

# HIPOGLICEMIA ENDÓGENA. ESTUDIO Y MANEJO

## ENDOGENOUS HYPOGLYCEMIA. STUDY AND MANAGEMENT

DR. PEDRO PINEDA B. (1)

1. Profesor Asistente Universidad de Chile. Sección Endocrinología y Diabetes. Hospital Clínico Universidad de Chile.

Email: ppineda@hcuch.cl

### RESUMEN

La hipoglicemia endógena (no asociada a Diabetes Mellitus) es una enfermedad en general poco frecuente, pero que presenta desafíos diagnósticos y terapéuticos muy relevantes. Las manifestaciones clínicas son variables y el nivel de glicemia diagnóstico es controversial. En el diagnóstico diferencial deben considerarse el uso de fármacos, patologías médicas graves que alteren severamente el metabolismo de la glucosa y la presencia de una secreción endógena anormal de insulina (hipoglicemia hiperinsulinémica), cuya etiología principal es el insulinoma. Se describen los métodos diagnósticos utilizados, con especial énfasis en el test de ayuno prolongado y las alternativas terapéuticas principales de las diferentes etiologías señaladas.

**Palabras clave:** Hipoglicemia, insulinoma, niveles anormales de fármaco.

### SUMMARY

Endogenous hypoglycemia (not associated with Diabetes Mellitus) is a rare disease, but presents relevant diagnostic and therapeutic challenges. Clinical manifestations are variable and diagnostic blood glucose level is controversial. Differential diagnosis should consider drug-related hypoglycemia, serious medical diseases that can alter glucose metabolism and presence of abnormal endogenous insulin secretion (hyperinsulinemic hypoglycemia), whose main etiology is insulinoma. Principal diagnostic methods

used, with special emphasis on prolonged fasting test, and major therapeutic alternatives to different etiologies are discussed

**Key words:** Hypoglycemia, insulinoma, drug induced abnormality.

### INTRODUCCIÓN

Los niveles plasmáticos de glucosa están sometidos a un riguroso equilibrio entre las necesidades de los diversos tejidos y las fuentes endógenas y exógenas de este nutriente. La glicemia es finalmente regulada por diversos mecanismos de control, presentando oscilaciones mínimas en condiciones de normalidad.

Los mecanismos de regulación principales son:

#### 1) Hormonales

- a. Insulina
- b. Glucagón
- c. Catecolaminas
- d. Cortisol
- e. Hormona de crecimiento

#### 2) Activación de sistema simpático y parasimpático a nivel central y periférico

Estos mecanismos de regulación gatillan respuestas con rangos de glicemias diferentes, lo que dificulta la definición precisa de un nivel de glicemia asociado a morbilidad, y por tanto, el criterio diagnóstico de laboratorio para definir la hipoglicemia.

Así, la secreción de insulina por la célula beta pancreática se inhibe con niveles de glicemia inferiores a 79 mg/dL, lo que provoca la estimulación de la célula alfa y un aumento de la secreción de glucagón (1). Esto provoca un rápido aumento de la glicogenólisis y gluconeogénesis hepática. Si la glicemia desciende a niveles menores de 68 mg/dL, se desencadena la secreción de adrenalina y noradrenalina a nivel medular adrenal y de terminaciones nerviosas, suprimiendo aún más la secreción de insulina y estimulando la de glucagón. Además, el aumento de catecolaminas disminuye la utilización periférica de glucosa y aumenta la lipólisis. El aumento de secreción de cortisol y hormona de crecimiento se observa con glicemias menores de 66 mg/dL, produciendo una activación de la gluconeogénesis, de la lipólisis y cetogénesis, mecanismos de compensación más importantes en hipoglicemia crónica (2).

Desde el punto de vista clínico, los síntomas autonómicos de hipoglicemia aparecen habitualmente con niveles inferiores a 58 mg/dL y los de neuroglucopenia con valores de 49-51 mg/dl (3). Las manifestaciones clínicas más frecuentes se describen en la Tabla 1.

**TABLA 1. SÍNTOMAS DE HIPOGLICEMIA**

1) Autonómicos	2) Neuroglucopénicos
<b>A. Adrenérgicos</b> a. Ansiedad b. Palpitaciones c. Irritabilidad d. Temblor  <b>B. Colinérgicos</b> a. Sudoración b. Hambre	a. Cambios conductuales b. Cambios visuales c. Confusión d. Debilidad muscular e. Somnolencia f. Convulsiones g. Coma

La existencia de múltiples factores regulatorios, en ocasiones redundantes, permiten explicar la baja frecuencia de hipoglicemia en pacientes sanos.

La hipoglicemia puede presentarse como una entidad nosológica aislada, o más frecuentemente relacionada al manejo de la Diabetes Mellitus, teniendo en ambos casos un enfoque diagnóstico y terapéutico radicalmente diferente. En esta presentación se describirá el estudio y manejo de las hipoglicemias no relacionadas con la terapia de la Diabetes Mellitus, denominadas específicamente hipoglicemias endógenas.

### TRÍADA DE WHIPPLE

Dada la baja frecuencia poblacional de la hipoglicemia endógena (4), y la escasa especificidad de la sintomatología asociada, es necesario identificar con la mayor precisión posible a los pacientes afectados, con el fin de evitar estudios funcionales complejos y costosos en pacientes sin patología.

Desde la década de 1930 (5), se ha considerado como un elemento de alta sospecha diagnóstica la asociación de: síntomas de hipoglicemia, glicemia venosa disminuida y desaparición de síntomas tras la normalización de la glicemia (tríada de Whipple), asociación clínica que amerita un estudio funcional exhaustivo.

El valor de glicemia específico para definir hipoglicemia es difícil de establecer, ya que algunos sujetos pueden tener niveles de glicemia bajos en condiciones normales (mujeres jóvenes y niños). Sin embargo, un valor < 55 mg% en condiciones basales amerita estudio.

Es importante en estos casos enfatizar la necesidad de medir la glicemia venosa, ya que las mediciones de glicemia capilar con equipos portátiles tienen una variabilidad extremadamente alta en rangos de hipoglicemia (6) y por tanto no debieran usarse con fines diagnósticos en pacientes no diabéticos.

Por otra parte, la presencia de glicemias > 70 mg % con o sin síntomas asociados, descarta la presencia de una hipoglicemia en pacientes no diabéticos.

### CLASIFICACIÓN DE HIPOGLICEMIA ENDÓGENA

Clásicamente se intentó diferenciar los tipos de hipoglicemia endógena dependiendo del momento de su presentación. Es así que se distinguía la hipoglicemia de ayuno de la postprandial; sin embargo, esta clasificación no permite una aproximación adecuada a las diversas etiologías del cuadro, ya que una misma causa puede estar asociada a niveles bajos de glicemia que se presenten tanto durante el ayuno como también durante el período posterior a las comidas.

En los últimos años, se ha generalizado la clasificación que separa las etiologías de la hipoglicemia, según se presenten en pacientes aparentemente sanos, de las que se manifiestan en pacientes con morbilidad asociada significativa. Esta clasificación, si bien es arbitraria en la separación de los dos grupos, permite una orientación más adecuada de las etiologías más frecuentes en cada uno (7).

### Hipoglicemia en el paciente "enfermo"

Existe un gran número de patologías sistémicas que pueden provocar hipoglicemia (Tabla 2).

En la mayoría de los casos, la hipoglicemia es un marcador de la severidad de la enfermedad de base y se asocia a otras manifestaciones clínicas del cuadro causal.

**TABLA 2. CAUSAS DE HIPOGLICEMIA EN EL PACIENTE "ENFERMO"**

a) Consumo de alcohol	e) Sepsis grave
b) Insuficiencia hepática	f) Inanición prolongada
c) Insuficiencia renal	g) Insuficiencia suprarrenal
d) Insuficiencia cardíaca	h) Tumor productor de IGF-II

El diagnóstico se basa en la pesquisa de hipoglicemia y su asociación con las comorbilidades señaladas.

El tratamiento de la enfermedad de base constituye el pilar de la terapia de la hipoglicemia en estos casos, siendo necesario con frecuencia aportar glucosa exógena hasta la corrección del trastorno que la origina.

### Hipoglicemia en el paciente "sano"

En estos casos, el paciente no manifiesta una enfermedad causal evidente y la hipoglicemia puede ser la única manifestación del trastorno, habitualmente causada por hiperinsulinismo endógeno (Tabla 3).

**TABLA 3. HIPOGLICEMIA EN EL PACIENTE "SANO"**

a) Insulinoma
b) Enfermedades funcionales de la célula beta (nesidioblastosis)
- Hipoglicemia pancreatogénica no insulinoma
- Hipoglicemia post bypass gástrico
c) Hipoglicemia autoinmune
d) Hipoglicemia accidental o facticia

### Hipoglicemia por fármacos

Existe un gran número de medicamentos que han sido asociados a la aparición de hipoglicemia durante su uso, especialmente a través de reportes aislados. Sin embargo sólo en casos muy seleccionados se ha establecido una relación etiológica directa y sistemática.

Los principales son la insulina y sus secretagogos (sulfonilureas y meglitinidas). Estos últimos se unen al canal de K ATP dependiente de la célula beta pancreática, estimulando la secreción de insulina. La presentación y severidad del cuadro tienen directa relación con la potencia del medicamento, su vida media y la dosis administrada.

Existe una gran cantidad de otros fármacos no relacionados con el tratamiento de la diabetes que se han asociado a la aparición de hipoglicemia, por mecanismos menos claros y con mucha menor evidencia sistemática. Entre ellos es relevante señalar a las quinolonas (especialmente gatifloxacino), la pentamidina y la quinina (8). Otros medicamentos con un nivel de evidencia mucho menor son los betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los factores de crecimiento insulinosímiles (IGF).

**En todo paciente con hipoglicemia es relevante descartar el uso indicado o involuntario de estos medicamentos.**

### DIAGNÓSTICO DE HIPOGLICEMIA POR HIPERINSULINISMO ENDÓGENO

Una vez descartado el uso de medicamentos en un paciente aparentemente sano, es necesario objetivar la presencia de hiperinsulinismo asociado a la hipoglicemia.

La pesquisa de hipoglicemia venosa espontánea asociada a hiperinsulinemia relativa en forma simultánea puede simplificar el estudio, siendo necesario medir en forma concomitante niveles de péptido C e hipoglicemiantes en plasma.

El uso del test de tolerancia a la glucosa no es recomendado, dada su escasa sensibilidad, especificidad y reproducibilidad (9).

En caso de no detectar episodios espontáneos de hipoglicemia venosa, es necesario realizar un estudio funcional de mayor complejidad, con el fin de descartar o confirmar la aparición de hipoglicemia en relación a un período de ayuno prolongado (test de ayuno de 72 horas). Este test tiene una alta sensibilidad para el diagnóstico de insulinoma y constituye el "gold standard" para el diagnóstico funcional de este cuadro.

Al ser un test funcional que se realiza con baja frecuencia, es recomendable protocolizar su realización, con el fin de evitar errores en el proceso que puedan llevar a interpretaciones equívocas de los resultados. El protocolo original descrito por Service en 1995 (10) podría ser modificado levemente considerando la realidad nacional y la disponibilidad de exámenes en nuestro medio.

### Protocolo de test de ayuno de 72 horas

1. Explicar al paciente la naturaleza y propósito del estudio, obteniendo su consentimiento informado.
2. Educación del personal de enfermería respecto a las características del estudio a realizar (monitoreo de síntomas, toma de exámenes, rotulado de muestras).
3. Coordinación con el laboratorio para el procesamiento rápido de las muestras y/o almacenamiento de éstas en horario no hábil.
4. Registrar la hora de inicio del ayuno.
5. Suspender aporte de alimentos, pudiendo ingerir líquidos sin azúcar libres de cafeína.

6. Instalar una vía venosa periférica para hidratación salina de man-tención.
7. Medición de glicemia capilar cada 2 horas las primeras 6 horas, luego cada 3 por 6 horas y luego cada 6 horas.
8. Tomas de muestras de exámenes basales al inicio del ayuno (Glicemia, insulina, péptido C, cortisol)
9. Medición de glicemia e insulina venosas y cetonemia capilar cada 6 horas.
10. En caso de glicemia capilar < 60 mg%, o síntomas de hipoglice-mia, realizar medición de glicemia venosa.
11. Si se confirma glicemia venosa < 45 mg/dL (o < 55 si se ha documentado una triada de Whipple previamente), medir además insulinemia, péptido C, cetonemia capilar, anticuerpos antiinsulina e hipoglicemiantes en plasma en la misma muestra y luego administrar glucagón 1 mg IV, midiendo glicemia venosa a los 10, 20 y 30 minu-tos post administración, y terminar ayuno.
12. Si se completan las 72 horas de ayuno sin comprobar hipoglice-mia, administrar glucagón 1 mg IV, midiendo glicemia venosa a los 10, 20 y 30 minutos post administración y terminar ayuno.

Una de las decisiones más complejas al realizar este test es definir el momento de suspender el ayuno, ya que debe sopesarse el eventual riesgo de una hipoglicemia prolongada con el término prematuro del test, que dificulta en forma importante la interpretación final de los resultados.

Una vez obtenidos los resultados del estudio, la interpretación de ellos permite establecer el diagnóstico diferencial del cuadro (Tabla 4).

## INSULINOMA

Dado que el tratamiento de elección del insulinoma es quirúrgico, el diagnóstico funcional debe ser confirmado con la demostración de un tumor pancreático con imágenes. Al ser tumores en general de pequeño tamaño, es necesario realizar estudios con técnicas de alta sensibilidad (11).

Como primer examen se recomienda la tomografía computada o la resonancia nuclear magnética de páncreas, que permiten pesquisar nódulos pancreáticos de tamaño mayor a 5-8 mm (12).

Si ambas técnicas no logran detectar un tumor pancreático, existen otros estudios posibles de realizar, de mayor complejidad y costo: Endosonografía endoscópica: Puede identificar lesiones pequeñas de cabeza y cuerpo de páncreas, y además realizar biopsia por punción de dichas lesiones (13).

PET/18F-F-DOPA u otras técnicas cintigráficas: tienen menor sensibi-lidad para el diagnóstico (14).

## Test de estimulación con calcio

Permite pesquisar un gradiente venoso de insulinemia en muestras ob-tenidas de venas tributarias del páncreas tras el estímulo selectivo con calcio administrado por vía arterial , pudiendo identificar el segmento donde se localiza el tumor (cabeza, cuerpo o cola) (15).

La ecotomografía intraoperatoria puede ayudar a la localización de la lesión en el contexto de una laparotomía exploradora.

**TABLA 4. ANÁLISIS TEST AYUNO 72 HORAS**

Diagnóstico	Síntomas	Glicemia (mg/dL)	Insulina (uUI/mL)	Péptido C (nmol/L)	Cetonemia capilar	Aumento glicemia post glucagón	AAI	HGO
Normal	No	> 55	<3	< 0,2	(+)	> 25	(-)	(-)
Insulinoma HPNI HPB	Sí	< 55	>3	> 0,2	(-)	> 25	(-)	(-)
Insulina	Sí	< 55	>>3	< 0,2	(-)	> 25	(-)	(-)
HGO	Sí	< 55	>3	> 0,2	(-)	> 25	(-)	(+)
Autoinmune	Sí	< 55	>>3	>> 0,2	(-)	> 25	(+)	(-)
IGF II	Sí	< 55	<3	< 0,2	(-)	> 25	(-)	(-)

HPNI: Hipoglicemia pancreatogénica no insulinoma.

HPB: Hipoglicemia post bypass.

### Hipoglicemia pancreatogénica no insulinoma

El diagnóstico es planteable al pesquisar una hipoglicemia hiperinsulinémica sin lesión anatómica evidente y tras descartar el uso de secretagogos de insulina e hipoglicemia autoinmune. En adultos es causada por una hipertrofia difusa de las células de los islotes (nesidioblastosis) y puede ser manejada con fraccionamiento alimentario, medicamentos (acarbose, diazóxido, octreotide) o en casos más graves con pancreatectomía parcial (16).

### Hipoglicemia postbypass gástrico

Dada la frecuencia creciente de la cirugía bariátrica en nuestro medio, es una causa de hipoglicemia importante a considerar, que se presenta tardíamente post cirugía, predominantemente en el período postprandial, cuyo estudio funcional es indistinguible del insulinoma (17). El manejo de este cuadro se basa en el fraccionamiento del aporte de hidratos de carbono, el uso de fibra dietética y eventualmente acarbose u octrotide y excepcionalmente la reconstitución del tránsito intestinal normal (18).

### Hipoglicemia autoinmune

Causada por anticuerpos mono o policlonales que se unen a la insulina y que pueden generar hipoglicemia brusca al disociarse el complejo antígeno-anticuerpo.

Se caracteriza por presentarse predominantemente en individuos de raza asiática, sin embargo ha sido descrita también en Chile (19). Los niveles de insulina frecuentemente son desusadamente altos y es posible detectar la presencia de anticuerpos antiinsulina. El tratamiento es variable, en base al fraccionamiento del aporte de hidratos de carbono y el uso de acarbose o corticoesteroides.

### SÍNTESIS

El estudio y manejo de la hipoglicemia endógena es un proceso complejo, que requiere conocer la fisiología y fisiopatología de los mecanismos que controlan la glicemia, realizar un correcto diagnóstico del cuadro y su diagnóstico diferencial, utilizando herramientas diagnósticas de complejidad creciente, con el fin de establecer el tratamiento adecuado en cada caso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ishihara H, Maechler P, Gjinovci A, Herrera PL y Wollheim CB. Islet beta-cell secretion determines glucagon release from neighbouring alpha- cells. *Nat Cell Biol* 5: 330–335, 2003.
2. Beall C, Ashford ML y McCrimmon RJ. The physiology and pathophysiology of the neural control of the counterregulatory response. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 302:R215–R223, 2012.
3. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mokan M, Jenssen T, Kiss I et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 260:E67–74, 1991.
4. Guettier JM, Gorden P. Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Dec;35(4):753–66, 2006.
5. Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir* 3:237–276, 1938.
6. Hoedemaekers CW, Klein Gunnewiek JM, Prinsen MA, Willems JL, Van der Hoeven JG. Accuracy of bedside glucose measurement from three glucometers in critically ill patients. *Crit Care Med*;36(11):3062–6. 2008.
7. Ng CL. Hypoglycaemia in nondiabetic patients - an evidence-based approach. *Aust Fam Physician*. ;39(6):399–404, 2010.
8. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB, et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 94 (3): 741–5, 2009.
9. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, et al. J. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987–2007. *J Clin Endocrinol Metab*; 94(4):1069–73, 2009.
10. Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med*;332(17):1144–52, 1995.
11. 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* ;94(3):709–28, 2009.
12. 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* 19:195–211, 2005.
13. Joseph AJ, Kapoor N, Simon EG, Chacko A, Thomas EM, Eapen A, et al. Endoscopic Ultrasonography - A Sensitive Tool in the Preoperative Localization of Insulinoma. *Endocr Pract*. 20:1–16, 2013.
14. Tessonier L, Sebag F, Ghander C, De Micco C, Reynaud R, Palazzo FF, et al. Limited value of 18F-F-DOPA PET to localize pancreatic insulin-secreting tumors in adults with hyperinsulinemic hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. ;95(1):303–7, 2010.
15. Guettier JM, Kam A, Chang R, Skarulis MC, Cochran C, Alexander HR, et al. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intraarterial calcium stimulation: the NIH experience. *J Clin Endocrinol Metab*. Apr;94(4):1074–80, 2009.
16. Won JG, Tseng HS, Yang AH, Tang KT, Jap TS, Lee CH, et al. Clinical

features and morphological characterization of 10 patients with noninsulinoma pancreatogenous hypoglycaemia syndrome (NIPHS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 65: 566–578, 2006.

**17.** Service GJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med*; 353(3):249-54, 2005.

**18.** Ritz P, Hanaire H. Post-bypass hypoglycaemia: a review of current findings. *Diabetes Metab.* 37:274-81, 2011.

**19.** Lanas A, Fiedler U, Pinto R, Espinosa C, Cordero F, Caamaño E. Síndrome de Hirata: Hipoglicemia por hiperinsulinemia endógena autoinmune. reporte de un caso. Libro resúmenes XXI Congreso Sociedad Chilena Endocrinología y Metabolismo, Antofagasta 2011. Pág 58.

El autor declara no tener conflictos de interés, relacionados a este artículo.