

ORIENTACIÓN MIR

Tema de importancia moderada en el MIR. Destaca el diagnóstico diferencial de la hipoglucemia hiperinsulinémica y el diagnóstico y manejo del insulinoma.

6.1. Clasificación y aproximación diagnóstica

Definición

La hipoglucemia en un sujeto no diabético se define por la presencia de signos o síntomas de hipoglucemia, en presencia de cifras bajas de glucosa plasmática y mejoría inmediata de los síntomas, tras la elevación de las concentraciones de glucosa (tríada de Whipple). Clínicamente, existe una primera fase en la que se dan síntomas neurogénicos o autonómicos y, después, otra con síntomas neuroglucopénicos (véase el subapartado *Hipoglucemia* en el Capítulo 05).

Recuerda

La hipoglucemia se define por la presencia de cifras bajas de glucosa plasmática junto con signos y síntomas de hipoglucemia y mejoría inmediata de los síntomas tras la elevación de las concentraciones de glucosa (tríada de Whipple).

No existe un punto de corte claro para definir la hipoglucemia en la población no diabética. Los síntomas de hipoglucemia en sujetos sanos comienzan a partir de cifras de **55 mg/dl**, pero la existencia de combustibles alternativos a nivel del SNC, como los cuerpos cetónicos, hace que se puedan observar cifras más bajas (35-40 mg/dl) en niños o mujeres completamente asintomáticos. Un valor aislado de glucosa plasmática baja no acompañado de la tríada de Whipple no es definitorio de hipoglucemia, aunque no puede pasar inadvertido y puede requerir su repetición y estudio, especialmente si el valor es claramente bajo (< 40 mg/dl). Por el contrario, la presencia de unas cifras de glucemia plasmática > 70 mg/dl durante un episodio sintomático descarta totalmente la hipoglucemia como causante del cuadro.

Aproximación diagnóstica

Actualmente, la clasificación de la hipoglucemia en el sujeto no diabético (**Figura 1** y **Tabla 1**) está basada en la presencia o no de enfermedad de base o tratamiento farmacológico. La división clásica en hipoglucemia de ayuno (5-6 horas después de la última ingesta) y posprandial (exclusivamente tras las comidas) se utiliza cada vez menos por ser inexacta (todas las causas que ocasionan hipoglucemias de ayuno pueden ocasionar hipoglucemia posprandial. Sin embargo, la caracterización de los episodios de hipoglucemia como de ayuno o posprandiales ayudará a orientar el estudio diagnóstico (test de ayuno o test de comida mixta) ante la sospecha clínica de hipoglucemia no confirmada espontáneamente.

El diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en el paciente no diabético con enfermedad de base incluye:

- Los **fármacos** constituyen la causa más frecuente de hipoglucemia en el paciente no diabético hospitalizado. Fuera de los fármacos para la diabetes, los más relacionados con la hipoglucemia son quinolona, pentamidina (tiene una fase inicial de hipoglucemia por destrucción de las células β que se seguirá de diabetes), quinina, β -bloqueantes e IECA.
- El **alcohol** y la glucosa se metabolizan a través de NAD, que es necesaria para la gluconeogénesis hepática. En presencia de alcohol, cuando se agotan las reservas de glucógeno por un ayuno prolongado (persona alcohólica con baja ingesta calórica) se produce hipoglucemia.
- **Insuficiencia renal grave.** Cursa con hipoglucemias por la pérdida de la contribución del riñón a la gluconeogénesis por bloqueo de la gluconeogénesis hepática por toxinas o por disminución del aclaramiento renal de la insulina.
- Hipoglucemia de la **hepatopatía grave.** Se debe a la disminución de la gluconeogénesis hepática y de la reserva hepática de glucógeno.
- La **sepsis** es una causa relativamente frecuente de hipoglucemia por utilización de glucosa por las citocinas y la inhibición de la gluconeogénesis.
- **Hipoglucemia relacionada con tumores no asociados a los islotes pancreáticos** (generalmente de origen mesenquimal). Suele estar causada por un exceso de producción de IGF-2 (factor similar a insulina) incompletamente procesado. En estos casos, las concentraciones plasmáticas de insulina están adecuadamente suprimidas en presencia de hipoglucemia.
- **Déficits hormonales.** Déficit de cortisol y de GH.

El diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en el paciente no diabético aparentemente sano incluye:

- **Insulinoma:** véase más adelante.
- **Trastornos funcionales de la célula β :**
 - **Hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia o hiperinsulinismo familiar.** Trastorno genético en el que existe una hipertrofia e hiperplasia congénita de las células de los islotes pancreáticos.
 - **Hipoglucemia pancreatogénica sin insulinoma (NIPHS).** Hipertrofia (con o sin hiperplasia de las células de los islotes). Se diagnostica en adultos. Característicamente provoca hipoglucemia posprandial con sintomatología neuroglucopénica. Las pruebas de localización de insulinoma son negativas y el tratamiento de elección es la pancreatectomía distal, aunque en algunos casos leves se realiza manejo farmacológico (inhibidores de las glucosidasas, diazósido o análogos de la somatostatina).
 - **Hipoglucemia tras cirugía de *bypass* gástrico en Y de Roux.** Típicamente produce hipoglucemias posprandiales que suelen controlarse con medidas dietéticas o acarbosa.

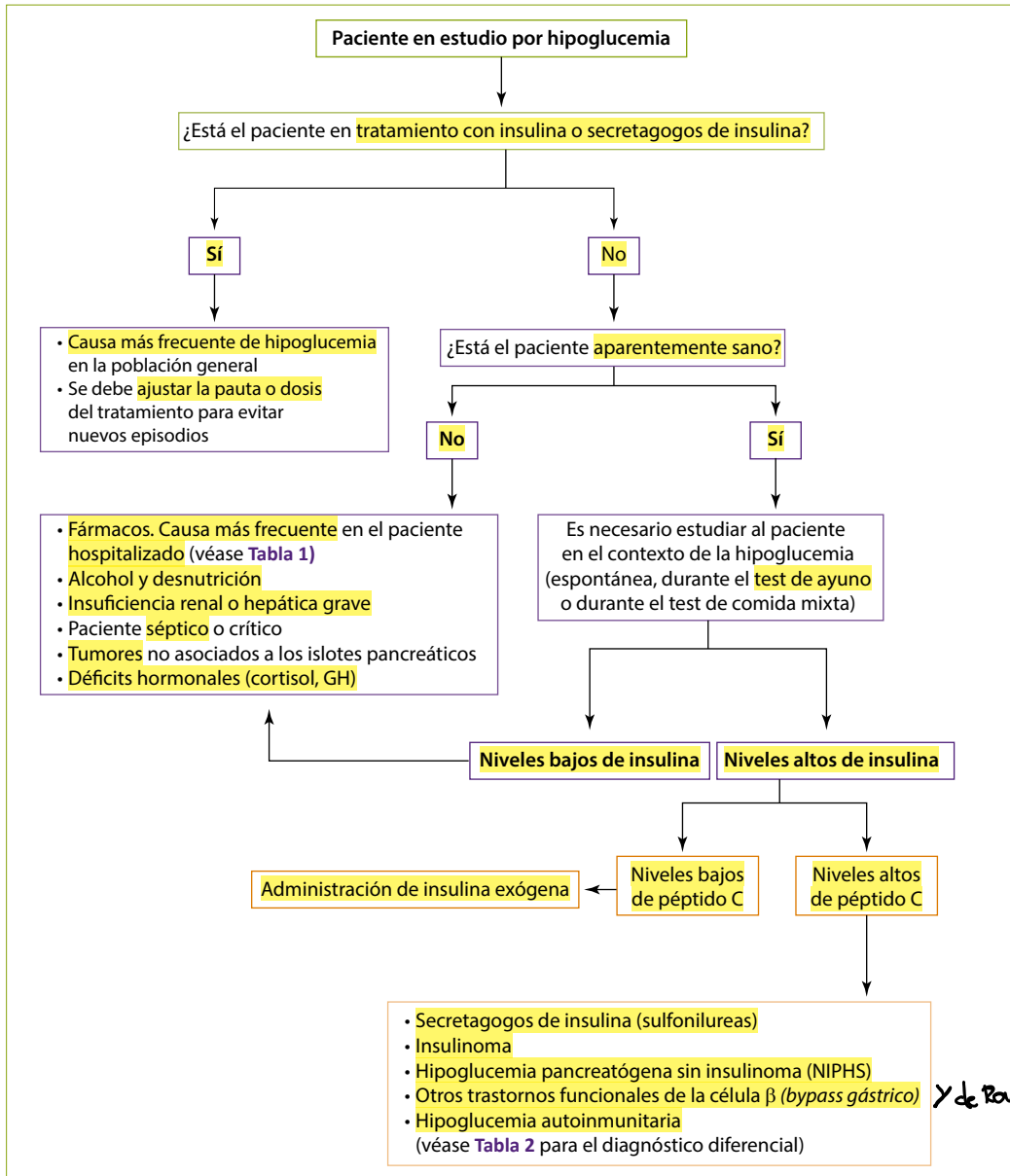


Figura 1. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en el paciente no diabético (MIR 11-12, 85)

• Hipoglucemia autoinmunitaria:

- **Anticuerpos contra la insulina.** Cursa con hipoglucemia en el periodo posprandial tardío, en el que la insulina segregada en respuesta a una comida unida a estos anticuerpos se disocia de los mismos de manera aleatoria produciendo hipoglucemia con hiperinsulinemia. Es más frecuente en la población asiática y suele responder a tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores.
- **Anticuerpos estimulantes del receptor de insulina.** Descrito en mujeres de origen afroamericano con otras enfermedades autoinmunitarias.

Hipoglucemia: fármacos relacionados
<ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos: ciprofloxacina, gatifloxacina, pentamidina, sulfonamidas, cotrimoxazol, levofloxacina, antipalúdicos (quinina, artemisinina) • Antihipertensivos: IECA, ARA-II, β-bloqueantes • Derivados hormonales: glucagón (durante endoscopia), somatostatina, IGF-1, mifepristona • Otros: indometacina, dextropropoxifeno, litio, heparina, mercaptopurina, AAS

Tabla 1. Fármacos relacionados con el desarrollo de hipoglucemia a excepción de antidiabéticos orales/insulina y alcohol

En el **paciente aparentemente sano** el diagnóstico bioquímico diferencial se establece con la determinación, en presencia de hipoglucemia, de: insulina, péptido C, proinsulina, β-hidroxibutirato, fármacos secretagogos en sangre u orina (sulfonilureas y meglitinidas), y respuesta de la glucosa tras la administración de glucagón intravenoso. Si no se produce hipoglucemia espontánea, la provocación de la misma se realizará con el *test de ayuno de 72 horas* (si el paciente refiere hipoglucemias en ayuno) o *test de comida mixta* (si el paciente refiere hipoglucemias posprandiales). La interpretación de los resultados es la misma independientemente de que la hipoglucemia haya sido espontánea, durante el test de ayuno o durante el test de comida mixta.

- **Insulina.** Un valor de insulina elevado cuando las concentraciones plasmáticas de glucosa son bajas indican un exceso de insulina (hipoglucemia con hiperinsulinismo), que puede ser endógena (insulinoma o sulfonilureas principalmente) o exógena (administración de insulina).
- **Proinsulina y péptido C.** Un valor elevado orientará la presencia de hipoglucemia con hiperinsulinismo endógeno (insulinoma o sulfonilureas principalmente).
- **β-hidroxibutirato.** Es uno de los cuerpos cetónicos. Debido al efecto anticetogénico de la insulina, los pacientes con insulinoma tendrán concentraciones bajas durante la hipoglucemia.
- **Respuesta de la glucosa al estímulo con glucagón.** La insulina inhibe la glucogenólisis por lo que los pacientes con hiperinsulinismo mantienen unas reservas adecuadas de glucógeno hepático que pueden movilizarse tras el estímulo con glucagón.

Recuerda

La insulina y las sulfonilureas constituyen la causa más frecuente de hipoglucemia. Los pacientes con hipoglucemia que no utilizan insulina ni sulfonilureas pueden dividirse en aparentemente sanos (diagnóstico diferencial con insulinoma, alteraciones funcionales de la célula β, hipoglucemias de origen autoinmunitario y uso no reconocido de insulina o sulfonilureas) o portadores de una enfermedad que puede justificar la hipoglucemia (enfermedades hepática o renal graves, paciente crítico o déficit de cortisol y/o GH, entre otras).

Tratamiento

El tratamiento de la hipoglucemia en el momento agudo se basa en la **administración de glucosa por vía oral** (si el paciente está consciente) o por vía intravenosa (si existe pérdida de conocimiento). El tratamiento específico depende de la etiología.

	Glucosa plasmática (mg/dl)	Insulina	Péptido C	Proinsulina	β-OH butirato	Glucosa tras glucagón	Hipoglucemiante oral en sangre u orina	Ac. antiinsulina
Insulina exógena	< 55	↑↑	↓	↓	↓	↑	No	No/Sí
Insulinoma ¹	< 55	↑	↑	↑	↓	↑	No	No/Sí
Hipoglucemiante oral	< 55	↑	↑	↑	↓	↑	Sí	No
Autoinmunitaria	< 55	↑↑	↑↑	↑↑	↓	↑	No	Sí

¹ Igual perfil bioquímico en el síndrome de hipoglucemia pancreatogena sin insulinoma y en el hiperinsulinismo endógeno asociado a *bypass* gástrico

Tabla 2. Diagnóstico bioquímico diferencial de la hipoglucemia

6.2. Insulinoma

Epidemiología

El insulinoma es un tumor poco frecuente, con una incidencia de 4 casos por millón de habitantes/año. Aparece típicamente en edades medias y afecta de igual manera a hombres y mujeres. Casi todos los insulinomas son pancreáticos y de pequeño tamaño (1-2 cm), siendo los tumores de localización extrapancreática excepcionales. Menos de un 10% son malignos, son múltiples o están asociados a MEN-1, en cuyo caso suelen ser multifocales. El diagnóstico de malignidad en el insulinoma se basa en los siguientes criterios: presencia de metástasis a distancia, afectación ganglionar o invasión local de estructuras vecinas (MIR 12-13, 49).

Recuerda

El insulinoma es el tumor endocrinopancreático funcionante más frecuente. En menos del 10% de los casos es maligno o se asocia a MEN tipo 1, en cuyo caso puede ser multifocal.

Clínica y diagnóstico

La presentación clásica del insulinoma consiste en hipoglucemia, en la mayoría de los casos de ayuno, aunque también se puede presentar con hipoglucemia de ayuno y posprandial (sólo excepcionalmente produce hipoglucemia posprandial aislada). Es característico el aumento de peso por efecto anabólico de la insulina y por la mayor ingesta para combatir la hipoglucemia. Algunos pacientes pueden ser etiquetados con trastornos psiquiátricos o neurológicos antes de llegar al diagnóstico.

El diagnóstico bioquímico se realiza demostrando la presencia de hipoglucemia (espontánea, durante el test de ayuno o en el test de comida mixta), que se acompaña de unos niveles altos o normales (inadecuadamente al estar en hipoglucemia) de insulina plasmática, niveles altos de péptido C y proinsulina y ausencia de sulfonilureas y meglitinidas en sangre u orina (Tabla 2).

Recuerda

El diagnóstico bioquímico del insulinoma se establece con unos niveles de insulina y péptido C plasmático elevados en presencia de hipoglucemia y con pruebas de detección de secretagogos y meglitinidas negativos en sangre u orina.

A. Diagnóstico de localización

Una vez que se tiene la confirmación bioquímica de hiperinsulinismo endógeno durante la hipoglucemia, y descartadas otras causas, se procede al diagnóstico de localización. Para ello se utiliza (Figura 2):

- TC abdominal de alta resolución.** Es de primera elección y detecta entre el 70-80% de los insulinomas, si bien, como los insulinomas pueden ser muy pequeños (< 1 cm), la ausencia de resultados en las técnicas de imagen no descarta su presencia.
- RM abdominal.** Detecta aproximadamente el 85% de los insulinomas. Útil para detectar metástasis hepáticas.
- Gammagrafía con pentetreotida-In (OctreoScan).** Es positiva aproximadamente en el 50% de los insulinomas. Es útil en el diagnóstico de metástasis y de tumores multicéntricos, y también en el seguimiento posquirúrgico.
- Ecografía pancreática endoscópica.** Aunque se trata de una técnica invasiva, permite la realización de una PAAF diagnóstica de la lesión pancreática, y en centros experimentados proporciona una sensibilidad del 90% en la localización del insulinoma.
- Muestreo venoso hepático tras estimulación intraarterial selectiva con calcio.** Pese a ser también una técnica invasiva, permite localizar el insulinoma en aquellos pacientes en los que se ha realizado otras técnicas de imagen que han resultado no concluyentes o negativas. También sería el procedimiento para diferenciar el insulinoma de la hipoglucemia pancreatogena sin insulinoma. Para ello se infunde gluconato cálcico en las arterias gastroduodenal, esplénica y mesentérica superior (dan vascularización a partes diferentes del páncreas), al tiempo que se determina insulina a nivel de la vena hepática derecha. La perfusión de calcio estimula la liberación de insulina de manera local en el insulinoma (indicando su localización) y de manera generalizada en el NIPHS.
- Ecografía pancreática intraoperatoria.** Detecta prácticamente el 100% de los insulinomas no localizados previamente, además de permitir identificar de forma precisa si la tumoración es múltiple (Figura 3).

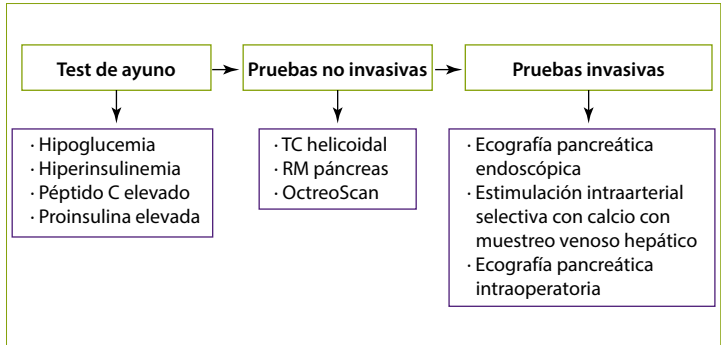


Figura 2. Pruebas diagnósticas en el insulinoma

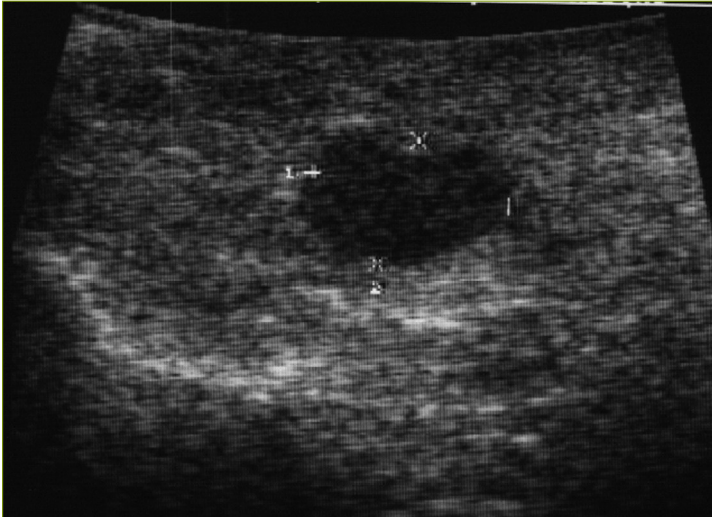


Figura 3. Paciente de 56 años con clínica de hipoglucemias de ayuno de 1 año de evolución y diagnóstico bioquímico de hiperinsulinismo endógeno, en el que no se objetivó en pruebas de imagen no invasivas (TC, RM, OctreoScan) lesión pancreática y que es sometido a intervención quirúrgica, objetivándose en ecografía intraoperatoria lesión hipodensa de 3,6 mm en cola pancreática con diagnóstico histológico final de insulinooma

Tratamiento

A. Tratamiento médico

Cuando existe hipoglucemia con disminución del nivel de consciencia, es necesario administrar glucosa intravenosa. Para mantener la glucosa dentro

Ideas Clave

- ✓ La primera aproximación al insulinooma debe ser su diagnóstico bioquímico, que se realiza al objetivar hipoglucemia acompañada de insulina, péptido C y proinsulina elevados junto a sulfonilureas y meglitinidas negativas en sangre u orina.
- ✓ Una vez realizado el diagnóstico bioquímico del insulinooma, se procede a su localización mediante TC o RM abdominal y/o OctreoScan. En caso

de límites normales antes de la operación, se puede utilizar el **diazóxido** y los **análogos de somatostatina** (octreotida y lanreotida), que **inhiben la secreción de insulina por parte de la célula β -pancreática**. Si hay metástasis o si el tumor es irresecable, el tratamiento a largo plazo que se prefiere es **diazóxido**. La **quimioterapia** de elección cuando existen metástasis es **estreptozotocina más doxorubicina** (con limitaciones importantes por efectos secundarios y dudas de su eficacia). **Everolimus** y **sunitinib** tienen indicación para el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen pancreático no resecales o metastásicos bien o moderadamente diferenciados que se encuentran en progresión.

B. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de elección depende de la localización, la uninodularidad o multinodularidad y la naturaleza del tumor:

- Aquéllos situados **en la cabeza pancreática** se tratan mediante **enucleación**, reservando la **pancreaticoduodenectomía** para aquellas lesiones de **gran tamaño** o ante sospecha de **malignidad**.
- En aquéllos de localización en cola pancreática, se suele realizar una **pancreatectomía distal**.
- Para pacientes con **múltiples insulinomas** (típicamente en contexto de MEN-1) se suele hacer **resección de los tumores** de la cabeza del páncreas, **seguido de pancreatectomía distal subtotal**.
- En pacientes sin localización tumoral o en aquellos no candidatos a cirugía, se prefiere la utilización de **diazóxido** o **análogos de somatostatina** para el control de la hipoglucemia.

Preguntas

MIR

MIR 12-13, 49
MIR 11-12, 85

de no conseguir la localización con las técnicas anteriores, se procede a ecografía pancreática endoscópica o estimulación intraarterial selectiva con calcio con muestreo venoso hepático.

- ✓ Los insulinomas benignos de cabeza pancreática se tratan mediante enucleación. En aquéllos de localización distal se realiza enucleación o pancreatectomía distal.

Casos Clínicos

Mujer de 64 años que es traída al servicio de Urgencias del hospital en una ambulancia de emergencias avisada por su marido que refiere que la ha encontrado esta mañana muy somnolienta y con un lenguaje incoherente. El personal sanitario del servicio de emergencia se encuentra a la paciente sudorosa, con muy bajo nivel de consciencia, escasa respuesta a estímulos

verbales, aunque mantiene respuesta a estímulos dolorosos. La familia de la paciente no refiere antecedentes médicos de interés salvo hipertensión arterial en tratamiento con un diurético tiazídico, aunque sí comentan que la paciente ha presentado varios episodios en los últimos meses de sudoración y sensación de mareo al despertar y a media mañana que cedían con

la ingesta de alimentos. Se obtiene una glucemia capilar con unas cifras de 34 mg/dl, procediéndose a la administración de glucosa a través de una vía intravenosa. Transcurridos 10 minutos la paciente recobra un estado normal de consciencia, manteniéndose aporte de suero glucosado i.v., se le administran hidratos de carbono por vía oral, y es trasladada al hospital. A su llegada presenta una glucemia venosa de 95 mg/dl sin otras alteraciones analíticas, una exploración física absolutamente normal y el único dato añadido a lo ya expuesto es que refiere ganancia de aproximadamente 5 kg en los últimos 3 meses que achaca a comidas frecuentes que realiza para evitar los síntomas referidos que relaciona con los periodos de ayuno. ¿Cuál sería la orientación diagnóstica inicial y qué exploraciones complementarias deben realizarse para confirmar este juicio clínico?

- 1) Lo más probable es que la paciente presente una insuficiencia suprarrenal primaria y se debe realizar una prueba de estímulo con ACTH.
- 2) Lo más probable es que la paciente presente un déficit de hormona de crecimiento y se debe realizar una hipoglucemia insulínica.
- 3) Lo más probable es que la paciente presente un hiperinsulinismo endógeno, y dentro de éste un insulinoma, y se deben obtener niveles de insulina y péptido C en hipoglucemia espontánea o tras test de ayuno, descartando la ingesta de secretagogos de insulina.
- 4) Lo más probable es que la paciente presente una neoplasia retroperitoneal y se deben determinar las concentraciones de IGF-II.

RC: 3

Se realiza prueba de ayuno prolongada presentando la paciente a las 18 horas de ayuno un episodio clínicamente compatible con hipoglucemia,

con una glucemia venosa de 40 mg/dl, con una insulina y péptido C inapropiadamente elevados, niveles bajos de β -hidroxibutirato y un incremento de la glucemia plasmática tras la administración de glucagón. Se determinan asimismo niveles urinarios de sulfonilureas y metiglinidas que resultan negativos. Confirmado bioquímicamente el hiperinsulinismo endógeno, ¿cuál sería la prueba de imagen de elección para la localización del posible insulinoma?

- 1) TC toracoabdominal.
- 2) OctreoScan.
- 3) Arteriografía abdominal.
- 4) TC abdominal.

RC: 4

Se realiza TC abdominal en la que se objetiva un nódulo en cabeza de páncreas de 2 cm de diámetro sin otros hallazgos patológicos. ¿Cuál sería el proceder terapéutico más adecuado?

- 1) Iniciar tratamiento con diazóxido y si la paciente presenta buena respuesta, mantener el mismo sin intervenir dada la importante morbimortalidad de la cirugía.
- 2) Tratamiento crónico con análogos de somatostatina que han demostrado ser superiores a la intervención quirúrgica.
- 3) Practicar una pancreatctomía total.
- 4) Enucleación de la lesión localizada en cabeza pancreática.

RC: 4