

Abordaje de la hipoglicemia sintomática en un paciente no diabético

A propósito de un caso con lesión sólida en páncreas

The approach to symptomatic hypoglycemia in a non-diabetic patient

Concerning a case with a solid pancreatic lesion

CAMILA ANDREA GUERRERO-BERMÚDEZ, LAURA MARÍA OLIVEROS-RIVEROS,
VALENTINA VARGAS-RAMÍREZ, EMMANUEL FERNÁNDEZ-GARCÉS, GABRIEL MOSQUERA-KLINGER
• MEDELLÍN (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3007>

Resumen

La hipoglicemia mediada por tumores es un fenómeno infrecuente que amerita un abordaje integral, donde es fundamental establecer el diagnóstico preciso para definir las intervenciones a seguir. El tumor que produce con mayor frecuencia hipoglicemia es el insulinoma. No obstante, una variedad de neoplasias tanto sólidas como hematológicas pueden causar hipoglicemia paraneoplásica por diferentes mecanismos fisiopatológicos. Presentamos el caso clínico de un paciente con hipoglicemias sintomáticas en el contexto de una neoplasia maligna de órgano sólido activa en estadio avanzado. Se llevó a cabo un abordaje integral para determinar la causa precisa y, en consecuencia, establecer el tratamiento y pronóstico en relación con la hipoglicemia. (*Acta Med Colomb* 2024; 49. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3007>).

Palabras clave: *hipoglicemia, insulinoma, neoplasias pancreáticas, neoplasias de la próstata, diagnóstico diferencial.*

Abstract

Tumor-mediated hypoglycemia is a rare phenomenon that warrants a comprehensive approach, in which an accurate diagnosis must be established to determine which interventions to employ. Insulinomas are the tumors that most often cause hypoglycemia. However, a variety of both solid and hematological malignancies can cause paraneoplastic hypoglycemia through different pathophysiological mechanisms. We present the clinical case of a patient with symptomatic hypoglycemia in the context of advanced solid organ malignancy. A comprehensive approach was used to ascertain the exact cause of the hypoglycemia and, consequently, determine its treatment and prognosis. (*Acta Med Colomb* 2024; 49. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2024.3007>).

Keywords: *hypoglycemia, insulinoma, pancreatic cancer, prostate cancer, differential diagnosis.*

Dra. Camila Andrea Guerrero-Bermúdez:
Sección de Medicina Interna, Universidad de Antioquia; Dres: Laura María Oliveros-Riveros, Valentina Vargas-Ramírez, Emmanuel Fernández-Garcés: Facultad de Medicina, Universidad EIA;

Dr. Gabriel Mosquera-Klinger: Unidad de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín (Colombia).

Correspondencia: Gabriel Mosquera-Klinger. Medellín (Colombia).

E-mail: gami8203@yahoo.com

Recibido: 31/VII/2023 Aceptado: 18/I/2024

Introducción

La hipoglicemia en pacientes no diabéticos fuera del escenario de cuidado crítico es rara (1, 2). El enfoque adecuado requiere de un abordaje secuencial que permita evaluar todas las posibilidades de diagnóstico diferencial. La presencia de hipoglicemia en un paciente con neoplasia avanzada debe hacer pensar en primer lugar en un fenómeno paraneoplásico. No obstante, se deben tener en cuenta otros diagnósticos diferenciales de interés.

En este artículo presentamos el caso de un paciente con una neoplasia avanzada de próstata que consultó por epis-

dios de hipoglicemia sintomática, con evidencia en imágenes de una lesión sólida en el páncreas en quien el abordaje integral y secuencial permitió establecer el diagnóstico de hipoglicemia por un insulinoma y así el tratamiento definitivo.

Caso clínico

Presentamos el caso de un hombre en la séptima década de la vida, con antecedente de cáncer de próstata estadio IV en relación con metástasis vertebrales, quien recibió tratamiento con resección transuretral de próstata, orquidectomía bilateral y hormonoterapia con degarelix alcanzando una

respuesta bioquímica favorable. Consultó al servicio de urgencias un año después del diagnóstico de cáncer de próstata por episodios frecuentes de mareo, diaforesis y convulsiones que mejoraban con la ingesta de alimentos. Inicialmente, se confirmó que los síntomas eran secundarios a hipoglucemia por su relación temporal con valores de glucemia plasmática menores de 54 mg/dL y que resolvían con la ingesta de glucosa. Posteriormente, con el interrogatorio se descartó el uso subrepticio de medicamentos hipoglucemiantes, por lo cual se decidió hospitalizar para realizar una prueba de ayuno y así clasificar el tipo de hipoglucemia.

En un principio, los resultados de la prueba de ayuno sugerían una hipoglucemia no hiperinsulinémica (Tabla 1), lo que llevó a la sospecha de que fuera una hipoglucemia paraneoplásica asociada al cáncer de próstata en su contexto clínico.

De forma simultánea, se hizo una tomografía de abdomen que reportaba una lesión nodular de 16 mm en la cabeza del páncreas (Figura 1A). Debido a este hallazgo y que el

insulinoma pancreático es la principal causa de hipoglucemia tumoral, se planteó la posibilidad de un error de laboratorio y se decidió repetir la prueba de ayuno para confirmar los resultados. En esta ocasión, se optó por incluir la medición de cuerpos cetónicos, medición del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-II) y la proteína de unión número 3 del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3), valores presentados en la Tabla 1.

En esta segunda prueba de ayuno, los resultados indicaron una hipoglucemia hiperinsulinémica (insulina alta, cuerpos cetónicos bajos) y los valores de IGF II e IGFBP-3 estaban en rango normal, lo que apoya el diagnóstico de insulinoma pancreático y reduce de forma sustancial la posibilidad de una hipoglucemia paraneoplásica no hiperinsulinémica relacionada al cáncer de próstata.

Debido a las dudas diagnósticas presentadas, se decidió llevar al paciente a una biopsia de la lesión en páncreas guiada por ultrasonido endoscópico (USE), procedimiento

Tabla 1. Resultados de laboratorios (en la prueba de ayuno) durante la hospitalización.

Exámenes	Glicemia central (VR 70-100mg/dL)	Insulina (VR 2.7-10.4 uU/mL)	Péptido C (VR 0.48-5.05 ng/ml)	IGF-II (VR 267-616 ng/mL)	IGFBP-3 (VR 3-6.2 mcg/mL)
Primer test de ayuno	47 mg/dL	4.9 uU/mL	0.68 ng/ml (VR 0.48-5.05)		
Segundo test de ayuno	27 mg/dL	22.7uU/mL	4.2 ng/ml	410 ng/ml (VR 267-616)	3.5 mcg/mL (VR 3-6.2)

*Valores de referencia (VR); Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-II); Proteína de unión número 3 del factor de crecimiento similar a la insulina 3 (IGFBP-3).



Figura 1. TAC de abdomen. A. TAC de abdomen identificando lesión de aspecto nodular en cabeza del páncreas. B. Imagen de ultrasonido endoscópico: imagen hipoecoica homogénea, ovalada (medición de la lesión). C. Imagen de ultrasonido endoscópico donde se observa área hiperecoica sobre la lesión (momento donde se está realizando la ablación con etanol a 96%).

con fines diagnósticos y terapéuticos. Con este resultado se confirmó la presencia de un tumor neuroendocrino bien diferenciado grado 1/3 (con Ki67 de 1% e índice mitótico del 1%) (Figura 1B). Con estos hallazgos, en contexto de neoplasia avanzada de próstata, se desestimó llevar a resección quirúrgica de la lesión, por lo cual se decidió realizar ablación del tumor mediante etanolización guiada por ultrasonido endoscópico (Figura 1C). Se realizó la ablación con éxito, logrando la mejoría completa de los síntomas con normalización de la glucemia, lo que permitió que el paciente fuera dado de alta al día siguiente. Se hizo seguimiento clínico al mes del egreso hospitalario, de forma presencial, y cada tres meses durante el primer año, por teléfono sin tener recurrencia de sus síntomas.

Discusión

La definición de hipoglucemia asociada a insulinooma fue introducida por Whipple en 1938 (3). La descripción clásica de la triada de “Whipple” consiste en presencia de síntomas y signos que se correlacionan con hipoglucemia (4), y la resolución de los síntomas tras la ingesta de glucosa. La presencia de síntomas con niveles de glucosa normal es secundaria a otras entidades, y la hipoglucemia de forma aislada tampoco es diagnóstica, pues los umbrales glicémicos de respuesta pueden ser diferentes entre individuos, no obstante, no se debe ignorar una glicemia central recurrente menor de 55 mg/dL (1).

En la clínica, los síntomas autonómicos mediados por el sistema nervioso simpático tienden a aparecer primero (temblores, palpitaciones, ansiedad, sudoración, hambre y parestesias), pero son poco específicos. Los síntomas neuroglucopénicos como la visión borrosa, diplopía, disartria, convulsiones, confusión, pérdida de la consciencia, coma e incluso la muerte; aunque son inespecíficos, tienen mayor asociación con una hipoglucemia real (1, 5). Los síntomas suelen ser similares entre los episodios y pueden ocurrir tanto en el periodo de ayuno como en el postprandial (6).

La hipoglucemia en pacientes no diabéticos es rara. La asociación americana de endocrinología en su última guía sobre este tema (6), menciona que el primer paso en la evaluación de este grupo de pacientes es definir si se encuentra en el escenario de enfermedad crítica o es una persona “aparentemente sana” (Figura 2). La mayoría de los episodios de hipoglucemia en pacientes no diabéticos están relacionados con enfermedades críticas (sepsis, falla multiorgánica, deficiencias hormonales) o en presencia de múltiples comorbilidades. Estas están asociadas con un aumento de la mortalidad intrahospitalaria (5, 6). En estos casos la historia clínica y el examen físico son suficientes para establecer el diagnóstico.

Por el contrario, fuera del cuidado crítico, en paciente “aparentemente sano” es un evento muy inusual. Este se ve reflejado en una serie de casos retrospectiva de 37 898

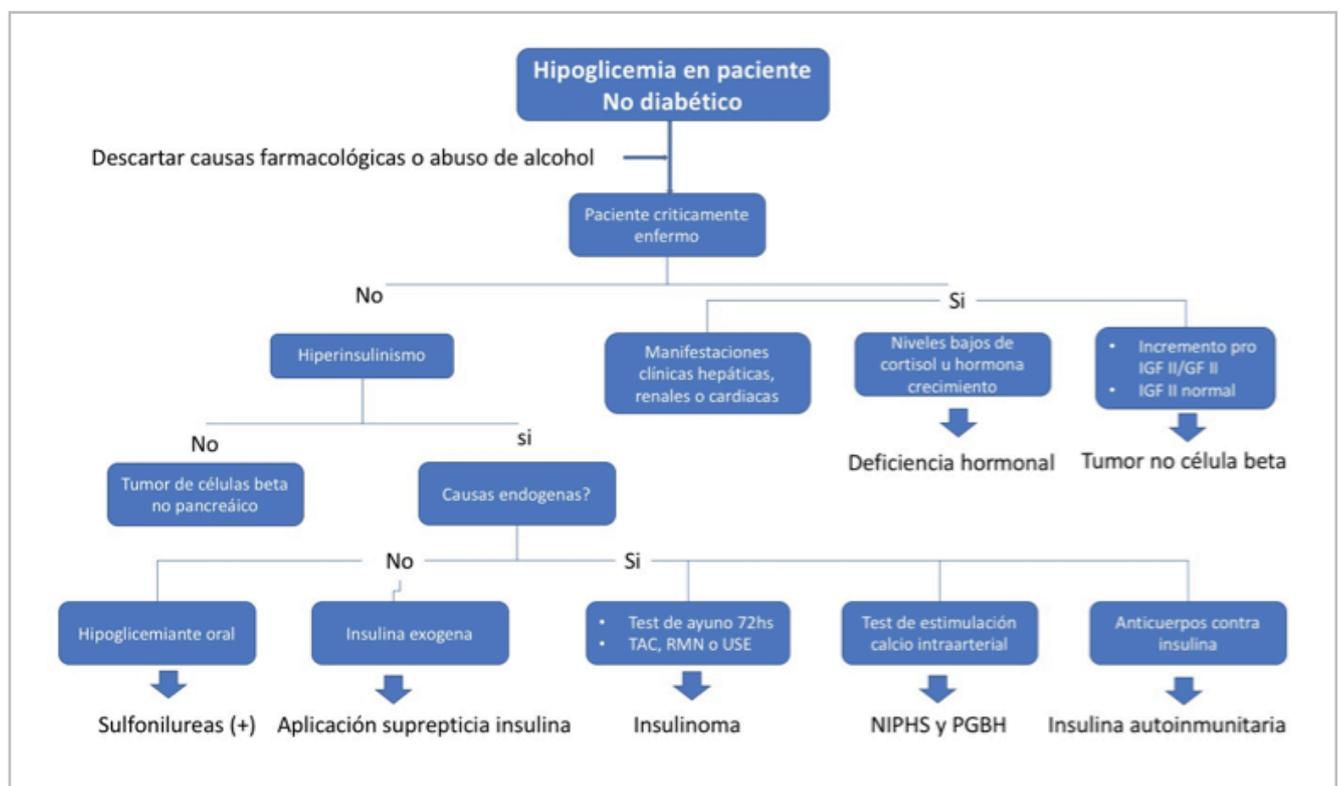


Figura 2. Algoritmo sobre la hipoglucemia en paciente no diabético.

pacientes fuera de la unidad de cuidados intensivos, donde se identificaron solo 71 episodios de hipoglucemia, la mayoría relacionados con comorbilidades importantes o abuso de alcohol, y tan solo siete casos sin etiología clara (5).

Después de excluir la enfermedad crítica como causa de hipoglucemia, las posibilidades quedan reducidas a: uso subrepticio de fármacos como insulina o sulfonilureas; hiperinsulinismo endógeno (tumoral o autoinmune); tumores de células no islotes o hipoglucemia post bypass gástrico también conocido como síndrome de dumping (1). En este punto, las pruebas de laboratorio son la clave fundamental en el diagnóstico definitivo. La prueba de ayuno es necesaria para poder reproducir la hipoglucemia y tomar las pruebas adicionales como la medición de insulina, péptido C (para establecer el diagnóstico de hiperinsulinismo) y cuerpos cetónicos o IGF II e IGFBP-3 si la sospecha es un síndrome paraneoplásico no relacionado a hiperinsulinismo (7-9).

La prueba de ayuno tiene dos objetivos: confirmar el diagnóstico y definir la etiología de la hipoglucemia de acuerdo con los niveles de glucosa, insulina, péptido C, proinsulina, beta-hidroxibutirato (BHOB) y la respuesta a la glucosa plasmática después de la inyección de 1 mg de glucagón. La interpretación es basada en fisiología de la insulina: si la insulina está elevada sugiere un origen hiperinsulinémico (autoinmune, insulinoma) como en nuestro caso. El péptido C plasmático distingue la hiperinsulinemia endógena (si está elevado) de la exógena (bajo) (7, 8). La insulina tiene un efecto anticetogénico, por lo que BHOB será menor si la hipoglucemia está mediada por insulina y esta prueba es particularmente útil cuando la insulina y el péptido C están en el límite (9). La respuesta plasmática al glucagón se conserva en la hipoglucemia hiperinsulinémica porque la insulina promueve la síntesis de glucógeno, pero se atenúa en el caso no hiperinsulinémico porque se agotan las reservas de glucagón, en Tabla 2 podemos observar la interpretación de estas pruebas durante el test de ayuno.

En un paciente con antecedente de cáncer, la hipoglucemia puede ocurrir como un fenómeno paraneoplásico. Se han descrito diferentes mecanismos que pueden dividirse como dependientes o no de la insulina (2). El primer caso, tenemos la hiperinsulinemia, siendo la causa más frecuente, casi siempre secundario a un insulinoma pancreático o menos común por tumores neuroendocrinos en otra localización con secreción ectópica de insulina (10, 11). En segundo

lugar, el cáncer de próstata se ha asociado a hipoglucemia paraneoplásica mediada por IGF-II (4).

El exceso de producción de IGF-II, dentro del grupo de las hipoglucemias paraneoplásicas es el mecanismo más conocido (4). Es un factor de crecimiento similar a la insulina que en la circulación se encuentra principalmente unido a proteínas (90%), las proteínas fijadoras de IGF (IGFBPs), principalmente la del subtipo 3 IGFBP-3 (95%). En pacientes con hipoglucemia paraneoplásica, hay una mayor transcripción de IGF-II, especialmente en forma de precursores (pro IGF-II o "big-IGF II"); este precursor no se une a las proteínas transportadoras por lo que penetra más fácil a los tejidos y es más activo biológicamente por lo que es el responsable de la hipoglucemia (11). El pro IGF-II además reduce la síntesis de hormona de crecimiento, insulina, IGF-I y de IGFBP. Los valores de IGF-II en sangre pueden estar normales o altos, pues el verdadero responsable es el pro-IGF-II que no se mide con las técnicas usuales del laboratorio. El manejo es con resección del tumor y se ha reportado también el uso de esteroides (10).

En el caso presentado, se hizo el diagnóstico de insulinoma basado en la segunda prueba de ayuno y los hallazgos en TAC de abdomen y USE con biopsias. El insulinoma es un tumor neuroendocrino infrecuente, con una incidencia de 1 a 4 por millón de habitantes por año (11). Es más frecuente en mujeres, casi siempre benigno (90 - 95%) y de pequeño tamaño, usualmente menos de 2 cm de diámetro, solo el 8% son mayores de 5 cm (12, 13).

La tomografía computarizada de abdomen es la imagen de primera línea y en casos difíciles se puede considerar el uso de la resonancia magnética, con estas técnicas se alcanza el diagnóstico en 80% de los casos. En el escenario de que estas imágenes axiales sean normales, pero con alta sospecha clínica del insulinoma se debe complementar con ultrasonido endoscópico y biopsias donde la sensibilidad puede alcanzar hasta 100% (13). Al ser un tumor con baja tasa de proliferación el PET con 18-fluorodesoxiglucosa no es efectivo, como tampoco lo es el PET con galio, solo se ha encontrado utilidad con el uso del PET con 68 Ga-NOTA-MAL-cys40-exendin-4 que es una técnica que utiliza péptido similar al glucagón (GLP-1) pues la mayoría de insulinomas presentan receptores para GLP-1 (14, 15).

En cuanto al tratamiento del insulinoma pancreático, lo ideal es la resección del tumor, por cirugía abierta o lapa-

Tabla 2. Interpretación de las pruebas de laboratorios durante la prueba de ayuno.

Insulina μU/mL	Péptido C nmol/L	Proinsulina pmol/L	Aumento de la glucosa después del glucagón mg/dL	Interpretación diagnóstica
<3	<0.2	<5	<25	Normal
>>3	<0.2	<5	>25	Insulina exógena
≥3	≥0.2	≥5	>25	Insulinoma
≥3	≥0.2	≥5	>25	Hipoglucemiante oral

ros cópica. No obstante, en la actualidad viene creciendo progresivamente la utilización de métodos mínimamente invasivos como el ultrasonido endoscópico. Este método se vale de la relación anatómica tan expedita entre el tracto digestivo superior y el páncreas, con lo cual se pueden hacer punciones y realizar ablación ya sea térmica por ablación con radiofrecuencia, o química con etanol. Estas técnicas vienen creciendo en el mundo, con experiencias internacionales y locales que muestran buen rendimiento y pocas complicaciones asociadas (16–18).

Conclusión

Los tumores tienen diferentes mecanismos productores de hipoglucemia, ya sea por producción directa de insulina o de sustancias que lleven a una acción similar a la insulina de forma persistente. Aunque el insulinoma es la etiología más frecuente, en todo paciente con una neoplasia avanzada y presencia de hipoglucemia se deben considerar los mecanismos tanto dependientes de insulina como no dependientes de la misma, y hacer un abordaje secuencial que permita el correcto diagnóstico diferencial para evaluar la etiología y tomar la mejor decisión de manejo médico o quirúrgico.

La solicitud para la publicación de este caso fue evaluada por el comité de investigaciones y ética del hospital Pablo Tobón Uribe.

Referencias

- Martens P, Tits J. Approach to the patient with spontaneous hypoglycemia. *European Journal of Internal Medicine*. 1 de junio de 2014;25(5):415-21.
- Groot JWB de, Rikhof B, Doorn J van, Bilo HJG, Alleman MA, Honkoop AH, et al. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocrine-Related Cancer*. 2007;14(4):979-93.
- Whipple AO. Surgical treatment of carcinoma of the ampullary region and head of the pancreas. *Am J Surg*. 1938 Apr 1;40(1):260-3.
- Sako A, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Hamasaki H, Katsuyama H, et al. Hospitalization with hypoglycemia in patients without diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):e7271.
- Nirantharakumar K, Marshall T, Hodson J, Narendran P, Deeks J, Coleman JJ, et al. Hypoglycemia in Non-Diabetic In-Patients: Clinical or Criminal? Sesti G, editor. *PLoS ONE*. 2012;7(7):e40384.
- 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(3):709-28.
- Service FJ, O'Brien PC, McMahon MM, Kao PC. C-peptide during the prolonged fast in insulinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;76(3):655-9.
- Service FJ, O'Brien PC. Increasing Serum Betahydroxybutyrate Concentrations during the 72-Hour Fast: Evidence against Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(8):4555-8.
- Abdulhadi B, Anastasopoulou C, Lekprasert P. Tumor-Induced Hypoglycemia: An Unusual Case Report and Review of Literature. *AACE Clin Case Rep*. 2020;7(1):80-3.
- Iglesias P, Díez JJ. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: A clinical update on tumor-induced hypoglycemia. *European Journal of Endocrinology*. 2014;170(4):R147-57.
- Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G, Ruzsiewicz P. ENETS 2011 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: An Update. *Neuroendocrinology*. 2011;95(2):71-3.
- Gianni D, Moris D, Karachaliou GS, Tsilimigras DI, Karaolanis G, Papalampros A, et al. Insulinomas: from diagnosis to treatment. A review of the literature. *J BUON [Internet]*. 2020 May [accedido 2022 Oct 7];25(3)
- Abboud B, Boujaoude J. Occult sporadic insulinoma: Localization and surgical strategy. *World J Gastroenterol*. 7 de febrero de 2008;14(5):657-65.
- Antwi K, Fani M, Heye T, Nicolas G, Rottenburger C, Kaul F, et al. Comparison of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) PET/CT, SPECT/CT and 3T MRI for the localisation of occult insulinomas: evaluation of diagnostic accuracy in a prospective crossover imaging study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(13):2318-27.
- Maggio I, Mollica V, Brighi N, Lamberti G, Manuzzi L, Ricci AD, et al. The functioning side of the pancreas: a review on insulinomas. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(2):139-48.
- El Sayed G, Frim L, Franklin J, McCrudden R, Gordon C, Al-Shamma S, et al. Endoscopic ultrasound-guided ethanol and radiofrequency ablation of pancreatic insulinomas: a systematic literature review. *Therap Adv Gastroenterol [Internet]*. 2021 Nov 18 [cited 2022 Oct 7];14.
- Garg R, Mohammed A, Singh A, Harnegie MP, Rustagi T, Stevens T, et al. EUS-guided radiofrequency and ethanol ablation for pancreatic neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Ultrasound*. 2022;11:170-85.
- Mosquera-Klinger G, Gutierrez JJC. Endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation for the management of a symptomatic pancreatic insulinoma. *Revista Española de Enfermedades Digestivas (REED)*. 2021;113:48-52.

