

HIPOGLUCEMIA EN UNA PACIENTE NO DIABÉTICA.

Anita Dayaldasani Khialani, Pilar Ocón Sánchez.

UGC Intercentros Laboratorio, Hospital Regional Universitario. Málaga.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 32 años de edad que acudió al Servicio de Urgencias por hipoglucemias matutinas en ayunas de varios días de evolución, que se acompañaban de sudoración, temblor, palpitaciones, mareo y debilidad.

Refirió no haber presentado pérdida de conocimiento en ningún episodio y mejorar con la toma de alimentos.

En la última ocasión notó sensación de parestesia en miembro inferior izquierdo.

Antecedentes personales:

No hipertensión arterial, no *Diabetes Mellitus* (DM) y no dislipemia.

Fumadora de 1 paquete/día. No bebedora.

Salpingitis en el año 1998. Obesidad. Hirsutismo.

Un hijo de 10 años sano.

Tratamiento actual: Dacortin (prednisona) 30 mg/12 h.

No intervenciones quirúrgicas.

Antecedentes familiares:

Madre y padre diabéticos en tratamiento con metformina. Abuela diabética insulino-dependiente.

Exploración física:

Paciente consciente y orientada, colaboradora, buen estado general, bien hidratada y perfundida. IMC 46 Kg/m².

Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado, sibilancias dispersas.

Abdomen blando y depresible, sin masas ni organomegalias palpables, no doloroso a palpación. Puño percusión renal negativa. Ruidos hidroaéreos presentes.

Exploración neurológica normal. Sin evidencia de trastornos del lenguaje ni de memoria.

Glucosa capilar a la llegada a Urgencias 90 mg/dL, 30 minutos después 56 mg/dL; antes de entrar en consulta 82 mg/dL, y tras terminar la consulta 48 mg/dL.

La paciente fue remitida al área de observación donde se le inició tratamiento con perfusión de glucosa 50 mg/100mL e ingestión oral de zumos de frutas.

Tras constatar normoglucemia, la paciente fue dada de alta y remitida al Servicio de Endocrinología para estudio y control de los episodios de hipoglucemia.

Pruebas complementarias

La paciente fue ingresada para realización de test de ayuno y se obtuvieron los siguientes hallazgos:

Analítica Basal: Hematimetría y hemostasia normales, con creatinina e iones sin alteraciones. Los valores bioquímicos más relevantes se detallan en la tabla 1:

MAGNITUD	CONCENTRACIÓN	V. REFERENCIA	UNIDADES
Glucosa (suero)	94	70-110	mg/dL
Insulina (suero)	12,75	6 – 27	μU/mL
Péptido C (suero)	3,24	1,1 -4,4	ng/mL
Cortisol (suero)	102	100-260	ng/mL
GH (suero)	0,03	<7,7	ng/mL
IGF1 (suero)	110	101 -333	ng/mL
TSH (suero)	2,49	0,2 -5,0	μU/mL
Anticuerpos antiinsulina (suero)	Negativos		

Tabla 1: Valores bioquímicos relevantes de la analítica basal.

GH: Hormona de crecimiento (valor de referencia para mujeres), IGF1: factor de crecimiento insulínico tipo 1 (valor de referencia para adultos), TSH: hormona estimulante de la tiroides/tirotrópina

Se fueron realizando mediciones cada 4-6 horas hasta que se constató la hipoglucemia, en ese momento se le realizó otra analítica. Los valores bioquímicos más relevantes se detallan en la Tabla 2.

MAGNITUD	CONCENTRACIÓN	V. REFERENCIA	UNIDADES
Glucosa (suero)	44	70-110	mg/dL
Insulina (suero)	1,01	<3	μU/mL
Péptido C (suero)	0,78	<0,6	ng/mL
Proinsulina (plasma)	2,3	<5	pmol/L
B-hidroxibutirato (suero)	2,3	>2,2	mmol/L
Antidiabéticos orales (suero)	negativos		

Tabla 2: Valores bioquímicos relevantes de la analítica realizada tras hipoglucemia.

Tras la hipoglucemia se realizó inyección de 1 mg de glucagón y a los 30 minutos se realizó una analítica cuyos valores bioquímicos más destacables se detallan en la Tabla 3.

MAGNITUD	CONCENTRACIÓN	V. REFERENCIA	UNIDADES
Glucosa (suero)	85	Cambio en valor <25	mg/dL
Insulina (suero)	17,58	6-27	μU/mL
Péptido C (suero)	1,51	1,1 -4,4	ng/mL

Tabla 3: Valores bioquímicos relevantes tras administración de 1mg de glucagón.

Los valores de insulina y péptido C en el momento de la hipoglucemia, así como la elevación de la glucosa (> 25 mg/dL) tras la administración de glucagón, apuntaban al diagnóstico de insulinoma, la administración de hipoglucemiantes orales o de insulina exógena, a pesar de que la paciente no presentaba una concentración de insulina basal elevada. Ante la sospecha de administración exógena de insulina, se decidió realizar una nueva determinación de insulina por otro método analítico distinto, obteniendo el resultado de insulina: 300 μU/mL.

RESOLUCIÓN DEL CASO

El diagnóstico definitivo de la paciente fue de hipoglucemia facticia.

El valor elevado de insulina por el segundo método confirmó la administración exógena de análogos de insulina, que son detectados por algunos métodos y no por otros. Por ejemplo, nuestro método (Elecys® Modular Analytics E170, Roche Diagnostics), presenta reactividad cruzada de insulina con el análogo glargina y no con otros análogos como aspart, detemir, glulisina o lispro, mientras que el otro método que se utilizó para determinar la concentración de insulina (Architect, Abbott Laboratories) sí presenta reactividad cruzada con los análogos lispro y aspart además de la glargina.

Con estos datos el endocrinólogo interrogó de nuevo a la paciente, que ante la evidencia, confirmó haberse administrado insulina. Se remitió al servicio de psiquiatría para su estudio y seguimiento.

HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia es una entidad clínica muy poco frecuente en pacientes no diabéticos. A pesar de su rareza, su importancia radica en la morbilidad a la que está asociada y a que en casos graves y prolongados puede llegar a ser letal.

Se define como un nivel de glucosa plasmática inferior a la basal normal, generalmente < 50 - 60 mg/dL, en ausencia de cuerpos cetónicos. Sin embargo, el umbral hipoglucémico que desencadena la respuesta fisiológica a la hipoglucemia y los síntomas hipoglucémicos, varía ampliamente. Por ello, su diagnóstico sigue basándose en la triada de Whipple: síntomas consistentes con hipoglucemia, baja concentración de glucosa y mejoría de los síntomas tras normalizar la concentración de glucosa plasmática.

Los síntomas iniciales de hipoglucemia son los denominados *adrenérgicos*, *autonómicos* o *neurogénicos*, que aparecen con concentraciones < 55 mg/dL, y son síntomas como palpitaciones, temblor, ansiedad, hormigueos o sudoración. Cuando la concentración de glucosa es inferior a 50 mg/dL aparecen los *síntomas neuroglucopénicos*: debilidad, cansancio, confusión, y alteraciones visuales. Si la concentración de glucosa sigue descendiendo aparecen somnolencia y alteraciones del comportamiento y concentraciones prolongadas por debajo de los 30 mg/dL llevan a convulsiones, coma, y déficits neurológicos permanentes, pudiendo producir hasta la muerte.

La hipoglucemia se ha dividido clásicamente en postprandial (reactiva) o de ayunas. La postprandial ocurre dentro de las 4 horas tras la ingesta y es autolimitada. Suele ser causada por enfermedades metabólicas raras o aparecer en algunos individuos que han sido sometidos a cirugía gástrica. La hipoglucemia de ayuno puede producirse en los pacientes no diabéticos por muchas causas: las más habituales son, en primer lugar, la iatrogénica por ingesta de fármacos, sobre todo las sulfonilureas o la administración de insulina, seguido

de causas endocrinológicas (insuficiencia suprarrenal, hipopituitarismo...), enfermedades sistémicas importantes (insuficiencia renal, insuficiencia hepática, sepsis,...) o tumores de células de los islotes pancreáticos. Sin embargo, esta clasificación no ayuda al diagnóstico ni facilita el entendimiento de la fisiopatología de las causas de la hipoglucemia. Un insulinooma, por ejemplo, puede producir hipoglucemia postprandial o en ayunas. Por ello, se han propuesto otras clasificaciones, basadas en las causas productoras de hipoglucemia o categorizando los casos en "aparentemente bien", "con enfermedad asociada" o "iatrogénica" para ayudar a proporcionar una aproximación fisiopatológica y terapéuticamente relevante.

Una correcta historia clínica y exploraciones complementarias adecuadas son la clave de la orientación diagnóstica. Pero llegar al diagnóstico final puede necesitar de la correcta interpretación de los resultados de las pruebas de laboratorio por el analista clínico.

¿Qué pruebas se indicarían a esta paciente para el diagnóstico de sus episodios de hipoglucemia?

La prueba diagnóstica clásica es el ayuno de 72 horas. Durante este tiempo, el paciente permanece en ayunas, sin restricción de actividad física, estando únicamente permitida la ingesta de líquidos no calóricos, suspendiéndose también todas las medicaciones no imprescindibles. Se considera la hora de inicio la hora de la última ingesta del paciente.

Se obtiene una muestra de sangre basal para la determinación de glucosa, insulina, péptido C, proinsulina y anticuerpos antiinsulina, y después cada 4 - 6 horas para la determinación de la glucosa. Cuando la concentración de glucosa desciende por debajo de 60 mg/dL se toman muestras para glucosa, insulina, péptido C, beta-hidroxibutirato y proinsulina cada 1 o 2 horas. La prueba continúa hasta que se produce una concentración de glucosa de < 45 mg/dL junto con clínica de hipoglucemia, o si se cumplen las 72 horas. En ese momento se inyecta 1 mg de glucagón i.v. y se mide la concentración de glucosa a los 10, 20 y 30 minutos tras la inyección. La interpretación de los resultados se resume en la Tabla 4.

La *hipoglucemia facticia* es la causada por la administración maliciosa o por la autoadministración de insulina o la ingesta de un antidiabético oral, y muestra muchas características similares al insulinooma. Es más frecuente entre trabajadores de la salud, pacientes con DM o sus familiares, y personas con historia de otras enfermedades facticias.

La ingesta de fármacos antidiabéticos sólo puede demostrarse midiéndolos en plasma u orina. Cuando la causa es la administración de insulina exógena, la hipoglucemia facticia se puede diferenciar del insulinooma por la presencia de altas concentraciones de insulina junto con bajas concentraciones de péptido C, que es suprimido por la administración de insulina exógena. Sin embargo, la aparición de los nuevos análogos de insulina en el mercado puede conllevar problemas diagnósticos, puesto que las diferentes reactivida-

	GLUCOSA mg/dl	INSULINA μU/mL	PEPTIDO C ng/mL	PRO- INSU- LINA	B-OH BUTIRATO	GLUCOSA TRAS GLUCAGON	Hipogl. orales	Ac.anti insulina
Normal	<55	<3	<0,6	<5	>2,7	<25	No	No
Insulina exógena	<55	>>3	<0,6	<5	<2,7	>25	No	No
Insulinoma	<55	>3	>0,6	>5	<2,7	>25	No	No
Hipoglu. Orales	<55	>3	>0,6	>5	<2,7	>25	<u>Si</u>	No
Autoimmune	<55	>3	>0,6	>5	<2,7	>25	No	Posi.
IGF1	<55	<3	<0,6	<5	<2,7	>25	No	No
No mediada por insulina ni IGF	<55	<3	<0,6	<5	>2,7	<25	No	No

Tabla 4: Interpretación del test de ayuno de 72h.

De: Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:709.

des cruzadas producen variabilidad en la detección de éstos por los ensayos comerciales disponibles.

En resumen, el diagnóstico de hipoglucemia facticia debería considerarse siempre en cualquier persona que precise un test de ayuno. Además, se debería tener en cuenta la variabilidad en la detección de los diferentes análogos por los distintos ensayos comerciales.

BIBLIOGRAFÍA

Agin A, Charrie A, Chikh K, Tabarin A, Vezzosi D; French Endocrine Society. Fast test: clinical practice and interpretation. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013 Jul;74(3):174-84.

Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:709.

Dayaldasani A, Rodríguez Espinosa M, Ocón Sánchez P, Pérez Valero V. Cross-reactivity of insulin analogues with three insulin assays. *Ann Clin Biochem*. 2015 May;52(Pt 3):312-8.

Guerci B, Kuhn JM, Larger É, Reznik Y; French Endocrine Society. Hypoglycaemia in adults: when should it be raised? How can hypoglycaemia be confirmed in non-diabetic adults? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013 Jul;74(3):168-73.

Martens P, Tits J. Approach to the patient with spontaneous hypoglycemia. *Eur J Intern Med*. 2014 Jun;25(5):415-21. doi: 10.1016/j.ejim.2014.02.011. Epub 2014 Mar 16.

Nalbantoglu Elmas Ö, Demir K, Soylu N, Çelik N, Özkan B. Importance of insulin immunoassays in the diagnosis of factitious hypoglycemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014 Dec 5;6(4):258-61.

Ng CL. Hypoglycaemia in nondiabetic patients - an evidence. *Aust Fam Physician*. 2010 Jun;39(6):399-404.

Yates C, Neoh S, Konpa A, Fullinfaw R, Colman P. Factitious hypoglycaemia. *Intern Med J*. 2009 Dec;39(12):e15-7.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), M. Rodríguez (*Presidente*), N. Rico, MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Diciembre 2015 (recibido para publicación Septiembre 2015).