEP (no funcionante > gastrinoma > insulinoma)<br>Carcinoides: gástrico (13-30%), bronquial/tímico (8%) |
| Enfermedad de von Hippel-Lindau                               | 3q25 (codifica una proteína de 213 aminoácidos)  | 12-17% padecen TEP (casi siempre no funcionantes)   |
| Enfermedad de von Recklinghausen [neurofibromatosis 1 (NF-1)] | 17q11.2 (codifica una proteína de 2485 aminoácidos, la neurofibromina)   | Somatostatinomas duodenales (habitualmente no funcionantes)<br>Rara vez insulinoma, gastrinoma                          |
| Esclerosis tuberosa   | 9q34 (TSC1) (codifica una proteína de 1164 aminoácidos, la hamartina)<br>16p13 (TSC2) (codifica una proteína de 1807 aminoácidos, la tuberina) | En raras ocasiones padecen TEP [no funcionantes y funcionantes (insulinoma, gastrinoma)]                                |

**Cuadro 2** Síndromes genéticos asociados a un aumento de la incidencia de tumores neuroendocrinos (TNE: carcinoides o tumores endocrinos del páncreas TEP)

### 3.5.3 Trastornos neoplásicos que afectan a múltiples órganos endocrinos

Varios trastornos genéticos favorecen las neoplasias de las glándulas endocrinas y ocasionan síndromes de hipersecreción hormonal actualmente se dispone de pruebas genéticas de detección basadas en el ADN para estos trastornos.

Neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo 1. Manifestaciones clínicas. La MEN 1, del inglés (multiple endocrine neoplasia) o síndrome de Wermer, se caracteriza por neoplasia de la paratiroides, la hipófisis y las células de los islotes pancreáticos. El síndrome se hereda con carácter autosómico dominante; cada hijo nacido de un progenitor afectado presenta un 50% de probabilidades de heredar el gen predisponente. (Cuadro 3)

| MEN 1  | MEN 2   |  | Síndromes mixtos  |
|--|---|--|---|
|  | MEN 2A  | MEN 2B                                       |   |
| Hiperplasia o adenoma de paratiroides  | CMT   | CMT  | Feocromocitoma familiar y tumor de células de los islotes                                     |
| Hiperplasia, adenoma o carcinoma de células de los islotes pancreáticos  | Feocromocitoma  | Feocromocitoma                               | Síndrome de von Hippel-Lindau, feocromocitoma y tumor de células de los islotes               |
| Hiperplasia o adenoma hipofisario  | Hiperplasia o adenoma de paratiroides                               | Neuromas de las mucosas y gastrointestinales | Neurofibromatosis con rasgos de MEN 1 ó 2   |
| Otras manifestaciones menos frecuentes: carcinoma del intestino anterior, feocromocitoma, lipomas viscerales o subcutáneos, angiofibromas o colagenomas dérmicos | Amiloidosis de liquen cutáneo<br>Enfermedad de Hirschsprung<br>CMTF | Rasgos marfanoides                           | Mixomas, pigmentación en manchas e hiperactividad endocrina generalizada en una única familia |

*Nota:* CMT = carcinoma medular de tiroides; CMTF = carcinoma medular de tiroides familiar.

**Cuadro 3** Asociaciones de enfermedades en los síndromes de MEN

Algunas características de este síndrome poseen importantes implicaciones terapéuticas. Aunque cada tumor deriva de una célula única (de origen clonal), cualquier célula endocrina dentro del órgano afectado puede sufrir la transformación. La lesión inicial es la hiperplasia, seguida de una transformación adenomatosa o carcinomatosa. Por tanto, la evolución de la enfermedad dentro de un único órgano es multicéntrica. Un proceso neoplásico localizado en un órgano puede afectar a la evolución de la enfermedad en otro órgano. Por ejemplo, la síntesis ectópica de hormonas hipotalámicas liberadas por un tumor pancreático puede estimular el crecimiento de un tumor hipofisiario. Dado que éste síndrome generalmente evoluciona en un período de 30 a 40 años, los síntomas dependerán en gran medida del momento en que se identifica el trastorno por primera vez.

La segunda manifestación más frecuente en la MEN 1 es la neoplasia de los islotes pancreáticos, que suele presentarse a la vez que el hiperparatiroidismo que es la manifestación más frecuente.

El insulinoma causa hipoglucemia aproximadamente en la tercera parte de los pacientes con MEN 1 portadores de tumores de células de los islotes pancreáticos. <sup>(9, 13,15)</sup>

### **3.5.4 Consideraciones genéticas**

La MEN 1 se transmite como un rasgo autosómico dominante, lo que refleja el hecho de que el gen MEN 1, localizado en el cromosoma 11q13, codifica una proteína supresora del tumor denominada menina, no presentando homología con ninguna otra proteína conocida. Los individuos afectados presentan característicamente una mutación en la línea germinal en MEN 1, y adquieren un segundo impacto en el gen normal como consecuencia de otra mutación, o más habitualmente, a causa de la pérdida de una porción del cromosoma 11 que contiene el locus MEN 1. Aunque la función de la menina no se conoce bien, se trata de una proteína nuclear que interacciona

con un factor de transcripción, Jun D, lo que sugiere un papel en el control del crecimiento celular. Diversas mutaciones de sentido inverso en la menina impiden su interacción con Jun D.

Las mutaciones del gen MEN 1 aparecen en >90% de las familias con el síndrome. Se pueden realizar pruebas genéticas a los individuos de riesgo para el desarrollo de MEN 1, especialmente cuando se conoce la mutación específica. El valor de las pruebas genéticas en este trastorno, al contrario de lo que sucede en MEN 2, es motivo de controversia, porque los individuos predispuestos deben ser estudiados repetidas veces empleando pruebas endocrinas. Sin embargo, un estudio genético negativo excluirá la enfermedad casi con el 100% de certeza en los niños con una mutación conocida. Por éste motivo, el análisis genético probablemente vaya ganando adeptos a medida que vaya siendo más accesible. Un porcentaje significativo de tumores esporádicos paratiroideos, de las células de los islotes y carcinoides tienen también mutaciones o pérdidas en MEN 1. Se supone que estas mutaciones son somáticas y se producen en una única célula, dando lugar a su posterior transformación.

Casi todos los sujetos que heredan el gen mutante de MEN 1 presentarán manifestaciones al menos en uno de los posibles órganos afectados. La mayoría presenta hiperparatiroidismo, el 80% tumores de los islotes pancreáticos y más de la mitad tumores hipofisarios. En la mayor parte de los casos, la cirugía no es curativa; la mayoría de los pacientes precisa cirugía de dos o más glándulas endocrinas en algún momento de su vida y muchos requieren múltiples intervenciones. Por ello, es importante para el médico establecer con claridad sus metas por lo que se refiere al tratamiento de dichos pacientes, más que recomendar de forma ocasional una intervención cada vez que se descubre un tumor. <sup>(9, 10)</sup>

### **3.6 Patogenia**

En la patogenia de los TEP pueden desempeñar un papel destacado las alteraciones en el gen responsable de MEN 1, el gen supresor de tumores P16/MTS1 y el gen DPC4/Smad 4, la amplificación del protooncogén HER-2/neu, y las deleciones de genes supresores de tumores desconocidos en los cromosomas 1 y 3p. Se ha observado pérdida de heterocigosidad en el locus de MEN 1 en el cromosoma 11q13 en el 93% de los TEP esporádicos (pacientes sin MEN 1) y en el 26-75% de los tumores carcinoides esporádicos. <sup>(9)</sup>

### **3.7 Fisiopatología**

Un nivel de azúcar en sangre demasiado elevado (hiperglucemia) o demasiado bajo (hipoglucemia) produce un grado variable de disfunción del sistema nervioso central (SNC) como alteración de la conciencia. Los mecanismos homeostáticos corporales están, por tanto, destinados a mantener unos niveles de glucosa en sangre entre los 50 y 150 mg/100ml de sangre. El nivel medio de glucosa en sangre de personas normales en ayunas es de 92 mg/100 ml, con un rango entre 78 y 115 mg/100 ml. El nivel mínimo de glucemia que necesita el cerebro para mantener una función cerebral normal es de 50 mg/100 ml de sangre.

La insulina es sintetizada por las células beta del páncreas y rápidamente secretada a la sangre como respuesta a las elevaciones de la glucemia por ejemplo después de una comida. La vida de la insulina en sangre es de 3-10 minutos, produciéndose su biotransformación en el hígado y en los riñones. La insulina promueve la captación de glucosa hacia el interior de las células del organismo y su almacenamiento en el hígado en forma de glucógeno, así como la captación de ácidos grasos y aminoácidos hacia el interior de las células y su subsiguiente conversión en formas de almacenamiento (triglicéridos y proteínas). De ésta forma, la insulina produce una

disminución de los niveles de glucosa en sangre, evitando así que se pierda a través de la excreción urinaria. Si no existe insulina, las membranas celulares de muchas células del organismo se hacen impermeables a la glucosa. Las células, como las del músculo o del tejido adiposo, son insulino dependientes y necesitan su presencia para permitir que la glucosa atraviese su membrana celular, incluso en estados de hiperglucemia. Si no existe insulina, estas células descomponen los triglicéridos en ácidos grasos, que se pueden utilizar como fuente alternativa de energía. Ello lleva a un estado de “hiperglucemia” conocido como cetoacidosis diabética. Otros tejidos y órganos, como el tejido nervioso, incluido el cerebro, los riñones o el tejido hepático, no son insulino dependientes, ya que pueden transferir glucosa a través de sus membranas celulares, incluso en ausencia de insulina.

En ayunas, los bajos niveles de glucosa en sangre inhiben la secreción de insulina. Sin embargo, las células del organismo siguen necesitando glucosa, existiendo varios mecanismos a través de los cuales se puede disponer de ella. El principal objetivo de estos mecanismos es proporcionar al SNC el nivel mínimo requerido de glucosa para mantener su funcionamiento normal.

El glucógeno almacenado en el hígado se descompone en glucosa mediante glucogenólisis, mientras que los aminoácidos se convierten en glucosa mediante gluconeogénesis. Esta glucosa neoformada está disponible fundamentalmente para el SNC; de hecho, las células insulino dependientes demuestran una menor captación de glucosa en esa situación. El combustible para estas células, por ejemplo, musculares y adipositas procede de la descomposición de los triglicéridos, las formas de almacenamiento de grasas, en ácidos grasos libres. <sup>(1,11)</sup>

### 3.8 Diagnóstico

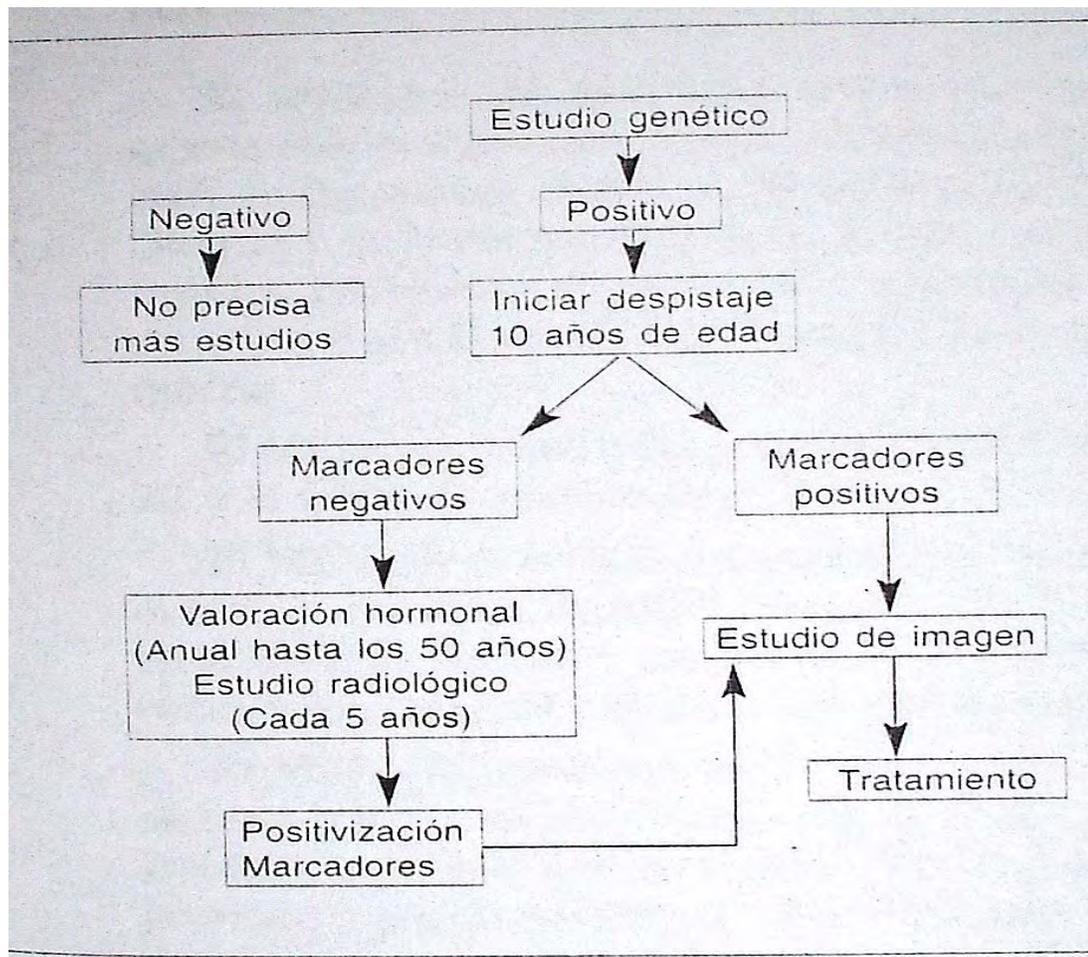
El diagnóstico de un insulinoma exige demostrar un nivel plasmático de insulina elevado en el momento de producirse la hipoglucemia. La prueba más fidedigna para diagnosticar un insulinoma consiste en el ayuno de 72 horas, determinando los niveles séricos de glucosa, péptido C e insulina cada 4 a 8 horas. Si en cualquier momento el paciente presenta síntomas o los niveles de glucosa se mantienen por debajo de 40mg/dl de forma persistente, se debe concluir la prueba y hay que obtener muestras para realizar las determinaciones antes señaladas previamente a la administración de glucosa. Del 70-80% de los pacientes experimentará hipoglucemia durante las primeras 24 horas, y le 98% lo hará en las primeras 48 horas. En sujetos normales no obesos, los niveles séricos de insulina deben disminuir a  $>43\text{pmol/L}$  ( $6\mu\text{U/mL}$ ) cuando la glucemia disminuye a  $\leq 2.2\text{ mmol/L}$  ( $40\text{mg/dL}$ ) y el cociente insulina-glucosa es  $<0.3$  (en mg/dL). Además de un nivel de insulina superior a  $6\mu\text{U/mL}$  cuando la glucemia es  $\leq 40\text{ mg/dL}$ , algunos investigadores también exigen niveles elevados de péptido C y de proinsulina, insulina o de ambas; para el diagnóstico de insulinoma el cociente insulina-glucosa es  $>0.3$ . Los efectos del uso subrepticio de insulina o antidiabéticos orales pueden resultar difíciles redistinguir de los síntomas de los insulinomas. La combinación de los niveles de proinsulina (normales en caso de uso de insulina o antidiabéticos orales exógenos), los niveles de péptido C (bajos en caso de uso de insulina exógena), anticuerpos contra la insulina (positivos en los que usan insulina exógena) y las concentraciones de sulfonilureas en suero o en plasma permitirán realizar el diagnóstico correcto. (5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 15,16)

### 3.9 Tratamiento

#### Despistaje

La detección de nuevos casos de MEN 1 depende de que la enfermedad sea muy sospechada, por una historia familiar conocida o no.

En las familias con historia previa conocida, o ante el diagnóstico clínico de un caso, el despistaje debe ser exhaustivo para conseguir un diagnóstico precoz y tomar las medidas terapéuticas adecuadas. Todos los miembros de la familia deben ser investigados mediante análisis genético, considerándose que utilizando marcadores genéticos específicos puede detectarse un 100% de los portadores. (fig. 5)



**Fig. 5** Despistaje en el diagnóstico de MEN 1

Una vez establecido el diagnóstico clínico, se debe intentar identificar la lesión y descartar tumores múltiples o enfermedad metastásica antes de la intervención quirúrgica, que en principio es el tratamiento de elección. La localización preoperatoria puede ser difícil por su pequeño tamaño y es un tema debatido, ya que en las series publicadas se ha demostrado una baja sensibilidad para la mayoría de las técnicas no invasivas (ecografía abdominal, TAC, RMN, gammagrafía con octeótrido), generalmente inferior al 50% excepto para la ecografía endoscópica (70-80%) y la TAC helicoidal (experiencia limitada). Los resultados obtenidos con las técnicas invasivas (arteriografía selectiva, angiografía de sustracción digital, cateterismo venoso transhepático) varían dependiendo de la experiencia de cada centro. La inyección arterial selectiva de calcio en las diferentes arterias pancreáticas con cateterización venosa simultánea, obteniendo muestras de insulina (en respuesta al estímulo con calcio) en las venas hepáticas, es la que proporciona mejores resultados, con una sensibilidad superior al 80% y una especificidad del 90%, siendo útil no sólo para la localización del tumor sino para identificar hiperplasia de células de los islotes preoperatoriamente.

La sensibilidad de las técnicas intraoperatorias es mayor que la de las técnicas invasivas, que además son molestas, presentan riesgos potenciales y tienen un alto coste, por lo que algunos autores consideran que no está demostrada la relación coste beneficio en la localización preoperatoria del insulinoma y que no mejora el resultado de la cirugía, salvo en pacientes con enfermedad persistente o recurrente.

Sólo el 5-15% de los insulinomas son malignos; por consiguiente, una vez realizado un estudio de imagen adecuado debe intervenir quirúrgicamente. Entre el 75 y 95% de los pacientes se curan con la cirugía. Antes de la intervención debe controlarse la hipoglucemia mediante comidas frecuentes y de escasa cantidad y el uso de diazóxido (150-800mg/día). El

diazóxido es una benzotiadiazida, y su efecto hiperglucémico se atribuye a que inhibe la secreción de insulina; el 50-60 de los pacientes responde al diazóxido. Sus efectos secundarios son la retención de sodio y los síntomas digestivos, como las náuseas. Otros fármacos eficaces para controlar la hipoglucemia en algunos pacientes son el verapamilo y la fenitoína. Los análogos de la somatostatina de acción prolongada, como la octreotida, son eficaces a corto plazo en el 40% de los pacientes. Sin embargo, es necesario utilizar con precaución la octreotida, ya que inhibe la secreción de la hormona del crecimiento y puede reducir los niveles plasmáticos de glucagón, agravando de ese modo la hipoglucemia.

En el 5-15% de los pacientes con insulinomas malignos se utilizan en primera instancia los fármacos ya referidos o los análogos de la somatostatina. En aquellos casos en que no resultan eficaces, se ha utilizado la embolización de la arteria hepática, la quimioembolización o la quimioterapia. (5, 7, 8, 9, 10, 12, 13,16)

## **4. HIPOGLUCEMIA**

### **4.1 Definición**

El término hipoglucemia indica un descenso anormal de los niveles de glucosa en sangre. Aunque sea un término bioquímico, desde una perspectiva clínica, constituye un síndrome complejo de etiología multifactorial.

Un trastorno como el insulinoma, también se asocian con hipoglucemia. La hipoglucemia se define algunas veces como un nivel plasmático de glucosa menor de 45mg/dL. Sin embargo, los umbrales de glucosa necesarios para producir los síntomas y las repuestas fisiológicas inducidas por la hipoglucemia varían ampliamente, dependiendo del contexto clínico. Por tanto, la tríada de Whipple proporciona una importante referencia para realizar el diagnóstico de hipoglucemia: 1) Los síntomas son compatibles

diazóxido es una benzotiadiazida, y su efecto hiperglucémico se atribuye a que inhibe la secreción de insulina; el 50-60 de los pacientes responde al diazóxido. Sus efectos secundarios son la retención de sodio y los síntomas digestivos, como las náuseas. Otros fármacos eficaces para controlar la hipoglucemia en algunos pacientes son el verapamilo y la fenitoína. Los análogos de la somatostatina de acción prolongada, como la octreotida, son eficaces a corto plazo en el 40% de los pacientes. Sin embargo, es necesario utilizar con precaución la octreotida, ya que inhibe la secreción de la hormona del crecimiento y puede reducir los niveles plasmáticos de glucagón, agravando de ese modo la hipoglucemia.

En el 5-15% de los pacientes con insulinomas malignos se utilizan en primera instancia los fármacos ya referidos o los análogos de la somatostatina. En aquellos casos en que no resultan eficaces, se ha utilizado la embolización de la arteria hepática, la quimioembolización o la quimioterapia. (5, 7, 8, 9, 10, 12, 13,16)

## **4. HIPOGLUCEMIA**

### **4.1 Definición**

El término hipoglucemia indica un descenso anormal de los niveles de glucosa en sangre. Aunque sea un término bioquímico, desde una perspectiva clínica, constituye un síndrome complejo de etiología multifactorial.

Un trastorno como el insulinoma, también se asocian con hipoglucemia. La hipoglucemia se define algunas veces como un nivel plasmático de glucosa menor de 45mg/dL. Sin embargo, los umbrales de glucosa necesarios para producir los síntomas y las repuestas fisiológicas inducidas por la hipoglucemia varían ampliamente, dependiendo del contexto clínico. Por tanto, la tríada de Whipple proporciona una importante referencia para realizar el diagnóstico de hipoglucemia: 1) Los síntomas son compatibles

con hipoglucemia; 2) La concentración plasmática de glucosa es baja, y 3) Los síntomas se alivian después de elevar la glucosa plasmática. La hipoglucemia puede provocar una importante morbilidad y llegar a ser incluso letal si es grave o prolongada; se debe tomar en consideración en cualquier paciente que presente confusión, alteración del nivel de conciencia o convulsiones.

Los factores que disminuyen las necesidades de insulina del paciente son la pérdida de peso, más ejercicio físico, el fin de la gestación, el cese de los tratamientos farmacológicos, por ejemplo, adrenalina, fármacos tiroideos, corticoides y la recuperación tras infección o fiebre. El suministro de insulina en esas situaciones se asocia con un mayor riesgo de hipoglucemia. Las causas frecuentes de hipoglucemia son la ausencia o el retraso de alguna comida, un exceso de ejercicio antes de las comidas.

El tratamiento odontológico implica ciertas modificaciones en los hábitos dietéticos del paciente. Algunos pacientes evitarán comer antes de su cita con el odontólogo para que sus dientes estén limpios; otros pueden retrasar o incluso olvidar por completo alguna de sus comidas en tercer lugar, la ingestión de comida puede ser alterada por la propia técnica odontológica. La anestesia local prolongada tras el tratamiento y las técnicas odontológicas prolongadas como endodoncia o cirugía, en las que se utilicen fármacos como la bupivacaína o etidocaina, pueden hacer que el paciente no tenga deseos de comer, por lo que aumentara el riesgo de hipoglucemia.

(9, 10, 11,12)

#### **4.2 Manifestaciones clínicas**

Los síntomas de la hipoglucemia pueden dividirse en dos grupos, las respuestas neuroglucopénicas y las neurógenas o autónomas.

Los síntomas neuroglucopénicos son consecuencia directa de la privación de glucosa del SNC. Entre ellos se incluyen los cambios de

comportamiento, la confusión, la astenia, las convulsiones, la pérdida de consciencia y, si la hipoglucemia es grave y prolongada, la muerte.

Las respuestas autónomas inducidas por la hipoglucemia son los síntomas adrenérgicos, las palpitaciones, el temblor y la ansiedad, así como síntomas colinérgicos como la sudación, el hambre y las parestesias. Los síntomas adrenérgicos están mediados por la liberación de noradrenalina por parte de las neuronas simpáticas posganglionares y la adrenalina de la médula suprarrenal. El incremento de sudor está mediado por las fibras nerviosas simpáticas colinérgicas. Los pacientes con diabetes mellitus tienden a reconocer los síntomas característicos de la hipoglucemia, aunque estos síntomas son menos familiares para los individuos con otras causas de hipoglucemia. (Cuadro 4)

Los signos frecuentes de hipoglucemia son la palidez y la diaforesis. La frecuencia cardíaca y la tensión arterial sistólica están normalmente elevadas, aunque estos hallazgos pueden no ser llamativos. Las manifestaciones neuroglucopénicas son signos valiosos, aunque inespecíficos. Ocasionalmente se produce un déficit neurológico focal transitorio. (7, 9, 10, 11)

| Adrenérgicas  | Neuroglucopénicas       |
|---------------|-------------------------|
| Nerviosismo   | Cefalea                 |
| Ansiedad      | Visión borrosa          |
| Temblor       | Irritabilidad           |
| Sudor         | Parestesias             |
| Palpitaciones | Debilidad               |
| Hambre        | Fatiga                  |
| Palidez       | Confusión               |
| Náuseas       | Vértigo                 |
| Angor         | Amnesia                 |
|               | Incoordinación          |
|               | Cambios de conducta     |
|               | Sensación de frío       |
|               | Dificultad en despertar |
|               | Hemiplejía transitoria  |
|               | Afasia transitoria      |
|               | Convulsiones            |
|               | Coma                    |

**Cuadro 4** Manifestaciones clínicas de la hipoglucemia

### **4.3 Tratamiento de la hipoglucemia en el consultorio dental**

La elección del tratamiento dependerá del nivel de consciencia del paciente. Las pistas diagnósticas sobre la presencia de hipoglucemia son: debilidad, mareo, piel pálida y húmeda, respiración superficial, cefalea y alteración del nivel de conciencia. Al ser los mismos que los de hiperglucemia, se tendrá que tomar la prueba de glucosa en sangre con el glucómetro para tener los niveles exactos de glucemia y así realizar el diagnóstico diferencial.

#### **4.3.1 Paciente consciente y alerta**

Paso 1: Reconocer la hipoglucemia. La conducta agresiva del paciente (sin aliento a alcohol) y otros signos clínicos de posible insuficiencia de glucosa deben hacer sospechar al médico la existencia de hipoglucemia. Esta puede desarrollarse en pacientes diabéticos y no diabéticos. Si no lo son hay que establecer cuanto tiempo ha pasado desde la última comida o dosis de insulina.

Paso 2: Interrumpir el tratamiento odontológico.

Paso 3: Colocar al paciente. Como en cualquier individuo consciente en situación de urgencia, se colocará el paciente en posición decúbito dorsal con las piernas ligeramente elevadas y se tomarán las cifras de glucosa.

Paso 4: Soporte vital básico. Valorar la adecuación de la vía aérea, respiración y circulación, y establecer los pasos que se consideren necesarios. El paciente está consciente y mantendrá un adecuado control de la vía aérea, respiración y circulación.

Paso 5: Administrar carbohidratos por vía oral. Si el paciente está consciente y coopera, pero sigue mostrando síntomas clínicos de hipoglucemia, el tratamiento de elección son los carbohidratos orales. Pueden utilizarse distintos elementos, como sumos de naranja, colas o dulces. 100 o 200 cc de una botella de refresco de cola contienen 20-40 g de glucosa. Se

administrara en dosis de 50-70 cc cada 5-10 minutos hasta que los síntomas desaparezcan.

Paso 6: Dejar que el paciente se recupere. Se debe observar al paciente durante aproximadamente 1 hora antes de permitirle abandonar la consulta odontológica. Se le puede dejar marchar sin acompañantes si, en opinión del médico que le trate, se ha recuperado del episodio por completo. Si el médico tratante tiene alguna duda sobre el nivel de recuperación, el paciente permanecerá más tiempo en la consulta o será acompañado a casa por algún familiar o amigo. Hay que determinar si el paciente comió antes de la cita, e insistir en la importancia de que coma algo antes de la próxima. <sup>(11)</sup>

#### **4.3.2 Paciente consciente que no responde a la glucosa**

Si el paciente no responde a la glucosa oral, el médico seguirá los pasos siguientes:

Paso 1: Reconocer la hipoglucemia.

Paso 2: Interrumpir la técnica odontológica.

Paso 3: Colocar al paciente en posición supina

Paso 4: Soporte vital básico

Paso 5: Administrar carbohidratos orales.

Paso 6: Solicitar ayuda médica. Cuando los carbohidratos se demuestren ineficaces, se requiere un tratamiento adicional. Coincidiendo con la terapéutica adicional, hay que solicitar ayuda médica externa.

Paso 7: Administrar carbohidratos parenterales. Cuando se comprueba la ineficacia de la administración de carbohidratos orales para revertir los signos y síntomas de la hipoglucemia o bien el paciente no coopera y rehúsa tomar carbohidratos orales, hay que considerar la administración de fármacos parenterales. El glucagón, 1mg se puede administrar por vía IM o IV o, si se dispone de ella, 50ml de dextrosa al 50% en 2-3 minutos.

El paciente suele responder en los 10-15 minutos siguientes a la administración IM de glucagón o en los 5 minutos después de la dextrosa IV. Los carbohidratos orales se administrarán tan pronto como el paciente puede tolerarlos. Si no se dispone de una vía parenteral y el paciente coopera, se pueden administrar pequeñas cantidades de miel, jarabe o azúcar de alcorza.

Paso 8: Monitorizar al paciente. Se controlarán los signos vitales del paciente al menos cada 5 minutos durante el incidente hasta disponer de ayuda médica.

Paso 9: Dar de alta al paciente y tratarle odontológicamente más adelante. El personal médico realizará el tratamiento definitivo del paciente, bien en la propia consulta de odontología o bien en una unidad hospitalaria. En la mayoría de los casos, el paciente será hospitalizado, al menos hasta que se corrijan sus niveles de glucemia. Antes de proceder al tratamiento odontológico hay que analizar las posibles causas de que el paciente haya desarrollado el episodio y buscar los métodos que eviten que se pueda repetir en sesiones posteriores. <sup>(11)</sup>

### **4.3.3 Paciente inconsciente**

Paso 1: Interrumpir la técnica odontológica.

Paso 2: Colocar al paciente. El paciente inconsciente será colocado en posición supina, con las piernas ligeramente elevadas.

Paso 3: Soporte vital básico. Si el paciente pierde el conocimiento en la consulta odontológica, el médico realizará con rapidez los pasos de soporte vital básico (colocación, comprobación de la vía aérea, respiración y circulación). VOS Y ABC estos pasos aseguran la oxigenación y el flujo sanguíneo cerebral adecuados. Sin embargo, el paciente permanecerá inconsciente hasta que se hayan corregido las causas metabólicas

subyacentes, por ejemplo, hipoglucemia. Que se corregirá administrando carbohidratos como se muestra en el paso 5.

Paso 4: Solicitar ayuda médica. Se deberá pensar en solicitar ayuda médica cuando cualquier paciente inconsciente no mejore tras incitar los pasos de soporte vital básico.

Paso 5: Tratamiento definitivo. Siempre hay que suponer que una persona inconsciente con antecedente de diabetes mellitus está hipoglucémica, a no ser que existan otras causas más evidentes para la inconsciencia. El tratamiento definitivo del paciente inconsciente supone la administración de carbohidratos por la vía más eficaz disponible. En la mayoría de los casos, esta será la inyección IV de una solución de dextrosa al 50% o la inyección IM de glucagón o adrenalina. Hay que insistir en que el paciente inconsciente nunca se le deben administrar líquidos u otras sustancias que se puedan deslizar por su garganta, ya que de ese modo aumenta la probabilidad de obstrucción aérea y/o aspiración pulmonar.

La administración IV de 20-50ml de dextrosa al 50% en 2-3 minutos hace recuperar la consciencia en 5-10 minutos. En los niños no deben superarse los 25ml de dextrosa al 50%. La utilidad de éste fármaco es tal que muchas veces se administra a personas inconscientes por causas desconocidas. En estas circunstancias, sirve para descartar la hipoglucemia como posible causa de la inconsciencia, ya que su administración no aumenta los problemas en caso de que existan.

El glucagón (1g IM o IV) produce una elevación de la glucemia al descomponer los depósitos de glucógeno del hígado. La respuesta al glucagón es variable, con un comienzo de acción de aproximadamente 10-20 minutos y un pico de respuesta de 30-60 minutos. Si no se dispone de glucagón ni de dextrosa al 50%, se puede administrar por vía SC o IM una dosis de adrenalina al 1:1000, repetida cada 15 minutos en caso necesario. La adrenalina aumenta los niveles de glucosa en sangre, pero debe

utilizarse con extrema precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida. Una vez recuperada la consciencia, deben administrarse carbohidratos orales.

Aplicación transmucosa del azúcar. Si no se dispone de una vía parenteral o de fármacos parenterales, el médico seguirá los pasos del soporte vital básico hasta que llegue la asistencia médica. Aunque nunca se deben administrar líquidos por boca a un paciente inconsciente o estuporoso, se puede utilizar con gran seguridad una pasta espesa de glucosa concentrada. Se recomienda aplicar una pequeña cantidad de miel o jarabe en el pliegue bucal. Tal vez sea más útil en la consulta de odontología el empleo de un pequeño tubo de azúcar de alcorza, del mismo tipo que se utiliza en la pastelería. Su consistencia es similar o algo más espesa que la de la pasta de dientes. Se puede aplicar un pequeño y fino reguero de este azúcar en los pliegues bucales maxilar y mandibular. Su comienzo de acción no es rápido, pero los niveles de glucemia aumentarán lentamente (durante ese tiempo se continuará con el soporte vital básico y se valorará la cavidad bucal cada 5 minutos, aspirándola si fuera necesario).

Aunque probablemente no se pueda aplicar en muchas situaciones del ambiente odontológico, se ha demostrado la eficacia de la administración por vía rectal de miel o jarabe (30ml por 500ml de agua templada), los denominados enemas de miel.

Paso 6: Recuperación y alta. El hipoglucémico inconsciente recuperará la consciencia cuando se eleva la glucemia, siempre que no se hayan producido lesiones adicionales, por ejemplo por hipoxia. Una vez consciente, se le pueden administrar formas orales de carbohidratos, por ejemplo refrescos.

Al llegar la ayuda médica solicitada, asegurará los pasos del soporte vital básico, canalizará una vía intravenosa y administrará oxígeno y los

fármacos que se consideren necesarios. Una vez estabilizado, el paciente será trasladado a un hospital para observación y tratamiento definitivo.

Se debe tener en cuenta que la hipoglucemia grave se puede asociar con convulsiones de tipo tonicoclónico.

Fármacos utilizados en el tratamiento

Paciente consciente: formas orales de azúcar,

Paciente inconsciente: dextrosa al 50% IV, pasta de azúcar transmucosa jarabe o miel rectal.

Necesidad de ayuda médica

Ninguna si la alteración de la consciencia es mínima; necesaria si el paciente está inconsciente o no responde a la administración de azúcar.

(11,13)

#### **4.4 Convulsiones**

Las convulsiones generalizadas tienen mayor significado para la práctica odontológica que las focales, debido a su mayor riesgo potencial de lesiones y complicaciones poscomiciales. <sup>(11)</sup>

##### **4.4.1 Causas**

Las convulsiones tonicoclónicas pueden estar producidas por procesos neurológicos o pueden desarrollarse en un cerebro neurológicamente sano, secundariamente a una alteración metabólica o tóxica.

Las convulsiones producidas por hipoglucemia pertenecen a las secundarias o sintomáticas. <sup>(11)</sup>

##### **4.4.2 Prevención**

La prevención de las producidas por alteraciones metabólicas o tóxicas puede verse facilitada por una evaluación física prospectiva del paciente antes de proceder a tratarlo. En el caso de la hipoglucemia hay que prevenir esta situación. <sup>(11)</sup>

#### **4.4.3 Fase ictal: componente tónico**

El paciente pierde el conocimiento y, si está de pie, cae al suelo. Es en ese momento en que sufre la mayoría de las lesiones.

Se producen una serie de contracciones generalizadas de los músculos esqueléticos, primero en flexión, para luego progresar a una rigidez extensora tónica de extremidades y tronco. Durante esta también se afectan los músculos de la respiración, pudiéndose evidenciar disnea y cianosis, que indican que la ventilación no es adecuada. <sup>(11)</sup>

#### **4.4.4 Fase ictal: componente clónico**

La fase tónica deja el paso al componente clónico. Se caracteriza por movimientos clónicos generalizados del cuerpo acompañados por una respiración pesada, estertórea. La actividad clónica se manifiesta por una alternancia en la relajación muscular y violentas contracciones flexoras. <sup>(11)</sup>

#### **4.4.5 Tratamiento**

El tratamiento del paciente durante la fase tonicoclónica de una convulsión generalizada está enfocado a prevenir las lesiones y garantizar una ventilación adecuada. Casi nunca es necesario administrar medicamentos anticonvulsivantes, ya que la mayoría de las crisis son autolimitadas. Si una convulsión persiste durante un período largo de tiempo (5 minutos), se deberá considerar el empleo hiperglucemiantes. Tras la fase convulsiva, los pacientes muestran distintos grados de depresión del SNC, cardiovascular y respiratoria, que pueden requerir un tratamiento de apoyo adicional. <sup>(11)</sup>

diazóxido es una benzotiadiazida, y su efecto hiperglucémico se atribuye a que inhibe la secreción de insulina; el 50-60 de los pacientes responde al diazóxido. Sus efectos secundarios son la retención de sodio y los síntomas digestivos, como las náuseas. Otros fármacos eficaces para controlar la hipoglucemia en algunos pacientes son el verapamilo y la fenitoína. Los análogos de la somatostatina de acción prolongada, como la octreotida, son eficaces a corto plazo en el 40% de los pacientes. Sin embargo, es necesario utilizar con precaución la octreotida, ya que inhibe la secreción de la hormona del crecimiento y puede reducir los niveles plasmáticos de glucagón, agravando de ese modo la hipoglucemia.

En el 5-15% de los pacientes con insulinomas malignos se utilizan en primera instancia los fármacos ya referidos o los análogos de la somatostatina. En aquellos casos en que no resultan eficaces, se ha utilizado la embolización de la arteria hepática, la quimioembolización o la quimioterapia. (5, 7, 8, 9, 10, 12, 13,16)

## **4. HIPOGLUCEMIA**

### **4.1 Definición**

El término hipoglucemia indica un descenso anormal de los niveles de glucosa en sangre. Aunque sea un término bioquímico, desde una perspectiva clínica, constituye un síndrome complejo de etiología multifactorial.

Un trastorno como el insulinoma, también se asocian con hipoglucemia. La hipoglucemia se define algunas veces como un nivel plasmático de glucosa menor de 45mg/dL. Sin embargo, los umbrales de glucosa necesarios para producir los síntomas y las repuestas fisiológicas inducidas por la hipoglucemia varían ampliamente, dependiendo del contexto clínico. Por tanto, la tríada de Whipple proporciona una importante referencia para realizar el diagnóstico de hipoglucemia: 1) Los síntomas son compatibles

con hipoglucemia; 2) La concentración plasmática de glucosa es baja, y 3) Los síntomas se alivian después de elevar la glucosa plasmática. La hipoglucemia puede provocar una importante morbilidad y llegar a ser incluso letal si es grave o prolongada; se debe tomar en consideración en cualquier paciente que presente confusión, alteración del nivel de conciencia o convulsiones.

Los factores que disminuyen las necesidades de insulina del paciente son la pérdida de peso, más ejercicio físico, el fin de la gestación, el cese de los tratamientos farmacológicos, por ejemplo, adrenalina, fármacos tiroideos, corticoides y la recuperación tras infección o fiebre. El suministro de insulina en esas situaciones se asocia con un mayor riesgo de hipoglucemia. Las causas frecuentes de hipoglucemia son la ausencia o el retraso de alguna comida, un exceso de ejercicio antes de las comidas.

El tratamiento odontológico implica ciertas modificaciones en los hábitos dietéticos del paciente. Algunos pacientes evitarán comer antes de su cita con el odontólogo para que sus dientes estén limpios; otros pueden retrasar o incluso olvidar por completo alguna de sus comidas en tercer lugar, la ingestión de comida puede ser alterada por la propia técnica odontológica. La anestesia local prolongada tras el tratamiento y las técnicas odontológicas prolongadas como endodoncia o cirugía, en las que se utilicen fármacos como la bupivacaína o etidocaina, pueden hacer que el paciente no tenga deseos de comer, por lo que aumentara el riesgo de hipoglucemia.

(9, 10, 11,12)

#### **4.2 Manifestaciones clínicas**

Los síntomas de la hipoglucemia pueden dividirse en dos grupos, las respuestas neuroglucopénicas y las neurógenas o autónomas.

Los síntomas neuroglucopénicos son consecuencia directa de la privación de glucosa del SNC. Entre ellos se incluyen los cambios de

comportamiento, la confusión, la astenia, las convulsiones, la pérdida de consciencia y, si la hipoglucemia es grave y prolongada, la muerte.

Las respuestas autónomas inducidas por la hipoglucemia son los síntomas adrenérgicos, las palpitaciones, el temblor y la ansiedad, así como síntomas colinérgicos como la sudación, el hambre y las parestesias. Los síntomas adrenérgicos están mediados por la liberación de noradrenalina por parte de las neuronas simpáticas posganglionares y la adrenalina de la médula suprarrenal. El incremento de sudor está mediado por las fibras nerviosas simpáticas colinérgicas. Los pacientes con diabetes mellitus tienden a reconocer los síntomas característicos de la hipoglucemia, aunque estos síntomas son menos familiares para los individuos con otras causas de hipoglucemia. (Cuadro 4)

Los signos frecuentes de hipoglucemia son la palidez y la diaforesis. La frecuencia cardiaca y la tensión arterial sistólica están normalmente elevadas, aunque estos hallazgos pueden no ser llamativos. Las manifestaciones neuroglucopénicas son signos valiosos, aunque inespecíficos. Ocasionalmente se produce un déficit neurológico focal transitorio. (7, 9, 10, 11)

| Adrenérgicas  | Neuroglucopénicas       |
|---------------|-------------------------|
| Nerviosismo   | Cefalea                 |
| Ansiedad      | Visión borrosa          |
| Temblor       | Irritabilidad           |
| Sudor         | Parestesias             |
| Palpitaciones | Debilidad               |
| Hambre        | Fatiga                  |
| Palidez       | Confusión               |
| Náuseas       | Vértigo                 |
| Angor         | Amnesia                 |
|               | Incoordinación          |
|               | Cambios de conducta     |
|               | Sensación de frío       |
|               | Dificultad en despertar |
|               | Hemiplejía transitoria  |
|               | Afasia transitoria      |
|               | Convulsiones            |
|               | Coma                    |

**Cuadro 4** Manifestaciones clínicas de la hipoglucemia

### **4.3 Tratamiento de la hipoglucemia en el consultorio dental**

La elección del tratamiento dependerá del nivel de consciencia del paciente. Las pistas diagnósticas sobre la presencia de hipoglucemia son: debilidad, mareo, piel pálida y húmeda, respiración superficial, cefalea y alteración del nivel de conciencia. Al ser los mismos que los de hiperglucemia, se tendrá que tomar la prueba de glucosa en sangre con el glucómetro para tener los niveles exactos de glucemia y así realizar el diagnóstico diferencial.

#### **4.3.1 Paciente consciente y alerta**

Paso 1: Reconocer la hipoglucemia. La conducta agresiva del paciente (sin aliento a alcohol) y otros signos clínicos de posible insuficiencia de glucosa deben hacer sospechar al médico la existencia de hipoglucemia. Esta puede desarrollarse en pacientes diabéticos y no diabéticos. Si no lo son hay que establecer cuanto tiempo ha pasado desde la última comida o dosis de insulina.

Paso 2: Interrumpir el tratamiento odontológico.

Paso 3: Colocar al paciente. Como en cualquier individuo consciente en situación de urgencia, se colocará el paciente en posición decúbito dorsal con las piernas ligeramente elevadas y se tomarán las cifras de glucosa.

Paso 4: Soporte vital básico. Valorar la adecuación de la vía aérea, respiración y circulación, y establecer los pasos que se consideren necesarios. El paciente está consciente y mantendrá un adecuado control de la vía aérea, respiración y circulación.

Paso 5: Administrar carbohidratos por vía oral. Si el paciente está consciente y coopera, pero sigue mostrando síntomas clínicos de hipoglucemia, el tratamiento de elección son los carbohidratos orales. Pueden utilizarse distintos elementos, como sumos de naranja, colas o dulces. 100 o 200 cc de una botella de refresco de cola contienen 20-40 g de glucosa. Se

administrara en dosis de 50-70 cc cada 5-10 minutos hasta que los síntomas desaparezcan.

Paso 6: Dejar que el paciente se recupere. Se debe observar al paciente durante aproximadamente 1 hora antes de permitirle abandonar la consulta odontológica. Se le puede dejar marchar sin acompañantes si, en opinión del médico que le trate, se ha recuperado del episodio por completo. Si el médico tratante tiene alguna duda sobre el nivel de recuperación, el paciente permanecerá más tiempo en la consulta o será acompañado a casa por algún familiar o amigo. Hay que determinar si el paciente comió antes de la cita, e insistir en la importancia de que coma algo antes de la próxima. <sup>(11)</sup>

#### **4.3.2 Paciente consciente que no responde a la glucosa**

Si el paciente no responde a la glucosa oral, el médico seguirá los pasos siguientes:

Paso 1: Reconocer la hipoglucemia.

Paso 2: Interrumpir la técnica odontológica.

Paso 3: Colocar al paciente en posición supina

Paso 4: Soporte vital básico

Paso 5: Administrar carbohidratos orales.

Paso 6: Solicitar ayuda médica. Cuando los carbohidratos se demuestren ineficaces, se requiere un tratamiento adicional. Coincidiendo con la terapéutica adicional, hay que solicitar ayuda médica externa.

Paso 7: Administrar carbohidratos parenterales. Cuando se comprueba la ineficacia de la administración de carbohidratos orales para revertir los signos y síntomas de la hipoglucemia o bien el paciente no coopera y rehúsa tomar carbohidratos orales, hay que considerar la administración de fármacos parenterales. El glucagón, 1mg se puede administrar por vía IM o IV o, si se dispone de ella, 50ml de dextrosa al 50% en 2-3 minutos.

El paciente suele responder en los 10-15 minutos siguientes a la administración IM de glucagón o en los 5 minutos después de la dextrosa IV. Los carbohidratos orales se administrarán tan pronto como el paciente puede tolerarlos. Si no se dispone de una vía parenteral y el paciente coopera, se pueden administrar pequeñas cantidades de miel, jarabe o azúcar de alcorza.

Paso 8: Monitorizar al paciente. Se controlarán los signos vitales del paciente al menos cada 5 minutos durante el incidente hasta disponer de ayuda médica.

Paso 9: Dar de alta al paciente y tratarle odontológicamente más adelante. El personal médico realizará el tratamiento definitivo del paciente, bien en la propia consulta de odontología o bien en una unidad hospitalaria. En la mayoría de los casos, el paciente será hospitalizado, al menos hasta que se corrijan sus niveles de glucemia. Antes de proceder al tratamiento odontológico hay que analizar las posibles causas de que el paciente haya desarrollado el episodio y buscar los métodos que eviten que se pueda repetir en sesiones posteriores. <sup>(11)</sup>

### **4.3.3 Paciente inconsciente**

Paso 1: Interrumpir la técnica odontológica.

Paso 2: Colocar al paciente. El paciente inconsciente será colocado en posición supina, con las piernas ligeramente elevadas.

Paso 3: Soporte vital básico. Si el paciente pierde el conocimiento en la consulta odontológica, el médico realizará con rapidez los pasos de soporte vital básico (colocación, comprobación de la vía aérea, respiración y circulación). VOS Y ABC estos pasos aseguran la oxigenación y el flujo sanguíneo cerebral adecuados. Sin embargo, el paciente permanecerá inconsciente hasta que se hayan corregido las causas metabólicas

subyacentes, por ejemplo, hipoglucemia. Que se corregirá administrando carbohidratos como se muestra en el paso 5.

Paso 4: Solicitar ayuda médica. Se deberá pensar en solicitar ayuda médica cuando cualquier paciente inconsciente no mejore tras incitar los pasos de soporte vital básico.

Paso 5: Tratamiento definitivo. Siempre hay que suponer que una persona inconsciente con antecedente de diabetes mellitus está hipoglucémica, a no ser que existan otras causas más evidentes para la inconsciencia. El tratamiento definitivo del paciente inconsciente supone la administración de carbohidratos por la vía más eficaz disponible. En la mayoría de los casos, esta será la inyección IV de una solución de dextrosa al 50% o la inyección IM de glucagón o adrenalina. Hay que insistir en que el paciente inconsciente nunca se le deben administrar líquidos u otras sustancias que se puedan deslizar por su garganta, ya que de ese modo aumenta la probabilidad de obstrucción aérea y/o aspiración pulmonar.

La administración IV de 20-50ml de dextrosa al 50% en 2-3 minutos hace recuperar la consciencia en 5-10 minutos. En los niños no deben superarse los 25ml de dextrosa al 50%. La utilidad de éste fármaco es tal que muchas veces se administra a personas inconscientes por causas desconocidas. En estas circunstancias, sirve para descartar la hipoglucemia como posible causa de la inconsciencia, ya que su administración no aumenta los problemas en caso de que existan.

El glucagón (1g IM o IV) produce una elevación de la glucemia al descomponer los depósitos de glucógeno del hígado. La respuesta al glucagón es variable, con un comienzo de acción de aproximadamente 10-20 minutos y un pico de respuesta de 30-60 minutos. Si no se dispone de glucagón ni de dextrosa al 50%, se puede administrar por vía SC o IM una dosis de adrenalina al 1:1000, repetida cada 15 minutos en caso necesario. La adrenalina aumenta los niveles de glucosa en sangre, pero debe

utilizarse con extrema precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida. Una vez recuperada la consciencia, deben administrarse carbohidratos orales.

Aplicación transmucosa del azúcar. Si no se dispone de una vía parenteral o de fármacos parenterales, el médico seguirá los pasos del soporte vital básico hasta que llegue la asistencia médica. Aunque nunca se deben administrar líquidos por boca a un paciente inconsciente o estuporoso, se puede utilizar con gran seguridad una pasta espesa de glucosa concentrada. Se recomienda aplicar una pequeña cantidad de miel o jarabe en el pliegue bucal. Tal vez sea más útil en la consulta de odontología el empleo de un pequeño tubo de azúcar de alcorza, del mismo tipo que se utiliza en la pastelería. Su consistencia es similar o algo más espesa que la de la pasta de dientes. Se puede aplicar un pequeño y fino reguero de este azúcar en los pliegues bucales maxilar y mandibular. Su comienzo de acción no es rápido, pero los niveles de glucemia aumentarán lentamente (durante ese tiempo se continuará con el soporte vital básico y se valorará la cavidad bucal cada 5 minutos, aspirándola si fuera necesario).

Aunque probablemente no se pueda aplicar en muchas situaciones del ambiente odontológico, se ha demostrado la eficacia de la administración por vía rectal de miel o jarabe (30ml por 500ml de agua templada), los denominados enemas de miel.

Paso 6: Recuperación y alta. El hipoglucémico inconsciente recuperará la consciencia cuando se eleva la glucemia, siempre que no se hayan producido lesiones adicionales, por ejemplo por hipoxia. Una vez consciente, se le pueden administrar formas orales de carbohidratos, por ejemplo refrescos.

Al llegar la ayuda médica solicitada, asegurará los pasos del soporte vital básico, canalizará una vía intravenosa y administrará oxígeno y los

fármacos que se consideren necesarios. Una vez estabilizado, el paciente será trasladado a un hospital para observación y tratamiento definitivo.

Se debe tener en cuenta que la hipoglucemia grave se puede asociar con convulsiones de tipo tonicoclónico.

Fármacos utilizados en el tratamiento

Paciente consciente: formas orales de azúcar,

Paciente inconsciente: dextrosa al 50% IV, pasta de azúcar transmucosa jarabe o miel rectal.

Necesidad de ayuda médica

Ninguna si la alteración de la consciencia es mínima; necesaria si el paciente está inconsciente o no responde a la administración de azúcar.

(11,13)

## **4.4 Convulsiones**

Las convulsiones generalizadas tienen mayor significado para la práctica odontológica que las focales, debido a su mayor riesgo potencial de lesiones y complicaciones poscomiciales. <sup>(11)</sup>

### **4.4.1 Causas**

Las convulsiones tonicoclónicas pueden estar producidas por procesos neurológicos o pueden desarrollarse en un cerebro neurológicamente sano, secundariamente a una alteración metabólica o tóxica.

Las convulsiones producidas por hipoglucemia pertenecen a las secundarias o sintomáticas. <sup>(11)</sup>

### **4.4.2 Prevención**

La prevención de las producidas por alteraciones metabólicas o tóxicas puede verse facilitada por una evaluación física prospectiva del paciente antes de proceder a tratarlo. En el caso de la hipoglucemia hay que prevenir esta situación. <sup>(11)</sup>

#### **4.4.3 Fase ictal: componente tónico**

El paciente pierde el conocimiento y, si está de pie, cae al suelo. Es en ese momento en que sufre la mayoría de las lesiones.

Se producen una serie de contracciones generalizadas de los músculos esqueléticos, primero en flexión, para luego progresar a una rigidez extensora tónica de extremidades y tronco. Durante esta también se afectan los músculos de la respiración, pudiéndose evidenciar disnea y cianosis, que indican que la ventilación no es adecuada. <sup>(11)</sup>

#### **4.4.4 Fase ictal: componente clónico**

La fase tónica deja el paso al componente clónico. Se caracteriza por movimientos clónicos generalizados del cuerpo acompañados por una respiración pesada, estertórea. La actividad clónica se manifiesta por una alternancia en la relajación muscular y violentas contracciones flexoras. <sup>(11)</sup>

#### **4.4.5 Tratamiento**

El tratamiento del paciente durante la fase tonicoclónica de una convulsión generalizada está enfocado a prevenir las lesiones y garantizar una ventilación adecuada. Casi nunca es necesario administrar medicamentos anticonvulsivantes, ya que la mayoría de las crisis son autolimitadas. Si una convulsión persiste durante un período largo de tiempo (5 minutos), se deberá considerar el empleo hiperglucemiantes. Tras la fase convulsiva, los pacientes muestran distintos grados de depresión del SNC, cardiovascular y respiratoria, que pueden requerir un tratamiento de apoyo adicional. <sup>(11)</sup>

## 5. CONCLUSIONES

El insulinoma, es un tumor de las células beta del páncreas que secreta un exceso de insulina, por lo cual, desciende el nivel de glucosa en sangre hasta llegar a la hipoglucemia.

El paciente que tiene un insulinoma presenta la sintomatología de hipoglucemia por lo tanto presenta la tríada de Whipple.

En las personas que se presenta un insulinoma, en alguna fase de su vida se presentará algún otro tumor endocrino.

Los insulinomas se pueden localizar con estudios de imagen preoperatorios pero es más eficaz su localización si se realiza con ultrasonido transoperatorio.

La historia clínica nos sirve para saber si el paciente ha presentado anteriormente episodios de hipoglucemia, así que debemos tomar en cuenta esto y preguntarle si comió antes de la cita, si realizó ejercicio intenso y tomar su nivel de glucosa con el glucómetro para confirmar la hipoglucemia.

El cirujano dentista debe reaccionar con calma ante una emergencia, como la ocasionada por hipoglucemia. Debe diagnosticar lo más pronto posible el síndrome, y administrar glucosa. En caso necesario se tendrá que llamar a un servicio emergencias ya que la hipoglucemia puede provocar convulsiones e incluso la pérdida de la vida. Esto se debe realizar cuando el doctor considere que con los medios que tiene a la mano no podrá ser solucionado el problema.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Latarjet M. Ruiz A. Anatomía Humana. 4ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2005. Vol. II. Pp. 1410-1421.
2. Fuentes R. Corpus: Anatomía Humana General. 1ª ed. México: Editorial Trillas, 1997. Vol. II. Pp. 959-978.
3. Guyton A. Tratado de Fisiología Médica. 11ª ed. España: Editorial Gea Consultoria, 2006. Pp. 791-807 y 961-977.
4. Drucker R. Fisiología Médica. Editorial El Manual Moderno, 2005. Pp. 631-642.
5. Piñera M. Labaut N. Hipoglucemia.  
<http://www.monografías.com/trabajos15/hipoglucemia/hipoglucemia.shtml>
6. Apodaca F. Treviño T. Insulinoma de Páncreas. Cirugía Española. Julio 2006 Vol. 80 número 01 p. 3-8.  
<http://www.db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pidet=13090064>
7. Samaniego C. Martínez P. Sánchez R. Manejo del Insulinoma. Reporte de una serie de casos. Gastr Latinoam 2005 Vol. 16 No. 3 p. 250-254  
[http://www.socgastro.cl/imagenes/vol\\_16\\_3/8-Samaniego.pdf](http://www.socgastro.cl/imagenes/vol_16_3/8-Samaniego.pdf)
8. Bowen R. Physiologic effects of insulin Noviembre 2007  
<http://www.alfinal.com/salud/insulina.shtml>
9. Harrison T. Principles of Internal Medicine. 15ª ed. México: Editorial McGraw-Hill. 2003 Vol. I y II. p. 701-714, 2500-2506 y 2555- 2564
10. Jara A. Endocrinología. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2003 p. 607-615 y 685-703
11. Malamed S. Medical Emergencias in the Dental Office. 1ª ed. España: Editorial Mosby/Doyma libros. 1994 p. 230-250

12. Menéndez A. Ortiz C. Quijano F. Cervantes F. Chousleb A. Padilla R. Godoy S. Vidal P. Herrera M. Tumores endocrinos del páncreas: experiencia en el Centro Médico ABC. Rev. Gastroenterol. Mex, Vol. 71 Núm. 3, 2006.  
<http://www.medigraphic.com/pdfs/gastro/ge-2006/ge063g.pdf>
13. Zonera A. Insulinoma emedicine especialidades oncología 2006  
<http://www.emedicine.com/med/topic2677.htm>
14. Martínez C. Neoplasia de células pancreáticas secretoras de insulina  
<http://www.dover.com.co/pdf/neoplasia%pancreaticas%20de%insulina.pdf>
15. Chin s. insulinoma induced hypoglycaemia in a jamaican patient. west indian Med. 2007; vol.56 n2 182  
[http://caribbean.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0043-31442007000200015&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://caribbean.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0043-31442007000200015&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
16. Mateu M. Tratamiento de insulinoma con diazóxido. Med. Buenos Aires Vol. 63 n 1 2003  
[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802003000100011&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802003000100011&script=sci_arttext)

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Latarjet M. Ruiz A. Anatomía Humana. 4ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2005. Vol. II. Pp. 1410-1421.
2. Fuentes R. Corpus: Anatomía Humana General. 1ª ed. México: Editorial Trillas, 1997. Vol. II. Pp. 959-978.
3. Guyton A. Tratado de Fisiología Médica. 11ª ed. España: Editorial Gea Consultoria, 2006. Pp. 791-807 y 961-977.
4. Drucker R. Fisiología Médica. Editorial El Manual Moderno, 2005. Pp. 631-642.
5. Piñera M. Labaut N. Hipoglucemia.  
<http://www.monografías.com/trabajos15/hipoglucemia/hipoglucemia.shtml>
6. Apodaca F. Treviño T. Insulinoma de Páncreas. Cirugía Española. Julio 2006 Vol. 80 número 01 p. 3-8.  
<http://www.db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pidet=13090064>
7. Samaniego C. Martínez P. Sánchez R. Manejo del Insulinoma. Reporte de una serie de casos. Gastr Latinoam 2005 Vol. 16 No. 3 p. 250-254  
[http://www.socgastro.cl/imagenes/vol\\_16\\_3/8-Samaniego.pdf](http://www.socgastro.cl/imagenes/vol_16_3/8-Samaniego.pdf)
8. Bowen R. Physiologic effects of insulin Noviembre 2007  
<http://www.alfinal.com/salud/insulina.shtml>
9. Harrison T. Principles of Internal Medicine. 15ª ed. México: Editorial McGraw-Hill. 2003 Vol. I y II. p. 701-714, 2500-2506 y 2555- 2564
10. Jara A. Endocrinología. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2003 p. 607-615 y 685-703
11. Malamed S. Medical Emergencias in the Dental Office. 1ª ed. España: Editorial Mosby/Doyma libros. 1994 p. 230-250

12. Menéndez A. Ortiz C. Quijano F. Cervantes F. Chousleb A. Padilla R. Godoy S. Vidal P. Herrera M. Tumores endocrinos del páncreas: experiencia en el Centro Médico ABC. Rev. Gastroenterol. Mex, Vol. 71 Núm. 3, 2006.  
<http://www.medigraphic.com/pdfs/gastro/ge-2006/ge063g.pdf>
13. Zonera A. Insulinoma emedicine especialidades oncología 2006  
<http://www.emedicine.com/med/topic2677.htm>
14. Martínez C. Neoplasia de células pancreáticas secretoras de insulina  
<http://www.dover.com.co/pdf/neoplasia%pancreaticas%20de%insulina.pdf>
15. Chin s. insulinoma induced hypoglycaemia in a jamaican patient. west indian Med. 2007; vol.56 n2 182  
[http://caribbean.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0043-31442007000200015&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://caribbean.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0043-31442007000200015&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
16. Mateu M. Tratamiento de insulinoma con diazóxido. Med. Buenos Aires Vol. 63 n 1 2003  
[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802003000100011&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802003000100011&script=sci_arttext)