

Manejo de la hipoglucemia facticia en el Laboratorio Clínico.

Fructuoso Martínez, J.B., Cabrera Hurtado F.M., Guirao Oliver J.J., Aparisi Domingo X., Bueno Requena P., Buces Gonzalez E., Rincón de Pablo L.

¹Servicio de Análisis Clínicos. GAI-CR.

Resumen

La cuantificación de insulina en suero es importante en la práctica clínica para establecer un diagnóstico de diabetes, evaluar la pauta de tratamiento en pacientes diabéticos, identificar una posible sobredosis o conocer la etiología de una hipoglucemia en pacientes no diabéticos. Los inmunoensayos han mostrado gran especificidad en la detección de insulina humana. Sin embargo, la introducción de nuevos análogos ha aumentado la necesidad de valorar su reactividad cruzada. Presentamos un caso en el que la especificidad del inmunoanálisis empleado fue fundamental para poder establecer el diagnóstico etiológico definitivo de hipoglucemia.

Serum insulin quantification is important in clinical practice to establish a diagnosis of diabetes, evaluate the treatment regimen in diabetic patients, identify a possible overdose or discover the etiology of hypoglycemia in non-diabetic patients. Immunoassays have shown great specificity in the detection of human insulin. However, the introduction of new analogues has increased the need to assess their cross-reactivity. We present a case in which the specificity of the immunoassay used was essential to establish the definitive etiological diagnosis of hypoglycemia.

Palabras clave: Hipoglucemia, Insulina, Inmunoensayo.

Keywords: Hypoglycemia, Insulin, Immunoassay.

Correspondencia: fructuoso98@gmail.com

1. Introducción

La insulina exógena es utilizada como tratamiento en la diabetes mellitus (DM) de tipo 1 y en la DM de tipo 2 insulino-dependiente cuando los fármacos hipoglucemiantes orales no logran un adecuado control de la glucemia¹. Actualmente existen dos tipos de análogos de insulina exógena: los de acción rápida -la insulina lispro, la aspártica y la glulisina-, que presentan una absorción mayor durante los primeros 30 minutos y los de acción prolongada -la insulina glargina, detemir y el albulin-, que muestran un pico inicial a las 4 horas para posteriormente decaer a partir de las 6 horas².

La aparición de hipoglucemia inducida por el tratamiento antidiabético es uno de los principales factores limitantes para la obtención de un adecuado control metabólico en la DM³. En pacientes con DM, la hipoglucemia se define con un valor inferior a 70 mg/dl³. Este valor es mayor que el

empleado para diagnosticar hipoglucemia en pacientes no diabéticos, inferior a 55 mg/dl³. La causa de hipoglucemia más frecuente en nuestro medio es el uso de tratamiento hipoglucemiante, ya sea en pacientes diabéticos con un mal control de su enfermedad o por intentos deliberados del propio paciente, la hipoglucemia facticia⁴.

Los inmunoensayos de cuantificación de insulina son necesarios para evaluar el adecuado cumplimiento de las terapias con insulina, ante sospecha de sobredosificación y en los estudios etiológicos de hipoglucemia en pacientes no diabéticos¹. Estos inmunoensayos se basan en el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra diversos epítomos de la insulina humana. Los análogos de insulina humana se han desarrollado mediante la modificación de la secuencia proteica de esta hormona, concretamente presentan cambios en su porción c-terminal de la cadena [?]⁵. De este modo, la cuantificación en suero de estos análogos mediante inmunoanálisis

para insulina humana depende de si los epítomos a los que van dirigidos los anticuerpos del ensayo se encuentran conservados, o no, en estos fármacos.

Existe una gran variabilidad en la capacidad de detección de los análogos de insulina por los inmunoanálisis comerciales. A continuación, exponemos un caso en el que la especificidad del inmunoanálisis empleado fue fundamental para poder establecer el diagnóstico etiológico definitivo de hipoglucemia.

2. Caso Clínico

Varón de 44 años que acude al Servicio de Urgencias Hospitalarias (SUH) por presentar hipoglucemia de 48 horas de evolución, negando dieta o tratamiento antidiabético. El paciente acude, inicialmente, a un Hospital Privado por episodio sincopal donde se evidenció hipoglucemia. Se aplicaron medidas correctoras dándose el alta. En su domicilio, volvió a sufrir episodio de pérdida de conocimiento acudiendo al SUH. No presenta fiebre u otra clínica relevante y sin antecedentes personales de interés. La exploración inicial fue totalmente normal salvo por una glucemia de 45 mg/dl. Se le administra suero glucosado al 5% (0,2g/kg/min). Una hora más tarde se mide glucemia capilar, habiendo incrementado hasta 82 mg/dl. Dos horas después, el paciente comienza a convulsionar perdiendo la consciencia y objetivándose una glucemia de 21 mg/dl. Se aplica glucosado al 33% (1.2g/kg/min) respondiendo adecuadamente.

Se reinterroga al paciente cuando recupera la consciencia, negando haber tomado ningún tipo de sustancia hipoglucemiante. El paciente comenta haber sufrido varios episodios similares en los últimos años, sin haber llegado a estudiarse. Se le da un zumo con tres sobres de azúcar y dos paquetes de galletas. Finalmente se decide ingreso ante sospecha de hiperinsulinismo endógeno por un posible insulinoma.

El paciente ingresa en Medicina Interna con una pauta de suero glucosado al 40% (1.5g/kg/min). A pesar de tratamiento con suero, el paciente mantiene glucemias de 40 mg/dl sufriendo constantes síncope e ingresando, finalmente, en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Se solicita un TAC

abdominal y se contacta con el servicio de Análisis Clínicos (ACL) para la recuperación de la muestra de suero en situación de hipoglucemia y la realización de Insulina y péptido C.

Durante su estancia en UCI, se mantiene con el suero glucosado (1.5g/kg/min) junto con diazóxido. Los resultados del TAC fueron normales y se mantuvo en situación hiperglucemiante en todo momento, teniendo que retirar suero glucosado.

Los resultados de laboratorio mostraron una insulina normal -16.3 mCU/ml (2.6-24.9)- con un péptido C prácticamente suprimido -0.335 ng/ml (1-4)-. Estos resultados descartan la sospecha de hiperinsulinismo endógeno orientando hacia una posible administración exógena de fármacos hipoglucemiantes. Se reinterroga al paciente y a su pareja, que niegan cualquier tipo de tratamiento.

Desde el servicio de ACL se decide enviar una alícuota de ese suero a un laboratorio externo para corroborar los valores de insulina y péptido C. Los resultados de insulina mostraron una gran disparidad, obteniéndose valores superiores a 3000 mCU/ml con un péptido C que se confirmaba. Estos valores confirman una administración exógena de insulina. Se realiza un interconsulta con Psiquiatría donde se descartó psicopatología aguda e intento autolítico.

Meses después de este suceso, sufrió un nuevo episodio sincopal por hipoglucemia en su domicilio. Se aplicaron dos viales de glucosa por vía rectal (1.2g/kg), junto con suero glucosado 55% (2g/kg/min) por vía intravenosa. El paciente presentó una recuperación progresiva con una glucemia, tras 10 minutos, de 89 mg/dl. Se le indica traslado al SUH, pero se niega al encontrarse bien. El paciente refiere que se encuentra bajo tratamiento psiquiátrico en su hospital privado, tomando Diazepam y Lorazepam. Finalmente, dos meses después del acontecimiento es hallado sin vida en su domicilio.

3. Discusión

La hipoglucemia facticia es la acción por parte del paciente de forma deliberada de provocar bajos niveles de glucosa en sangre mediante la administración de insulina subcutánea o agentes hipoglucemiantes orales⁴. Debido a que suele tratarse

Interpretación de determinaciones de laboratorio

	Normal	Insulina exógena	Insulinoma, HPNI, HPBG	Antidiabéticos orales	Hipoglucemia autoinmune	Hipoglucemia mediada por IGF	Hipoglucemia no mediada por insulina ni IGF
Signos y/o síntomas	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Glucosa (mg/dl)	< 55	< 55	< 55	< 55	< 55	< 55	< 55
Insulina (mU/ml)	< 3	>> 3	≥ 3	≥ 3	>> 3	< 3	< 3
Péptido C (nmol/l)	< 0,2	< 0,2	≥ 2	≥ 2	>> 2	< 0,2	< 0,2
Proinsulina (pmol/l)	< 5	< 5	≥ 5	≥ 5	>> 5	< 5	< 5
B-OH-butilato (nmol/l)	> 2,7	≤ 2,7	≤ 2,7	≤ 2,7	≤ 2,7	≤ 2,7	> 2,7
Aumento de glucosa tras glucagón	< 25	> 25	> 25	> 25	> 25	> 25	< 25
Antidiabéticos orales en plasma	No	No	No	Sí	No	No	No
Anticuerpos anti-insulina	Negativos	Negativos (ocasionalmente positivos)	Negativos	Negativos	Positivos	Negativos	Negativos

HPBG: hipoglucemia post *by-pass* gástrico; HPNI: hipoglucemia pancreatogena no producida por insulinoma. En la hipoglucemia por anticuerpos anti-insulina las concentraciones de péptido C y proinsulina libres están bajas. En la hipoglucemia por IGF están aumentados el pro-IGF-II, el IGF-II y el ratio IGF-I/IGF-I. Adaptada de Cryer PE, et al⁷.

Figura 1: Interpretación de determinaciones de laboratorio en diferentes situaciones de hipoglucemia. Martínez, J. J. A. (2012)⁷.

de un diagnóstico de exclusión, frecuentemente se agotan los recursos diagnósticos con los que se cuenta para descartar otras entidades con mayor repercusión clínica, tales como el insulinoma, la nesidioblastosis o la presencia de anticuerpos contra la insulina⁶. Las determinaciones de insulina y péptido C son claves para orientar la etiología en los cuadros hipoglucemiantes. Ambos marcadores se sintetizan en cantidades equivalentes en el páncreas y desequilibrios en su proporción nos orientan a diagnósticos de carácter endógeno o exógeno⁶. En nuestro caso, inicialmente ante una sospecha inicial de insulinoma, tumor de las células β del páncreas que se caracteriza por sobreproducción de insulina y péptido C⁶, deberíamos haber obtenido valores elevados de ambos marcadores. Un marcador de interés que también suele solicitarse en situaciones de hipoglucemia de origen desconocido, es la proinsulina, una molécula intermedia en la síntesis de la hormona pancreática. En situaciones de sobreproducción endógena escapa de las células β aumentando significativamente su concentración en suero⁷. El péptido C suprimido permitió descartar un insulinoma, orientando el origen hacia una posible hipoglucemia facticia. Una administración exógena de insulina tiende a disminuir la síntesis endógena, traducándose en unos niveles de péptido C y proinsulina muy reducidos.

La disparidad de resultados de laboratorio obtenidos tiene su explicación en el fenómeno de reactividad cruzada. La reactividad cruzada es una

interferencia analítica basada en la especificidad de los anticuerpos usados en el ensayo para determinar la concentración de un analito. Dependiendo de la técnica, la insulina humana puede presentar cierta reactividad cruzada con sus análogos comerciales⁵. El servicio de ACL del Hospital de Ciudad Real utiliza el módulo e801 del analizador COBAS 800 (Roche Diagnostics) que emplea una técnica de electroquimioluminiscencia, siendo el ensayo con menor reactividad cruzada (<0,02%) para los análogos de insulina¹. Ante esta situación, se realizó una nueva medición en el módulo Architect (Abbot Laboratories) que utiliza una técnica similar, pero con mayor reactividad cruzada (75% insulina aspartato, 90% glargina y 100% lispro)¹ pudiendo establecer el diagnóstico definitivo de hipoglucemia facticia.

4. Conclusión

Para el estudio etiológico de la hipoglucemia es necesario conocer la reactividad cruzada de los diferentes análogos de insulina según el inmunoanálisis empleado. Los distintos analizadores comerciales tienen sensibilidades variables ante estos análogos. Por tanto, en situaciones de hipoglucemia sin una etiología definida, el clínico debe ponerse en contacto con el servicio de ACL para confirmar este resultado mediante una segunda determinación en paralelo de la insulina.

5. Bibliografía

1. Dayaldasani, A., Rodríguez Espinosa, M., Ocón Sánchez, P., Pérez Valero, V. (2015). Cross-reactivity of insulin analogues with three insulin assays. *Annals of clinical biochemistry*, 52(Pt 3), 312318. <https://doi.org/10.1177/0004563214551613>
2. Licea Puig, Manuel E.. (2006). Análogos de insulina. *Revista Cubana de Endocrinología*, 17(3) Recuperado en 29 de mayo de 2023, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532006000300005&lng=est&lng=es.
3. Mezquita-Raya, P., Reyes-García, R., Moreno-Pérez, Ó., Muñoz-Torres, M., Merino-Torres, J. F., Gorgojo-Martínez, J. J., Jódar-Gimeno, E., Martín, J. S., Gargallo-Fernández, M., Soto-Gonzalez, A., De Villar, N. G. P., Fernández, A., Guerrero, D., Botella-Serrano, M., Gomez-Peralta, F., De La Torre Casares, M. L. (2013). Documento de posicionamiento: evaluación y manejo de la hipoglucemia en el paciente con diabetes mellitus. Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinología y Nutrición*, 60(9), 517.e1-517.e18. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2013.04.005>
4. Simó-Servat, A., Montanya, E. (2018). Relevancia de las características del inmunoanálisis para insulina en la hipoglucemia facticia. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.03.002>
5. Tejada, L. A., Camarasa, M., Descalzo, C. M., Oliver, M., Calvo, A. (2013). Reactividad cruzada de preparados de insulina recombinante con 2 inmunoanálisis comerciales para determinación de insulina en sangre. *Revista del Laboratorio Clínico*, 6(2), 94-98. <https://doi.org/10.1016/j.labcli.2013.02.004>
6. Pineda, B. P. (2013). Hipoglucemia endógena. estudio y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(5), 839-844. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70231-1](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70231-1)
7. Martínez, J. J. A., Escudero, I., Moreno, I. H., Díaz, C. G. (2012). Hipoglucemia. *Medicine - Programa De Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(18), 1089-1095. [https://doi.org/10.1016/s0304-5412\(12\)70432-8](https://doi.org/10.1016/s0304-5412(12)70432-8)