



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina

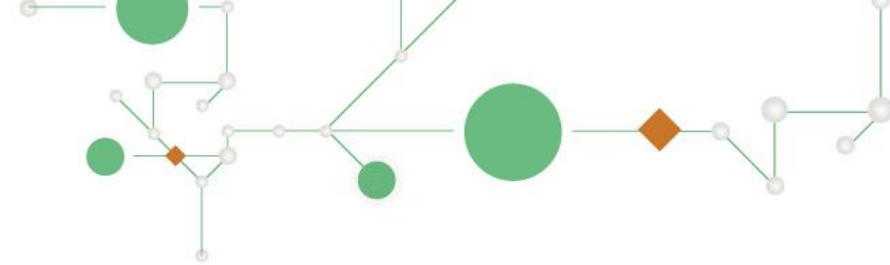
**Abordaje diagnóstico y tratamiento del
paciente adulto no diabético con hipoglucemia**

**Diagnostic approach and treatment of non-
diabetic adult patients with hypoglycemia**

**Perlas
Clínicas**

en Medicina





Abordaje diagnóstico y tratamiento del paciente adulto no diabético con hipoglucemia

Diagnostic approach and treatment of non-diabetic adult patients with hypoglycemia

Javier Eduardo Caicedo Espinosa

Médico, Universidad del Valle, residente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Nataly Chica López

Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Marta Luz Valencia Zuluaga

Médica internista, docente de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

¿Qué es importante repasar antes de leer este capítulo?

- Para comprender mejor este texto se sugiere recordar el metabolismo de la insulina, la fisiología del control de la glucemia y el papel de las hormonas contrarreguladoras en este proceso.

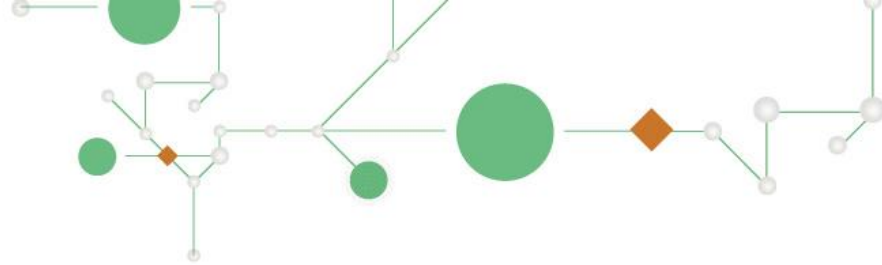
Los objetivos de esta lectura serán:

- Comprender la definición de hipoglucemia.
- Identificar los pacientes que requieren una evaluación diagnóstica y tratamiento de la hipoglucemia.
- Entender el enfoque diagnóstico del paciente no diabético que cursa con hipoglucemias recurrentes.

Palabras clave: Hipoglucemia, Glucemia, Insulinoma, Insulina, Glucosa.

Keywords: Hypoglycemia, Blood Glucose, Insulinoma, Insulin, Glucose.





Cómo citar este artículo: Caicedo JE, Chica N, Valencia ML. Abordaje diagnóstico y tratamiento del paciente adulto no diabético con hipoglucemia. [Internet]. Medellín: Perlas Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; 2021 [acceso día de mes de año]. Disponible en: perlasclinicas.medicinaudea.co

1. VIÑETA CLÍNICA

Hombre de 80 años quien consulta al servicio de urgencias por un mes de evolución de episodios convulsivos tónico-clónicos de 2 minutos de duración, con pérdida del contacto con el medio, pérdida del control de esfínteres, seguido de somnolencia y confusión por cerca de una hora. Estos episodios se asociaban a hipoglucemias documentadas (glucometrías 19 a 26 mg/dL), el último de ellos ocurrido hace 6 días.

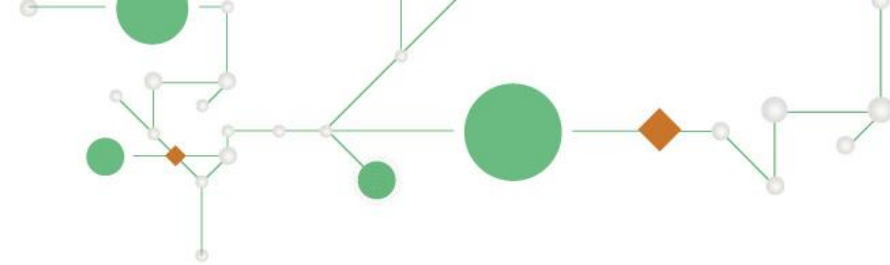
Como antecedentes patológicos refiere hipertensión arterial, dislipidemia, depresión mayor y un tumor fibroso solitario de la pleura diagnosticado hace dos años, para lo cual se le había propuesto manejo quirúrgico que rechazó en su momento. Utilizaba los siguientes fármacos: sertralina 100 mg/día, losartán 50 mg/12 horas y atorvastatina 20 mg/día. Niega uso de insulinas, hipoglucemiantes orales o medicamentos naturistas.

En el examen físico se encontró en regulares condiciones generales, escala Glasgow 15/15, alerta, con una presión arterial de 163/74 mmHg, frecuencia cardiaca de 98 latidos/minuto, una frecuencia respiratoria de 16/minuto, saturación de oxígeno 96 % sin suplencia de oxígeno, con una temperatura 36 °C y mucosas hidratadas. Destaca que los pulmones se auscultaban hipoventilados del lado izquierdo.

Dentro de los exámenes de laboratorio de ingreso presentó una glucosa sérica de 73 mg/dL, con un hemograma, química sanguínea, función renal y pruebas bioquímicas hepáticas normales. En los estudios imagenológicos se evidenció en el espacio pleural izquierdo una gran masa sólida de 144 x 132 mm que ocupaba los dos tercios posteriores e inferiores del hemitórax y comprimía las estructuras vecinas, con escaso derrame pleural asociado.

Posterior a las 4 horas de ingreso, el paciente refiere diaforesis marcada, palpitations y somnolencia, con una glucometría en "low". Todos los síntomas





mejoraron al administrar 500 ml de dextrosa al 10 %. El control de glucometría fue de 172 mg/dL. Se hospitalizó para continuar estudios de su hipoglucemia.

2. DEFINICIONES

¿Qué es la hipoglucemia?

La hipoglucemia en el paciente no diabético se ha definido como una concentración de glucosa en sangre menor a 55 mg/dL, asociada a sintomatología compatible y la resolución del cuadro tras la administración de glucosa. Esto se conoce como la triada de Whipple (1,2).

La glucosa es la principal fuente de energía del cerebro y de la mayoría de los tejidos, de manera que los sistemas implicados en la homeostasis de la glucemia están altamente regulados. Esto hace que la hipoglucemia en el paciente sano sea excepcional. En un estado de hipoglucemia, la respuesta inicial es la supresión de la producción de insulina, que ocurre alrededor de los 81 mg/dL de glucemia. El siguiente mecanismo de defensa es la liberación de glucagón, que actúa como un agente glucogenolítico potente.

Los niveles de glucagón y epinefrina se elevan por debajo de los 68 mg/dL. Si el glucógeno liberado no es capaz de revertir la hipoglucemia, se inicia la activación del sistema autónomo con la liberación de epinefrina y una respuesta parasimpática, que tienen el efecto de aumentar la glucemia y desencadenar la sensación de hambre, respectivamente. Cuando la hipoglucemia es persistente o prolongada, los principales contrarreguladores son el cortisol y la hormona de crecimiento, que en la hipoglucemia aguda no tienen un papel importante (1,3).

Manifestaciones

La clínica de la hipoglucemia podría dividirse en los síntomas autonómicos y los de neuroglucopenia. En un individuo con una glicemia menor a 60 mg/dL, la primera manifestación será secundaria a la activación del sistema autonómico. De manera





que los pacientes presentan temblores, debilidad, ansiedad y palpitaciones como manifestación de la hiperactividad del sistema simpático; el hambre, la diaforesis y las parestesias hacen parte de la respuesta parasimpática (1).

Si el estado de hipoglucemia no se revierte, por debajo de 50 mg/dL ocurren múltiples alteraciones del sistema nervioso central que se conocen en conjunto como neuroglucopenia. Este estado se caracteriza por cefalea, irritabilidad, somnolencia, hipoprosexia, cansancio, pérdida de la conciencia, movimientos primitivos de succión, crisis tónico-clónicas, reflejos extensores patológicos, alteraciones del patrón respiratorio, bradicardia, miosis, focalización neurológica y atonía, que puede culminar con la muerte (4).

A pesar de la multiplicidad de manifestaciones, por la naturaleza inespecífica de esta sintomatología puede ser difícil constatar que los síntomas sean causados por la hipoglucemia. Con frecuencia, los síntomas se presentan en un orden distinto al descrito, más aún, algunos pacientes pueden no presentar las manifestaciones autonómicas y sufrir directamente las consecuencias de la neuroglucopenia. Esto se ha visto con mayor frecuencia en pacientes con episodios repetitivos de hipoglucemia y en pacientes con insulinomas (4).

Diagnósticos diferenciales

Patologías psiquiátricas como demencias, esquizofrenia, trastornos de ansiedad. Intoxicaciones por alcohol, barbitúricos, benzodiazepinas, morfina, monóxido de carbono, uremia. Patologías neurológicas como crisis epilépticas, narcolepsia, tumores cerebrales, meningitis, robo carotídeo, polineuropatías, ataques cerebrovasculares. Alteraciones cardiovasculares como angina, síncope, hipotensión ortostática, síndrome de Stokes-Adams (4).





Causas de hipoglucemia en el paciente no diabético

Las causas de la hipoglucemia son múltiples, por lo que la aproximación diagnóstica al paciente con hipoglucemias “espontáneas” se puede facilitar si se enfoca según su apariencia clínica en los *aparentemente sanos* y los que *aparentan una enfermedad concurrente*. Entre los primeros podemos encontrar condiciones que generan una producción anormal de insulina, mientras que la gravedad de las manifestaciones sistémicas de los últimos afecta la homeostasis de la glucemia. Finalmente se debe considerar también las causas iatrogénicas. **Ver Tabla 1** (5).

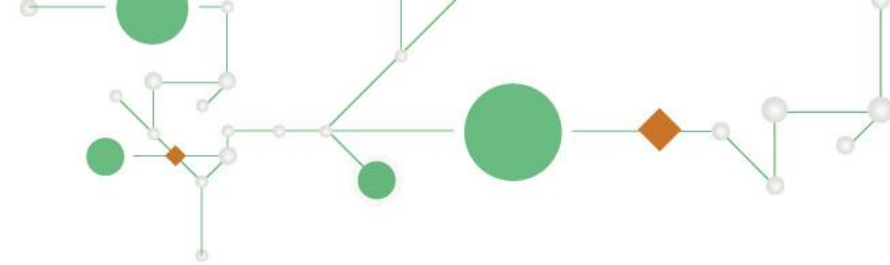
- **Causas iatrogénicas:**

Los medicamentos son una causa frecuente de hipoglucemia, por lo que siempre se deben sospechar dentro del abanico de diagnósticos diferenciales. Entre los fármacos a considerar, se encuentra la administración accidental de insulina, fármacos secretagogos o hipoglicemiantes, el uso malicioso de los mismos por terceros o su uso con intenciones autolesivas. Por otra parte, hay medicamentos que generan hipoglucemia como uno de sus efectos secundarios, por lo que el clínico debe estar siempre atento al kárdex de los pacientes y a su medicación en casa. Algunos pacientes, sobre todo los pertenecientes al gremio de la salud, con distintos propósitos, pueden utilizar medicamentos hipoglicemiantes para inducir hipoglucemia, por lo que esta posibilidad también se debe tener en cuenta (5).

- **Enfermedades concurrentes:**

Entre los pacientes con *enfermedad concurrente* se puede hacer una división entre los pacientes *críticamente enfermos*, los que portan *déficit hormonal* y los que tienen tumores no relacionados con células beta. Los pacientes *críticamente enfermos* suelen estar hospitalizados a causa de falla orgánica múltiple. Las lesiones hepatocelulares graves de instauración aguda generan un déficit en la producción de glucagón e hipoglucemia en estados de ayuno. Las fallas renales facilitan la





recirculación de la insulina endógena. Enfermedades como la falla cardiaca avanzada o la sepsis pueden generar también hipoglucemia al inducir un estado hipercatabólico.

- **Déficits hormonales:**

En cuanto a los *déficits hormonales*, los principales implicados son la hormona de crecimiento y el cortisol que pueden generar hipoglucemia en estados de ayuno. Su diagnóstico suele facilitarse, ya que se presentan acompañados de síntomas de crisis de insuficiencia adrenal o de hipopituitarismo.

El cortisol potencia la maquinaria enzimática de la gluconeogénesis al facilitar la disponibilidad de precursores en el hígado y riñón, que son los órganos con mayor potencial gluconeogénico. Su déficit crónico genera un déficit de la producción que puede culminar en hipoglucemia después de que se haya agotado la reserva corporal de glucógeno (1,5). El déficit agudo de cortisol aumenta la sensibilidad a la insulina hasta un 70 % y la oxidación de glucosa hasta en un 50 % con disminución de la gluconeogénesis (3).

Otros síntomas asociados al hipocortisolismo son la hiponatremia, hipotensión, pérdida de peso, hiperpigmentación, hipercalemia, alteraciones hematológicas como linfocitosis, eosinofilia y anemia (1,5). La etiología más frecuente de insuficiencia adrenal es autoinmunitaria, aunque en países en desarrollo puede ser más frecuente el compromiso infeccioso de las adrenales, principalmente por tuberculosis. Otras posibles causas son hemorragia, infarto o compromiso infeccioso por algún otro microorganismo. Finalmente, compromisos del hipotálamo o la hipófisis pudieran generar una insuficiencia secundaria (3). En este contexto, los pacientes pueden cursar también con déficit de la hormona del crecimiento, que como se mencionó previamente hace parte de las hormonas contrarreguladoras que evitan la hipoglucemia.





- **Tumores no asociados a células beta:**

La hipoglucemia asociada a tumores no relacionados con células beta se conoce como el síndrome de Doege-Potter, descrito en 1930 de manera independiente por los científicos que le conceden su nombre. Es un síndrome bastante raro, con aproximadamente 45 casos descritos hasta el 2015. Consiste en la asociación de hipoglucemia no hiperinsulinémica asociada a un tumor fibroso solitario (TFS), no relacionado con células beta pancreáticas. Estos tumores son más frecuentes en la cavidad pleural, pero se reportan casos en pelvis, hígado, retroperitoneo, riñón, mediastino, útero, vejiga, tejido intestinal, mandibular y muslo. Los tumores pueden ser benignos hasta en un 39 % o malignos en un 60 %. Los tumores extratorácicos son malignos con mayor frecuencia. La edad pico de presentación es alrededor de los 59 años y el tamaño del tumor puede llegar a los 30 cm (2,6).

En estos casos, la hipoglucemia es secundaria a que los tumores (usualmente mayores a 10 cm) producen grandes cantidades de un precursor del factor parecido a la insulina tipo II (pro-IGF II), el cual tiene la capacidad de unirse a los receptores de insulina, por lo que se encuentra hipoglucemia con niveles séricos de insulina bajos. Adicionalmente, al unirse al receptor de la IGF I (IGF IR) en la hipófisis, suprimen la producción de IGF I, por lo que la relación IGF-II:IGF-I se eleva más de 10 veces. También se ha descrito la elevación de la relación PRO IGF-II:IGF-II como marcador del síndrome (2,6).

Otro mecanismo por el que tumores no asociados a células beta pueden generar hipoglucemia es por una invasión hepática extensa que altere la gluconeogénesis del órgano (3).

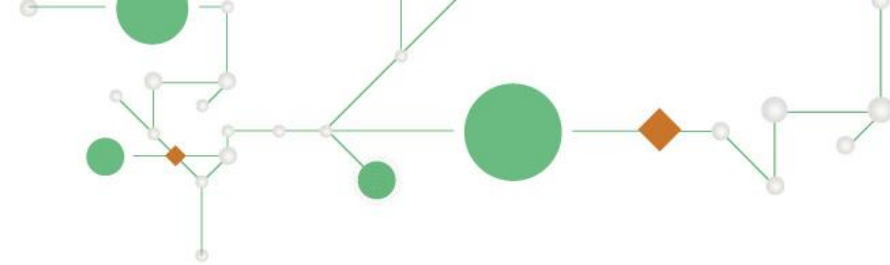
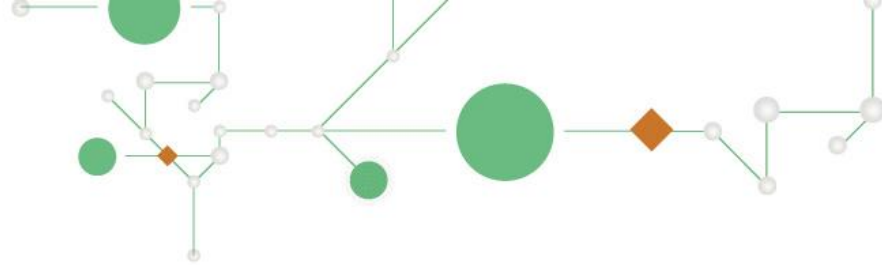


Tabla 1. Causas de hipoglucemia en el paciente adulto (5).

Causas de hipoglucemia		
Iatrogénica	Enfermedad concurrente	Aparentemente sano
<p>Insulina o secretagogos, alcohol</p> <p>Otros:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evidencia de moderada calidad: Quinina, Gatifloxacina, Pentamidina, Indometacina, Glucagón (durante endoscopia). Evidencia de baja calidad: Litio, IGF-1, Sulfonamida, Artesunato. 	<p>Enfermedad crítica</p> <ul style="list-style-type: none"> Falla hepática, renal o cardiaca Sepsis Inanición Acidosis láctica Choque <p>Deficiencia hormonal</p> <ul style="list-style-type: none"> Cortisol Hormona del crecimiento Glucagón Hipopituitarismo Alteraciones del metabolismo Enfermedades de almacenamiento del glucógeno Defectos del metabolismo de aminoácidos y de los ácidos grasos Galactosemia <p>Tumores no asociados a células beta.</p>	<p>Hiperinsulinismo endógeno</p> <ul style="list-style-type: none"> Insulinoma NIPHS/PGBH Autoinmunidad con actividad insulínica <p>Hiperinsulinismo exógeno</p> <ul style="list-style-type: none"> Accidental Facticio Glucagón





- **Insulinoma:**

El insulinoma es la causa más frecuente de hipoglucemia hiperinsulinémica endógena, puede presentarse a cualquier edad y su frecuencia no se ve afectada por el sexo. Normalmente, su presentación más frecuente es en estados de ayuno o durante el ejercicio, pero puede presentarse en raras ocasiones como una hipoglucemia posprandial. Podría decirse que su epidemiología se rige con la regla del 90 %, en la que ese porcentaje de los insulinomas son benignos, el 90 % miden menos de 2 cm y el mismo porcentaje son intrapancreáticos. Por otra parte, el 10 % se asocia a neoplasia endocrina múltiple o tipo 1 o al síndrome de Von Hippel Lindau. Los insulinomas, a diferencia de las hipoglucemias secundarias a insulina exógena se presentan con niveles altos de proinsulina y péptido-C, que orientan hacia una producción endógena de la hormona (7).

Una vez se confirma bioquímicamente la hiperproducción de insulina endógena, se procede a la búsqueda por imagen del tumor. Las estrategias utilizadas son tomografía, resonancia nuclear magnética y ecografía abdominal. Hay técnicas invasivas como la gammagrafía con somatostatina, ultrasonido endoscópico pancreático con toma de biopsia de aguja fina, muestras portales venosas trans hepáticas, angiografía selectiva y estimulación pancreática selectiva con calcio. Más recientemente con PET-CT con 68Ga-DOTA-exendina-4 (3).

De ser posible, el manejo es resección quirúrgica; sin embargo, se puede intentar manejo con diazóxido, análogos de somatostatina de larga acción como octreotide y lanreotide o ablación con etanol en los pacientes que no son candidatos a manejo quirúrgico (3).

- **Hipoglucemia pancreatogénica no insulinoma:**

Una causa mucho más rara de hipoglucemia hiperinsulinémica endógena es la hipoglucemia pancreatogénica no insulinoma (NIPH), también conocida como nesidioblastosis del adulto (aunque no se asocia a las mutaciones KCNJ11 y ABCC8 de la nesidioblastosis congénita), su causa es una hiperplasia generalizada de los





islotes Beta pancreáticos. Se caracteriza por la triada de Whipple asociada a un perfil paraclínico de hiperinsulinismo endógeno, lo cual dificulta su diferenciación con el insulinoma. Su presentación, sin embargo, es de predominio postprandial, usualmente no presenta alteraciones visibles en los estudios de imagen y la prueba de ayuno de 72 horas suele ser negativa (8).

Esta condición suele requerir pruebas diagnósticas invasivas como la estimulación selectiva intraarterial con calcio de distintos segmentos pancreáticos, con medición de insulina en vena hepática. El manejo con diazóxido suele ser la terapia inicial, sin embargo, en los casos refractarios, la opción es la pancreatectomía distal (3).

- **Hipoglucemia post baipás gástrico:**

Complicación que ocurre en el 1 % de los pacientes sometidos a baipás gástrico en "Y" de roux. Consiste en hipoglucemias repetitivas que ocurren de manera posprandial. Se sospecha que el síndrome ocurre por una respuesta pancreática desregulada posterior a la cirugía. Los hallazgos histológicos del páncreas de estos pacientes han variado según los reportes, al demostrar cambios parecidos a la nesidioblastosis o simplemente una hiperplasia celular (3).

La terapia se basa en mantener dietas bajas en carbohidratos; en cuyo caso efectivo se intenta el tratamiento con inhibidores de la alfa glucosidasa, análogos de la somatostatina como tercera línea y se ha reportado también el uso de diazóxido (3).

El manejo en los casos refractarios inicialmente era la pancreatectomía parcial, sin embargo, los pacientes tenían una alta tasa de recurrencia, por lo que se ha planteado la reversión del baipás gástrico, con lo que se ha reportado buena respuesta en pequeñas series de pacientes (3).





- **Síndrome de hipoglucemia por autoinmunidad contra insulina:**

Finalmente, algunos pacientes, principalmente de origen asiático, presentan altas concentraciones de anticuerpos contra la insulina. Estos anticuerpos se unen a ella y evitan tanto su degradación como su funcionamiento (2). Inicialmente, ocurre una hiperglicemia que estimula una mayor producción de insulina; con el tiempo, la producción de anticuerpos se satura, lo que genera un estado de hipoglucemia hiperinsulinémica (3). Adicionalmente, la disociación de estos compuestos es muy irregular, lo que genera además una hipoglucemia en el periodo posprandial tardío (2). La presencia de estos anticuerpos se detecta con mayor frecuencia en pacientes con patologías autoinmunes y positividad del HLA DR4.

Evaluación diagnóstica del paciente no diabético con hipoglucemia

En el paciente sano, el sistema contrarregulador tiene una respuesta múltiple que previene o corrige rápidamente el estado de hipoglucemia. Los niveles de insulina y, por lo tanto, de los del péptido C se suprimen casi totalmente, al ser menores a 3 microunidades/ml (18 pmol/L) y 0,6 ng/ml (0,2 nmol/L) respectivamente. Los niveles de proinsulina también se suprimen por debajo de 5 pmol/L y se incrementa la liberación de glucagón. Los umbrales para la liberación de estas hormonas liberadoras ocurren muy por encima del valor definido como hipoglucemia, a un nivel parecido al de la hormona del crecimiento que ronda los 67 mg/dL. El cortisol, por otro lado, aumenta sus niveles por debajo de los 60 mg/dL. Esta respuesta temprana permite prevenir estados de hipoglucemia grave (9).

Por otra parte, en condiciones normales, la pérdida de glucosa es mínima y está altamente regulada, por lo que la hipoglucemia se presenta en estados en los que los sistemas contrarreguladores se encuentren disfuncionales o cuando la capacidad de gluconeogénesis y glucogenólisis desencadenada por las hormonas se ve superada por el consumo corporal de glucosa. Esto último puede ocurrir por la presencia de concentraciones séricas de insulina aumentadas, cuyo origen puede ser endógeno o exógeno. A estas condiciones se las ha agrupado en el término



hipoglucemias hiperinsulinémicas. En este grupo se encuentran: administración accidental, maliciosa, subrepticia de insulina/sulfonilureas, insulinoma, NIPHS, PGBH, autoinmunidad con actividad insulínica.

A las hipoglucemias secundarias a estados críticos de enfermedad, o las causadas por hormonas diferentes a la insulina, pero con actividad hipoglicemiante, se las conoce como **hipoglucemias NO hiperinsulinémicas.** En este grupo se encuentran: causadas por fármacos (**Tabla 1**), enfermedad crítica concurrente, deficiencia hormonal como insuficiencia suprarrenal, déficit de hormona del crecimiento, enfermedades de almacenamiento del glucógeno, anorexia nerviosa.

Anamnesis y evaluación clínica

La evaluación del paciente con hipoglucemia debe ser amplia, con el objetivo de descartar alguna enfermedad concurrente que sea evidente en la anamnesis o el examen físico y pueda explicar el cuadro. Adicionalmente, se debe revisar de manera completa los antecedentes farmacológicos, naturistas y toxicológicos de los pacientes.

Es importante además puntualizar cuáles son los síntomas asociados a los episodios de hipoglucemia y su momento de presentación según la hora del día o si se presentan de manera predominante en el ayuno o de manera posprandial. Esto último le ayudará al clínico a elegir la prueba que tiene mayor probabilidad de inducir los estados de hipoglucemia para hacer la aproximación diagnóstica con los paraclínicos mencionados en la **Tabla 2 (ver Figura 1).**



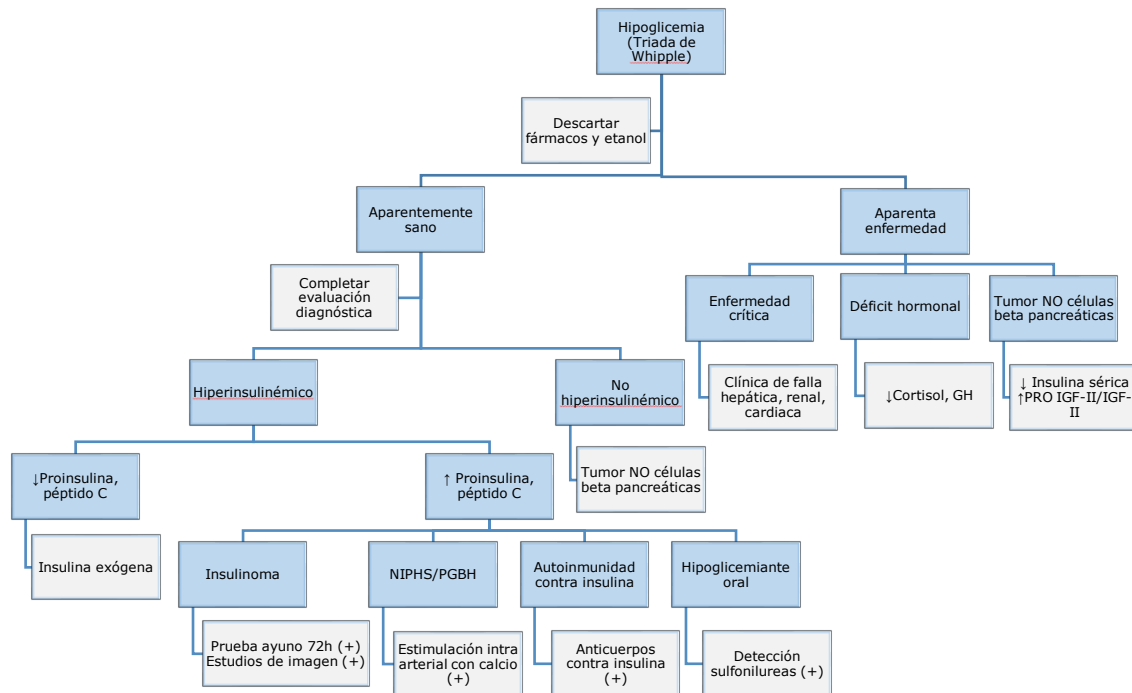


Figura 1. Enfoque diagnóstico de la hipoglucemia espontánea.

*Abreviaciones: IGF: factor de crecimiento parecido a la insulina. NIPHS: síndrome de hipoglucemia pancreatogénica no insulinoma, PGBH: hipoglucemia post baipás gástrico.

*Adaptado de: Martens P, Tits J (5).

Proceso diagnóstico

Algunos pacientes *aparentemente sanos* pueden consultar por hipoglucemias espontáneas. De encontrarlos durante uno de estos episodios, debería obtenerse una “muestra crítica” de plasma rápidamente antes de corregir la hipoglucemia, para realizar los estudios expuestos en la **Tabla 2**. Si el paciente se encuentra euglicémico, podría hacerse una prueba de estrés para inducir la hipoglucemia.



Tabla 2. Paraclínicos e interpretación diagnóstica en hipoglicemia del paciente no diabético (2).

Síntomas/signos	Glucosa mg/dL	Insulina μ U/ml	Péptido-C nmol/L	Pro-insulina	Beta-hidroxibutirato nmol/L	\uparrow glucosa post glucagón mg/dL	Hipoglucemiante oral circulante	Anticuerpo contra insulina	Interpretación diagnóstica
No	<55	<3	<0,2	<5	>2,7	<25	No	No	Normal
Sí	<55	>>3	<0,2	<5	\leq 2,7	>25	No	Neg (Pos)	Insulina Exógena
Sí	<55	\geq 3	\geq 0,2	\geq 5	\leq 2,7	>25	No	Neg	Insulinoma NIPHS, PGBH
Sí	<55	\geq 3	\geq 0,2	\geq 5	\leq 2,7	>25	Si	Neg	Hipoglucemiante oral
Sí	<55	>>3	>>0,2	>>5	\leq 2,7	>25	No	Pos	Insulina autoinmune
Sí	<55	<3	<0,2	<5	\leq 2,7	>25	No	Neg	IGF
Sí	<55	<3	<0,2	<5	>2,7	<25	No	Neg	No mediado por insulina (o IGF)

NIPHS: síndrome de hipoglucemia pancreatogénica no insulinoma, PGBH: hipoglucemia post baipás gástrico.

Lo primero será definir si la clínica del paciente da alguna pista para sospechar que esté cursando con una *enfermedad concurrente*. En este caso, se puede hacer el diagnóstico al basarse solamente en una sospecha clínica muy bien fundamentada (por ejemplo, en el caso de pacientes críticos o sépticos con falla de órganos). El diagnóstico en situaciones menos obvias se puede soportar con la medición de niveles hormonales como el cortisol 8 a.m., hormona del crecimiento o IGF-1.



También la relación $\text{proIGF-II}:\text{IGF-II}$ si se sospecha un tumor no asociado a células beta como la causa de la enfermedad. Algunas veces, el hallazgo de un tumor fibroso solitario que sugiera un Doege-Potter puede ser suficiente para hacer el diagnóstico.

En los pacientes que no aparenten ninguna enfermedad concurrente, la prueba a solicitar depende del momento en que se presente la hipoglucemia. Si el paciente refiere que los síntomas son más frecuentes con el ayuno, la prueba indicada es el ayuno de 72 horas (**Tabla 3**), mientras que, si los síntomas ocurren de manera posprandial, se recomienda una prueba de tolerancia de comida mixta (**Tabla 4**). Si estas pruebas resultan positivas, debe tomarse la “muestra crítica” en la que se medirá los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, proinsulina, péptido C, beta-hidroxiacetato e hipoglicemiantes orales. Posteriormente administrar 1 mg de glucagón intravenoso (IV) y medir la glucosa en plasma a los 10, 20 y 30 minutos. Con esto se podrá diferenciar entre las causas hipoinsulinémicas y las hiperinsulinémicas tanto endógenas como exógenas.

Debido a que no es posible diferenciar el hiperinsulinismo endógeno del generado por el consumo de sulfonilureas, se debe medir su concentración sérica en esta muestra crítica, y adicionalmente, una respuesta amortiguada (<25 mg/dL) en la elevación de la glucemia posterior a la administración de glucagón puede sugerir un tumor no asociado a células beta pancreáticas.





Tabla 3. Protocolo prueba de ayuno de 72 horas (2,9).

Protocolo sugerido para prueba de ayuno de 72 horas
1. Registrar el momento del inicio del ayuno como la hora de la última comida.
2. Permitir al paciente tomar bebidas libres de calorías. Asegurarse que se mantenga activo durante las horas de vigilia.
3. Tomar muestras de glucemia plasmática, insulina, péptido C, proinsulina y betahidroxibutirato cada 6 horas hasta que la glucemia sea menor a 60 mg/dL, en ese momento aumentar la frecuencia del muestreo a cada 1 o 2 horas.
4. Las muestras de insulina, péptido C y proinsulina deben tomarse solo cuando la glucemia sea menor a 60 mg/dL.
5. Terminar el ayuno cuando la glucosa plasmática sea menor a 45 mg/dL y se presenten síntomas/signos de hipoglucemia (o si pasaron 72 horas sin síntomas). Se podría detener la prueba también si el paciente tiene una glucosa plasmática menor a 55 mg/dL sin síntomas o signos, si se documentó la triada de Whipple inequívocamente en una ocasión previa.
6. Las mediciones de glucemia deben provenir del plasma. Si es necesario administrar carbohidratos se recomienda tomar una muestra de plasma para glucemia central y los otros estudios y no una glucometría.
7. Al final del ayuno se deben tomar muestras para todos los paraclínicos mencionados, niveles de hipoglicemiantes orales y luego inyectar 1 mg de glucagón endovenoso, posteriormente medir la glucosa plasmática a los 10, 20 y 30 minutos. Los anticuerpos contra insulina se deben medir, pero no es necesario hacerlo durante la hipoglucemia.



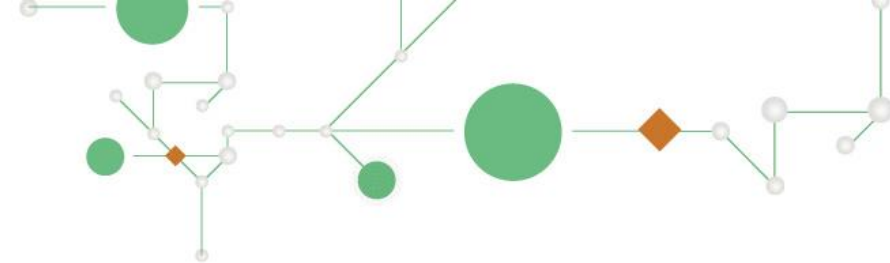


Tabla 4. Protocolo prueba de tolerancia de comida mixta (2).

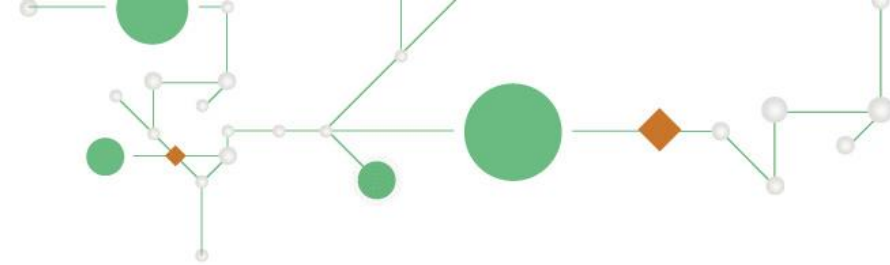
Protocolo sugerido para una prueba de tolerancia de comida mixta

1. Realizar la prueba tras un ayuno de una noche. Suspender todos los medicamentos no esenciales.
2. Usar una comida mixta similar a la que el paciente reporta que le causa los síntomas (o usar una fórmula comercial de comida mixta que incluya todos los macronutrientes).
3. Recolectar muestra de plasma para glucosa, insulina, péptido C y proinsulina antes de la ingesta y cada 30 minutos hasta 300 minutos postprandial.
4. Vigilar síntomas/signos de hipoglucemia y pedir al paciente un registro escrito de todos los síntomas desde el inicio de la ingesta de la comida. Si es posible, evitar el tratamiento hasta que se complete la prueba.
5. Una glucosa plasmática baja es necesaria pero no suficiente para diagnosticar la hipoglucemia. Por eso no se recomienda seguir al paciente con glucometrías. En caso de que sea necesario iniciar tratamiento, enviar muestra para los paraclínicos mencionados antes de administrar los carbohidratos.
6. Las muestras de plasma para insulina, péptido C y proinsulina deben enviarse solamente en las muestras que tengan una glucosa plasmática menor a 60 mg/dL. Si se demuestra la triada de Whipple, se debe obtener una muestra para medir niveles de hipoglicemiantes orales. En este caso, se debe medir también anticuerpos antiinsulina.

3. VIÑETA CLÍNICA (DESENLACE)

Los exámenes de ingreso descartaron enfermedad crítica. Posteriormente, es manejado con flujo metabólico progresivo de dextrosa en agua destilada (DAD) por persistencia de hipoglucemias en las glucometrías de control. Se extienden estudios de laboratorio, con lo que se excluye alteraciones hormonales: cortisol a.m. de 9,40 ug/dL, cortisol p.m. de 4,0; hormona adrenocorticotrópica (ACTH) 7,0 pg/ml, hormona de crecimiento <0,0500 ng/ml.





Se realiza una prueba de ayuno de 72 horas, como se explica en la **Tabla 3**. Los resultados fueron los siguientes: Glucosa 38 mg/dL, Insulina <1,60 μ U/ml (5,0 - 27,0), Glucosa post glucagón 30 minutos 77,3 mg/dL (70-100), Péptido C 0,22 ng/mL (1,1-4,4), Cuerpos cetónicos (Beta hidroxibutirato) 0 mmol/L (0 - 0,6).

Ante estos resultados se consideró una hipoglucemia asociada a tumores no relacionados con células beta pancreáticas, por lo que se decidió realizar una embolización parcial y posterior resección de la masa pleural. En el quirófano, encuentran un tumor fibroso solitario gigante de 30x30 cm, sólido, con adherencias a las estructuras adyacentes, por lo que realizan una resección del tumor y lobectomía pulmonar izquierda.

Finalmente, el paciente tuvo una adecuada evolución postoperatoria. Sin nuevas recurrencias de hipoglucemias tras la cirugía. Se dio egreso hospitalario con diagnóstico de síndrome de Doege-Potter.

4. MENSAJES INDISPENSABLES

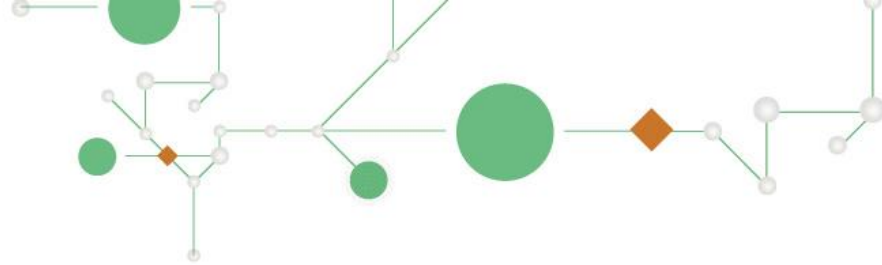
- La hipoglucemia en el paciente sano es excepcional, por lo que la presencia de episodios recurrentes amerita una evaluación concienzuda, esto al considerar el riesgo de efectos adversos, incluido el coma y la muerte.
- Para el correcto abordaje diagnóstico de las hipoglucemias espontáneas en el adulto no diabético, primero debe confirmarse mediante el cumplimiento de la tríada de Whipple.
- Se debe caracterizar los síntomas asociados a la hipoglucemia, su momento de presentación según la hora del día o si están relacionados o no con el ayuno. Posteriormente, se requiere estratificar a los pacientes según su estado clínico, el cual dará pistas para los siguientes estudios.
- La toma de la "muestra crítica" es una herramienta vital en el estudio diagnóstico del síndrome. Por lo que, de no presenciar un episodio espontáneo de hipoglucemia, se debe buscar su inducción mediante la prueba de ayuno de 72 horas o la prueba de tolerancia de comida mixta.





5. BIBLIOGRAFÍA

1. Kandaswamy L, Raghavan R, Pappachan JM. Spontaneous hypoglycemia: diagnostic evaluation and management. *Endocrine* [Internet]. 2016;53(1):47–57. Available from: <https://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2598/26951054/>
2. 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* [Internet]. 2009;94(3):709–28. Available from: <https://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2414/jcem/article/94/3/709/2596247>
3. Kittah NE, Vella A. Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2017;177(1):R37–47. Available from: <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/177/1/R37.xml>
4. Alberto Gamboa R, Sanz París A. Differential diagnosis of hypogluccemia. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2001;201(10):590–3. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2565\(01\)70921-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0014-2565(01)70921-6).
5. Martens P, Tits J. Approach to the patient with spontaneous hypoglycemia. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2014;25(5):415–21. Available from: <https://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2598/24641805/>
6. Han G, Zhang Z, Shen X, Wang K, Zhao Y, He J, et al. Doege-Potter syndrome. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017;96(27). Available from: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2017/07070/Doege_Potter_syndrome__A_review_of_the_literature.42.aspx
7. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2013;19(6):829–37. Available from: <https://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2598/23430217/>



8. Anderson B, Nostedt J, Girgis S, Dixon T, Agrawal V, Wiebe E, et al. Insulinoma or non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia? A diagnostic dilemma. *J Surg Case Reports* [Internet]. 2016;11:1–4. Available from: <https://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2414/jscr/article/2016/11/rjw188/2557280>
9. Kilmer PD. Hypoglycemic Disorders. *N Engl J Med* [Internet]. 1995 Oct 26;333(17):1154–5.

