

# Hipoglucemias en el paciente no diabético

José Javier Campuzano Jara  
R3 **Endocrinología y Nutrición**

Erica Rivero De Jesús  
R4 **Anatomía Patológica**

Hospital **General Universitario Alicante**



# Caso clínico

Diciembre 2013

Mujer de 44 años



- Dispepsia en seguimiento por Medicina Digestiva
- Remitida a **consulta de Endocrinología y Nutrición**
  - Episodios de cefalea, temblor, sudoración, palpitaciones y sensación de hambre desde hace doce meses
  - Aumento progresivo de la frecuencia de los episodios; últimos tres meses a diario
  - Sin patrón horario establecido
  - En el momento de los síntomas, glucemias capilares ~ 45-50 mg/dL
  - Se resuelven típicamente a los 15-20 minutos tras la ingesta
  - Astenia posterior

# Diagnóstico hipoglucemia

Síntomas  
compatibles  
con  
hipoglucemia

Glucemia < 55 mg/dL

Síntomas **adrenérgicos**:  
palpitaciones, temblores, ansiedad...

Glucemia < 50 mg/dL

Síntomas **neuroglucopénicos**:  
confusión, visión borrosa,  
parestesias...

Triada de  
Whipple

[ ] plasmática  
baja  
de glucosa  
< 55 mg/dL

Alivio de  
síntomas  
con aumento  
de glucemia

# Sospecha de hipoglucemia en paciente no diabético

Causa o condición predisponente

- Fármacos
- Enfermedades graves (hígado, riñón)
- Sepsis
- Malnutrición
  
- Etanol
- Déficit GH o Insuficiencia suprarrenal
- Tumores de célula no  $\beta$
- Cirugía gástrica
- Ejercicio exhaustivo
- Enfermedades metabólicas hereditarias

Paciente hospitalizado

Paciente no hospitalizado

## Sospecha de hipoglucemia en paciente no diabético

Causa o condición predisponente

- Fármacos
- Enfermedades graves (hígado, riñón)
- Sepsis
- Malnutrición
  
- Etanol
- Déficit GH o Insuficiencia suprarrenal
- Tumores de célula no  $\beta$
- Cirugía gástrica
- Ejercicio exhaustivo
- Enfermedades metabólicas hereditarias

Glucosa 76 mg/dL

Creat 0'69 mg/dl

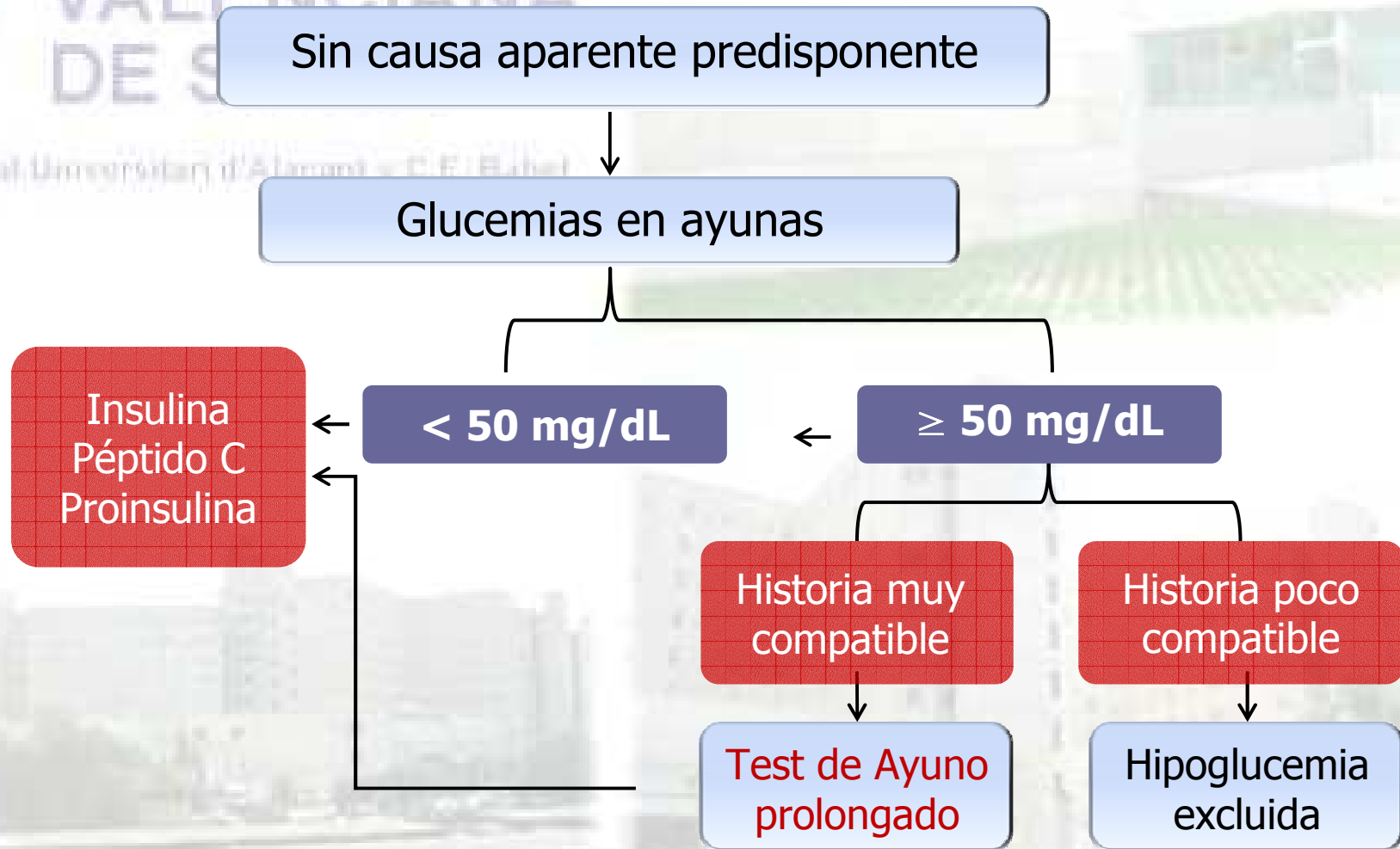
GOT 17 U/L GPT 13 U/L

GGT 27 U/L FA 57 U/L

Cortisol basal 12  $\mu$ g/dL

HbA1c 5%

# Sospecha de hipoglucemia en paciente no diabético

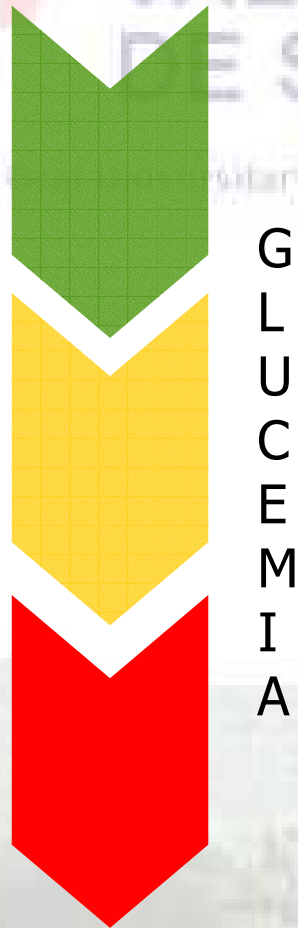


# Homeostasis de la glucosa en el individuo sano

AV AGENCIA VALENCIANA



# Respuesta fisiológica a la hipoglucemia



80 mg/dL descenso de la producción de insulina

70 mg/dL epinefrina

70 mg/dL glucagón

65 mg/dL captación de glucosa por el cerebro

65 mg/dL hormona de crecimiento

60 mg/dL cortisol

55 mg/dl síntomas

50 mg/dL consciencia



# Test de ayuno prolongado 72 horas



Glucosa, Insulina,  
Péptido C, Proinsulina.

- Cada 8 horas analítica sanguínea (AS)
- Si glucemia < 60 mg/dL, AS cada 2 horas
- Finaliza el test
  - Glucemia  $\leq$  45 mg/dL + síntomas de neuroglucopenia
  - 72 horas
- Extraer 2 AS
  - Glucosa, insulina, péptido C, proinsulina
  - B-OH butirato, sulfonilureas, Ac antiinsulina
- Terminando el test: **Administrar 1 mg de glucagón iv**
  - Glucemia a los 10, 20 y 30 minutos

# Caso clínico



Test de ayuno prolongado					
		Glucemia (mg/dL)	Péptido C (ng/mL)	Insulina ( $\mu$ U/L)	Pro-insulina (pmol/L)
6:00 h		74	0.7	Hemolizado	
12:00 h		61	1.3	8.3	
16:30 h	Síntomas + glucemia capilar < 45 mg/dL	45	1	2.7	
16:40 h	Síntomas + glucemia capilar < 45 mg/dL	53	1.4	7.4	3.7

## Criterios de hiperinsulinismo \*

Péptido C	$\geq 0.6$ ng/mL
Insulina	$\geq 3$ $\mu$ U/mL
Proinsulina	$\geq 5$ pmol/L

\* Guettier JM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4752-8.

# Caso clínico



Test de ayuno prolongado					
		Glucemia (mg/dL)	Péptido C (ng/mL)	Insulina ( $\mu$ U/L)	Pro-insulina (pmol/L)
6:00 h		74	0.7	Hemolizado	
12:00 h		61	1.3	8.3	
16:30 h	Síntomas + glucemia capilar < 45 mg/dL	45	1	2.7	
16:40 h	Síntomas + glucemia capilar < 45 mg/dL	53	1.4	7.4	3.7

Criterios de hiperinsulinismo *	
Péptido C	$\geq 0.6$ ng/mL
Insulina	$\geq 3$ $\mu$ U/mL
Proinsulina	$\geq 5$ pmol/L

\* Guettier JM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4752-8.

# Caso clínico



Test de ayuno prolongado					
		Glucemia (mg/dL)	Péptido C (ng/mL)	Insulina ( $\mu$ U/L)	Pro-insulina (pmol/L)
6:00 h		74	0.7	Hemolizado	
12:00 h		61	1.3	8.3	
16:30 h	Síntomas + glucemia capilar < 45 mg/dL	45	1	2.7	
16:40 h	Síntomas + glucemia capilar < 45 mg/dL	53	1.4	7.4	3.7
	<b>Glucagón iv</b>	78/110/113			

## Criterios de hiperinsulinismo \*

Respuesta de la glucemia a los 30 min de 1 mg de glucagón iv

Incremento  $\geq$  25 mg/dL

\* Guettier JM, et al. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4752-8.

# Diagnóstico diferencial hiperinsulinismo

Síntomas	Glucosa (mg/dL)	Insulina ( $\mu$ U/ml)	Péptido C (ng/mL)	Proinsulina (pmol/L)	$\uparrow$ glucosa tras glucagón iv	ADO	AC anti insulina	Diagnóstico
No	< 55	< 3	< 0.6	< 5	< 25	No	No	Normal
Si	< 55	>> 3	<b>&lt; 0.6</b>	<b>&lt; 5</b>	$\triangleright$ 25	No	No	Insulina exógena
Si	< 55	$\geq$ 3	$\geq$ 0.6	$\geq$ 5	$\triangleright$ 25	<b>Si</b>	No	ADOs
Si	< 55	$\geq$ 3	$\geq$ 0.6	$\geq$ 5	$\triangleright$ 25	No	<b>Sí</b>	AC anti insulina
<b>Si</b>	<b>&lt; 55</b>	<b><math>\geq</math> 3</b>	<b><math>\geq</math> 0.6</b>	$\geq$ 5	<b><math>\triangleright</math>25</b>	No	No	<b>Caso clínico</b>

Hipoglucemias a estudio



Hiperinsulinismo endógeno



Hipoglucemias a estudio



Hiperinsulinismo endógeno



Tumor primario de la célula  $\beta$

**INSULINOMA**



Hospital General Universitario d'Alacant i C.I.F. Ba



Hipoglucemias a estudio



**Hiperinsulinismo endógeno**



Tumor primario de la célula  $\beta$

**INSULINOMA**



Trastorno funcional de la célula  $\beta$

**SINDROME DE HIPOGLUCEMIA  
INSULÍNICA PANCREATÓGENA NO  
INSULINOMA (NIPHS)**



# INSULINOMA

- Tumor derivado de la célula  $\beta$
- Incidencia 3-4/millón personas/año
- 60% tumores neuroendocrinos de páncreas
- 57 % mujeres. Edad media: 50 años
- 6 % MEN 1. Edad media: 30 años
- La clínica es la **hipoglucemia tras el ayuno prolongado**
- 87% insulinoma benigno único

# SINDROME DE HIPOGLUCEMIA INSULÍNICA PANCREATÓGENA NO INSULINOMA (NIPHS)

- Trastorno funcional de la célula  $\beta$
- **Diagnóstico de exclusión**
- Hipertrofia de los islotes de Langerhans
- Nesidioblastosis: Neoformación de islotes de Langerhans en el epitelio ductal pancreático
- **Hipoglucemia** de predominio **postprandial**
- Hallazgos bioquímicos  $\sim$  insulinoma

## Hiperinsulinismo endógeno

Tumor primario de la célula  $\beta$

**INSULINOMA**

Trastorno funcional de la célula  $\beta$

**SINDROME DE HIPOGLUCEMIA  
INSULÍNICA PANCREATÓGENA NO  
INSULINOMA (NIPHS)**

### Estudios de localización

#### No invasivos

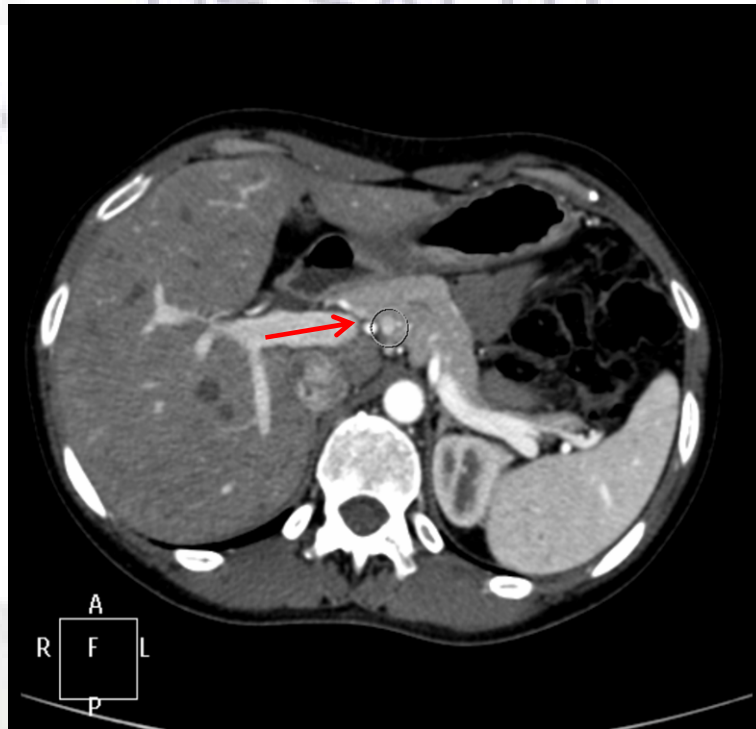
Ecografía abdominal  
TAC abdominal con contraste  
RMN  
111-In-pentetreotide imaging  
18-F-DOPA-PET

#### Invasivos

Ecoendoscopia  
Estimulación arterial selectiva con calcio

# Caso clínico: Estudio de localización

TAC abdominal con contraste



Lesión nodular de 8.5 mm

Ecoendoscopia - PAAF



Lesión hiperecogénica de 8.5 x 7 mm

Hipoglucemias a estudio



**Hiperinsulinismo endógeno**



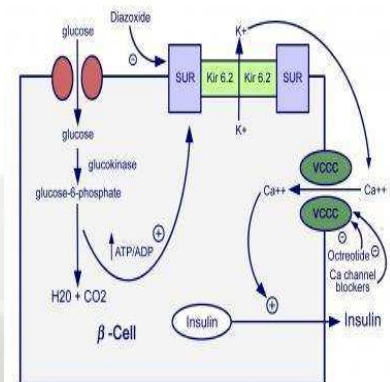
Tumor primario de la célula  $\beta$

**INSULINOMA**



Trastorno funcional de la célula  $\beta$

**SINDROME DE HIPOGLUCEMIA  
INSULÍNICA PANCREATÓGENA NO  
INSULINOMA (NIPHS)**



# Tratamiento



AGENCIA  
VALENCIANA  
DE SALUT

Hospital General Universitario de Valencia

TRATAMIENTO

Medidas dietéticas

Tratamiento médico

Tratamiento quirúrgico

# Tratamiento

## Medidas dietéticas:

- **Dieta** rica en carbohidratos de absorción lenta y proteínas
- Evitar periodos de **ayuno** prolongado

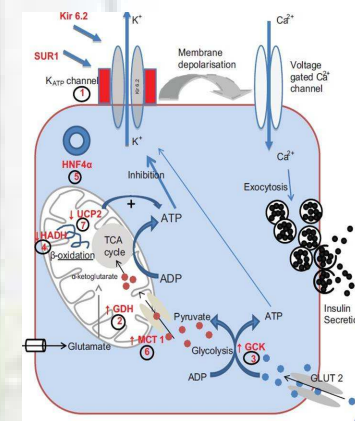
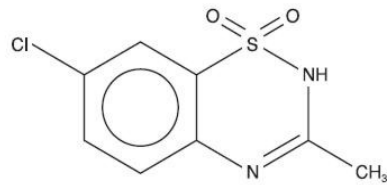


Alimentos absorción rápida.	Alimentos de absorción lenta.
<b>Miel</b> 	<b>Legumbres</b> 
<b>Azúcar</b> 	<b>Hortalizas</b> 
<b>Harinas refinadas</b> 	<b>Cereales integrales</b> 
<b>Frutas enteras</b> 	<b>Frutos rojos (fresas o cerezas)</b> 

# Tratamiento

## Tratamiento médico

Diazóxido 100 mg cada 12 horas





# Tratamiento

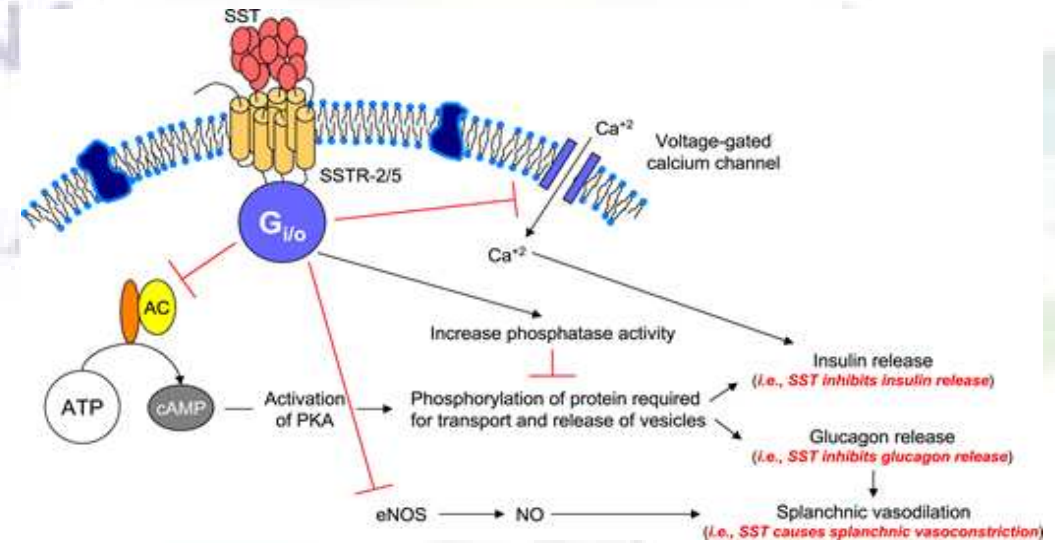
## Tratamiento médico

Octreótide 0.1 ml

Subcutáneo cada 12 horas

Octreótide LAR 20 mg

Intramuscular cada 28 días



# Tratamiento

## Resección quirúrgica del tumor

### Insulinoma esporádico

- Enucleación

### MEN 1

- Enucleación de los tumores de la cabeza de páncreas
- Pancreatectomía distal

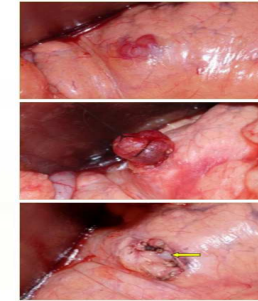


Figure 1:  
A. Imagen intraoperatoria de un típico insulinoma, rojo, en el cuerpo del páncreas, inusualmente visible en la superficie del páncreas.  
B. El tumor que ha sido casi enucleado  
C. Después de que se ha removido el tumor, el conducto pancreático (estructura blanca a la que apunta la flecha amarilla) que estaba detrás del páncreas es ahora visible.

# Tratamiento

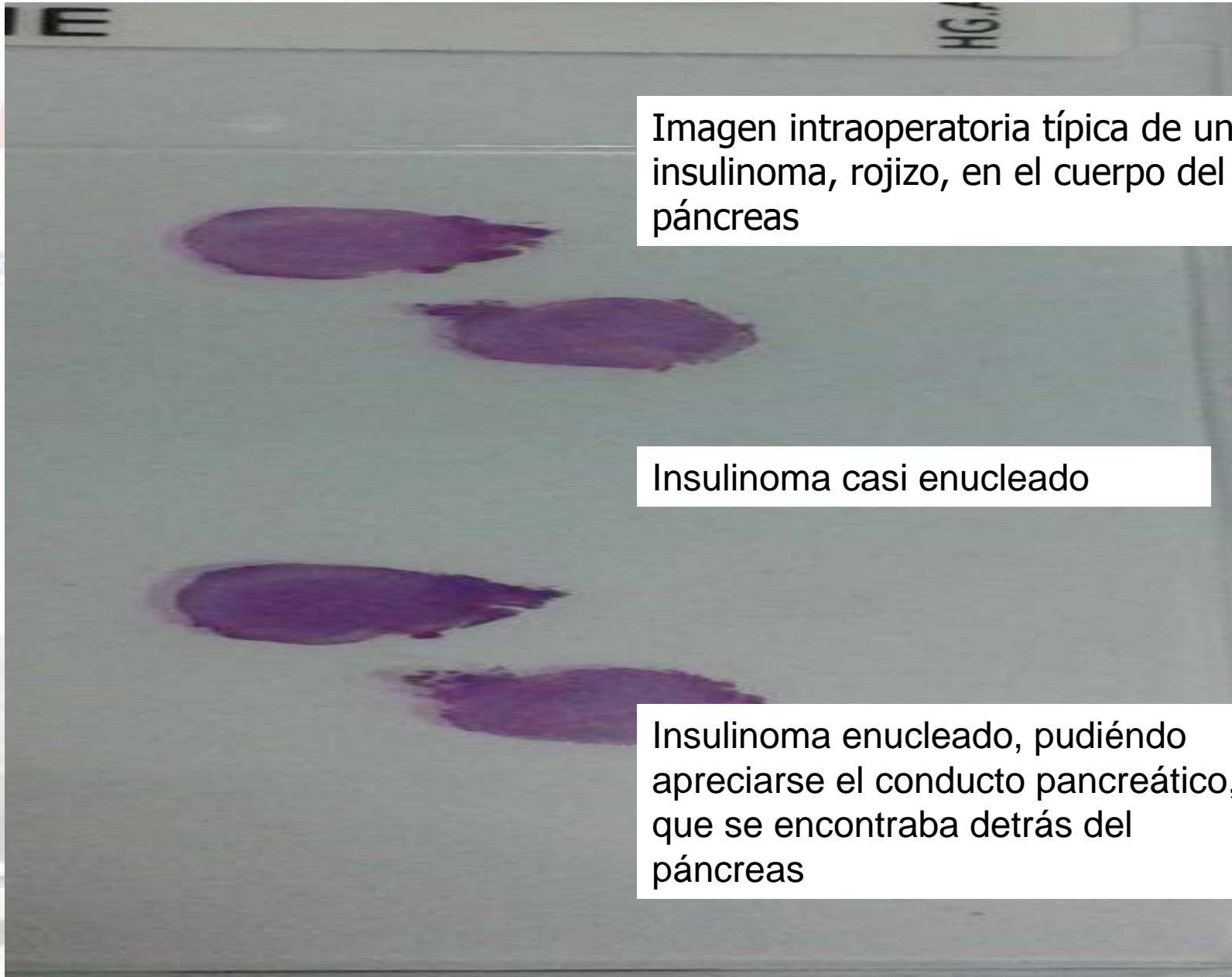


Imagen intraoperatoria típica de un insulinoma, rojizo, en el cuerpo del páncreas

Insulinoma casi enucleado

Insulinoma enucleado, pudiéndose apreciarse el conducto pancreático, que se encontraba detrás del páncreas

# Caso clínico: Tratamiento

**Diazóxido 100 mg** 1 comprimido / 12 horas

- Desaparición de hipoglucemias objetivadas
- Efectos secundarios: Edema palpebral y cefalea incapacitante

**Octeótride 0.1 ml** sc / 12 horas, **Octeótride LAR 20mg** im / 28 días:

- Desaparición casi por completo de hipoglucemias
- Intolerancia digestiva a octeótride subcutáneo
- Mejor tolerancia digestiva a octeótride im

# Caso clínico: Tratamiento



AGÈNCIA  
VALENCIANA  
DE SALUT

Hipoglucemias a estudio

Diciembre 2013



Hiperinsulinismo endógeno

Enero 2014



Tumor primario de la célula  $\beta$

**INSULINOMA**



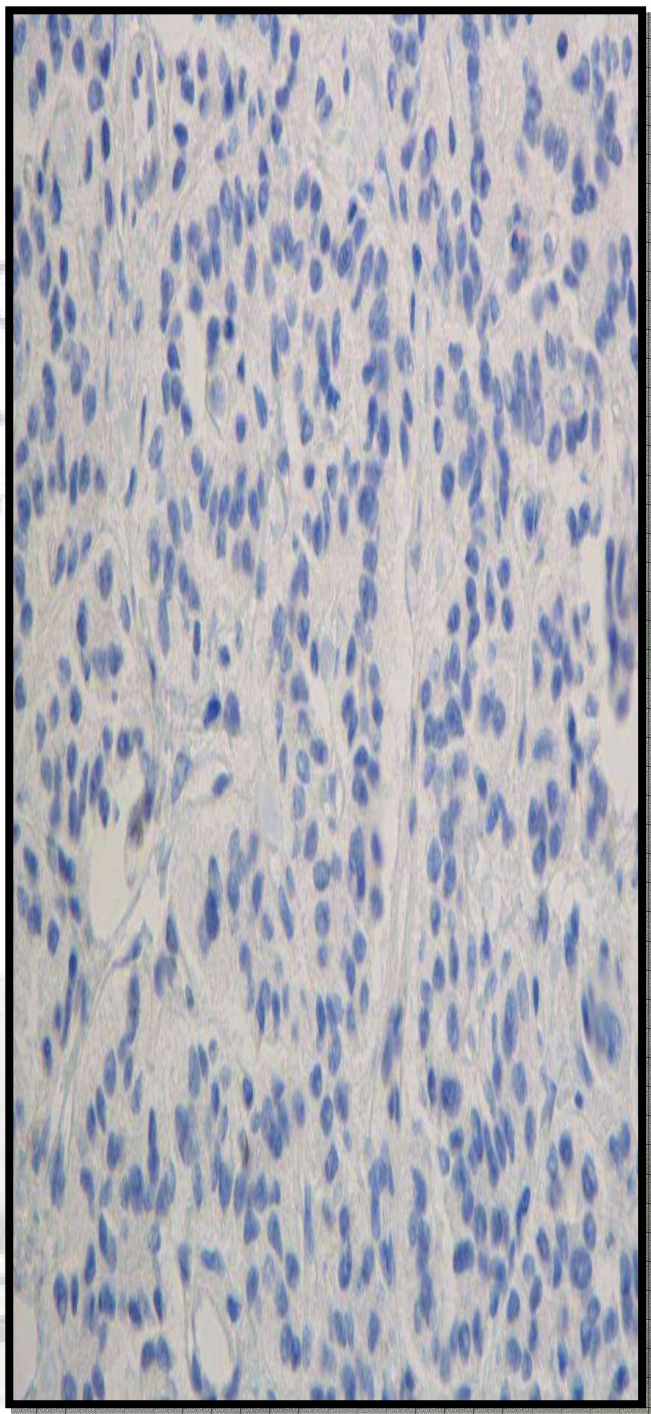
Enucleación  
tumoraación páncreas

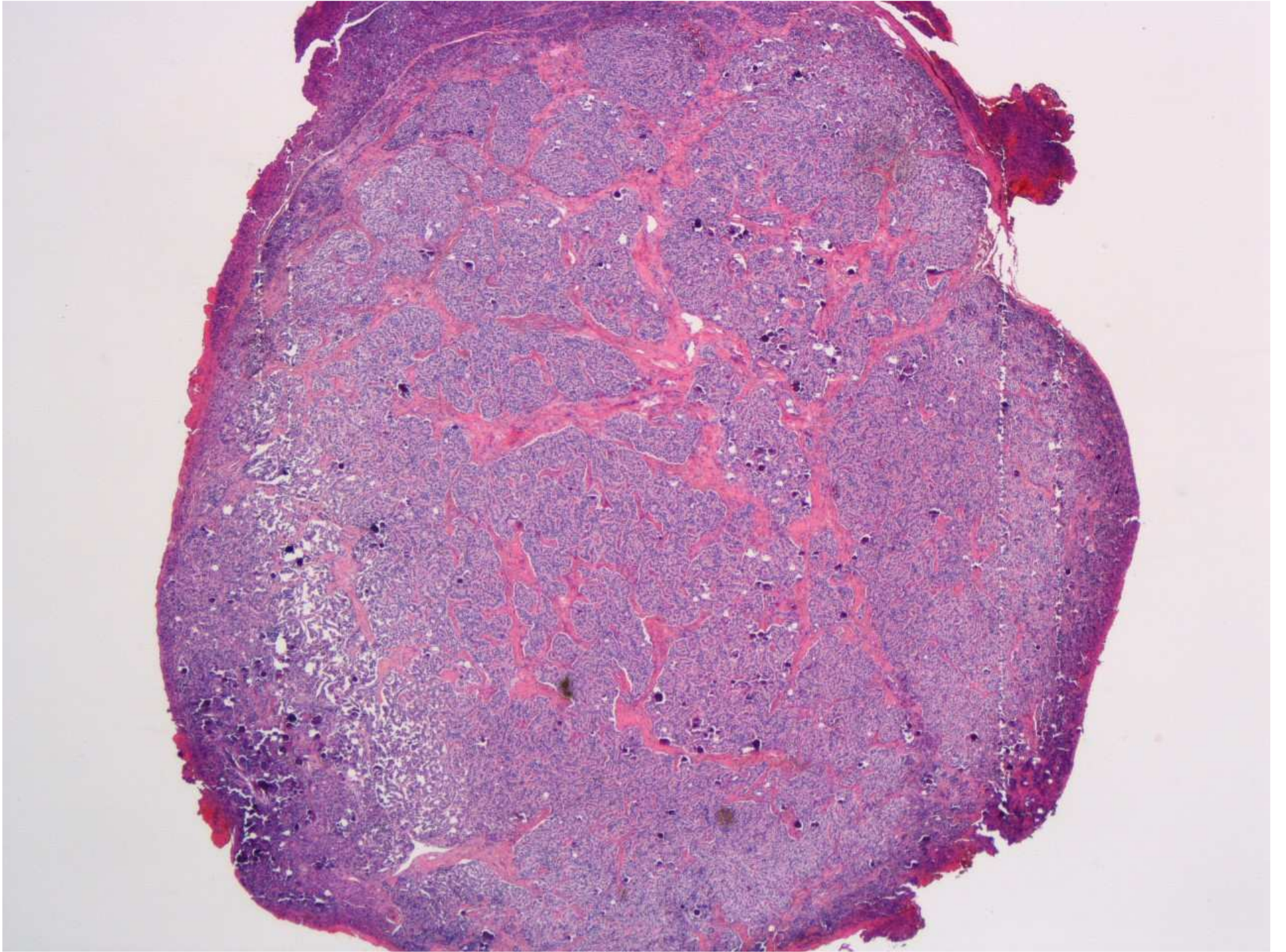
Febrero 2014

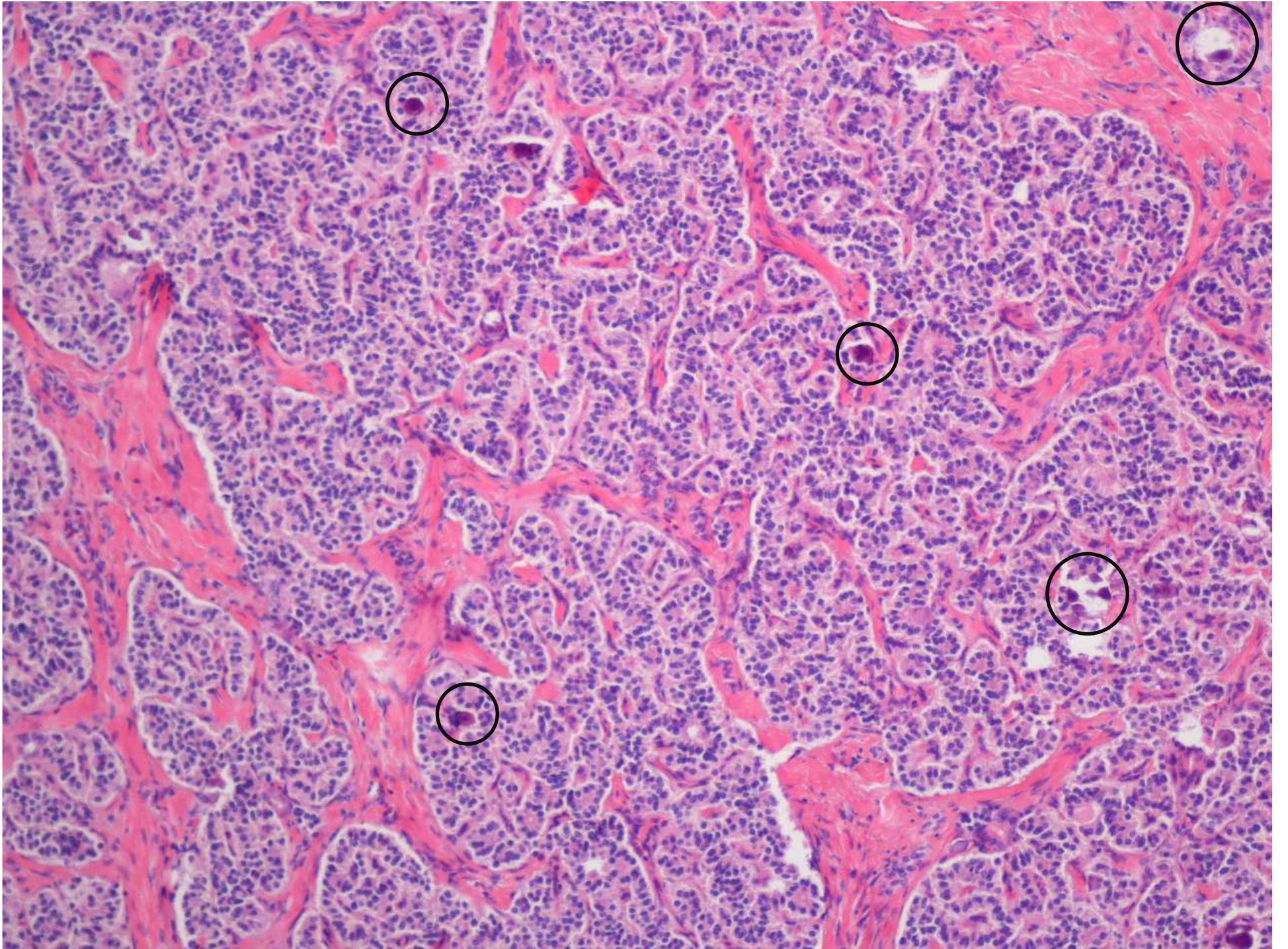


AGÈNCIA  
VALENCIANA  
DE SALUT

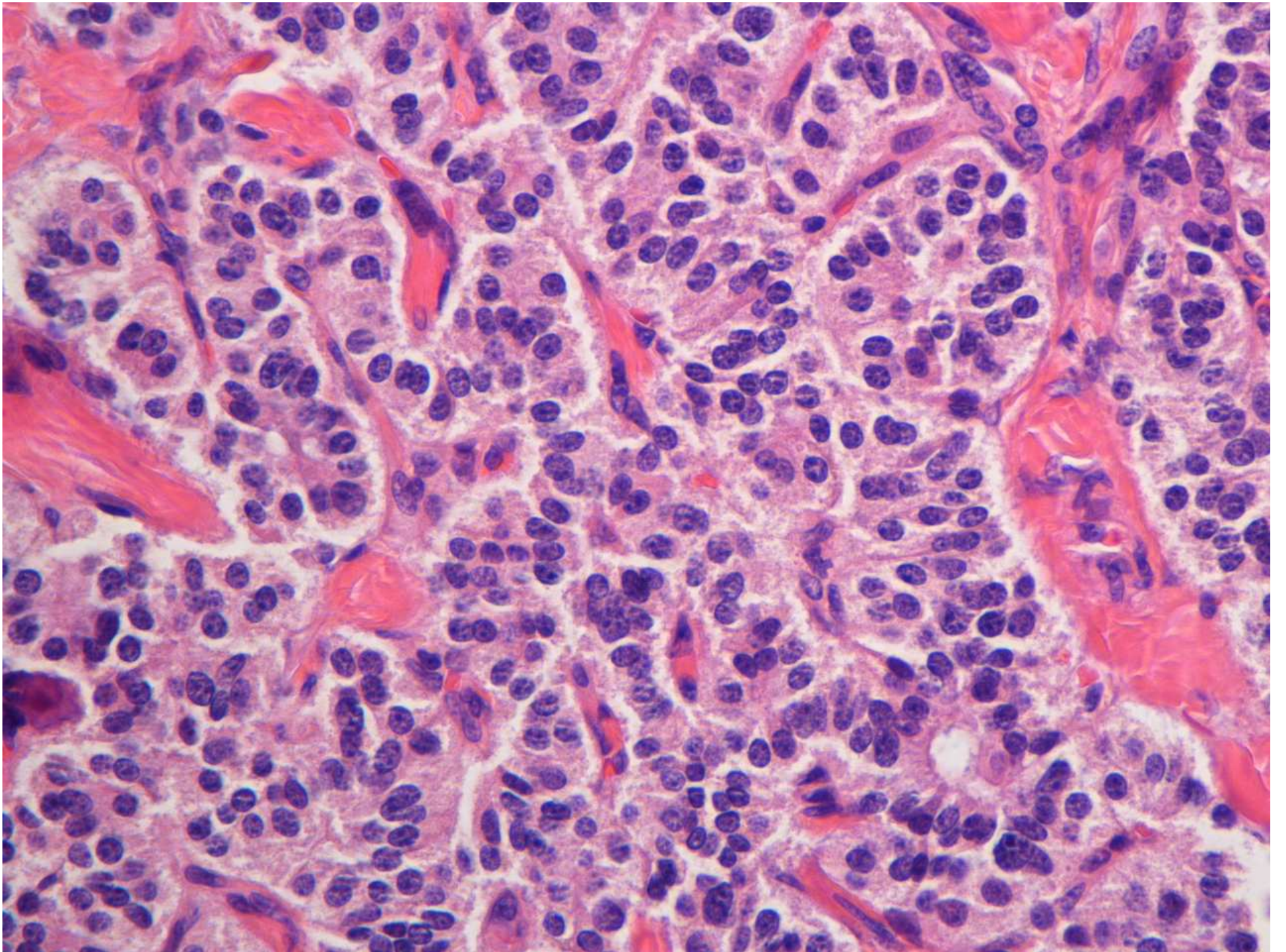
Hospital General Universitari d'Alacant

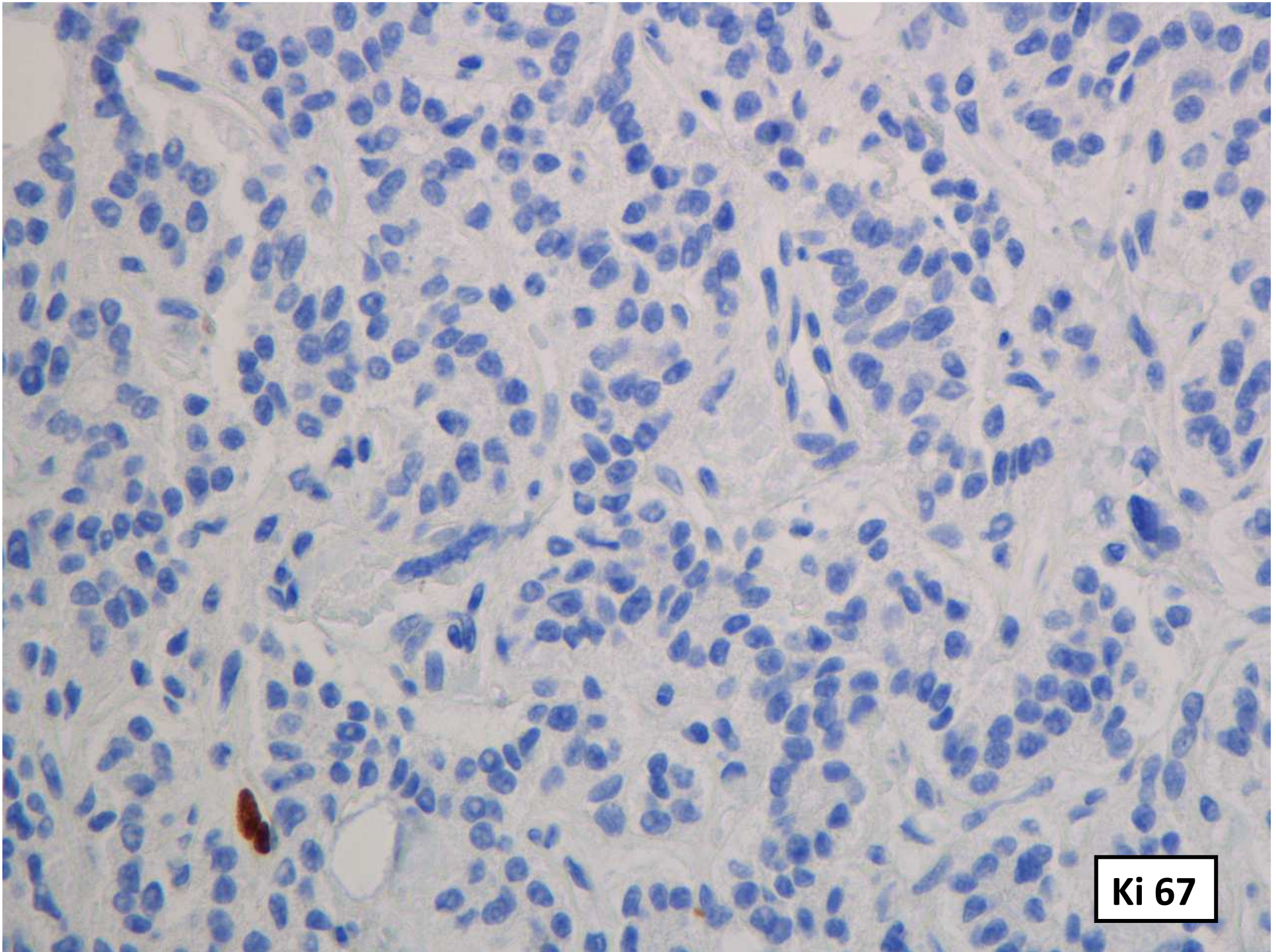




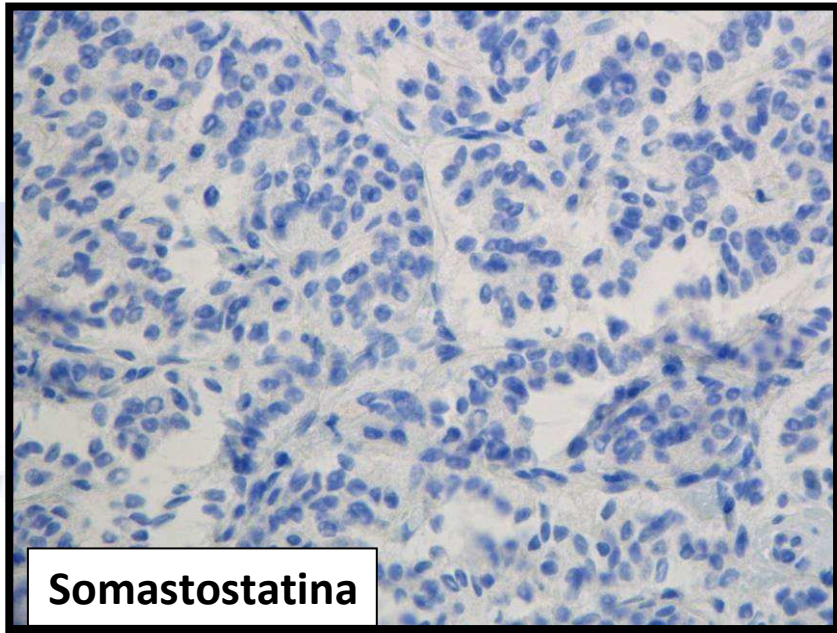




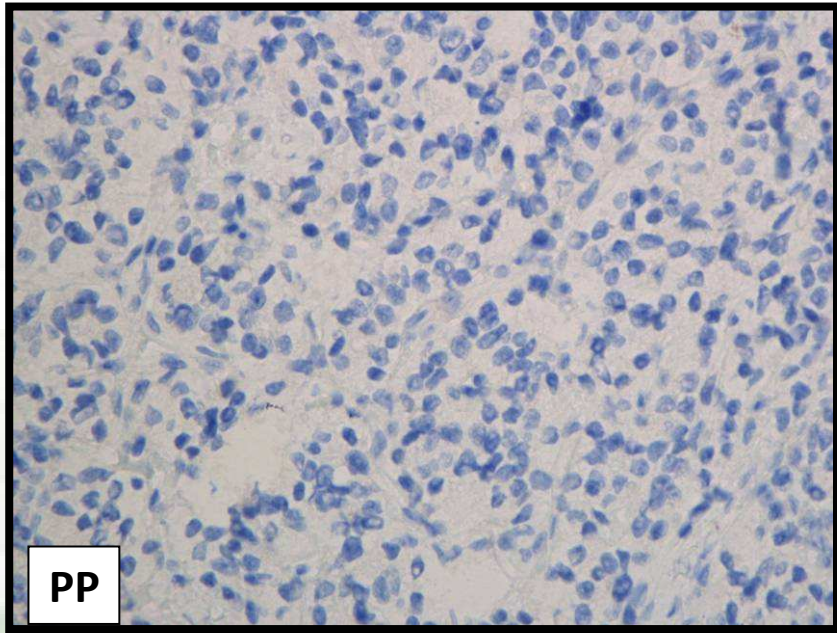




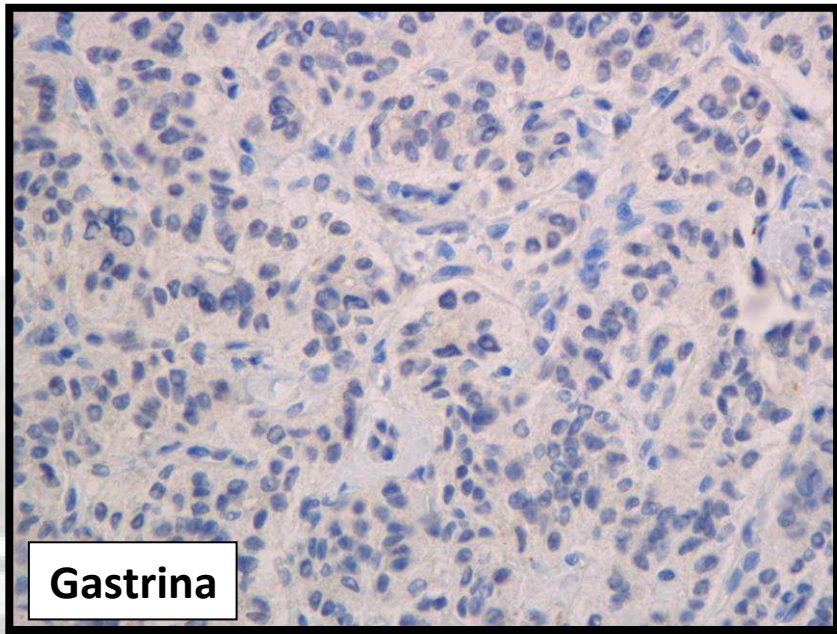
**Ki 67**



**Somatostatina**



**PP**



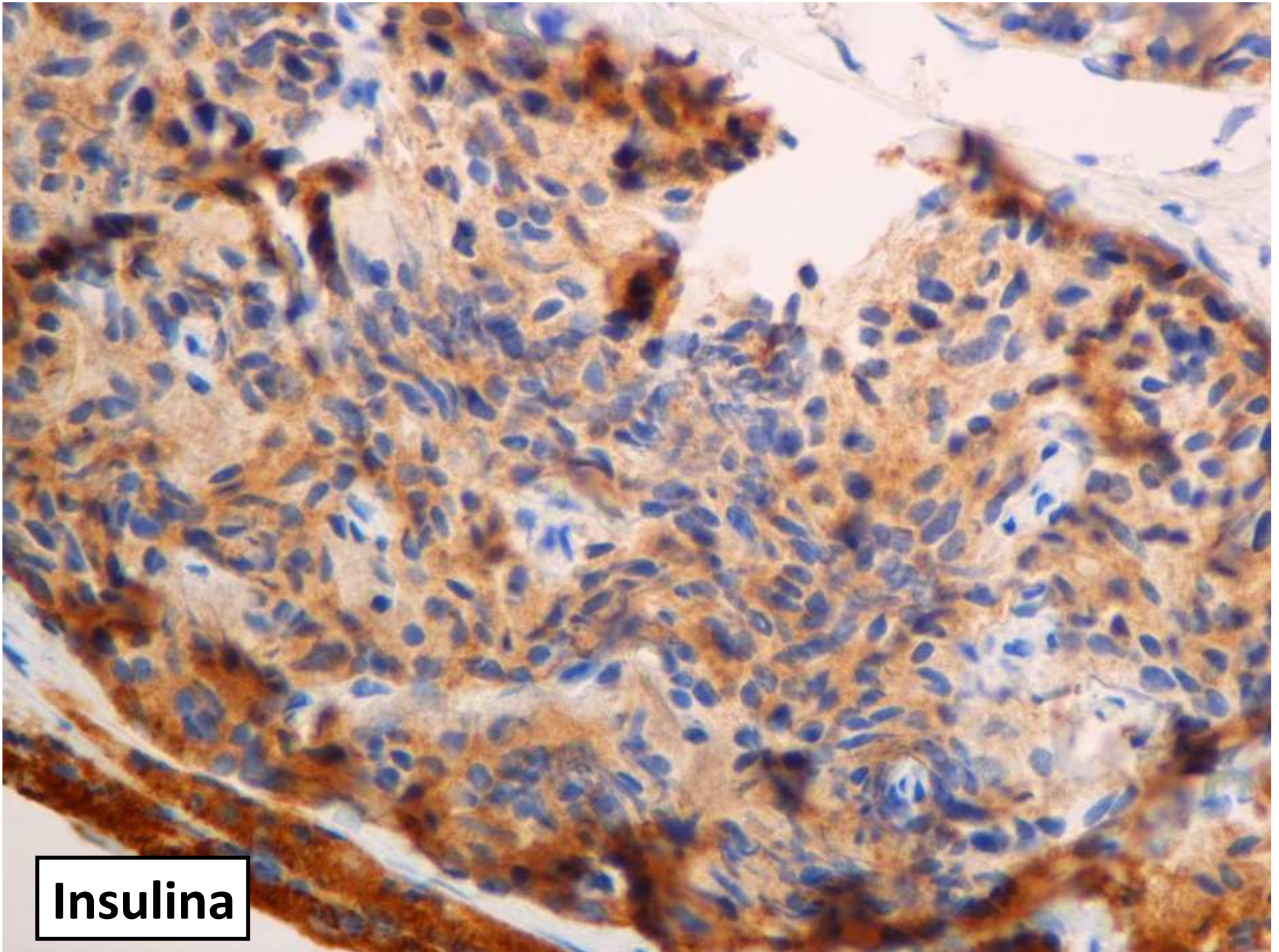
**Gastrina**

**Table 1. WHO Classification of Pancreatic Neuroendocrine Tumors<sup>2</sup>**

Classification	WHO Grade	Features
Well-differentiated neuroendocrine tumor, grade 1	G1	<2 mitoses per 10 HPF; Ki-67 labeling index ≤2%
Well-differentiated neuroendocrine tumor, grade 2	G2	2 to 20 mitoses per 10 HPF; Ki-67 labeling index 3%-20%
Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma (small cell carcinoma or large cell endocrine carcinoma), grade 3 <sup>#</sup>	G3	>20 mitoses per 10 HPF; Ki-67 labeling index >20%

<sup>#</sup>For poorly differentiated (high-grade) neuroendocrine carcinomas, the College of American Pathologists (CAP)

**Glucagon** pancreas<sup>1</sup> should be used.



**Insulina**



## **Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Neuroendocrine Tumor of the Endocrine Pancreas**

**Protocol applies to all neuroendocrine tumors of the pancreas.**

---

## DIAGNÓSTICO:

**Tumor Neuroendocrino de bajo grado (G1)**

Tamaño: 5mm

Actividad mitótica: 0

Ki 67: <1%

Expresión inmunohistoquímica de Insulina

Presencia de cuerpos de Psammoma

# Caso clínico: Seguimiento



Noviembre 2014

- Asintomática
- Normofunción metabolismo hidrocarbonado

- Seguimiento clínico anual

## • Recurrencia:

Insulinoma  
esporádico



6% a los 10 años  
8 % a los 20 años

MEN1



21% a 10 y 20 años

No todo es tan sencillo como parece



AGENCIA  
VALENCIANA  
DE SALUT

Hospital Gral U



Incant y C.F. B4





# Caso clínico 2

Junio 2013

Varón de 39 años



- No antecedentes médicos de interés
- Remitido a **consulta de Endocrinología y Nutrición**
  - **Hipoglucemia asintomática** en control analítico de 50 mg/dL
  - En control analítico un año antes, **hipoglucemia** 56 mg/dL
  - **Niega síntomas compatibles** con hipoglucemia
  - Niega ingesta de fármacos/tóxicos

## Caso clínico 2: Diagnóstico

TEST DE AYUNO			
	Glucemia (mg/dL)	Péptido C (ng/ml)	Insulina ( $\mu$ U/L)
38 h	43	0.33	1.5
42 h	45	0.4	5.9
44h	32	0.26	0.9
Finalización 72 h	43	0.36	3.4
<b>Glucagón 1 mg iv 10'/20'/30'</b>			43/53/57

Sulfonilureas en suero: **Negativo**

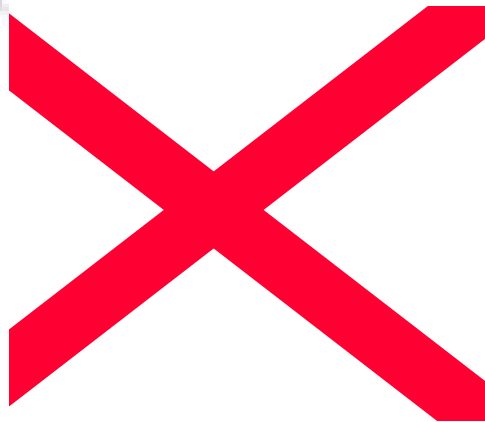
Ac anti-insulina: **Negativo**

Criterios de hiperinsulinismo *	
Péptido C	$\geq 0.6$ ng/mL
Insulina	$\geq 3$ $\mu$ U/mL
Proinsulina	$\geq 5$ pmol/L

\* Guettier JM et al. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4752-8

## Caso clínico 2: Estudio de localización

TAC abdominal con contraste



Lesión nodular de 13 mm

Ecoendoscopia-PAAF



Lesión homogénea de 12x13 mm

# Caso clínico 2: Diagnóstico y Tratamiento

## Anatomía patológica:

- Tumor neuroendocrino de bajo grado (G1)
- Ki67 < 1%.
- Expresión inmunohistoquímica de **cromogranina**
- Expresión inmunohistoquímica de **insulina**

**Diagnóstico final:** **INSULINOMA EN FASE PRECLÍNICA**

## Tratamiento:

- Diazóxido 100mg cada 12 horas → Controles de glucemia >70 mg/dL
- Diciembre 2013: Enucleación de la tumoración pancreática

## Conclusiones

- Las **hipoglucemias en pacientes no diabéticos** son una entidad clínica con un amplio diagnóstico diferencial.
- Ante **hipoglucemias sin causa aparente**, extraer muestra sanguínea con determinación de glucosa, insulina, proinsulina y péptido C antes de revertirla.
- El **insulinoma** es una causa rara, curable y potencialmente mortal de hipoglucemia.
- La colaboración del laboratorio con el clínico permite un diagnóstico precoz de estas enfermedades.
- Con frecuencia, las recomendaciones generales no son válidas para todos los pacientes. Esto nos exige una perspectiva clínica más amplia, incluso cuando a veces suponga cuestionar dogmas clásicos de la medicina.



Hospital Gra



A que no sabes qué quiere ser el nene de grande...

¿Diabético?

Patricio.