

Casos clínicos

Hipoglucemia Asintomática

Patricia Diez-Cascón¹ González y Antoni Sisó²

1 Residente de Medicina Familiar y Comunitaria, EAP Les Corts, Gesclínic, Barcelona.

2 Médico de Familia, EAP Les Corts, Gesclínic, Barcelona.

Correo- electrónico del autor por correspondencia:

Correspondencia:

Dr. Antoni Sisó Almirall

EAP Les Corts

C/ Mejía Lequerica s/n

Barcelona 08028

Tel. 93 227 99 24

Fax 93 227 55 97

asiso@clinic.ub.es

Publicado: 1 de abril del 2008

Butlletí 2008,26:2

Éste artículo está disponible en:

<http://pub.bsalut.net/butlleti/vol26/iss1/3/>

Éste es un artículo Open Access distribuído según licencia de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/>)

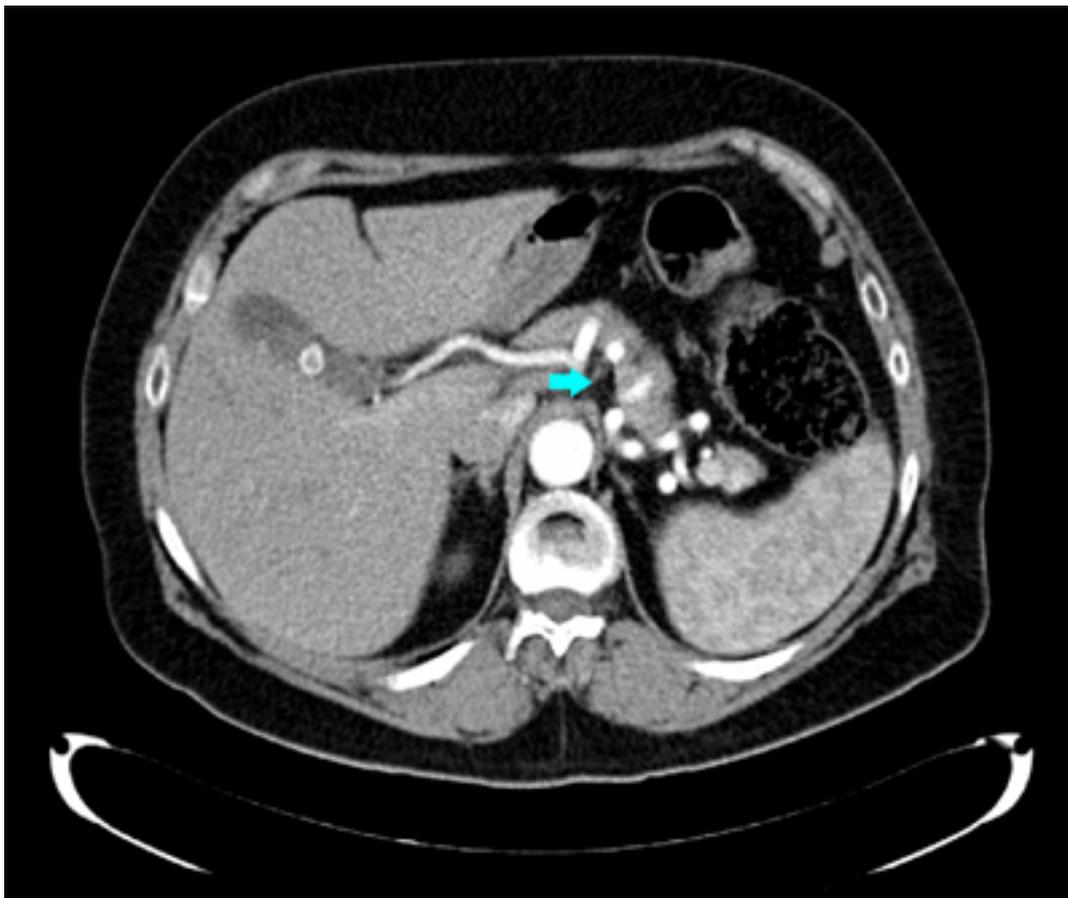
Introducción

Mujer de 64 años que acude a la consulta de atención primaria a buscar los resultados de una analítica de seguimiento de su patología de base. En esta analítica destaca una hipoglicemia de 35 mg/dl.

Como antecedentes personales destaca una esclerosis múltiple diagnosticada en 1996 por criterios clínicos y radiológicos sin seguir tratamiento farmacológico y controlada por su neurólogo; también presenta un trastorno bipolar motivo por el cual sigue tratamiento con litio, sertralina y trileptal. Actualmente la paciente se encuentra eutímica. No refiere hábitos tóxicos, antecedentes familiares patológicos ni tampoco otros antecedentes ginecológicos ni quirúrgicos de interés.

Revisando analíticas anteriores se detectan dos determinaciones de glicemia basal de 51 mg/dL y de 31 mg/lun. Interrogando a la paciente, esta no refiere sensación lipotímica, sudoración, u otra sintomatología relacionada con la hipoglicemia. La exploración física por aparatos es normal, sin detectarse masas ni megalias abdominales. Tampoco se observan nuevas alteraciones neurológicas ni somatoperceptivas. En consultas con el endocrinólogo de referencia, este orienta el cuadro como posible fenómeno de hipoglucemia in vitro por un tiempo preanalítico prolongado con consumo de glucosa por parte de los leucocitos. A pesar de esta orientación, se solicita una nueva analítica con determinación de péptico C e insulinemia, con los siguientes resultados: Glicemia basal 32 mg/dL (65-110 mg/dL), Insulinemia 25.20 mU/L (5-20 mU/L), Péptido C 7.90 ng/mL (0.40-2.64 ng/mL), TSH 2.414 mUI/L (0.4-4 mUI/L), T4 1.10 ng/dL (0.8-2 ng/dL), ACTH 20 pg/mL (10-60 pg/mL), GH insulin like 248 ng/mL (171-333 ng/dL), Sulfonilureas inferiores a la sensibilidad de la técnica.

Ante estos resultados el médico de familia orienta el caso como de un hiperinsulinismo endógeno, motivo por el que se solicita una tomografía computerizada abdominal urgente, en la que se obtienen los siguientes resultados (**figura 1**): lesión nodular hipercaptante de 15 mm en cola de páncreas i dudosa segunda lesión milimétrica en el cuerpo pancreático.



Ante el hallazgo patológico de la tomografía computerizada, la paciente ingresa en el hospital de referencia para tratamiento quirúrgico electivo de tumor neuroendocrino y estudio de extensión. Se practica la intervención quirúrgica consistente en pancreatectomía distal y esplenectomía por laparoscopia, sin incidencias. El postoperatorio transcurrió sin complicaciones. El estudio de extensión fue negativo. El diagnóstico anatomopatológico de la pieza quirúrgica fue concluyente: insulinoma.

Discusión

Se trata de una mujer de 64 años con un hallazgo incidental de hipoglucemia sin ninguna sintomatología acompañante ni ninguna otra alteración analítica.

El diagnóstico de laboratorio de la hipoglucemia se define como un nivel de glucosa plasmática $<2.5-2.8$ mmol/L ($<45-50$ mg/dL), asumiendo que en sangre arterial la glucemia es más alta y en sangre total es un 15% más baja. Por otra parte, las mujeres jóvenes sanas pueden tener glucemias de hasta a 35-40 mg/dL sin presentar síntomas ni ninguna patología. El nivel absoluto de glucemia en el que suelen aparecer síntomas varía según los individuos. Por esta razón, debería estar presente la triada de Whipple: 1) síntomas compatibles con hipoglucemia, 2) concentración baja de glucosa plasmática y 3) desaparición de los síntomas después de recuperar las cifras de glucosa plasmática.

La causa más frecuente de hipoglicemia es iatrogénica: el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus. Asimismo, otros trastornos también se acompañan de hipoglicemia, y resulta útil dividirlos, por un lado en hipoglicemias de ayuno y, por otro, en hipoglicemias postprandiales (**tabla 1**).

TABLA 1. Causas Hipoglicemia

CAUSAS HIPOGLICEMIA

Hipoglucemia de ayuno:

- Insulinoma.
- Déficit hormonal: insuficiencia suprarrenal, déficit de hormona del crecimiento, hipotiroidismo.
- Tumores extrapancreáticos: fibrosarcoma, carcinoma adrenal.
- Hepatopatía severa.
- Insuficiencia renal severa.
- Glucogenosis.
- Anticuerpos anti-insulina y anti-receptor de insulina.
- Fármacos: insulina, sulfonilureas, pentamidina, Inhibidor Selectivo de la Enzima Conversora de la Angiotensina (IECA), propranolol, salicilatos, etc.
- Etilismo.
- Sepsis.
- Malnutrición.
- Hipoglucemia facticia.

Hipoglucemia reactiva o postprandial

- Gastrectomía.
- Intolerancia a los carbohidratos o diabetes mellitus.
- Hipoglucemia reactiva verdadera.

1. De ayuno, predominan síntomas neuroglucopénicos:

a) *Producción insuficiente de glucosa:* déficit hormonales (hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal), déficit enzimáticos hereditarios, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, hipotermia y fármacos (etanol, betabloqueadores y pocas veces salicilatos).

b) *Utilización excesiva de glucosa:* hiperinsulinismo (insulina exógena, sulfonilureas, anticuerpos contra insulina o el receptor de insulina, insulinoma, choque endotóxico, insuficiencia renal, y utilización de pentamidina, quinina o disopiramida) y con niveles apropiados de insulina pero con aumento de los niveles de factores de crecimiento afines a la insulina con IGF-II (tumores mesenquimáticos u otros tumores extrapancreáticos e inanición prolongada).

2. Postprandial (reactiva), predomina la clínica adrenérgica, después de cirugía gástrica, intolerancia a carbohidratos o diabetes mellitus, en niños con defectos enzimáticos poco frecuentes y la hipoglicemia reactiva verdadera (mujeres jóvenes con liberación aumentada o retardada de insulina en respuesta a la ingesta).

Los síntomas de hipoglucemia se pueden dividir en:

- a) vegetativos (adrenérgicos: palpitaciones, temblor y ansiedad; y colinérgicos: sudor, hambre, parestesias).
- b) neuroglucopénicos (alteraciones de la conducta, confusión, fatiga, convulsión, pérdida de consciencia y, si la hipoglicemia es grave y prolongada, la muerte).

En la exploración física destaca la taquicardia, hipotensión, palidez y sudor. Una hipoglucemia recurrente (como nuestro caso) desplaza los dinteles de los síntomas vegetativos y las respuestas contrarreguladores a niveles inferiores de glucosa, lo que lleva a la inconsciencia por hipoglucemia y a un mayor grado de tolerancia clínica. En estas situaciones, la primera manifestación es la neuroglucopenia.

En el caso que nos ocupa, la paciente presentaba hipoglucemia con insulina aumentada, péptido C elevado, niveles de sulfonilurea inferiores a la sensibilidad de la técnica y cortisol dentro de los límites de la normalidad. Por todo esto, habría que descartar la insulinoma por medio de pruebas de imagen o una prueba de ayuno

prolongada (hasta 72 horas) bajo supervisión hospitalaria. Los posibles resultados de esta prueba se expresan en la **tabla 2**.

TABLA 2. Interpretación diagnóstica de la hipoglucemia

Diagnóstico	Glucosa mmol/L (mg/dL)	Insulina μ U/mL	Péptido C pmol/L	Proinsulina pmol/L	Sulfonilurea en orina o plasma
No hipoglucémica	≥ 2.2 (≥ 40)	< 2	< 200	< 5	No
Insulinoma	≤ 2.5 (≤ 45)	≥ 6	≥ 200	≥ 5	No
Insulina exógena	≤ 2.5 (≤ 45)	≥ 6	< 200	< 5	No
Sulfonilurea	≤ 2.5 (≤ 45)	≥ 6	≥ 200	≥ 5	Si
No medida por insulina	≤ 2.5 (≤ 45)	< 6	< 200	< 5	No

La insulinoma o tumor de las células beta de los islotes de Langerhans pancreáticas es el tumor pancreático más frecuente después del gastrinoma, con una incidencia anual de 4 casos por millón de habitantes¹. Los insulinomas son tumores funcionantes y la liberación incontrolada de insulina condiciona su característica clínica fundamental: la hipoglucemia. Es la causa más frecuente de hiperinsulinismo endógeno en el adulto². En el 80% de los casos se trata de un adenoma único, de localización predominante en el cuerpo y cola del páncreas, en un 10% son adenomas múltiples y entre el 5 y el 10% corresponden a un carcinoma. Aunque el tumor puede aparecer a cualquier edad, aproximadamente las dos terceras partes lo hacen entre los 30 y los 60 años. En algunas series se señala un ligero predominio de los insulinomas en el sexo femenino (60%). En ocasiones el insulinoma, igual que otros tumores insulares pancreáticos, forma parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN tipo I) que incluye, además, adenomas hipofisarios e hiperparatiroidismo. El riesgo de malignización del insulinoma en la MEN tipo 1 es aproximadamente del 25%, porcentaje superior al observado en el insulinoma espontáneo (5-15%).

La presentación clínica del insulinoma depende del exceso de producción de insulina y pro-insulina y está caracterizada por los síntomas de neuroglucopenia y de respuesta a catecolaminas¹. De forma típica, estos pacientes presentan una sensación crónica de hambre y la detección de la hipoglucemia puede verse dificultada por la ingesta frecuente de hidratos de carbono. En general, los individuos afectados presentan un aumento de peso, siendo imposible la reducción ponderal ante la aparición de la sintomatología hipoglucémica, si se intenta restringir la ingesta. Con frecuencia las manifestaciones de neuroglucopenia crónica se interpretan erróneamente como alteraciones psiquiátricas, ya que estos enfermos pueden presentar trastornos de la personalidad, trastorno de la conducta, amnesia, deterioro mental, conducta psicótica y hasta demencia. El diagnóstico se realiza demostrando hipoglucemia de ayuno y unos niveles normales o elevados de insulina plasmática. Una relación en ayuno de insulinemia (mU/ML)/glucemia (mg/DL) superior a 0.3, en presencia de hipoglucemia, es muy sugestiva de insulinoma. Por eso, los pacientes son sometidos a una prueba de ayuno prolongado vigilado durante 72 horas^{2,3}.

Es necesario hacer el diagnóstico diferencial con otras causas de hipoglucemia con hiperinsulinismo, fundamentalmente con la hipoglucemia facticia. Por este motivo, es necesario recordar lo siguiente:

- Insulinoma: insulina y péptido C altos.
- Hipoglucemia por insulina exógena: insulina alta y péptido C supreso.
- Hipoglucemia por sulfonilureas: insulina alta, péptido C alto. Es importante medir niveles de sulfonilureas plasma y orina.

Una vez tenemos la confirmación bioquímica, hay que proceder al diagnóstico de localización, generalmente por la vía del TAC abdominal, como método más eficaz actualmente en la visualización de los tumores pancreáticos.

El único tratamiento curativo de la insulinoma es la extirpación completa del tumor^{1 2}. Si no se consigue localizar el tumor, es necesario realizar una pancreatectomía distal gradual hasta localizar el tumor, dejando al menos un 20-30% de páncreas para que la secreción exocrina no se vea comprometida. Si hay metástasis o si el tumor es irreseccable, el tratamiento a largo plazo que se prefiere es diazóxido, para control de los síntomas, y la quimioterapia. Tras la resección de la insulinoma, puede persistir hiperglucemia durante 48-72 horas debida a la baja estimulación crónica de los receptores de insulina pancreática normales. Se pueden administrar dosis de insulina subcutánea cada 3-6 horas para normalizar la glucemia si excede los 300 mg/DL (16.7 mmol/L). Los pacientes con una resección mayor del páncreas pueden desarrollar diabetes mellitus. Aproximadamente el 90-95% de los insulinomas son benignos, por lo que la resolución completa de los síntomas preoperatorios es esperable si se realiza una resección completa. Se ha observado una recurrencia en insulinomas benignos en 5.4% de pacientes en series de 120 pacientes en un periodo de 4-17 años. Se debe realizar el mismo diagnóstico y tratamiento que en el tumor inicial.

Bibliografía

1. Krysiak R, OkopieÅ B, Herman ZS. Insulinoma. *Pol Merkur Lekarski*; 2007 Jan;22(127):70-4.
2. Kar P, Price P, Sawers S, Bhattacharya S, Reznek RH, Grossman AB. Insulinomas may present with normoglycemia after prolonged fasting but glucose-stimulated hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Dec;91(12):4733-6. Epub 2006 Sep 26.
3. Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. The management of insulinoma. *British Journal of Surgery Society Ltd*. 2006 Mar; 93(3):264-75.
4. J K Ramage, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. doi:10.1136/gut.2004.053314 2005;54;1-16 ut.
5. Healy ML, Dawson SJ, Murray RM, Zalcborg J, Jefford M. Severe hypoglycaemia after long-acting octreotide in a patient with an unrecognized malignant insulinoma. *Intern Med J*. 2007 Jun;37(6):406-9.