

Hipoglucemia e insulinoma

Hypoglycemia and insulinoma

ISABEL PULGAR-SEDÓ^{1,2*}, ELIZABETH SALSAVILCA^{2,3}, DIONI GÁRATE-CHIRINOS² Y JUAN C. LIZARZABURU-ROBLES^{3,4}

¹Servicio de Endocrinología, Programa de Atención Domiciliaria (PADOMI), EsSalud, Lima; ²Asociación para la Prevención, Educación e Investigación en Diabetes (Aprediab), Lima; ³Servicio de Endocrinología, Departamento de Especialidades Médicas, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Callao; ⁴Servicio de Endocrinología, Departamento de Especialidades Médicas, Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú, Lima. Perú

RESUMEN

La hipoglucemia persistente causada por un insulinoma es una patología poco frecuente que requiere un diagnóstico bioquímico y localización regional del tumor ante la sospecha para un tratamiento adecuado. El diagnóstico de insulinoma puede resultar complicado. Los pacientes pueden experimentar durante meses síntomas antes de llegar a un diagnóstico definitivo. Se describe la evaluación clínica y tratamiento de cinco pacientes entre 28 y 61 años que acudieron por hipoglucemia persistente en un hospital general. En cuatro de ellos se diagnosticó insulinoma con ubicación en cabeza de páncreas. En un paciente se diagnosticó como insulinomatosis.

Palabras clave: Hiperinsulinismo. Hipoglucemia. Insulinoma.

ABSTRACT

Persistent hypoglycemia caused by an insulinoma is a rare disease that requires a biochemical diagnosis and regional location of the tumor for adequate treatment when you suspect the disease. The diagnosis of insulinoma can be difficult. Patients may experience symptoms for months, before reaching a definitive diagnosis and treatment. We describe the evaluation and treatment of five patients between 28 and 61 years with persistent hypoglycemia in a general hospital. Insulinoma was diagnosed in four of them with location in the head of the pancreas. Insulinomatosis was diagnosed in one case.

Keywords: Hyperinsulinism. Hypoglycemia. Insulinoma.

Correspondencia:

*Isabel Pulgar-Sedó
E-mail: isapulgar@hotmail.com

Fecha de recepción: 16-07-2021
Fecha de aceptación: 26-12-2021
DOI: 10.24875/RME.21000048

Disponible en internet: 09-11-2022
Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2022;9:196-202

2462-4144 / © 2021 Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Publicado por Permalyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia por hiperinsulinismo o hipoglucemia hiperinsulinémica persistente (HHP) en adultos suele ser de difícil diagnóstico para los médicos. La hipoglucemia es un diagnóstico poco frecuente en pacientes que no están siendo tratados por diabetes y puede presentarse en enfermedad crítica hepática, renal, sepsis o deficiencia hormonal de cortisol o glucagón¹. Sin embargo, la causa más común de hipoglucemia relacionada con hiperinsulinismo endógeno son los insulinomas².

El insulinoma es un tumor neuroendocrino derivado de las células beta pancreáticas secretoras de insulina. Es un tumor poco frecuente, con una incidencia de uno a cuatro casos nuevos por millón de personas por año, presentándose con mayor frecuencia en edades de 41 a 50 años. Representa el 1-2% del total de las neoplasias pancreáticas^{2,3}. Son los tumores neuroendocrinos funcionales más comunes que conducen a HHP en adultos, la cual puede presentarse como hipoglucemia durante el ayuno, el ejercicio o incluso posprandial^{1,4}. Otra entidad poco frecuente asociada a HHP es la insulinomatosis, la cual se caracteriza por la presencia de varios tumores y grupos de células neuroendocrinas que producen exclusivamente insulina. Estos tumores suelen ser neoplasias benignas aisladas que no están asociadas con enfermedades hereditarias⁵. Aproximadamente un 5 a 10% de estos pacientes con múltiples insulinomas puede corresponder a una neoplasia endocrina múltiple tipo 1^{3,5}.

El diagnóstico de esta patología exige una observación y seguimiento diligentes de los pacientes con sospecha. En adultos con síntomas neuroglucopénicos o registros de niveles bajos de glucemia la prueba estándar para el diagnóstico bioquímico, que detecta hasta el 99% de los insulinomas, sigue siendo el test de ayuno (TA), que consiste en la medición de glucosa plasmática, insulina, péptido C y proinsulina durante un ayuno de 72 h⁶. Los estudios no invasivos de imágenes para la localización de un insulinoma incluyen ecografía endoscópica, tomografía espiral multicorte (TEM) y/o resonancia magnética (RM). La sensibilidad y especificidad de la RM

es superior a las dos primeras, aunque la TEM visualiza la ubicación exacta de un insulinoma y su relación con las estructuras vitales^{7,8}. El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas y bioquímicas, así como el seguimiento y diagnóstico anatomopatológico de cinco pacientes hospitalizados por HHP que acudieron a nuestro hospital.

MÉTODOS

Estudio descriptivo de una serie de cinco casos consecutivos con diagnóstico de HHP hospitalizados en el Servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Alberto Sabogal entre enero de 2015 y julio de 2019. Se describe el seguimiento por medio de la evaluación clínica, exámenes de laboratorio, estudios de imágenes y resultados de anatomía patológica (AP) tras el tratamiento quirúrgico. Durante la hospitalización se realizaron las siguientes pruebas diagnósticas:

- TA. La prueba evaluó el incremento inapropiado de insulina en relación con niveles bajos de glucosa en sangre (hiperinsulinismo endógeno). Se controló la glucosa en sangre, mediante glucometrías cada seis horas, hasta que descendiera a menos a 60 mg/dl, a partir de cuando se controlaba cada hora. Se tomaba glucosa, péptido C e insulina sérica. Los criterios de positividad a la prueba fueron: glucosa menor a 55 mg/dl, insulina de al menos 3.0 U/ml y péptido C 0.6 ng/ml¹.
- Test de estimulación de calcio. Procedimiento derivado de la angiografía pancreática que se basa en la estimulación de células beta tumorales con gluconato de calcio. Se inyectó gluconato de calcio a una dosis de 0.025 mEq/kg de peso o 5.6 mg/kg para simular la secreción de insulina. La respuesta positiva fue definida como la duplicación de la concentración de insulina desde el inicio con un pico de insulina > 100 µU/ml. Se comparó la insulinemia en vena hepática derecha (VHD) antes y después de la infusión de calcio en cada una de las cuatro arterias. Un hallazgo positivo consistía en que el ratio insulinemia VHD posterior al calcio/insulinemia en VHD anterior al calcio fuera mayor de 2.0⁹.

Tabla 1. Características demográficas, exámenes laboratoriales basales y test de ayuno realizado a los pacientes con hipoglucemia hiperinsulinémica persistente

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Edad (años)	28	61	48	52	37
Sexo	F	M	F	M	F
Año de hospitalización	2015	2018	2018	2018	2019
Antecedente de DM2	No	No	Sí	No	No
Tiempo de enfermedad en meses	24	24	72	18	9
Glucosa basal (mg/dl)	42	46	25	72	33
Insulina basal (2.6-24.9 uU/ml)	51.6	50.97	174	26.48	28.6
Péptido C basal (1.1-4.4 ng/ml)		2.75	11.9	2.42	3.6
Cortisol basal (6.2-19.4 ug/dl)	10.29	6.38	20.9	12.09	14.13
Test de ayuno					
Glucosa mg/dl	13	29	-	38	45
Insulina (2.6-24.9 uU/ml)	22.8	360.7	-	9.04	16.5
Péptido C (1.1-4.4 ng/ml)	2.53	14.59	-	2.45	2.35
Insulina/glucosa	1.7	12.4	-	0.23	0.36

DM2: diabetes *mellitus* tipo 2.

RESULTADOS

De los cinco casos evaluados, tres eran mujeres y dos hombres, con edades comprendidas entre 28 y 61 años. Solo uno de los pacientes (caso 3) presentó antecedente quirúrgico por tumor pancreático y diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). El tiempo de enfermedad fue en promedio de 29.4 meses, desde iniciados los síntomas de hipoglucemia hasta el diagnóstico anatomopatológico. Los resultados de exámenes de laboratorio basales y TA se muestran en la tabla 1. Solo en el caso 3 no se realizó el TA por presentar hipoglucemia sintomática sin necesidad de ayuno. El promedio de glucosa durante el TA fue 31.25 mg/dl, péptido C 5.48 ng/ml e insulina 102.26 uU/ml. La hipoglucemia sintomática se produjo entre las primeras 4 a 10 horas iniciado el test, ninguno completó las 72 horas de ayuno.

Confirmada la hiperinsulinemia endógena se procedió a realizar los estudios de imágenes para detectar la localización del tumor. Los estudios de imágenes de TEM, RM y ecografía endoscópica transesofágica fueron realizados de manera consecutiva a todos los pacientes, excepto en el caso 5, en quien solo se realizó TEM, que fue positiva según se muestra en la figura 1, no siendo necesario proseguir con las



Figura 1. Tomografía espiral multicorte trifásica: tumor en cabeza de páncreas (insulinoma).

demás (Tabla 2). La RM fue realizada en los cuatro primeros casos, siendo negativa para la localización del tumor. La ecografía endoscópica transesofágica fue realizada en cuatro pacientes, resultando positivo en tres de ellos (75%). Los pacientes que contaban con un estudio de imágenes positivo logrando la localización del tumor no eran sometidos a más pruebas y pasaban para la programación de cirugía.

El test de estimulación de calcio se realizó en los casos 3 y 4, en los cuales no fue diagnosticada la localización del tumor por ningún medio diagnóstico de imágenes realizado. Esta prueba fue realizada en conjunto con el equipo de radiología intervencionista del centro hospitalario (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados de estudio de imágenes, anatomía patológica y seguimiento quirúrgico de los pacientes con hipoglucemia hiperinsulinémica persistente

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
TEM trifásica	Imagen (-)	Imagen (-)	Imagen (-)	Imagen (-)	(+) Cabeza
Resonancia magnética	Imagen (-)	Imagen (-)	Imagen (-)	Imagen (-)	NSR
Ecografía endoscópica	(+) Cuerpo	(+) Cabeza	Imagen (-)	(+) Cola	NSR
Test estimulación con gluconato de calcio	NSR	NSR	Negativa	Positivo -cabeza	NSR
Tipo de cirugía	Enucleación	Whipple	Eco intra-SOP y PCT distal	Eco intra-SOP y Whipple	Enucleación
Ubicación del tumor pancreático	Cuerpo	Cabeza	Múltiples focos	Cabeza	Cabeza
Glucemia post-SOP (mg/dl)	163	247	190	152	214
Resultado de AP	Insulinoma	Insulinoma	Insulinomatosis	Insulinoma	Insulinoma
Recurrencia	No	No	Sí	No	No
Desenlace muerte	No	Sí	No	No	No

TEM: tomografía espiral multicorte; PCT: pancreatectomía; AP: anatomía patológica; SOP: sala de operaciones; NSR: no se realizó estudio; (-): resultado negativo; (+): resultado positivo.

El procedimiento quirúrgico fue realizado en los cinco pacientes. El procedimiento de Whipple en los casos 2 y 4. La enucleación o extirpación simple fue realizada en los casos 1 y 5. La pancreatectomía distal se realizó en el caso 3 (Tabla 2). El informe de anatomía patológica correspondió a un tumor neuroendocrino (insulinoma) en el 80% de los casos, y tumor neuroendocrino multifocal o insulinomatosis en un solo caso (caso 3). La imagen del parénquima pancreático con hiperplasia e hipertrofia de islotes de Langerhans se muestra en la figura 2.

Se reportó un desenlace fatal en el paciente de mayor edad (61 años), debido a complicaciones posquirúrgicas e infección intrahospitalaria. La recurrencia de enfermedad se presentó en el caso 3, correspondiente al paciente con diagnóstico de insulinomatosis, a los 12 meses tras la cirugía.

DISCUSIÓN

El insulinoma es, tras la hipoglucemia facticia, la causa más frecuente de hipoglucemia en el paciente aparentemente sano. Aunque es una neoplasia rara, es el más frecuente de los tumores neuroendocrinos del páncreas (70%)¹⁰. Sin embargo los

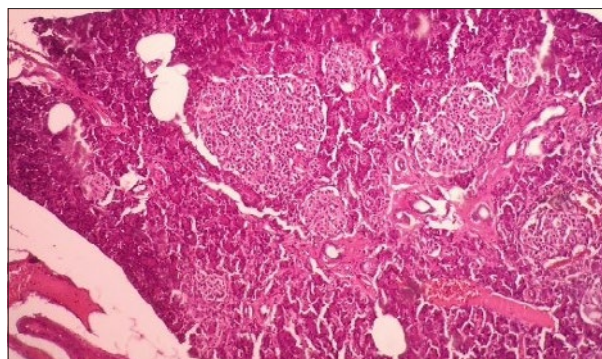


Figura 2. Anatomía patológica: parénquima pancreático con hiperplasia e hipertrofia de islotes de Langerhans (insulinomatosis).

insulinomas son una entidad de baja frecuencia de presentación que requiere un diagnóstico clínico acucioso y cuyo tratamiento definitivo es la cirugía^{7,11}. Para llegar al diagnóstico anatomopatológico debemos primero tener una sospecha alta de la presencia de un tumor productor de insulina en pacientes sin antecedente de diabetes que presenten síntomas de hipoglucemia recurrente. Los cinco pacientes presentaron episodios de hipoglucemia de ayunas o postabsortiva (usualmente descritos) y posprandiales^{2,12}. Actualmente no se considera una diferenciación estricta entre la etiología de la hipoglucemia en los casos de paciente con insulinomas, puesto que ambas pueden presentarse hasta en un

21% de los casos¹². Los síntomas reportados en todos los casos fueron tanto adrenérgicos (ansiedad, debilidad, hambre, diaforesis y palpitaciones) como neuroglucopénicos (cefalea, diplopía, visión borrosa, confusión, pérdida de estado de conciencia, amnesia)^{1,2}. Solo un paciente llegó a la emergencia en crisis convulsiva, lo cual ha sido descrito en un escaso número de pacientes¹³ y reportado en un caso previo en nuestro país.

Está descrito en la literatura que desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico final de un insulino-ma puede transcurrir un promedio de 18 meses¹⁴. En nuestra serie el tiempo transcurrido fue muy superior, con una media de 29 meses para llegar a un diagnóstico definitivo. Esto puede explicarse por la poca experiencia con respecto a esta patología en la atención primaria demorando la referencia del paciente a un centro de mayor complejidad.

La prueba estándar es el TA, por lo cual todo paciente debiera ser sometido a esta prueba. Sin embargo, la presencia repetida de hipoglucemias sintomáticas severas no permite realizar el *test*, tal como se presentó en uno de nuestros casos de esta serie.

La confirmación clínica de una HHP debe sugerir la búsqueda de un insulino-ma. Es importante recordar que la mayoría los tumores son intrapancreáticos y que son distribuidos por igual dentro de la cabeza, el cuerpo y la cola del páncreas¹³.

La sensibilidad de la ecografía transabdominal en la localización de los insulino-mas es baja (oscila entre el 9 y el 64%)⁷. Sin embargo, la sensibilidad alcanza el 33-64% en la TEM trifásica y el 40-90% en la RM. La sensibilidad y especificidad de la RM es generalmente superior a las de la tomografía computarizada en la detección de extensiones extrapancreáticas⁸. La ubicación del tumor en cada caso se describe en la tabla 2.

Típicamente, los insulino-mas son hipervasculares y, como resultado, demuestran un mayor grado de realce que el parénquima pancreático normal durante las fases arterial y capilar del bolo de contraste durante la tomografía trifásica¹⁵. En nuestra revisión encontramos que solo se pudo ubicar el tumor mediante TEM trifásica en un paciente, mediante RM no pudo ser detectado el tumor en el resto de los pacientes.

La ecoendoscopia reporta una tasa de detección entre el 86.6 y el 92.3%². La aparición de insulino-mas en ecoendoscopia es bastante característica, con la mayoría de los tumores homogéneamente hipoeoicos, de forma redondeada y con márgenes definidos. La sensibilidad para los insulino-mas depende de la ubicación y el tamaño del tumor; la sensibilidad es mayor para los tumores en la cabeza del páncreas y más bajo para aquellos en la cola del páncreas o los que son extrapancreáticos. En nuestros pacientes el estudio por ecoendoscopia fue positivo en tres de los cuatro pacientes a los que se les realizó el procedimiento, lo cual nos permitió ubicar el tumor y preparar el acto quirúrgico para la extirpación.

Por último, a los pacientes en los que no se logró localizar el tumor por medio de ecoendoscopia se les realizó el *test* de estimulación de calcio. La localización de un insulino-ma por *test* de estimulación con calcio se basa en el hecho de que una concentración hiperosmolar de gluconato de calcio en los vasos que irrigan el tumor causa la desgranulación de las células dentro de la neoplasia, liberando insulina en el sistema venoso portal, lo que resulta en un aumento detectable de insulina en muestras venosas obtenidas de la vena hepática¹⁶.

Las arterias esplénicas, gastroduodenales, mesentéricas superiores y hepáticas adecuadas son los vasos más comúnmente estudiados durante el *test*. Si al estimular a través de la arteria gastroduodenal o mesentérica superior con una concentración conocida de calcio se eleva la insulinemia más de dos veces el basal, entonces el tumor debe estar en la cabeza del páncreas o en el cuello. Al estimular la arteria esplénica se produce el efecto descrito, el tumor lo debemos buscar en el cuerpo y cola del páncreas. El método tiene una sensibilidad reportada entre el 85 y el 100% y una especificidad mayor del 90%¹⁷. En los dos pacientes en que se realizó el *test* en uno no fue un resultado satisfactorio, hubo elevación de la insulina en los cuatro vasos canalizados, sin embargo la elevación no fue dos veces el valor basal de insulina. En el segundo caso fue positivo en la cabeza del páncreas.

Una mención especial al caso 4, en donde la ecoendoscopia determinaba la ubicación del tumor en la

cola del páncreas, sin embargo el *test* de estimulación con calcio fue positivo en la cabeza, siendo este último estudio concordante con la ubicación del tumor durante el acto quirúrgico y la anatomía patológica.

En el caso 3 el paciente tenía antecedente de diabetes, sin embargo no contaba con tratamiento actual y presentaba niveles de glucosa y hemoglobina glucosilada bajos. El diagnóstico de hipoglucemia facticia se realiza determinando sulfonilureas en plasma o en orina, sin embargo nuestro centro no cuenta con reactivo para dicho estudio y no contamos con financiación para realizar el estudio. El paciente presentaba pruebas por imágenes negativas, sospechando estar ante un caso de insulínomatosis; se realizó ecografía intraoperatoria y se decidió realizar una pancreatctomía distal, mediante la anatomía patológica se confirmó la sospecha diagnóstica. La insulínomatosis o nesidioblastosis del adulto se caracteriza por la aparición sincrónica y metacrónica de insulínomas, múltiples lesiones precursoras de insulinaoma y desarrollo raro de metástasis, con hipoglucemia recurrente⁵.

En los demás casos estudiados el resultado anatómopatológico fue un insulinaoma; el 90% de estos tumores son benignos, un 90% son solitarios, el 90% ocurre en el páncreas y el 90% mide menos de 2 cm diámetro¹⁸. La cirugía de elección en estos casos fue la enucleación total del tumor.

CONCLUSIONES

La hipoglucemia hiperinsulinémica persistente es una enfermedad poco frecuente en nuestro medio que debe ser sospechada en todos los pacientes sin antecedente de DM que acuden a sala de urgencias de manera recurrente presentando la triada de Whipple. Debemos seguir una secuencia de pasos diagnósticos para poder realizar un tratamiento oportuno, comenzando por la confirmación bioquímica de la hipoglucemia hiperinsulinémica mediante el TA. Seguido por la confirmación radiológica, la cual en algunos casos puede ser todo un reto la localización del tumor.

A pesar de tener múltiples exámenes de imágenes, desde ecografía abdominal hasta RM, a veces no es posible visualizar el tumor por presentar un tamaño menor a 2 cm en la mayoría de los casos. Se debe recurrir a métodos diagnósticos invasivos con la finalidad de la localización del tumor como el *test* con estimulación con calcio, que cuenta con una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de insulínomas, como fue utilizado en esta serie de casos. El tratamiento definitivo es la extirpación del tumor por enucleación o por resección parcial del páncreas. La importancia de detectar a tiempo esta patología radica en prevenir las secuelas que deja la hipoglucemia severa, como daño neuronal, deterioro cognitivo y pérdida de memoria en pacientes adultos jóvenes que no tuvieron la oportunidad de encontrar un diagnóstico a tiempo.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709-28.
2. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol.* 2013;19(6):829-37.
3. Matej A, Bujwid H, Wroński J. Glycemic control in patients with insulinoma. *Hormones (Athens).* 2017;15(4):489-99.
4. Shah P, Rahman SA, Demirbilek H, Güemes M, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children and adults. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):729-42.
5. Anlauf M, Bauersfeld J, Raffel A, Koch CA, Henopp T, Alkatout I, et al. Insulinomatosis: A multicentric insulinoma disease that frequently causes early recurrent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(3):339-46.
6. Service FJ, Natt N. The prolonged fast. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):3973-4.
7. Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. The management of insulinoma. *Br J Surg.* 2006;93(3):264-75.
8. McAuley G, Delaney H, Colville J, Lyburn I, Worsley D, Govender P, et al. Multimodality preoperative imaging of pancreatic insulinomas. *Clin Radiol.* 2005;60(10):1039-50.
9. Morera J, Guillaume A, Courtheoux P, Palazzo L, Rod A, Joubert M, et al. Preoperative localization of an insulinoma: selective arterial calcium stimulation test performance. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(4):455-63.
10. Moreno Moreno P, Gutiérrez Alcántara C, Muñoz-Villanueva MC, Ortega RP, Corpas Jiménez MS, Zurera Tendero L, et al. Valoración de la utilidad del test de estimulación intraarterial con calcio en el diagnóstico de localización del hiperinsulinismo endógeno. *Endocrinol Nutr.* 2010;57(3):95-9.
11. Kalra P, Dharmalingam M, Indushekhar S, Rao V, Prasanna Kumar K, Anakal M. Insulinoma case series: Experience of a tertiary care center. *Indian J Endocr Metab.* 2014;18(6):858.
12. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charbonneau JW, et al. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1069-73.
13. Graves TD. Misdiagnosis of seizures: insulinoma presenting as adult-onset seizure disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(8):1091-2.
14. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma—incidence, recurrence, and long-term survival of patients: A 60-year study. *Mayo Clin Proc.* 1991;66(7):711-9.
15. Noone TC, Hosey J, Firat Z, Semelka RC. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(2):195-211.
16. Jackson JE. Angiography and arterial stimulation venous sampling in the localization of pancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(2):229-39.
17. Martínez OD, Silva QG, Solís OI, Toloza HJ, Benavides CC, Hamilton SJ, et al. Test de estimulación intraarterial selectiva con calcio en el diagnóstico de localización de insulinomas: Casos clínicos. *Rev Méd Chile.* 2004;132(1):71-4.
18. Yu J, Ping F, Zhang H, Li W, Yuan T, Fu Y, et al. Clinical management of malignant insulinoma: a single institution's experience over three decades. *BMC Endocr Disord.* 2018;18(1):92.