

Coordinador: Manuel de la Llata-Romero
Colaboradores: Juan Urrusti-Sanz
Jesús Aguirre-García
Roberto Sánchez-Ramírez

Mujer de 54 años con episodios de palpitaciones, visión borrosa, desorientación e hipoglucemia

Aurelio Ríos-Vaca,^a Manuel E. Sierra-Ascencio,^a Alfredo Reza-Albarrán,^{*}
José Luis Gonzáles-Jordán^b y Braulio Martínez-Benítez^b

Departamentos de ^aEndocrinología y Metabolismo y ^bAnatomía Patológica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México

Presentación del caso

Una mujer de 54 años de edad, casada y dedicada al hogar, sin antecedentes relevantes, inició su padecimiento 2 años antes de ingresar al Instituto con episodios de diaforesis, palpitaciones y visión borrosa. Inicialmente estos síntomas se presentaban cada 15 días; pero su frecuencia fue aumentando progresivamente. Seis meses antes de su ingreso se agregó a este cuadro cefalea frontal sin irradiación ni otras manifestaciones neurológicas con presentación de los episodios en forma cotidiana y, 3 meses antes, la paciente experimentó un episodio de parestesias peribucales, diaforesis y desorientación por lo que consultó a un médico de su comunidad, quien le documentó glucosa en ayuno de 32 mg/dL y la orientó hacia este Instituto.

En el interrogatorio dirigido, comentó que los episodios ocurrían únicamente durante periodos de ayuno prolongado y mejoraban con la ingesta de alimentos, que aumentó aproximadamente 10 kgs de peso en los últimos 2 años. Negó el uso de fármacos.

Con la exploración física, se obtuvieron los siguientes datos:

- Temperatura: 37° C
- Pulso: 72
- Frecuencia respiratoria: 18 min
- Tensión arterial: 120/70 mmHg

Su índice de masa corporal (IMC) fue de 30.5 kg/m². No se detectó ortostatismo. La paciente se encontraba alerta, orientada y cooperadora. Presentaba *acantosis nigricans* en cuello. La exploración física de cuello y tórax resultó normal; no se detectaron visceromegalias y la exploración neurológica fue normal.

Fue enviada de su lugar de origen con la siguiente curva de tolerancia oral a la glucosa:

Tiempo (min.)	Glucosa plasmática (mg/dL)	Insulina (μU/mL)
0	32	24.68
0	50	
60	82	
90	100	
120	88	30.83
180	54	
240	38	
300	59	11.63

Los exámenes de laboratorio a su ingreso, que incluyeron pruebas de función hepática y tiroidea, fueron normales. Se practicó una prueba de ayuno, la cual concluyó a las 19 horas y 30 minutos de haberse iniciado. Se documentó hipoglucemia sintomática de 36 mg/dL, la cual se resolvió con la ingesta de carbohidratos. A continuación se anotan el resto de los parámetros medidos al final de la prueba:

Insulina	2.8 μU/L (< 5 μU/mL)*
Péptido-C	1.1 ng/dL (0.8-3.9)
Proinsulina	25.7 pmol/L (1.8-18.0)

* Valor esperado en el momento de hipoglucemia.

Discusión y comentario clínico

La hipoglucemia se define como una cifra de glucosa plasmática < 50 mg/dL.¹ Los síntomas iniciales que presenta

* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Alfredo Reza Albarrán, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, Deleg. Tlalpan, 14000 México D.F., México. Tel.: (52 55) 5655 4523 y fax: (52 55) 5513 3891. Correo electrónico: ali_yasfir@hotmail.com

un paciente con hipoglucemia son producidos por la liberación de catecolaminas e incluyen, entre otros, ansiedad, diaforesis, palpitaciones y debilidad; estos síntomas, denominados *adrenérgicos*, se deben a la acción de la adrenalina y se presentan en un umbral de glucosa plasmática de 65-70 mg/dL. A medida que los niveles de glucosa disminuyen más, aparecen los síntomas producidos por falta de aporte de glucosa al sistema nervioso central (neuroglucopenia). Estos síntomas se presentan generalmente con niveles de glucosa < 50 mg/dL e incluyen confusión, cefalea, irritabilidad, crisis convulsivas y en casos graves estado de coma.² La presencia de cifras bajas de glucosa plasmática y de síntomas que sugieren hipoglucemia y mejoran con la administración de carbohidratos, integran la tríada de Whipple.³ Esta tríada clínica establece de manera confiable el diagnóstico de hipoglucemia lo que obliga a iniciar el estudio del enfermo.

El diagnóstico diferencial de la hipoglucemia es amplio. La historia clínica detallada y la exploración física completa son esenciales para el abordaje diagnóstico. La clasificación tradicional de hipoglucemia se basa en el momento en el cual ésta se presenta: hipoglucemia de ayuno (> 5 h después de la ingesta de alimento) y postprandial (2-5 h después de los alimentos).⁴ Esta clasificación no es perfecta, ya que existen enfermedades que se manifiestan con hipoglucemia en cualquier momento (Cuadro I). En este caso la exploración física y los exámenes de laboratorio iniciales ayudaron a descartar razonablemente algunas de las causas comunes de hipoglucemia de ayuno, como la insuficiencia hepática y la insuficiencia suprarrenal. No había historia de ingesta de alcohol ni evidencia de aplicación de insulina exógena. La determinación de sulfonilureas en orina fue negativa.

Existen tumores de células no β que pueden causar hipoglucemia. Los tumores mesenquimatosos voluminosos (sarcomas, mesoteliomas) y los carcinomas hepatocelulares son los involucrados más frecuentemente. En estos casos se postula que el tumor secreta una forma de factor de crecimiento pseudoinsulínico tipo 2 (IGF-2). Este factor se encuentra procesado de manera incompleta y forma, con su proteína

fijadora, complejos capaces de suprimir la producción de hormona del crecimiento (hormona contrarreguladora), así como de aumentar el aporte de glucosa al tejido muscular, produciendo hipoglucemia.^{2,3} En el presente caso tampoco había datos en la historia clínica y en la exploración física que despertaran la sospecha de un tumor de estas características.

La presencia de autoanticuerpos contra insulina es una causa poco frecuente de hipoglucemia que puede formar parte de un síndrome autoinmune. La mayoría de los casos se ha descrito en pacientes con enfermedad de Graves, artritis reumatoide y lupus eritematoso. Se cree que estos anticuerpos se unen a grandes cantidades de insulina endógena durante el periodo postprandial. Posteriormente, la insulina es liberada durante el periodo de ayuno, causando un estado de hiperinsulinismo relativo e hipoglucemia.³ Nuestra enferma no tenía evidencia de una enfermedad autoinmune asociada y la determinación de anticuerpos antiinsulina fue negativa.

En este caso existen dos datos clínicos importantes para elevar el nivel de sospecha de insulinoma. Por un lado, los síntomas se presentaban durante el periodo de ayuno; además, informó aumento ponderal, el cual se observa en algunos casos de insulinoma, resultado de una mayor ingesta de alimentos como mecanismo de defensa contra la hipoglucemia. Finalmente, la exclusión razonable de otras explicaciones para la hipoglucemia en nuestra enferma motivó estudios adicionales.

El papel de la curva de tolerancia oral a la glucosa es controvertido en el diagnóstico diferencial de la hipoglucemia. Se han descrito dos patrones de respuesta a la carga de glucosa en estos enfermos. Uno de ellos consiste en elevación temprana de la glucosa, en ocasiones a niveles diagnósticos de diabetes, seguidos de disminución progresiva de las cifras de glucosa a niveles < 80 mg/dL; a este patrón se le ha denominado *hyper-hipo*. El otro patrón, llamado *plano*, consiste en glucemias cercanas a 60 mg/dL en ayunas, sin elevación importante después de la carga.⁵ Aunque una prueba *plana* puede sugerir un diagnóstico de insulinoma, este dato de ninguna manera es confirmatorio de esta entidad clínica; pues dicho patrón se observa con cierta frecuencia en casos de hipoglucemia reactiva. Dado que la mayoría de los

Cuadro I. Diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en adultos*

De ayuno	Postprandial
Fármacos**	Intolerancia a la glucosa
Etanol	Hipoglucemia reactiva
Insuficiencia hepática	Insuficiencia suprarrenal
Insuficiencia suprarrenal	Tumores de células β (insulinoma)
Tumores de células β (insulinoma)	Autoanticuerpos contra insulina
Insuficiencia renal	
Autoanticuerpos contra insulina	
Sepsis	
Tumores de células no β	

* Adaptado de la referencia 2.

** Incluyendo sulfonilureas e insulina.

Cuadro II. Protocolo para la prueba de ayuno*

Protocolo para la prueba de ayuno

- 1 Suspender fármacos no indispensables
- 2 El ayuno inicia en el momento de la última ingesta de calorías
- 3 El enfermo puede ingerir líquidos sin calorías ni cafeína
- 4 Medir niveles de glucosa plasmática, insulina, péptido-C y proinsulina de manera basal y cada 6 h hasta que se presente glucosa < 60mg/dl; posteriormente cada 1-2 h hasta documentar signos y síntomas de hipoglucemia
- 5 La prueba termina cuando el enfermo presenta glucosa plasmática $\leq$ 45 mg/dL y síntomas o signos de hipoglucemia
- 6 Al final de la prueba medir glucosa plasmática, insulina, péptido-C y proinsulina; se reanuda la ingesta calórica

* Adaptado de la referencia 6.

insulinomas no reducen la secreción de insulina en presencia de hipoglucemia, se ha propuesto el cálculo de la relación insulina/glucosa (I/G) como un parámetro diagnóstico, especialmente cuando este es > 0.3 . Se debe señalar, sin embargo, que en sujetos obesos sanos la relación puede estar elevada debido al hiperinsulinismo, sin que esto sugiera la presencia de un tumor de células β . En este contexto, los valores basales de glucosa e insulina de la prueba de tolerancia a la glucosa de esta enferma cobran relevancia debido al valor inadecuadamente alto de insulina con una glucosa plasmática baja. La relación I/G basal fue de 0.77, un dato a favor del diagnóstico de insulinoma.

La prueba de ayuno es fundamental en el abordaje de la hipoglucemia y tiene dos propósitos importantes; el primero es corroborar los niveles bajos de glucemia y su relación con la presencia de síntomas; el segundo es demostrar las concentraciones inapropiadamente altas de insulina durante el episodio de hipoglucemia en pacientes con insulinoma (Cuadro II). Al momento de presentar hipoglucemia sintomática (glucosa < 45 mg/dL) y concluir la prueba, se espera que un enfermo con insulinoma no suprima adecuadamente la producción de insulina y presente cifras generalmente iguales o mayores a $6 \mu\text{U/mL}$.^{6,7} Se estima que esta prueba tiene una exactitud de 95%.⁸

El protocolo original propone que el ayuno se prolongue hasta 72 h en caso necesario; sin embargo, el 94.5% de los pacientes con insulinoma tienen hipoglucemia sintomática al término de 48 h de ayuno.⁷

En el caso de esta paciente los niveles de insulina descendieron a valores apropiados ($2.8 \mu\text{U/L}$) durante el periodo de hipoglucemia. Llamó la atención la discrepancia entre la determinación de insulina en ayuno elevada durante la curva de tolerancia a la glucosa realizada antes de ingresar al Instituto y la adecuada supresión de insulina que demostró durante la prueba de ayuno. Se realizaron determinaciones de glucosa e insulina en ayuno durante tres días consecutivos después de la prueba de ayuno. En ninguna de estas determinaciones se documentó una relación I/G > 0.3 .

Existen reportes de insulinomas con niveles de insulina plasmática normales que pueden ocasionar dificultad en la interpretación de la prueba de ayuno.⁹ Para este fenómeno, existen algunas explicaciones factibles. La primera es que la molécula de insulina puede ser digerida por enzimas proteolíticas cuando la muestra es procesada tardíamente. Otra posibilidad es que el tumor retenga cierto grado de sensibilidad a la insulina y disminuya la producción de esta hormona de manera *adecuada*, aunque con un punto de ajuste diferente. Por último, aunque la proinsulina es una molécula cosecretada en los insulinomas, algunos tumores secretan proinsulina de manera predominante. La proinsulina es una molécula precursora de insulina que retiene aproximadamente del 5 al 10% de la actividad biológica de la insulina. Normalmente es secretada en cantidades pequeñas en relación con la secreción de insulina. Debido a que su vida media es 3 a 4 veces mayor que la de insulina, esta molécula se acumula en el plasma y constituye hasta el 20% de la insulina detectable con ensayos inmunoreactivos. En los casos de insulinoma este porcentaje puede ascender hasta un 90%.⁹ Esta última

explicación parece ser responsable de los niveles bajos de insulina y alto de proinsulina observados en nuestro caso al final de la prueba de ayuno.

Considerando lo anterior, la medición simultánea de proinsulina durante la prueba de ayuno es muy útil en un diagnóstico de insulinoma, particularmente en los casos en los que los niveles de insulina son bajos en el momento de la hipoglucemia. Hirshberg y cols.⁷ encontraron que en el 82% de sus pacientes los niveles de proinsulina eran mayores a 0.2 ng/mL (22 pmol/L) al momento de la hipoglucemia. Estimaron que la proinsulina tiene una sensibilidad del 90% para el diagnóstico de insulinoma cuando se determina en el momento de la hipoglucemia. En nuestra enferma, un nivel de proinsulina de 25.7 pmol/L al final de la prueba de ayuno hizo altamente probable el diagnóstico de insulinoma.

Una vez hecho el diagnóstico bioquímico se recurre al estudio de localización. En la actualidad, con el ultrasonido endoscópico y el ultrasonido transoperatorio, en combinación con la palpación del cirujano, se logran niveles de sensibilidad del 95%. La imagen por resonancia magnética (IRM) tiene una sensibilidad cercana al 94%, aunque ésta disminuye en tumores extrapancreáticos. Los tumores múltiples y aquéllos localizados en la cola del páncreas son difíciles de identificar por tomografía axial computada (TAC). Aún así la TAC puede alcanzar una sensibilidad cercana al 80%.¹⁰ Existen técnicas de localización por radiología intervencionista con una sensibilidad elevada; su uso se limita a centros de referencia con experiencia en el diagnóstico de estas neoplasias.¹¹

El tratamiento de elección de estos tumores es la enucleación; sin embargo, cuando el tumor invade el conducto pancreático se opta por una cirugía más extensa. La supervivencia después de cirugía alcanza el 88% a los 10 años, siendo significativamente menor en los casos de insulinoma maligno (29% a los 10 años). El riesgo de recurrencia a 20 años es de 7%. En los casos asociados a NEM 1 las recurrencias son del 21% en el mismo lapso de tiempo.¹²

En el caso de nuestra paciente, después de hacer el diagnóstico clínico y bioquímico de insulinoma se le practicó IRM de abdomen, detectándose un tumor de 2 cm en el cuerpo del páncreas (Figuras 1 y 2). La enferma fue llevada a cirugía exploratoria laparoscópica y mediante ultrasonido transoperatorio se corroboró la localización y dimensión del tumor. Se realizó la enucleación de la neoplasia sin complicaciones durante el acto quirúrgico. El diagnóstico histopatológico fue de insulinoma. Dos meses después de su alta la enferma se presentó a consulta. Sus cifras de glucosa plasmática fueron normales. No presentó síntomas de hipoglucemia después de su egreso.

Comentario anatomopatológico

Las neoplasias endócrinas pueden clasificarse de manera general en funcionales y no funcionales. Las neoplasias funcionales se asocian a síndromes ocasionados por producción hormonal anormal y constituyen la gran mayoría (65-75%) de estos tumores. El resto se consideran como neopla-



Figura 1. IRM de abdomen en secuencia T1 con supresión grasa en donde se observa una lesión hipointensa ovoidea, bien delimitada, localizada a nivel del cuerpo del páncreas.

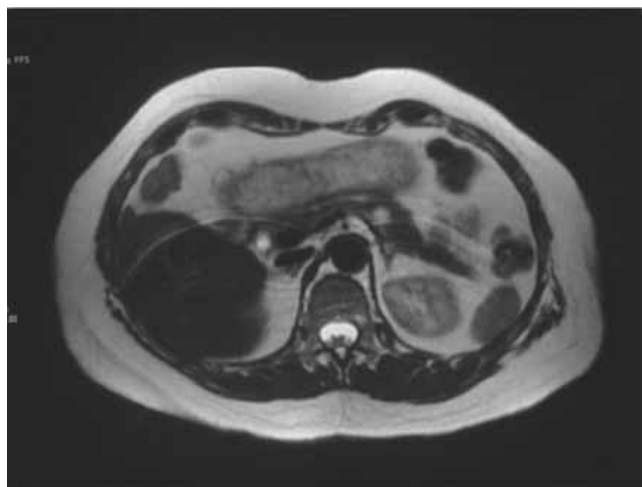


Figura 2. IRM de abdomen en secuencia T2. La lesión se observa hiperintensa mediante esta secuencia, sugiriendo un tumor vascularizado.

sias no funcionales, aunque por tinciones de inmunohistoquímica pueda detectarse producción hormonal. La mayoría de las neoplasias endócrinas del páncreas son benignas (80-90%) y, de éstas, los insulinomas (90%) representan los tumores más frecuentes.¹³

Los insulinomas son neoplasias poco frecuentes; su incidencia se ha calculado en 1 por 1,000,000 personas/año. Su pico máximo de presentación se encuentra entre los 40 y los 60 años de edad. El 90% de estos tumores son benignos, 8% se asocian a neoplasia endócrina múltiple tipo 1 (NEM 1) y 6 a 10% son malignos. La malignidad se define por la presencia de metástasis. El 90% son menores de 2 cm y 30 a 40% son menores de 1 cm. La gran mayoría se localizan en el páncreas.⁸

Histológicamente el presente caso corresponde a una neoplasia endócrina bien diferenciada. Se pueden observar las características: células redondas de citoplasma moderado y núcleos con cromatina en sal y pimienta, dispuestas uniformemente formando nidos sólidos, trabéculas y formaciones sin patrón definido separadas por tejido fibroso y abundante trama vascular, muy bien delimitada por una pseudocápsula que la separa del tejido pancreático remanente. Las reacciones de inmunohistoquímica para cromogranina, sinaptofisina e insulina fueron positivas (Figuras 3 y 4). Las reacciones para glucagon y somatostatina resultaron negativas.

Desde el punto de vista de la anatomía patológica, la interpretación de malignidad de estas neoplasias constituye un gran reto. La afección ganglionar, las metástasis y la

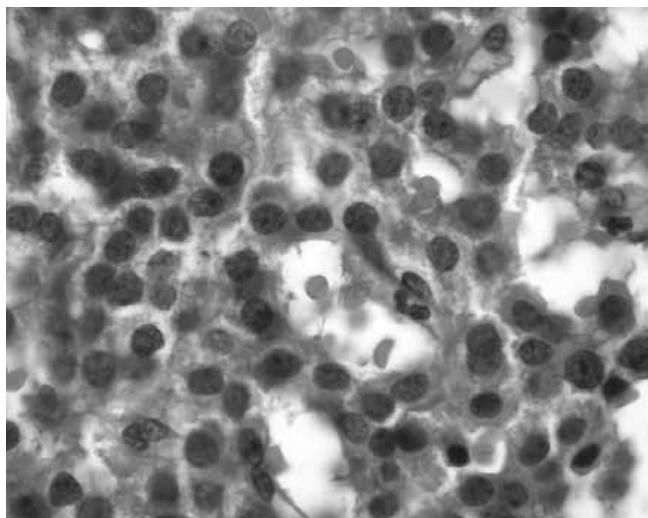


Figura 3. Insulinoma de páncreas. Se identifican las características de las células, con cromatina en sal y pimienta, citoplasma moderado, finamente granular, acompañados de rica vasculatura. Hematoxilina y eosina (60x).

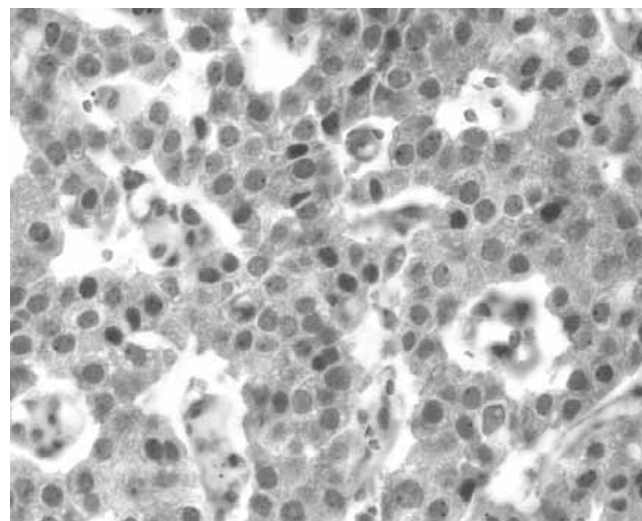


Figura 4. Reacción de inmunohistoquímica para insulina. Obsérvese la característica reacción citoplásmica granular. (40 x).

invasión vascular o de estructuras adyacentes son características de malignidad. Estos hallazgos están presentes en el 30-50 % de estos tumores.¹⁴ La presencia de necrosis en la lesión también se ha señalado como un factor desfavorable.

Los tumores no funcionales se han considerado como de peor pronóstico en comparación con los funcionales; sin embargo, varios estudios han demostrado que no existe diferencia significativa entre ambos grupos. Las neoplasias con diámetro > 2 cm también han demostrado un comportamiento más agresivo. Aún así, se debe considerar que el tamaño al momento del diagnóstico está en relación con la funcionalidad del tumor; las neoplasias no funcionales habitualmente no presentan manifestaciones clínicas hasta llegar a un gran tamaño mientras que los tumores funcionales, como el insulinoma, son sintomáticos aún a tamaños pequeños, por lo que su detección y remoción ocurren más tempranamente. Esto podría incidir en su pronóstico.¹⁵

Uno de los factores pronósticos de mayor peso es el índice de replicación de las células neoplásicas, medido con base en las mitosis (2 mitosis/10 campos de gran aumento). Una técnica de inmunohistoquímica, denominada índice de Ki-67, correlaciona con el índice de replicación y representa una herramienta útil en el estudio de estos casos. Utilizando este último índice, se ha encontrado que aquéllas con un índice mayor al 5% (2% para la clasificación de la OMS) tienen un pronóstico desfavorable.¹⁶

En el presente caso, podemos identificar los siguientes factores pronósticos: se trata de una neoplasia funcional (insulinoma) de 1.5 cm de diámetro mayor, bien delimitada, sin la presencia de necrosis, con un índice mitótico menor al 2% que se correlaciona con el índice Ki-67 (< 2%). Con base en los factores anotados se puede considerar que el pronóstico en el presente caso es favorable.

Referencias

1. **Bolli BB.** Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. EN: *Endocrinology and Metabolism*. Pinchera A (Ed). McGraw-Hill. 1ra Edición Berkshire, 2001, pp 655-662.
2. **Davidson MB.** Hipoglucemia en la edad adulta. EN: *Endocrinología y Metabolismo*. Lavin N (Ed). Marbán. 3ra Edición Madrid, 2003, pp. 512-532.
3. **Cryer PE.** Glucose Homeostasis and Hypoglycemia. EN: *Williams Textbook of Endocrinology*. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (Eds). Saunders. 10a. Edición Philadelphia, 2003, pp 1599-1610.
4. **Mehta R.** Hipoglucemia. EN: *Manual de terapéutica médica y procedimientos de urgencias*. Gutiérrez-Cirlos C, Cárdenas-Cortés M, Catzín-Kuhlmann A (Ed). McGraw-Hill Interamericana. 5ta Edición. México D.F., 2006, pp 238-244.
5. **Rodríguez-Vallejo F, Ríos-Torres JM, Gómez-Pérez FJ, et al.** Associations of patterns in the oral glucose tolerance test and different clinical features in patients with insulinoma. *Endoc Pract* 2005;11(Suppl):28.
6. **Service FJ.** Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med* 1995;332:1144-1152.
7. **Hirschberg B, Livi A, Bartlett DL, Libutti SK, Alexander HR, Doppman JL, et al.** Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3222-3226.
8. **López-Alvarenga JC, Cáceres-Agreda N, Rivera L, Gamboa A, Gómez-Pérez FJ, Rull JA.** Diagnóstico de insulinomas malignos y benignos. Experiencia en el Instituto Nacional de la Nutrición. *Rev Invest Clin* 1999;51:167-173.
9. **Piovesan A, Pia A, Visconti G, Terzolo M, Leone A, Magro G, et al.** Proinsulin-secreting neuroendocrine tumor of the pancreas. *J Endocrinol Invest* 2003;26:758-761.
10. **Power N, Reznick RH.** Imaging pancreatic islet cell tumours. *Imaging* 2002; 14:147-159.
11. **Doppman JL, Chang R, Fraker DL, Norton JA, Alexander HR, Miller DL, et al.** Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium. *Ann Intern Med* 1995;123:269-273.
12. **Service FJ, McMahon MM.** Functioning insulinoma-incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 1991;66:711-719.
13. **Lechago J.** Gastrointestinal neuroendocrine cell proliferations. *Hum Pathol*. 1994;25:1114-1122.
14. **Heitz PU, Kasper M, Polak JM, Kloppel.** Pancreatic endocrine tumors. *Hum Pathol* 1982;13:263-271.
15. **Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, Colleoni R, Louie O, Brennan MF, et al.** Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *J Clin Oncol*. 2002;20:2633-2642.
16. **Pelosi G, Bresaola E, Bogina G, Pasini F, Rodella S, Castelli P, et al.** Endocrine tumors of the pancreas: Ki-67 immunoreactivity on paraffin sections is an independent predictor for malignancy: a comparative study with proliferating-cell nuclear antigen and progesterone receptor protein immunostaining, mitotic index, and other clinicopathologic variables. *Hum Pathol* 1996;27:1124-1134.