

## HIPOGLICEMIA HIPERINSULÍNICA: A PROPÓSITO DE UN CASO

ESTEFANÍA PUSTILNIK\*, RAQUEL DOBRY, LILIAN ANCA, MARÍA ISABEL LÓPEZ, SALVADOR BAYO, ADRIÁN GONZÁLEZ

*Servicio de Endocrinología del Hospital Español, Rosario, Argentina.*

### Resumen

El diagnóstico de hipoglicemia se confirma con la triada de Whipple: síntomas de hipoglicemia, concentración plasmática baja de glucosa, y desaparición de los síntomas con la elevación de los niveles de glucosa. Se presenta el caso de una paciente de 26 años de edad, que consultó a nuestro servicio en julio de 2013 por episodios intermitentes que se iniciaron en octubre del año precedente, consistentes en visión borrosa, cambios conductuales y discurso incoherente, sin relación con la ingesta o el ayuno, que aumentaron en frecuencia los meses previos a la consulta y llegaron a asociarse a pérdida de conocimiento y relajación de esfínteres, requiriendo asistencia médica prehospitalaria. Ocasionalmente hubo registros bajos de glicemia capilar, y hubo mejoría sintomatológica con la administración de glucosa e.v. Durante una prueba de ayuno presentó una hipoglicemia sintomática con glicemia 48 mg/dl, insulinemia 21,1  $\mu$ U/ml, péptido C 2.257 ng/ml. La ecografía de abdomen identificó una imagen sólida en la unión de cuerpo y cola del páncreas. La lesión fue enucleada quirúrgicamente, y la anatomía patológica confirmó su origen neuroendócrino.

**Palabras clave:** hipoglicemia; hiperinsulinismo; insulinoma; diagnóstico; tratamiento

### *HYPERINSULINEMIC HYPOGLYCEMIA: REPORT OF A CASE*

#### **Summary**

*The diagnosis of hypoglycemia is confirmed by Whipple's triad: symptoms of hypoglycemia, low plasma glucose concentrations, and disappearance of symptoms after glucose administration. The case of a 26-year-old woman is presented. She consulted our Service in July 2013 due to intermittent episodes that had begun in October of the preceding year, characterized by blurred vision, slurred speech, and behavioral changes, unrelated to food ingestion. They increased in frequency, and were associated eventually with loss of consciousness and loss of sphincters control, requiring medical care. Occasionally, low capillary glucose levels were recorded, and there was improvement in symptoms with i.v. glucose administration ev. During a fasting test she had symptomatic hypoglycemia with serum glucose of 48 mg/dl, serum insulin 21.1  $\mu$ U/ml, and serum C-peptide 2.257 ng/ml. Abdominal ultrasound identified a rounded image in the union of the body and tail of the páncreas; this was confirmed by MRI. The lesion was surgically enucleated, and the pathology report confirmed its neuroendocrine origin.*

**Key words:** hypoglycemia; hyperinsulinism; insulinoma; diagnosis; treatment

---

\* Correo electrónico: estefania\_pustilnick@hotmail.com

El diagnóstico de hipoglicemia se confirma con la triada de Whipple:

1. Síntomas de hipoglicemia,
2. Concentración plasmática baja de glucosa,
3. Desaparición de los síntomas con la elevación de los niveles de glucosa.

Las hipoglicemias pueden ser postabsortivas, de ayuno, o postprandiales (reactivas); pudiendo ser secundarias a múltiples causas: ingestión/inyección subrepticia o inadvertida de hipoglucemiantes orales, insulina u otros compuestos hipoglucemiantes parenterales, alcohol, enfermedades crónicas, déficits hormonales, hiperinsulinemia endógena, etc.

Se presenta el caso de una paciente de 26 años de edad, que consulta a nuestro servicio en julio de 2013 por episodios intermitentes que inician en octubre del año precedente consistentes en visión borrosa, cambios conductuales y discurso incoherente, sin relación con la ingesta o el ayuno, que aumentan en frecuencia los meses previos a la consulta y llegan a asociarse a pérdida de conocimiento y relajación de esfínteres; requerían asistencia médica prehospitalaria.

Dichos episodios fueron ocasionalmente vinculados a registros bajos de glicemia capilar por medio de Hemoglucotest (HGT), llegando a mejorar la sintomatología con la administración de compuestos glucosados e.v.

Antecedentes personales: obesidad, hipotiroidismo. Medicación habitual: ACO, levotiroxina 100 µg/día. No había otros antecedentes personales o familiares relevantes en el contexto del cuadro clínico.

Al examen físico, TA 110/60 mmHg, peso 106 kg, talla 171 cm, IMC 36,3 kg/m<sup>2</sup>. Obesidad homogénea. Giba dorsal. Estrías rosadas en abdomen.

Aporta evaluación cardiovascular, EEG y ecografía de tiroides de marzo de 2013 sin hallazgos patológicos de jerarquía.

Laboratorio (23/03/13): hematocrito 40%, hemoglobina 12,9 g/dl, GB 7000/mm<sup>3</sup>, VES 28 mm, glicemia 59 mg/dl, uremia 20 mg/dl, creatinina 0,7 mg/dl.

(05/04/13): glucemia basal 89 mg/dl, glicemia 2 h postprandial 90 mg/dl, TSH 0,95 mUI/dl, T4L 1,1, anticuerpo antiTG y antiTPO negativos, fructosamina 215, insulinemia 19,7 µU/ml, insulinemia postprandial 16,5 µU/ml.

La paciente es ingresada en la institución el día 12/07/13 para diagnóstico y eventual tratamiento. La

Tabla 1 muestra los valores de laboratorio iniciales y en días subsiguientes.

Ecografía de abdomen (12/07/13): páncreas de tamaño normal. En unión de cuerpo y cola se identificó imagen sólida, redondeada, isocogénica, de bordes regulares y definidos, sin vascularización al doppler color. Resto de estructuras sin anormalidades.

RMI de abdomen con contraste (13/07/13): lesión de 19 mm entre cuerpo y cola de páncreas, hipointensa en T1 e hiperintensa en T2, de límites definidos y bordes homogéneos: probable insulinoma (ver Figura 1). Durante su realización, presenta hipoglicemia sintomática por suspensión de infusión parenteral de dextrosa 5%.

Se indica hidratación parenteral con solución de dextrosa al 10% más dieta fraccionada cada 2 horas para evitar episodios hipoglicémicos, con resultado satisfactorio.

Se pide interconsulta con servicio de cirugía general, que programa resección de la lesión, dada la sospecha clínica, bioquímica e imagenológica de insulinoma.

Administración de diazóxido 100 mg c/12 hs v.o. desde 4 días previos a la cirugía, lo que permite descender el aporte de solución dextrosada al 5% e.v., manteniendo glicemias estables intra y postoperatorias.

El 23/07/13 se realizó nodulectomía de lesión en región ánterosuperior de cuerpo pancreático.

Pieza de 2,5 x 1,5 cm de neoplasia pancreática, bien circunscrita, sólido trabecular. Histología compatible con tumor endócrino pancreático, probable insulinoma. Inmunohistoquímica: citoqueratina (AE1/AE3) positiva con patrón focal en *balls*. Receptor de progesterona positivo focal, cromogranina positiva, sinaptosina positiva, Ki67 10%. Vimentina, enolasa neuroespecífica y CA 19.9 negativos. Esto corroboró el diagnóstico de neoplasia endócrina pancreática.

Cursó postoperatorio sin complicaciones. Nueve meses postcirugía ha retomado su actividad laboral. Estrecho seguimiento ambulatorio. No ha repetido cuadros sintomáticos compatibles con recurrencia del cuadro.

## DISCUSIÓN

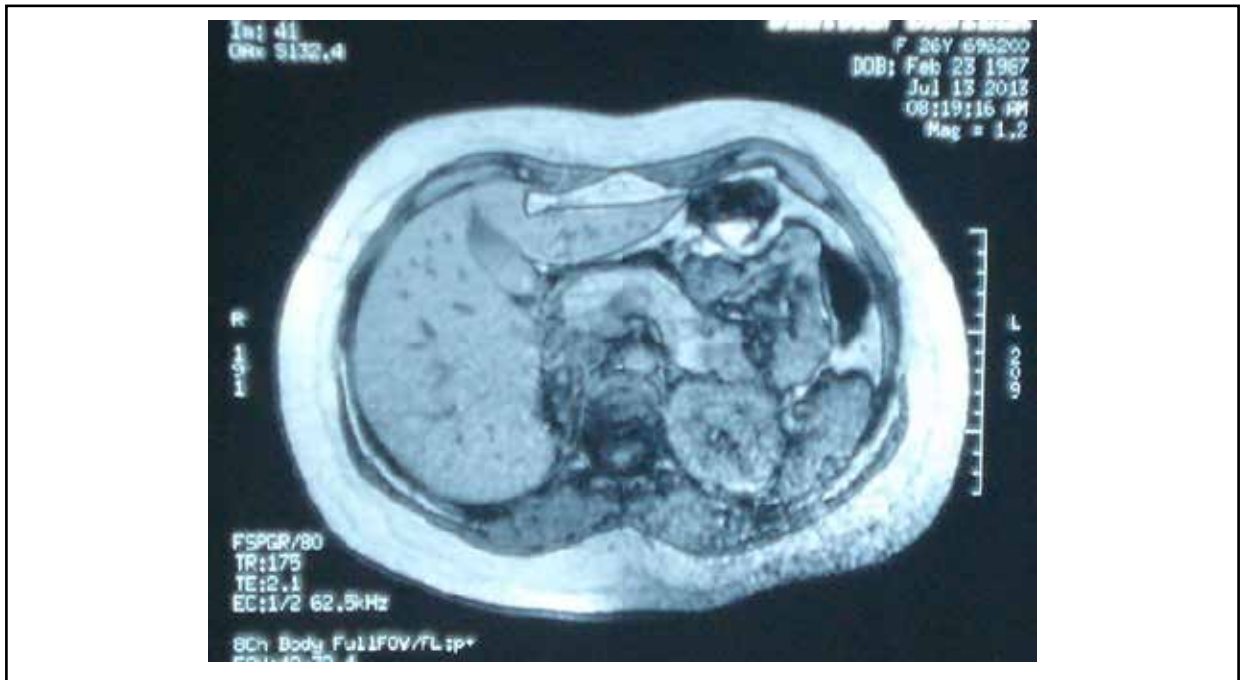
Existiendo la triada de Whipple, la sospecha de un insulinoma radica en:

Glicemia plasmática <54 mg/dl e insulinemia >5 µU/ml (o sea, desproporcionadamente elevada en el contexto de una hipoglicemia sintomática).

Tabla 1. Valores de laboratorio.

Al ingreso	12/07/13	13/07/13	17/07/13
Hto	39%		
Hb	12,3 g/dl		
VES	32 mm		
Uremia	20 mg/dl		
Creatinina	0,6 mg/dl		
Proteinemia	6,7 g/dl		
Albúmina	3,6 g/dl		
Sodio	135 mEq/l		
Potasio	3,5 mEq/l		
Calcemia	9,4 mg/dl		
Calcemia iónica			3,8 mg/dl
Fosfato			2,3 mg/dl
Magnesio	1,6 mg/dl		1,7 mg/dl
PTH			23,1 pg/ml
FAL	214 UI/l		
GGT	12 UI/l		
TGO	16 UI/l		
TGP	22 UI/l		
Amilasemia	43 U/l		
Colesterol T	213 mg/dl		
HDL	69 mg/dl		
Triglicéridos	80 mg/dl		
<b>Glicemia</b>	109 mg/dl*	<b>48 mg/dl **</b>	
<b>Insulinemia</b>	20 µU/ml*	<b>21,1 µU/ml **</b>	
<b>Péptido C</b>		<b>2.257 ng/ml</b>	
Cortisol 18 hs	6,9 µg/dl		
ACTH 18 hs	9 pg/ml		
PRL			9,9 ng/ml
<b>Sulfonilureas</b>		<b>No detectables</b>	

\*Infusión parenteral de dextrosa al 5%. \*\* Prueba de ayuno: respuesta a menos de 4 horas de iniciada.



**Figura 1.** RMN con contraste (gadolinio): lesión de 19 mm en unión de cuerpo y cola pancreáticos.

Característicamente el cuadro de hipoglicemia presenta síntomas neuroglucopénicos y adrenérgicos, siendo los vinculados a una hipoglicemia por insulinoma diferentes combinaciones de diplopía, visión borrosa, sudoración, palpitaciones o debilidad (85%), confusión o conducta anómala (80%), inconsciencia o amnesia (53%), convulsiones tipo gran mal (12%).<sup>2</sup>

Errados diagnósticos psiquiátricos y neurológicos en estas condiciones tienden a retrasar el diagnóstico,<sup>3,6</sup> como en el caso de nuestra paciente, debido a los cambios conductuales que presentó durante los episodios de hipoglucemia.

La sintomatología ocurre habitualmente en período postabsortivo, aunque ocasionalmente puede aparecer en período postprandial o de manera combinada; demostrado en un estudio retrospectivo con 217 pacientes con diagnóstico de insulinoma donde la sintomatología fue en ayuno 73%, 6% reactiva y 21% en ambos períodos.<sup>5</sup> Por lo tanto, un episodio hipoglucémico en período postprandial no debería descartar insulinoma.

El insulinoma, principal causa de hipoglicemia por hiperinsulinismo endógeno en el adulto, es una entidad rara, cuya incidencia aproximada es de 1 c/250.000 pacientes.año. En ella existe una secreción desproporcio-

nadamente alta de insulina para un determinado valor de glicemia.<sup>1</sup>

El 90% de los casos son de características benignas,<sup>1</sup> 90% son solitarios y de diámetro <2 cm, y >90% son intrapancreáticos. Los extrapancreáticos suelen localizarse en la pared duodenal.<sup>6</sup> Pueden presentarse en dos formas:<sup>1</sup>

- Esporádicos, en cuyo caso suelen ser lesiones pancreáticas aisladas.
- Familiares, en el contexto del síndrome de neoplasia endócrina múltiple (NEM-1). Complejo de herencia autosómica dominante, caracterizado por hiperparatiroidismo, tumor hipofisario y tumores neuroendócrinos enteropancreáticos (capaces de secretar una variedad de hormonas). Representan el 10% de todos los casos de insulinoma.<sup>1</sup> Este tumor es la segunda manifestación endócrina más frecuente en el NEM-1 (60%). Los tumores son múltiples, pueden hipersegregar varias hormonas y malignizarse. La lesión histológica predominante se denomina microadenoma multifocal.<sup>1</sup>

La frecuencia de inmunotinción de péptidos en los tumores de los islotes pancreáticos en NEM-1 es: glucagón 35%, insulina 25%, polipéptido pancreático 25% y ninguna hormona 10%.

Raras veces aparecen tumores neuroendócrinos enteropancreáticos en varios miembros de una familia sin otros rasgos del NEM-1. Se trata de insulinomas.<sup>1</sup>

En el síndrome de von Hippel-Lindau, de herencia autosómica dominante, hay hemangioblastomas del SNC, angiomas retinales, carcinoma de células renales, quistes viscerales, feocromocitomas uni o bilaterales (en el 25-35% de los casos) y tumores de los islotes pancreáticos (en 15-20%); pueden teñirse inmunohistoquímicamente para insulina, aunque raramente la secretan.<sup>1</sup>

Se requiere la determinación de insulina o péptido-C más proinsulina y sulfonilureas, cuando el paciente se encuentra en situación de hipoglucemia (<50 mg/dl), preferentemente sintomática, en estado postabsortivo tras un ayuno nocturno de 12 horas; si no se comprueba el diagnóstico bioquímicamente y la sospecha es fuerte debe realizarse una prueba de ayuno de 48-72 hs.<sup>1</sup> Ello permite el diagnóstico de hipoglucemia por hiperinsulinismo en el 99% de los casos: 35% en las primeras 12 hs, 75% dentro de las 24 hs, 92% hacia las 48 hs y cerca del 99% a los tres días.<sup>4</sup>

**Tabla 2: Diagnóstico de insulinoma (modificado de ref 6).**

Diagnóstico clásico de insulinoma	Valores bioquímicos de nuestra paciente durante prueba de ayuno
Triada de Whipple.	
En episodio de hipoglucemia durante prueba de ayuno de 72 hs:	
- Insulina >5 µUI/ml (36 pmol/l)	21,1 µU/ml
- Péptido C >0.6 ng/ml (0.2 mmol/l)	2.257 ng/ml
- Insulina/péptido C <1	0.009
- Proinsulina >20 pmol/l	-
- Sulfonilureas en plasma u orina negativas	Negativas

Las concentraciones plasmáticas de insulina, proinsulina y péptido C son desproporcionadamente altas para el nivel de glicemia plasmática.<sup>1</sup>

Cuando se cuenta con pruebas clínicas y analíticas compatibles con insulinoma, se debe proceder a localizar el tumor.

Las pruebas de imágenes por vía percutánea (no invasivas) como ecografía, TAC o RMN en combinación pueden detectar cerca del 80% de las lesiones,<sup>3</sup> pero en la minoría de los pacientes afectados por un insulinoma maligno se pondrían de manifiesto metástasis.<sup>1</sup>

La utilización de gammagrafía con octeotride (Octreoscan) contribuye a localizar cerca de la mitad de los insulinomas,<sup>1</sup> los cuales suelen tener receptores a somatostatina 2 y 5 (SST 2 y 5), pero su sensibilidad es modesta. Sin embargo es útil para la ampliación en la detección de insulinomas malignos (expresan más fuertemente SST).<sup>4</sup>

La arteriografía pancreática era históricamente el estándar dorado, pero reportes recientes informan tasas de localización de solo 25-50%.<sup>3</sup>

La obtención de muestras venosas transhepáticas portales (THPVS) se realiza mediante la cateterización percutánea transhepática de la vena porta hasta las pequeñas venas de drenaje pancreáticas, incluyendo la mesentérica superior, porta y esplénica, para medir los niveles de insulina. Un aumento en ellos indica la región pancreática donde reside el insulinoma. Existe un 70-100% de éxito en la localización del mismo.<sup>3</sup>

Esta técnica fue remplazada por la inyección intraarterial de calcio (IAC), que requiere la cateterización de las arterias gastroduodenal, mesentérica superior y esplénica proximal y distal; subsecuentemente se inyecta una solución de gluconato de calcio. Se toman muestras venosas a través de otro catéter localizado en la vena hepática derecha y luego en la izquierda. Un aumento en

la concentración de insulina localiza el tumor, con una sensibilidad del 84-90%, en una determinada región pancreática.<sup>3</sup>

La ecoendoscopia es la técnica más sensible: detecta el 94% de los tumores. En combinación con la TAC la sensibilidad es casi del 100%.<sup>4</sup>) Existe la posibilidad de falsos negativos y positivos, ambos dependiendo de la experiencia del operador. Habitualmente son lesiones hipoecogénicas, aunque algunas pueden no verse dado que se presentan isoecogénicas con el parénquima pancreático, preferentemente en caso de bajo IMC, sexo femenino o pacientes jóvenes. Por último la sensibilidad del método depende de la localización y tamaño de la lesión, siendo mayor para los localizados en la cabeza y menor en la cola. Podría guiar la realización de punción con aguja fina, lo que permitiría un diagnóstico preoperatorio, útil ya que la mayoría de los tumores funcionantes son de pequeño tamaño. Su popularidad se encuentra en aumento y eventualmente podría convertirse en método estándar para diagnóstico y estadificación de tumores pancreáticos.<sup>6</sup>

Recientemente se ha probado realizar gammagrafía con agonistas del receptor GLP-1 marcado con In<sup>111</sup>, que optimiza no sólo la localización preoperatoria sino intraoperatoria de la lesión, mediante sondas de detección. Estos receptores se expresan en tumores endócrinos en bronquios e íleon, y en gastrinomas e insulinomas con alta densidad. Existe potencial daño renal.<sup>4</sup>

La ecografía pancreática intraoperatoria casi siempre localiza los insulinomas que el cirujano no puede palpar directamente.<sup>1</sup> Ambos son métodos sensibles para la detección intraoperatoria de la lesión, siendo cercana al 80-100% y 75-95% respectivamente.<sup>6</sup>

## MANEJO

Luego de la identificación de un insulinoma, está indicada la resección para todos aquéllos que hayan sido localizados.<sup>6</sup>

La enucleación, pancreatometomía parcial o pancreatometomía medial tienen la ventaja de preservar parénquima y evitar un ulterior déficit endócrino o exócrino, se prefiere efectuarlas por laparoscopia, y están indicadas en los insulinomas benignos, pequeños y/o localizados en cuerpo o cola.<sup>6</sup>

La resección radical debe considerarse en pacientes con lesiones múltiples, no bien encapsuladas, mayores a 4 cm, que involucran o están cerca del conducto pancreático. La linfadenectomía usualmente no se realiza.<sup>6</sup>

La ablación con alcohol, ablación por radiofrecuencia o embolización tumoral pueden ser opciones en pacientes de alto riesgo (edad avanzada, pobre condición general, múltiples cirugías abdominales, etc.) o que rechazan la cirugía; y por lo tanto deben ser tenidas en cuenta.

Menos del 10% de los insulinomas son malignos, con una supervivencia a los 10 años del 29%. La malignidad se determina por la invasión del tejido blando circundante, metástasis linfáticas o hepáticas.<sup>6,7</sup> En esos casos se recomienda resección quirúrgica agresiva (pancreatometomía) dado que estos tumores son menos virulentos que su contrapartida maligna de los conductos exócrinos. La ablación por radiofrecuencia, o la embolización posiblemente combinada con quimioterapia intraarterial, pueden utilizarse para reducir las metástasis hepáticas y controlar los síntomas hormonales. Aunque la experiencia es limitada, se puede recurrir al trasplante hepático en caso de múltiples metástasis de un insulinoma maligno sin evidencia de diseminación extrahepática.<sup>6,7</sup>

Esta secuencia terapéutica puede prolongar la supervivencia en pacientes con insulinoma maligno esporádico, aun en presencia de metástasis hepáticas.<sup>6</sup>

El manejo médico puede ser requerido en el preoperatorio, en pacientes que rechazan o tienen contraindicada la cirugía o en quienes no pueden ser curados con ella (hiperplasia difusa de células beta, lesiones múltiples, tumor maligno irreseccable). La droga inicial de elección es el diazóxido. Inhibe directamente la liberación de insulina por las células beta vía estimulación de los receptores alfa adrenérgicos y estimula la glucogenólisis, por lo que tiene efectos hiperglucémicos. La dosis inicial es de 150-200 mg/día dividida en 2-3 tomas, hasta una dosis máxima de 400 mg/día. Ofrece control de los síntomas en el 50-60% de los pacientes, pero sus efectos indeseables de retención hidrosalina y edemas ocurren en el 50% y obligan al agregado de un diurético. También pueden aparecer náuseas e hirsutismo.<sup>3</sup>

Octeotride, un análogo de la somatostatina que se une preferentemente a sus receptores tipo 2, inhibe la secreción de insulina y acciones periféricas de hormonas gastrointestinales. Incluso podría tener efectos antiproliferativos y moderada actividad antitumoral en tumores endócrinos pancreáticos. Pueden utilizarse preparados parenterales de corta acción 2 a 4 veces al día, o 20-30 mg del de larga acción administrados cada 4 semanas.<sup>6</sup> Logra un buen control glicémico en el 40-60%

de los casos. Los efectos indeseables son: distensión y cólicos abdominales, malabsorción y colelitiasis. Puede también descender los niveles de glucagón y GH, con empeoramiento de las hipoglicemias.<sup>3</sup>

La fenitoína oral, a 300-600 mg/día también inhibe la liberación de insulina por la células beta, pero solo logra efectos hiperglicemiantes en 1/3 de los pacientes.

El monitoreo glicémico continuo se recomienda en estos pacientes para detectar hipoglucemias, monitorear la respuesta a su tratamiento y confirmar la cura postoperatoria. En quienes tienen una pobre condición general, lesiones malignas irrecesables e hipoglicemias incontrolables, se ha propuesto el monitoreo glicémico usando STG-22 (Nikkiso Co, Tokyo, Japan). Es un sistema de control glicémico compuesto de un sensor para detección/monitoreo de la glicemia y una bomba que infunde cantidades apropiadas de insulina o glucosa. Se ha probado que es seguro y benéfico en mantener un control glicémico sin episodios de hipoglicemia en pacientes en período postquirúrgico.<sup>6,8,9</sup>

#### CONCLUSIONES

El caso se centra en una paciente de 26 años que previo a nuestra evaluación, y en el contexto de síntomas inespecíficos, realiza una consulta por obesidad cuyo tratamiento motiva tanto un incremento en la intensidad y frecuencia de los episodios adrenérgicos/

neuroglucopénicos como un aumento de peso debido a la frecuente necesidad de ingestas de alto contenido calórico, con mejoría transitoria de los síntomas, y al conocido efecto anabólico insulínico.

Nuestra paciente presentó síntomas con importante componente neuropsicológico, ocasionalmente evidenciadas en las hipoglicemias en pacientes diabéticos por fármacos hipoglucemiantes, y comúnmente malinterpretadas. Esto resalta que los cuadros de inestabilidad psicológica, si bien correctamente considerados dentro de los diagnósticos diferenciales, debieran ser una posibilidad de descarte y no inicial.

Característicamente los insulinomas son tumores funcionantes pero de pequeño tamaño demorando el diagnóstico dada la dificultad en su hallazgo y ulterior resección. El amplio rango de técnicas de localización actualmente disponibles significa que la pancreatectomía parcial a ciegas ya casi no es necesaria.

Particularmente en nuestro caso el tamaño al diagnóstico era considerable (19 mm), sugiriendo crecimiento de largo tiempo y sintomatología de mayor evolución que el identificado por la paciente; ello permitió su fácil detección ecográfica tras la sospecha clínica inicial, haciendo innecesarios los métodos diagnósticos invasivos.

(Recibido: mayo de 2014. Aceptado: junio de 2014)

#### REFERENCIAS

1. Cryer PE. *Homeostasis de la glucosa e hipoglicemia*. En: Williams Tratado de Endocrinología, 10ª edición, volumen II (P Reed Larsen, HM Kronenberg, S Melmed, KS Polonsky, eds.). Elsevier España; Madrid, 2004. Cap 32.
2. Service FJ, Dale AJD, Elveback LR, Jiang NS. *Insulinoma: Clinical and diagnostic features of 60 consecutive patients*. Mayo Clinic Proc 51: 417-29, 1976.
3. Mathur A, Gorden P, Libutti SK. *Insulinoma*. Surg Clin North Am 89: 1105-21, 2009.
4. Cazabat L, Chanson P. *Hypoglycémie et insulinome*. Ann Endocrinol (Paris) 70 (Suppl 1): S2-11, 2009.
5. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, y col. *Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007*. J Clin Endocrinol Metab 94: 1069-73, 2009.
6. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, y col. *Diagnosis and management of insulinoma*. World J Gastroenterol 19: 829-37, 2013.
7. Rolle A, Ferraro A, Bonini C. *Insulinoma*. En: Cirugía endocrina (JL Novelli, F Poenitz, eds.). UNR Editora; Rosario, 2012. Cap. 34.
8. Okabayashi T, Nishimori I, Maeda H, Yamashita K, Yatabe T, Hanazaki K. *Effect of intensive insulin therapy using a closed-loop glycemic control system in hepatic resection patients*. Diabetes Care 32: 1425-7, 2009.
9. Okabayashi T, Nishimori I, Yamashita K, y col. *Continuous postoperative glucose monitoring and control by artificial pancreas having pancreatic surgery*. Arch Surg 144: 933-7, 2009.