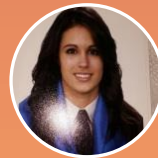


DESCRIPCIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA HIPOGLUCEMIA



María Álvarez Montuno



Residente 2º año Análisis Clínicos en
Hospital Universitario de Badajoz

ÍNDICE

➤ 1. Hipoglucemia

➤ Descripción

➤ Tipos

➤ Fisiopatología

➤ Diagnostico y evaluación



➤ 2. Reactividad cruzada en los inmunoanálisis de insulina

➤ 3. Casos clínicos ejemplo

➤ 4. Conclusiones

1. Hipoglucemia

DESCRIPCIÓN:

- ❖ Niveles de glucosa en sangre por debajo de 70 mg/dl en adultos.
- ❖ Niveles de glucemia a partir de los cuales aparecen los síntomas:
 - ✓ <40 mg/dl en sangre venosa o capilar
 - ✓ <45 mg/dl en suero o plasma → Muestra de elección para el análisis

- ❖ Común en periodo neonatal, pacientes diabéticos tratados con insulina, exceso de alcohol, ayuno prolongado y/o ejercicio físico por encima de lo habitual.
- ❖ Cursa con síntomas adrenérgicos y neuroglicopenia.

Temblor



Pulso acelerado



Mareo/Dolor de cabeza



Debilidad/Cansancio



Sudoración



Hambre



Visión Borrosa



Irritabilidad



❖ **PSEUDOHIPOGLUCEMIA:** Valor bajo de glucosa en sangre causado por retraso en el análisis.

- ✓ Se consume glucosa por metabolismo celular → 5-7%/h
- ✓ NaF → Inhibe la glucolisis a nivel de la enolasa → Valores estables durante 24h a temperatura ambiente



TIPOS:

❖ Hipoglucemia de ayuno

- ✓ Ayuno nocturno, entre comidas o tras ejercicio intenso
- ✓ Si es habitual → Evaluación médica porque suele implicar causas graves

❖ Hipoglucemia reactiva

- ✓ Postprandial
- ✓ No suele implicar causas graves
- ✓ Liberación excesiva de insulina
- ✓ Pacientes que se saltan comidas o no tienen una dieta equilibrada

FISIOPATOLOGÍA

PACIENTES SIN DIABETES MELLITUS

Comienza hipoglucemia:

- ✓ Disminuye secreción de insulina
- ✓ Aumenta secreción de glucagón y epinefrina

Hipoglucemia prolongada:

- ✓ Aumento de cortisol y GH

Si no es suficiente y la glucemia sigue bajando:

- ✓ Inhibición total de secreción de insulina

PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

- ✓ Hipoglucemia como resultado de un exceso de insulina.

- ✓ Todos mecanismos de defensa fisiológicos descritos se ven comprometidos en DMI y DMII de larga duración

GLUCOSA

- 83 mg/dl descenso de la producción de insulina
- 69 mg/dl epinefrina
- 68 mg/dl glucagón
- 67 mg/dl captación de glucosa por el cerebro
- 66 mg/dl hormona de crecimiento
- 58 mg/dl cortisol
- 54 mg/dl síntomas
- 49 mg/dl conciencia

DIAGNOSTICO Y EVALUACIÓN:

❖ Triada de Whipple

- 1) Síntomas compatibles
- 2) Confirmación de niveles de glucosa por el laboratorio
- 3) Los síntomas revierten con la administración de glucosa

❖ Causas más frecuentes de hipoglucemia según rango de edad:

	NEONATO	NIÑO	ADULTO
HIPERINSULINEMIA	++	++	+++
FÁRMACOS	+	+++	+++
ENFERMEDAD CRÍTICA O SEVERA	+++	++	+
HIPOGLUCEMIA NEONATAL	+++	N/A	N/A

- ❖ Para evaluar el origen, las muestras deben tomarse durante un episodio de hipoglucemia aguda.
- ❖ Si no es posible → Periodo de ayuno prolongado
 - ✓ 72h en adultos / 24-36h en niños
 - ✓ Se realiza en el hospital
 - ✓ También se evalúan las cetonas urinarias
 - ✓ La presencia o no de hiperinsulinismo es clave para el diagnostico diferencial

HIPOGLUCEMIA HIPERINSULINEMICA

PEPTIDO C

Elevado

ANTIDIABETICOS
ORALES

Presente

Provocada por el
FÁRMACO

Ausente

INSULINOMA o
DISPLASIA de las
células del ISLOTE
PANCREÁTICO

Suprimido

ANTICUERPOS
ANTIINSULINA

Presentes

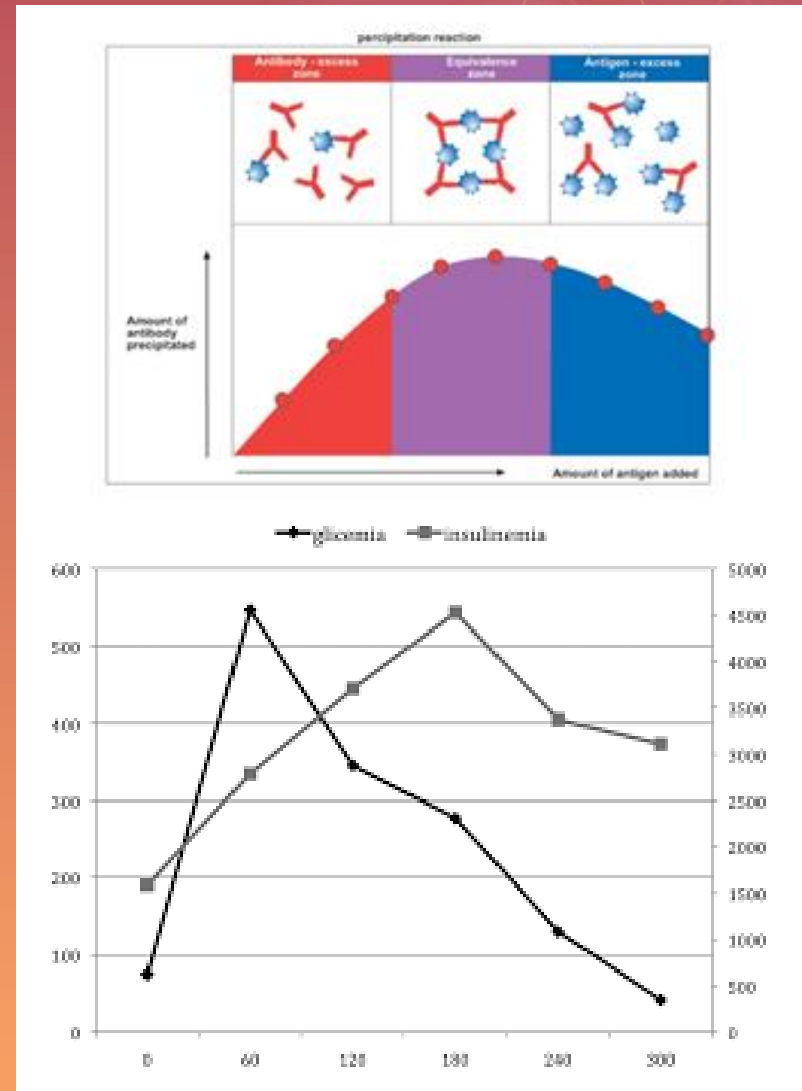
Administración
EXÓGENA de insulina o
HIPOGLUCEMIA
AUTOINMUNE

Ausentes

Administración
EXÓGENA o
AUTOANTICUERPOS
INSULINOMIMÉTICOS

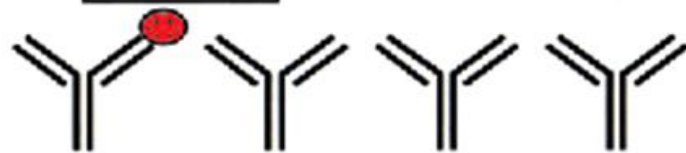
Enfermedad de Hirata o Síndrome de Insulina Autoinmune

- ❖ Muy infrecuente
- ❖ Suelen estar asociados a enfermedades reumáticas y hematológicas
- ❖ Se caracterizan por la presencia de autoanticuerpos frente a insulina y/o frente a receptores de insulina
- ❖ La unión de los Ac reduce la disponibilidad de la insulina secretada → Hiper glucemia
- ❖ Cuando disminuye la glucemia se libera la insulina que estaba unida a los anticuerpos → Hipoglucemia



Condizione basale

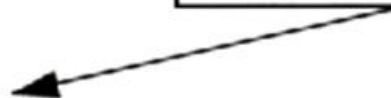
Insulina



Glucosio o pasto



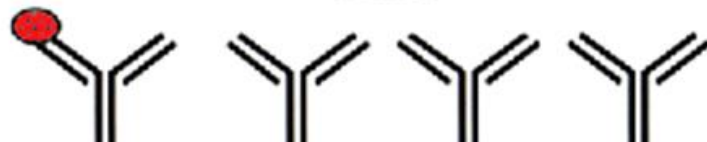
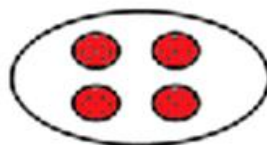
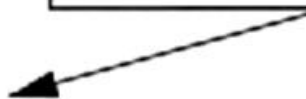
Secrezione di Insulina



Post-prandiale



Liberazione in circolo di Insulina



HIPOGLUCEMIA NO HIPERINSULINEMICA

ACIDOS GRASOS LIBRES
Y CETONAS

Aumentados

SALICILATO, ETANOL,
PROPRANOLOL, ETC.

Presente:
HIPOGLUCEMIA
INDUCIDA POR
FÁRMACOS

Normal: EVALUAR
SUSTANCIAS REDUCIDAS EN
LA ORINA

Disminuido

DESORDEN EN LA OXIDACIÓN
DE LOS ACIDOS GRASOS

Ausente: EVALUAR
CORTISOL Y
HORMONA DEL
CRECIMIENTO

Déficit: ALTERACIÓN CAUSADA
POR DÉFICIT HORMONAL

2. Reactividad cruzada en los inmunoanálisis de insulina

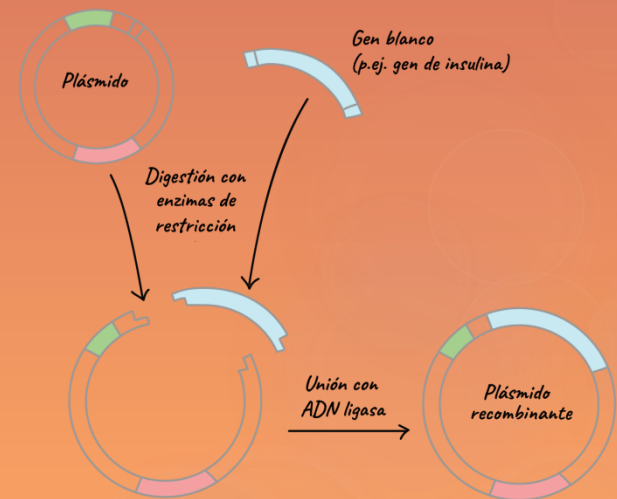
- ❖ Artículo de la Revista del Laboratorio Clínico de 2013
- ❖ Estudio sobre reactividad cruzada:
 - ✓ Evalúa el inmunoanálisis comercial de Roche
 - ✓ Evalúa GLULISINA y DETEMIR como ANÁLOGOS DE INSULINA
 - ✓ Evalúa INSULINA SOLUBLE y NPH como INSULINAS BIOSINTÉTICAS HUMANAS
- ❖ Se calculó en forma de % para cada dilución

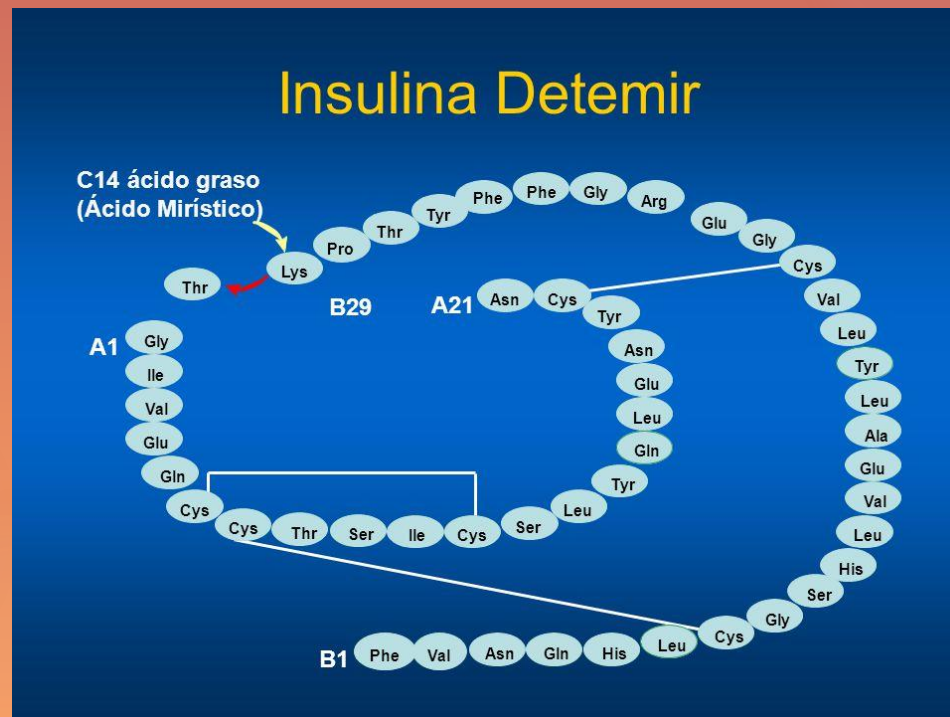
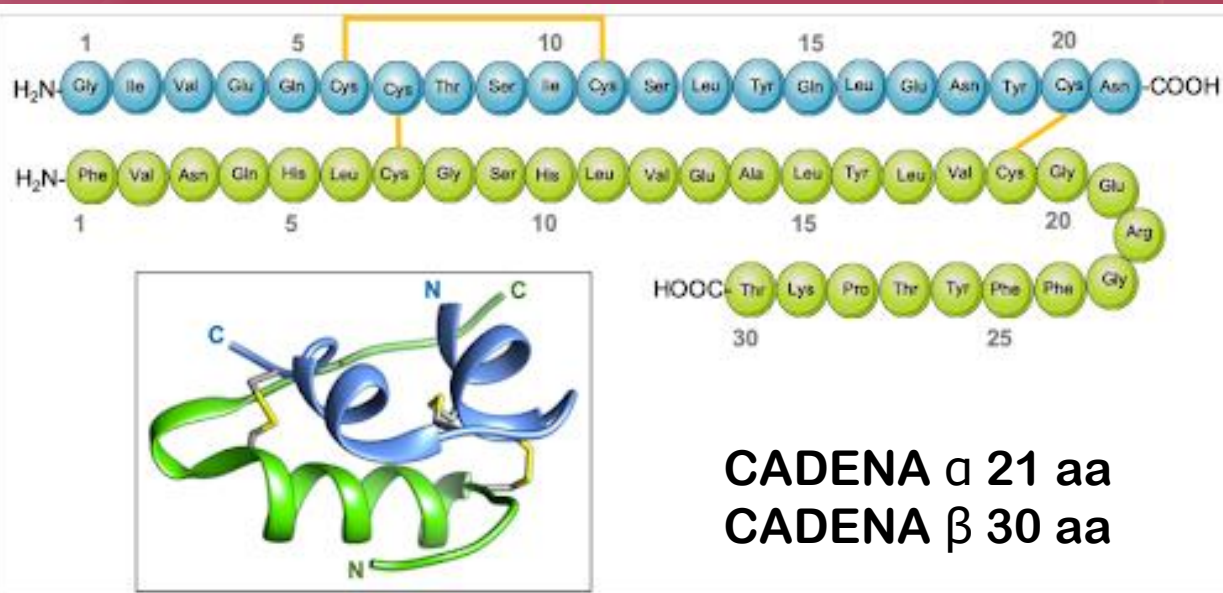
ANÁLOGOS DE INSULINA

- ❖ Secuencia proteica modificada
- ❖ Busca otras propiedades farmacocinéticas para ajustarse a los perfiles glucémicos fisiológicos
- ❖ Cambios en la posición C-terminal de la cadena β
- ❖ Condiciona la capacidad de unión de los Ac. del inmunoensayo

INSULINAS RECOMBINANTES

- ❖ Tecnología recombinante
- ❖ Plásmidos de ADN inyectados en *E.coli* o levaduras
- ❖ Misma estructura molecular que la insulina humana





MATERIAL Y MÉTODOS

- ❖ Inmunoanálisis electroquimioluminiscente
- ❖ Rango de medida 0,2-1000 mU/l
- ❖ Soluciones madre de 200.000 mU/l
- ❖ Diluciones al 20, 100, 300 y 1000
- ❖ Diluyentes usados: Suero baja concentración de insulina y matriz proteica
- ❖ Cada dilución con cada diluyente x2

❖ CALCULOS DE REACTIVIDAD CRUZADA:

- ✓ $\text{Concentración medida} \times 100 / \text{Concentración esperada}$
- ✓ $(\text{Concentración medida} - \text{Concentración suero diluyente}) \times 100 / \text{Concentración esperada}$

❖ SE CONSIDERA QUE HAY REACTIVIDAD CRUZADA CUANDO ES SUPERIOR A 10%

NO
REACTIVIDAD
CRUZADA
ANÁLOGOS DE
INSULINA



Elecsys/E170		
	Diluyente matriz proteica	Diluyente suero control
<i>Glulisina</i>		
20	< 0,1	2,5
100	< 0,1	0,4
300	< 0,1	< 0,1
1.000	< 0,1	< 0,1
<i>Detemir</i>		
20	< 0,1	5
100	< 0,1	< 0,1
300	< 0,1	< 0,1
1.000	< 0,1	< 0,1
<i>Insulina soluble</i>		
20	126	126
100	117	122
300	114	114
1.000	> lím	> lím
<i>Insulina NPH</i>		
20	113	117
100	108	101
300	104	101
1.000	> lím	> lím

> lím: indica que la insulina medida supera el rango de medida del Inmunoanálisis.

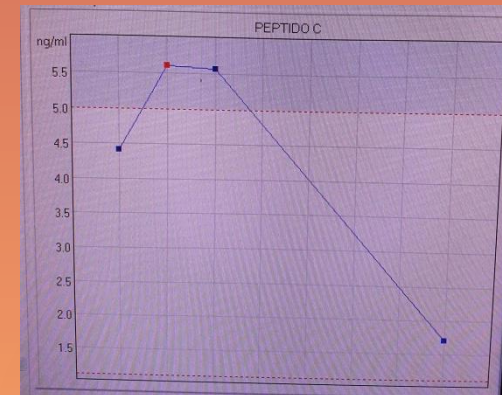
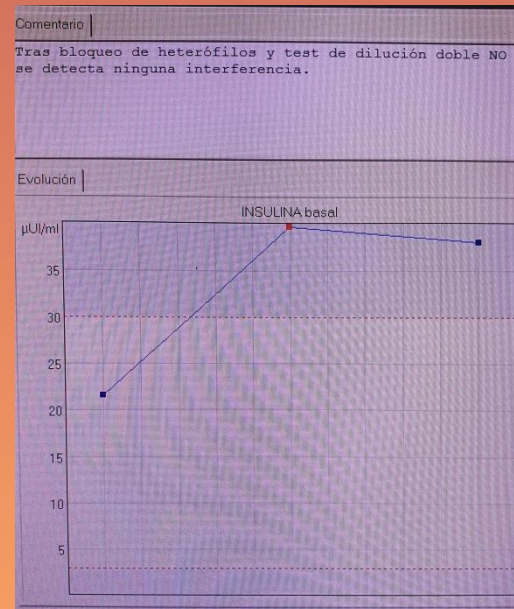
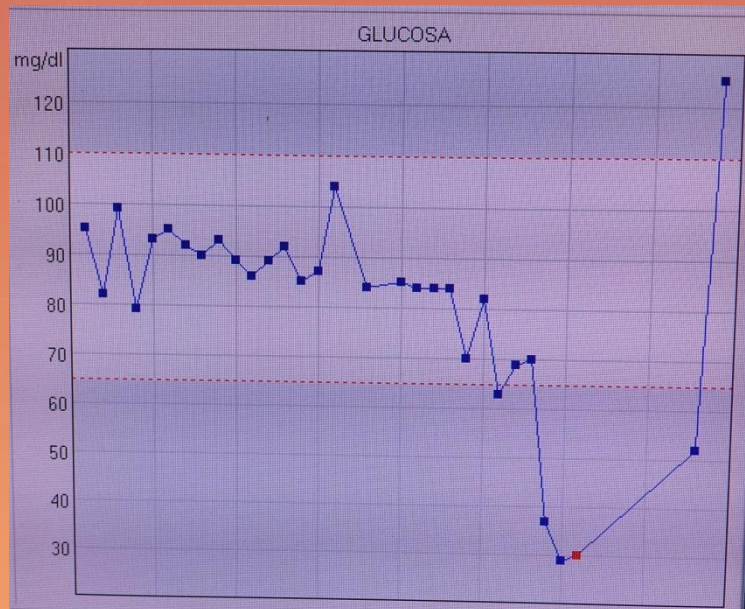
SI REACTIVIDAD
CRUZADA
INSULINAS
RECOMBINANTES



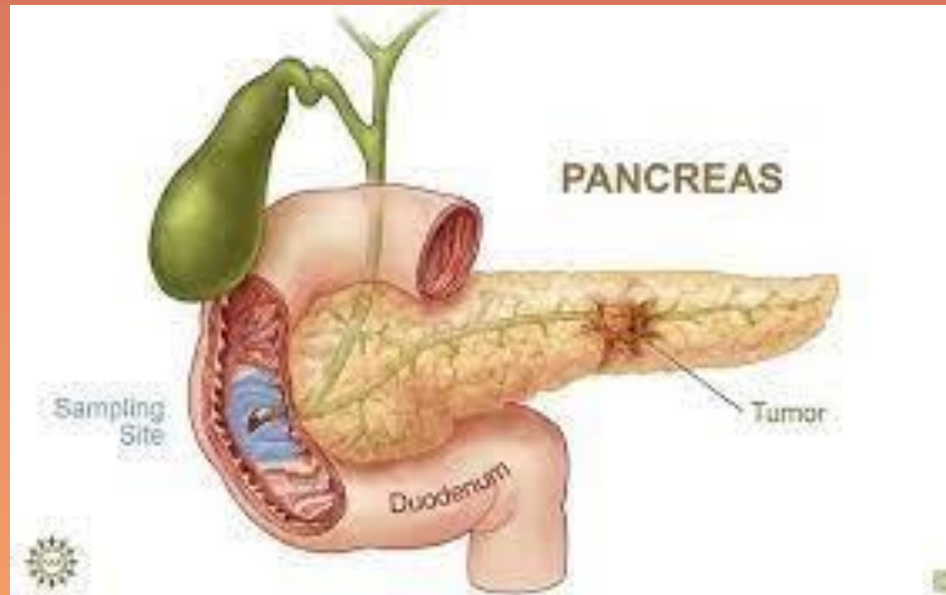
3. Casos clínicos ejemplo

1er CASO:

- ❖ Varón de 76 años ingresado por hipoglucemias NO cetósicas de repetición durante dos años, cada vez más frecuentes.

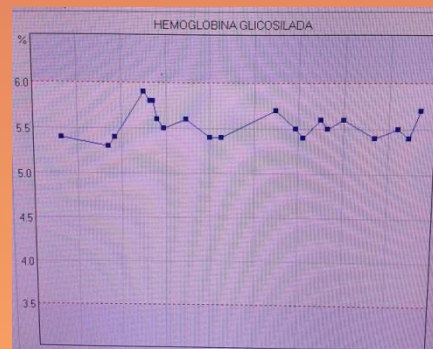


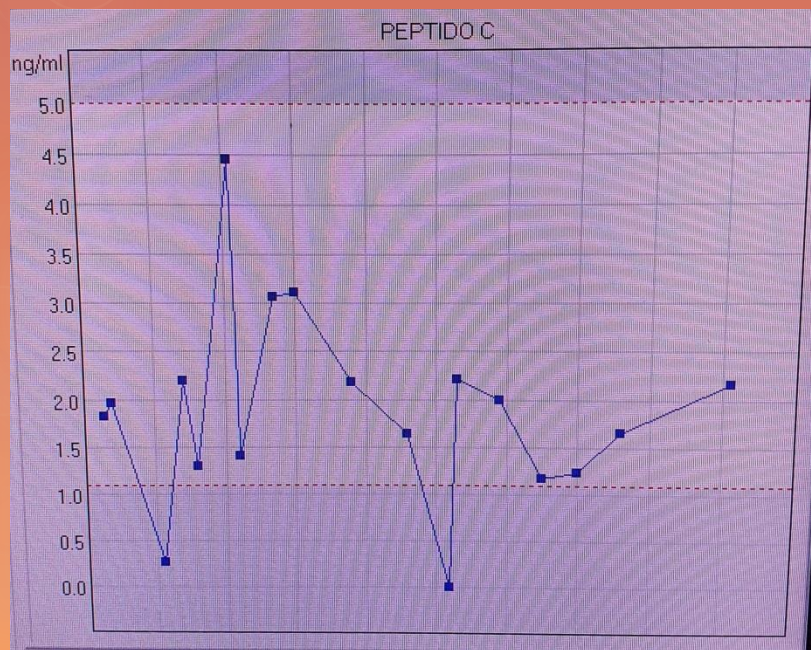
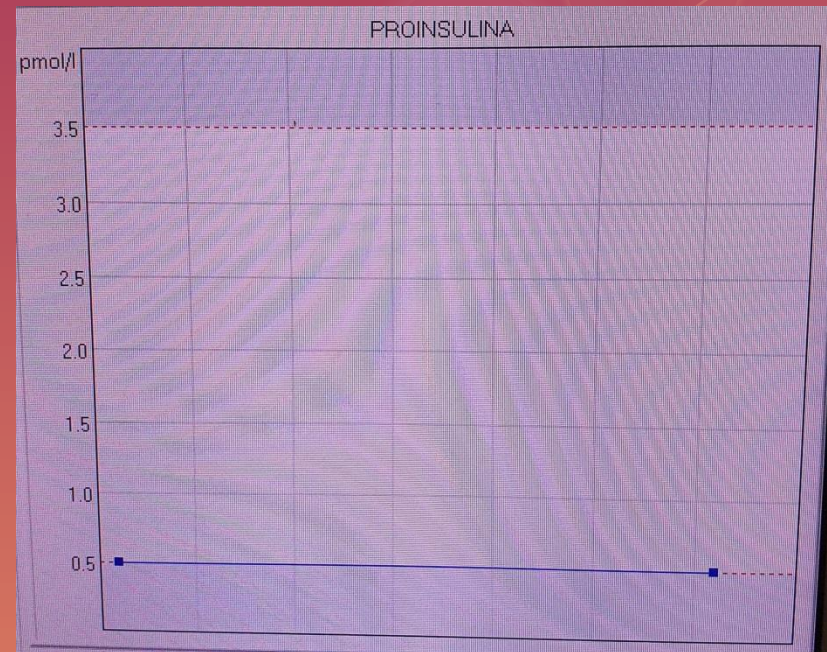
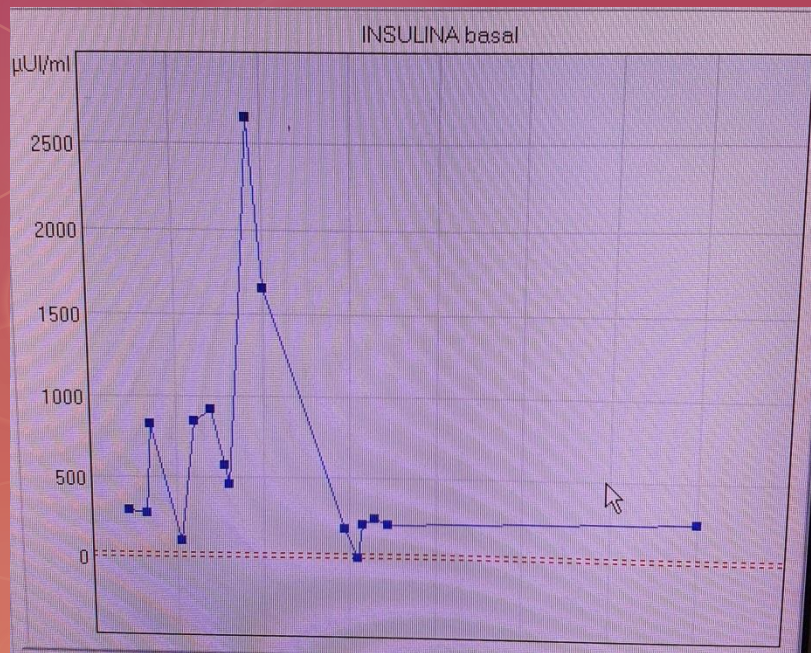
- ❖ Debido a que las técnicas de imagen fueron negativas → Sospecha de etiología autoinmune → Autoinmunidad Negativa
- ❖ **DIAGNOSTICO: PROBABLE INSULINOMA NO LOCALIZADO**
- ❖ Actualmente tratamiento con el fin de evitar episodios de hipoglucemia



2º CASO

- ❖ **Mujer NO DIABETICA** de 61 años con episodios de hipoglucemia de repetición en ayunas y postprandiales.
- ❖ Se solicita curva de glucosa de 75 gr para glucemia, proinsulina, insulina y péptido C → Descartar **INSULINOMA**
- ❖ Se solicita evaluación de autoanticuerpos → Descartar causa **AUTOINMUNE**
- ❖ Se solicitan valores de GH y Cortisol → Descarta déficit hormonal





❖ PRIMER DIAGNOSTICO:
HIPOGLUCEMIA HIPERINSULINEMICA
CAUSADA APARENTEMENTE POR
GRAN RESISTENCIA A LA INSULINA,
PERO NO SE PUEDEN DESCARTAR
OTRAS CAUSAS



SINDROME DE MÜNCHHAUSEN

- ❖ Se siguió indagando sobre cual podría ser la causa → Proteinograma e inmunofijación en suero desvelaron un pico monoclonal de IgG Lambda.
- ❖ **DIAGNOSTICO:** Hipoglucemia secundaria a Gammpatía Monoclonal benigna

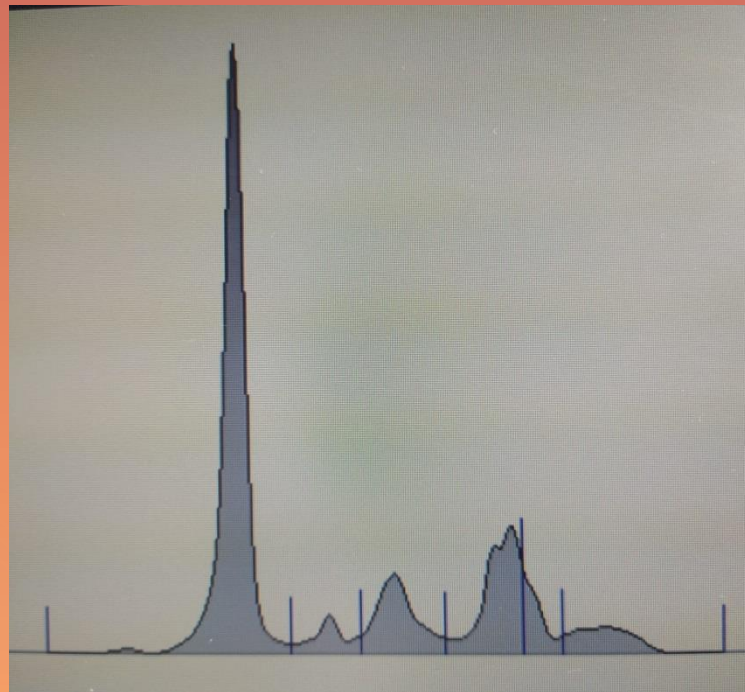


TABLE 5. Clinical and Biochemical Characteristics of Patients With Autoimmune Hypoglycemia and Patients With Insulinoma

Feature	Autoimmune Hypoglycemia	Insulinoma
Hypoglycemia	Fasting, reactive, both	Fasting*
48 h fast	Variable	Positive
Insulin	Very high	High
C-peptide	Very high	High
Proinsulin	Very high	High
Anti-insulin or insulin receptor antibodies	Positive	Negative
Sulfonylurea screening	Negative	Negative
Imaging	Negative	Positive
Selective arterial calcium stimulation test	Negative	Positive
Association	Hematologic and rheumatologic diseases, medication induced	MEN type 1

Abbreviations: MEN, multiple endocrine neoplasia type 1.

*In extremely rare cases, insulinomas have been associated solely with postprandial hypoglycemia.³⁹

4. Conclusiones

- ✓ La causa más frecuente de hipoglucemia es el uso inapropiado de la insulina en pacientes diabéticos
- ✓ El laboratorio es fundamental para determinar la etiología de la hipoglucemia. Para ello:
 - ✓ Muy importante medir ciertos parámetros durante el episodio de hipoglucemia
 - ✓ El primer valor a tener en cuenta → INSULINA
 - ✓ En base a esos resultados se siguen estrategias de evaluación de la hipoglucemia
- ✓ Es importante tener en cuenta la reactividad cruzada de cada método para descartar posibles causas

GRACIAS

POR SU ATENCION

Imagen creada en GeneradorMemes.com