

CARTAS CIENTÍFICAS

Relevancia de las características del inmunoanálisis para insulina en la hipoglucemia facticia



Relevance of insulin immunoassay characteristics in factitious hypoglycemia

La determinación de insulina humana en plasma se hizo factible con la introducción de los inmunoensayos en los años cincuenta y sesenta del siglo pasado. En la práctica clínica, determinar la insulinemia es una parte importante del estudio diagnóstico de la hipoglucemia en pacientes no diabéticos. La introducción de los análogos de insulina, con determinantes antigénicos diferentes que la insulina humana, plantea limitaciones técnicas en la cuantificación de insulinemia debido a su diferente reactividad cruzada en los inmunoensayos^{1,2}. Presentamos un caso en el que la especificidad del inmunoanálisis empleado para la determinación de insulina plasmática fue fundamental para poder establecer el diagnóstico de hipoglucemia facticia por administración exógena de insulina.

Mujer de 81 años, sin diabetes conocida, con antecedentes de hipertensión arterial y enfermedad de Alzheimer. Fue remitida a urgencias por disminución del nivel de consciencia, detectándose hipoglucemia grave con glucemia capilar de 1,2 mmol/l que se confirmó analíticamente con glucemia plasmática de 2,1 mmol/l, con el resto de parámetros dentro de la normalidad. Inicialmente se administró solución hipertónica de glucosa al 50% por vía intravenosa con recuperación parcial del nivel de consciencia. En las siguientes horas, a pesar del tratamiento con perfusión continua de glucosa al 10% (4.000 cc en 24 h) y de 8 sobrecargas de 20 ml de solución hipertónica de glucosa al 50%, los controles de glucemia capilar permanecieron entre 1,1-3,8 mmol/l. Dada la duración e intensidad de la hipoglucemia, tras 16 y 20 h en urgencias se realizaron sendas extracciones sanguíneas y recogida de muestra de orina con la sospecha diagnóstica de hipoglucemia por fármacos, cuyos resultados se obtuvieron de forma diferida. Ambas muestras revelaron hipoglucemia plasmática asociada a insulinemia muy elevada, péptido C indetectable y anticuerpos anti-insulina negativos (tabla 1). La determinación de sulfonilureas en orina fue negativa. A partir de las 24 h del inicio del tratamiento la paciente mantuvo niveles de glucemia dentro de la normalidad. En la anamnesis dirigida, los familiares no referían episodios previos de disminución del nivel de consciencia ni tampoco hipoglucemias. La paciente vivía con un familiar profesional de la salud. No había familiares que

usaran fármacos hipoglucemiantes. Se revisaron analíticas previas de la paciente donde se objetivaron glicemias de 7,2 y 6,7 mmol/l. Se ingresó a la paciente para observación y establecer el diagnóstico de hipoglucemia. Un test de ayuno de 48 h resultó negativo. No se repitieron nuevos episodios de hipoglucemia. En función de los datos clínicos y analíticos se estableció el diagnóstico de hipoglucemia grave por administración de insulina.

El diagnóstico de hipoglucemia facticia por administración de insulina precisa de la determinación simultánea de hipoglucemia, con concentración plasmática de insulina elevada y péptido C indetectable^{3,4}. Existen varios métodos de inmunoanálisis para la detección de la insulinemia: quimioluminométricos, electroquimioluminiscencia, *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA) y radioinmunoanálisis. Los inmunoensayos presentan limitaciones tradicionales como las reacciones cruzadas con proinsulina y péptido C, la interferencia con anticuerpos anti-insulina y la falta de una metodología estandarizada. Se basan en el uso de anticuerpos que reconocen la parte C-terminal de la cadena B, cuya secuencia está alterada en los análogos, lo que conlleva una reactividad cruzada variable que oscila entre el 0 y el 264%. Por ejemplo, en el caso de la insulina glargina, que una vez inyectada realiza una rápida conversión en plasma a los metabolitos (M) M1 y M2, se ha establecido una reactividad cruzada cercana al 100% en 5 inmunoensayos y <5% en otros^{2,5,6}. Aunque se han desarrollado inmunoensayos específicos para los análogos de la insulina, estos se utilizan principalmente para estudios preclínicos e investigación y no en los laboratorios clínicos². Los más comúnmente empleados actualmente son Elecsys[®] E170 (Roche Diagnostics, Indianapolis, EE. UU.), Access[®] (Beekman), ARCHITECT[®] (Abbott), ADVIA Centaur[®] (Siemens), IMMULITE[®] 2000 (Siemens) y Coat-A-Count[®] (Siemens). En términos generales, la mayoría de ellos presentan reacción cruzada en grado variable con los análogos de insulina, a excepción de la insulina glulisina que tan solo es detectable por el ARCHITECT[®]³⁻⁵. En nuestro centro disponemos del inmunoanálisis Elecsys[®] E170 que emplea la técnica de electroquimioluminiscencia⁷. Este inmunoanálisis es el de menor reactividad cruzada (<0,02%) para los análogos de insulina lispro, aspart, glulisina y detemir^{8,9}. Tampoco detecta la insulina glargina, con baja reactividad cruzada para M1 (22%) y nula para M2 (0%)^{3,5}, por lo que resulta específico para determinar insulina humana. En la paciente que presentamos, la detección durante el episodio de hipoglucemia de insulinemia muy elevada con péptido C indetectable permitió confirmar la sospecha diagnóstica de hipoglucemia facticia por administración de insulina. En

Tabla 1 Resultados de los análisis practicados durante el episodio de hipoglucemia y tras la normalización

Extracciones (horas desde el ingreso)	Glucosa plasmática (mmol/l)	Insulina (pmol/l)	Péptido-C (nmol/l)	Anticuerpos anti-insulina	Sulfonilureas (orina)
16 ^a	0,9	14.510	< 0,03	4,7%	Negativa
20 ^a	1,7	13.860	< 0,03	4,5%	—
72 ^b	4,5	12,6	0,2	ND	ND

Valores de normalidad: glucosa (4,1-6,9 mmol/l), insulina (17-120 pmol/l), péptido-C (0,26-1,44 nmol/l), anticuerpos anti-insulina (< 8,20%).

ND: no determinado.

^a Extracción practicada con infusión continua de suero glucosado al 10%.

^b Extracción sin aporte intravenoso de glucosa.

función de la duración de la hipoglucemia y a las características del inmunoanálisis se consideró como más probable que se tratase de la administración de una insulina humana de larga duración como es la insulina isófana humana (NPH).

Conocer las características del inmunoanálisis empleado es importante para el diagnóstico etiológico de la hipoglucemia y es crucial cuando se sospecha hipoglucemia facticia por la administración exógena de insulina. Chemmanam et al.³ y Krull et al.¹⁰ describieron 2 casos donde los niveles de insulinemia eran indetectables con el ensayo Elecsys[®], pero en el que una posterior determinación con el inmunoanálisis ADVIA Centaur[®], con una reactividad cruzada del 89% para la insulina lispro y del 143% para glargina, mostró insulinemia elevada pudiéndose establecer el diagnóstico de hipoglucemia facticia por administración exógena de insulina. De esta manera se ilustra que la combinación de 2 inmunoanálisis para el estudio de estos casos puede ser determinante^{2,4}.

En resumen, para el estudio diagnóstico de la hipoglucemia facticia por administración exógena de insulina es necesario conocer la reactividad cruzada de los diferentes análogos de insulina según el inmunoanálisis empleado, dado que presentan una sensibilidad variable a los análogos.

Bibliografía

1. Mathew J, Han W. Insulin Immunoassays in the detection of insulin analogues in factitious hypoglycemia. *Endocr Pract.* 2008;14:1006-10.
2. Dayaldasani A, Rodríguez Espinosa M, Ocón Sánchez P, Pérez Valero V. Cross-reactivity of insulin analogues with three insulin assays. *Ann of Clin Biochem.* 2015;52:312-8.
3. Chemmanam J, Isaacs M, Jones G, Greenfield J, Burt M. Interpreting insulin immunoassays during investigation of apparent spontaneous hypoglycaemia and insulin overdose. *J Intern Med.* 2017;47:1448-51.
4. Joshi T, Caswell A, Acharya S. A difficult case of recurrent hypoglycaemia: Role of insulin assays in establishing the diagnosis. *Diabet Med.* 2016;33:36-9.

5. Heurtault B, Reix N, Meyer N, Gasser F, Wendling M-J, Ratomponirina C, et al. Extensive study of human insulin immunoassays: Promises and pitfalls for insulin analogue detection and quantification. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52:355-62.
6. Marcovina S, Bowsher R, Greg Miller W, Staten M, Myers G, Caudill S, et al., for the Insulin Standardization Workgroup. Standardization of insulin immunoassays: Report of the American Diabetes Association Workgroup. *Clin Chem.* 2007;53:711-6.
7. Sapin R, Le Galudec V, Gasser F, Pinget M, Grucker D. Elecsys insulin assay: Free insulin determination and the absence of cross-reactivity with insulin lispro. *Clin Chem.* 2001;47:602-5.
8. Owen W, Roberts W. Cross-reactivity of three recombinant insulin analogs with five commercial insulin immunoassays. *Clin Chem.* 2004;50:257-9.
9. Sapin R. Insulin assays: Previously known and new analytical features. *Clin Lab.* 2003;49:113-21.
10. Krull I, Sahli R, Diem P, Stettler C. Variability in cross-reactivity of novel insulin analogues in immunometric insulin assays. *Diabet Med.* 2009;26:1075-6.

Andreu Simó-Servat^{a,*} y Eduard Montanya^{a,b,c,d}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociada (CIBERDEM), Madrid, España

^d Universitat de Barcelona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: andreusimoservat@gmail.com (A. Simó-Servat).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.03.002>
2530-0164/

© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.