

# MEDICINA

ORGANO INFORMATIVO DE LA ACADEMIA  
NACIONAL DE MEDICINA DE COLOMBIA

(FUNDADA EL 3 DE ENERO DE 1873, RECONOCIDA POR LA LEY 71 de 1890  
CON EL CARACTER DE ORGANO CONSULTIVO DEL GOBIERNO NACIONAL)

NUMERO 17 JULIO  
1987

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Calle 60A No. 5-29 – Teléfonos 249 3122 - 212 0371 -- Apartado Aéreo 23224  
Bogotá – Colombia

## JUNTA DIRECTIVA

Presidente:	Pablo Gómez Martínez
Vicepresidente:	Gilberto Rueda Pérez
Secretario Académico:	César Augusto Pantoja
Secretario:	Alberto Cárdenas Escobar
Tesorero:	Roberto Vergara Támara

## CONSEJO EDITORIAL

Académicos

Mario Camacho Pinto    Alvaro López Pardo  
Fernando Serpa Flórez    Juan Mendoza-Vega  
Alberto Albornoz-Plata

©



EDITORIAL  
**CATALOGO CIENTIFICO**

A.A. No. 9315 Bogotá - Colombia - Sudamérica  
Tels.: 288 02 07 - 288 02 27

## HIPOGLICEMIAS DE AYUNO EN EL ADULTO

Dr. Alfredo Jácome Roca  
Académico de número

Las hipoglicemias espontáneas (o no inducidas por medicamentos) pueden presentarse bien en ayunas o en estados postprandiales (como reacción a la ingesta) por lo que se han llamado también reactivas o funcionales. Las hipoglicemias que se observan en estado de ayuno se han denominado en su mayoría "orgánicas", pues usualmente tienen relación con alguna lesión tisular (tumor, necrosis, atrofia) en donde además puede haber exceso o deficiencia de una o varias hormonas (1).

La hipoglicemia orgánica más común es la asociada con los insulinomas (tumores productores de insulina), tema que he revisado previamente con algún detalle (2); igual he hecho con las reactivas y las farmacotóxicas (3). En este artículo me ocuparé de las hipoglicemias de ayuno (observadas en el adulto) distintas a las del insulinoma. Son éstas las asociadas a hipofunción endocrina, con deficiencia de las hormonas contrarreguladoras de la insulina (hipopituitarismos, insuficiencia suprarrenal crónica, supresión del eje hipófisis-suprarrenales post-administración de esteroides, hiperplasia suprarrenal

congénita); cuando hay producción excesiva de factores insulinosímiles de crecimiento, consumo excesivo de glucosa o lesiones que interfieren con la gluconeogénesis (como en la neoplasia masiva); trastorno de la producción hepática de glucosa (como en la enfermedad hepato celular severa); falla en la producción de glucosa, aumento de la vida media de la insulina (insuficiencia renal crónica); falla relativa de producción, consumo o pérdidas excesivas de glucosa (como se observa en el ejercicio severo, glicosuria renal, embarazo y ayuno prolongado), donde los descensos de la glicemia son usualmente asintomáticos.

No existe una cifra específica por debajo de la cual se produzcan siempre síntomas, pero un nivel que podría servir de referencia es el de 45 mgrs/dl. Algunos pacientes acostumbrados a hipoglicemia crónica (insulinomas, síndrome de Sheehan) pueden tolerar bastante bien cifras más bajas, mientras que muchos diabéticos Tipo I, con hiperglicemia crónica, pueden presentar síntomas con cifras que para otros podrían ser normales o discretamente bajas.

### I. HIPOGLICEMIAS POR HIPOFUNCION ENDOCRINA

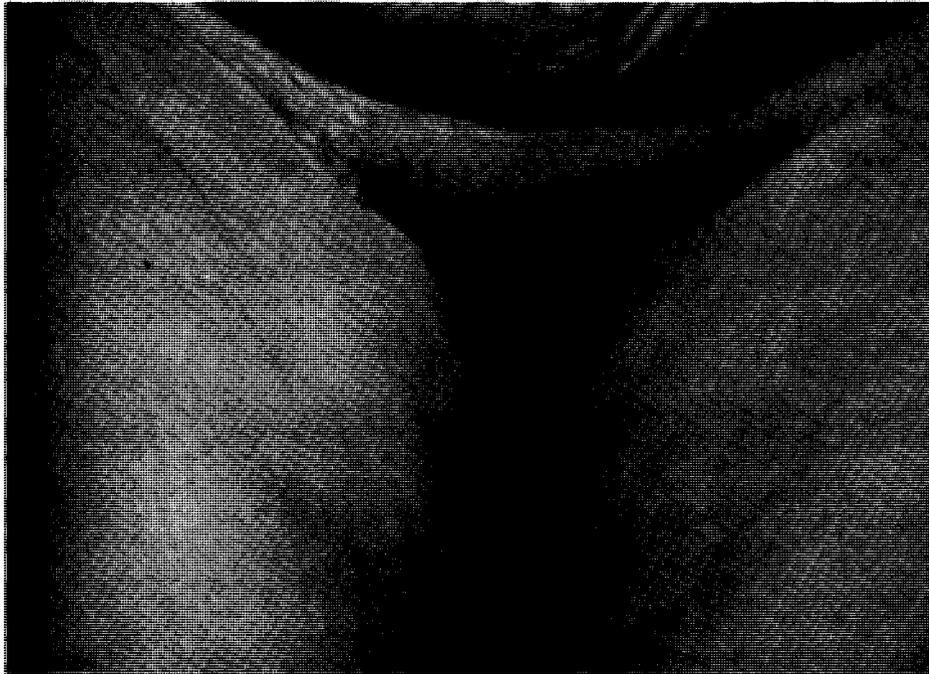
Se ha observado ocasionalmente hipoglicemia en pacientes con deficiencia de hormonas contrarreguladoras de insulina, la somatotropina y el cortisol. La deficiencia de la hormona del crecimiento se ve en las distintas clases de hipopituitarismo y el hipocortisolismo se ve en hipopituitarismo, en la enfermedad de Addison y en la hiperplasia suprarrenal congénita.

#### a) Hipopituitarismo

Una hipoglicemia sintomática en ayunas se observa en un 10% de los pacientes con hipopituitarismo tratado con glucocorticoides, debido a falta de hormona del crecimiento (4). En los pacientes no tratados y usualmente cuando hay desnutrición, la hipoglicemia es además debida a la falla en la producción de ACTH, lo que lleva a

un hipocortisolismo. En el hombre la causa más común de hipopituitarismo es el adenoma cromóforo y en el niño el craneofaringioma (tumores que pueden producir hemianopsia bitemporal, hipertensión endocraneana, destrucción de la silla turca, hipogonadismo, hiperprolactinemia, etc.); en la mujer la causa más frecuente es el síndrome de Sheehan o necrosis hipofisiaria postparto, debido a hemorragia masiva. Estos pacientes tienen deficiencia plurihormonal, con amenorrea, agalactia, caída del vello axilar y púbico e hipotiroidismo como sus manifestaciones clínicas más comunes (5). (Fig. No. 1)

En 1970 evaluamos el hipopituitarismo en ocho pacientes con síndrome de Sheehan admitidos al Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá (6); como para aquellas épocas no disponíamos de métodos de radioinmunoaná-



**Figura No. 1.** Ausencia de vello púbico en una paciente con síndrome de Sheehan.

lisis para valorar la reserva hipofisiaria, ésto lo hicimos por métodos indirectos; a ningún paciente se le determinó por esto la hormona del crecimiento, aunque según los estudios de Rabkin y Frantz (7) esta es la función que más comúnmente se pierde; a siete de estos pacientes se les valoró el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. Uno de los parámetros de normalidad seguido en estos siete pacientes a quienes se investigó fue el de la respuesta de los 17-hidroxicorticoesteroides urinarios a la metopirona administrada por vía oral, debiendo éstos al menos duplicar los valores basales. Sólo en un caso esto no ocurrió; en otro, cuya respuesta había sido enteramente normal, una infección aguda la llevó a signos claros de "shock" con deshidratación e hiponatremia, debiendo ser tratada con esteroides suprarrenales.

En dos de los pacientes con respuesta normal de los 17-OHCS urinarios a la metopirona, se practicó prueba de tolerancia a la insulina dándoles 0.1 unidades/kilo de peso de insulina cristalina por vía endovenosa. Lo más llamativo en esta prueba fue la severa hipoglicemia presentada por la primera de estas pacientes, con valores de 5.6 mg/dl a los 30 minutos; 12 mg/dl a la hora; y,

20 mg/dl a las 2 horas; clínicamente la paciente toleró bastante bien la prueba, por lo cual ésta no fue interrumpida. Los niveles plasmáticos de cortisol no se modificaron con respecto a la cifra basal, considerándose éste un resultado anormal; se estimó que tenía una baja reserva de ACTH. Fue precisamente esta paciente la que presentó una cifra clara de hipoglicemia en ayunas (40 mg/dl) para un valor normal de 60 a 100 mg/dl y a una curva plana.

La misma prueba se practicó en otra paciente con respuesta también normal a la metopirona; hubo una reacción hipoglicémica severa (con glicemia de 25 mg/dl) que nos obligó a suspender la prueba; tampoco la respuesta del cortisol plasmático fue adecuada. Según ésto, hubo compromiso en la reserva de ACTH en cuatro de las siete pacientes estudiadas. Debido a la extrema sensibilidad de estas pacientes a la insulina, hoy día se recomienda una dosis de 0.05 unidades/kilo de peso.

En la tabla No. 1, vemos una lista de síntomas y signos encontrados en el examen inicial de ocho pacientes con síndrome de Sheehan.

Tabla No. 1  
SINTOMAS Y SIGNOS ENCONTRADOS  
EN EL EXAMEN INICIAL DE OCHO PACIENTES  
CON SINDROME DE SHEEHAN

(Según A. JACOME-ROCA y F. GARCIA-CONTI)\*

Síntomas	Pacientes	Signos	Pacientes
Amenorrea	8	Palidez	8
Agalactia	8	Pérdida de vello pubiano	8
Adinamia	7	Pérdida de vello axilar	8

(Cont. Tabla No. 1)

Síntomas	Pacientes	Signos	Pacientes
Astenia	7	Piel seca, apergamina	8
Bradipsiquia	6	Atrofia genital	8
Intolerancia al frío	5	Bradicardia	7
Anorexia	5	Despigmentación	7
Pérdida de peso	5	Atrofia mamaria	7
Pérdida de la libido	4	Hipotensión	6
Somnolencia	4	Pérdida de las cejas	5
Lipotimias	3	Reflejo aquiliano, fase de relajación lenta	3
Diarrea	1	Hipotermia	3
Constipación	1	Edemas	2
		Disfonía	2
		Diastasis de músculos abdominales	2
		Bradipnea	1

\* En la experiencia del autor, que incluye más de una docena de casos de hipotiroidismo por necrosis hipofisiaria postparto, el hipotiroidismo se ha manifestado en un 90% de los pacientes. Generalmente es de aparición tardía, pero a veces puede ser temprana como en un caso que desarrolló mixedema severo con un T<sub>4</sub> de 0.4 mlgs%.

## CASOS ILUSTRATIVOS\*\*

**Caso No. 1.** Paciente de 47 años, sexo femenino, quien fue referida a Caprecom para valoración de hipoglicemia. G2, P2. UP 23 años antes y desde entonces presenta síndrome de Sheehan diagnosticado y tratado inicialmente en el Hospital San Ignacio. Había abandonado la suplencia con corticoides hacía año y medio (continuaba con tiroglobulina, una tableta diaria). Fue hospitalizada en clínica de reposo por depresión severa y allí presentó una hipoglicemia espontánea en la madrugada (glicemia: 32 mg/dl). Actualmente está sustituida con Prednisolona 2.5 mgrs cada 13 horas (con dosis de 7.5 presentó algunos estigmas de Cushing) y tiroglobulina, 2 tabletas diarias (130 mgrs).

Se practicó prueba de hipoglicemia con insulina más LHRH. Los resultados fueron como sigue:

	Basal	30 minutos	60 minutos
Glicemia	84	53	53 mg/dl
HGH	N.D.*	3.1	N.D.* mU/L
PRL	42.1	40.9	63.2 mU/L
Cortisol	N.D.*	—	N.D.*
LH	0.55	0.49	N.D.* U/L
FSH	0.47	0.48	0.59 U/L

\* No detectable

\*\* Cortesía del Dr. Pablo Aschner. La primera paciente fue atendida en Caprecom y la segunda en el Hospital Militar Central.

**Caso No. 2.** Paciente de 62 años, sexo femenino, G7, P7, se desconoce historia previa. Remitida de Duitama al Hospital Militar de Bogotá, por cuadro de desnutrición

severa, deshidratación G III y enfermedad diarreica aguda, al parecer de dos semanas de evolución. Al ingreso se encontró con signos moderados de deshidratación (había recibido hidratación parenteral), signos de caquexia y anemia, ausencia del vello axilar y púbico, somnolencia con tendencia al estupor y marcada espasticidad con hiperreflexiva generalizada (en ocasiones tendencia al opistótonos). En los exámenes iniciales se encontró: una glicemia de 37 mgs/dl. Prueba de hipoglicemia con insulina. Los resultados fueron:

	Basal	30 minutos	60 minutos	90 minutos
Glicemia	67	<30	<30	(por Accu-check)
HGH	<2.7	< 2.7	< 2.7	< 2.7 mU/L
PRL	39.7	—	39.8	39.7 uU/L
Cortisol	67.3	—	79.7	56.0 nmol/L
LH	3.1			U/L
FSH	6.1			U/L
T <sub>4</sub>	59.46			nmol/L
TSH	1.14			mU/L

**Nota:** Las normales para el servicio de endocrinología del Hospital Militar Central de Bogotá (donde se practicaron las dosificaciones hormonales de estas dos pacientes) son como sigue: 1) Hormona del crecimiento: menos de 20mUI/L; 2) Prolactina (Prl): menos de 500 uU/L; 3) Cortisol: 194-551 nmol/L (en am.); 4) LH: 8-18 UI/L (fases folicular y luteínica, fuera del periodo ovulatorio); 5) FSH: 2-6 UI/L (mujeres); 6) T<sub>4</sub>: 74-160 nmol/L; y, 7) TSH: 0.5-5 mU/L.

A los 60 minutos de esta prueba se inició dextrosa al 10%. Se confirmó el panhipopituitarismo (¿Sheehan?) con hipoglicemia secundaria a deficiencia de hormona del crecimiento y cortisol.

#### b) Enfermedad de Addison:

La insuficiencia suprarrenal crónica asociada a desnutrición por anorexia crónica puede estar acompañada de hipoglicemia de ayuno, debido al hipocortisolismo y a la falta de ingesta.

El diagnóstico se hace sobre la base del cuadro clínico (hiperpigmentación, hipotensión, hiponatremia, anorexia y pérdida de peso, astenia, sospecha o comprobación de TBC asociada, la causa más común de Addison en nuestro medio) y se establece por el hipocortisolismo en ayunas y postestimulación con ACTH. Se trata con mineralocorticoides y glucocorticoides, corrigiendo estos últimos una posible hipoglicemia asociada (1).

En seis pacientes con enfermedad de Addison estudiados por nosotros (cuatro del Hospital San Ignacio y dos de mi consultorio particular), la hipoglicemia no fue problema, ni sintomático ni de laboratorio, excepto en un caso en quien se observó una cifra algo baja al ingreso; además, en otra oportunidad, después de prolongado ayuno para una endoscopia presentó síntomas sugestivos de hipoglicemia que mejoraron con la dextrosa, pero el laboratorio sólo mostró un leve descenso de la glicemia por debajo de lo normal. Ninguna de las otras cifras de glicemia estuvo baja. (Fig. No. 2)



Figura No. 2. Paciente con enfermedad de Addison. Nótase la hiperpigmentación.

#### c) Retiro de esteroides después de una larga administración

Esto causa una supresión de producción hormonal, tanto a nivel de suprarrenales como a nivel de hipófisis. En dos pacientes particulares a quienes tuve en tratamiento para retiro de glucocorticoides después de 12 y 15 años de ingerirlos diariamente, uno por una lesión dermatológica y otro por un diagnóstico no comprobado de enfermedad de Addison (en realidad tenía una forma de poli-miositis), la hipoglicemia no fue problema ni clínico ni de laboratorio.

#### d) Hiperplasia suprarrenal congénita

El bloqueo en la producción de cortisol que se observa en la diferencia (total o parcial) de 21-hidroxilasa, responsable del 95% de los casos de los llamados "síndromes adrenogenitales" puede inducir hipoglicemia. En siete casos publicados por el autor (8), (Figs. Nos. 3 y 4), y en tres adicionales observados por el mismo, no hubo sintomatología de hipoglicemia en ninguno. En tres de los pacientes se hizo curva de tolerancia a la glucosa, las que fueron interpretadas como normales. Una de las pacientes diagnosticadas a temprana edad e informada por nosotros y otra paciente adicional, provenientes del ISS, llegaron a nuestro servicio de medicina interna en 1983 sin diagnóstico, fueron nuevamente valoradas y se comprobó la hiperplasia suprarrenal congénita; sin embargo, a pesar de estar sin tratamiento durante varios años, no presentaban hipoglicemia.



Figura No. 3. Paciente de sexo femenino, que falleció con una hiperplasia suprarrenal congénita, variedad completa de deficiencia de 21-hidroxilasa.

Nótase la ambigüedad sexual: hipertrofia del clítoris y crecimiento de labios mayores, rugosos, que recuerdan escroto.



**Figura 4.** Hallazgos de autopsia de la misma paciente. Nótese el aspecto hipertrófico de las suprarrenales.

## II. NEOPLASIA MASIVA, CANCERES E HIPOGLICEMIA

Es bien conocido que neoplasias extrapancreáticas, particularmente de origen mesenquimatoso, de crecimiento lento y de gran tamaño, dan origen a hipoglicemias severas de corta evolución que ceden a la resección quirúrgica del tumor, a menudo maligno, las que regresan con la aparición de metástasis posteriores a la cirugía (9). Aunque todos los cánceres elaboran en forma ectópica proteínas o péptidos, no todos son muy activos en esto. En muchos cánceres se han observado síndromes asociados (paraneoplásicos) no necesariamente relacionados con producción hormonal (osteoparatoxia pulmonar hipertrófica y/o hipocratismo digital, síndrome nefrótico, síndromes miasténicos y/o miopatías, dermatopatías, trastornos hematológicos, etc.; o producción de productos humorales no hormonales (como proteínas fetales o enzimas). Los síndromes típicamente endocrinos asociados a neoplasia (que también podrían verse junto a otras manifestaciones paraneoplásicas no hormonales) se han llamado "síndromes hormonales ectópicos" (10); no se ve claro que las neoplasias extrapancreáticas asociadas a hipoglicemia constituyan un verdadero "síndrome hormonal ectópico".

La mayoría de los tumores extrapancreáticos asociados a hipoglicemia son de origen mesenquimatoso (42%) (fibrosarcomas, mesoteliomas, neurofibromas, leiomiomas, rhabdomiomas, neurofibrosarcomas, liposarcomas, hemangiopericitomas y disembrionomas sarcomatosos). De éstos, una tercera parte están en el tórax, originados en pleura o pulmón (11), pero la mayoría son retroperitoneales; el 90% son de malignidad moderada y crecen lentamente y son de considerable tamaño (entre 0.4 y 10 kilos pero con promedio de 2.4 kilos) (12); un

significativo porcentaje de cerca de 250 casos informados de hipoglicemia y neoplasias extrapancreáticas la constituyen los hepatomas (22%) (13); también están en un 9% los carcinomas suprarrenales (14) y otros como metástasis hepáticas (15), carcinomas digestivos, carcinoma broncogénico y carcinoma bronquial (1).

Hace años se habló de producción de insulina por parte de estos tumores (16) pero en realidad segregan sustancias con "actividad de tipo insulínico no supresible" (NSILA) que corresponden a somatomedinas (también llamadas "factores insulinosímiles de crecimiento" o IGF\*), que interaccionan con receptores insulínicos en el músculo, adipocitos y hepatocitos pero que no reaccionan en forma cruzada en el radioinmunoanálisis de insulina, como sí lo hace la proinsulina. Estas somatomedinas son de varias clases (17), se han llamado "factores insulinosímiles de crecimiento" precisamente porque su estructura es similar a la proinsulina, pueden producir hipoglicemia, generalmente incorporan sulfato dentro del cartílago ("factor sulfatante"); generalmente son producidas en el hígado y son inducidas por la hormona del crecimiento. El IGF I (somatomedina C) y el IGF 2 (somatomedina A) son de bajo peso molecular y constituyen un NSILA-S (soluble). Estos tumores producen IGF 2 mientras que el IGF I (somatomedina C) está suprimido; pueden producir también "factores insulinosímiles de crecimiento" de alto peso molecular (88.000 daltons), denominados NSILA-P de naturaleza glucoproteica pero con baja actividad "sulfatante" del cartílago (18); se

\* IGF: "Insulin growth factors".

ha hablado también de que estos grandes tumores captan selectivamente tal cantidad de glucosa que sobrepasan la capacidad hepática de producción de glucosa (19); la hipoglicemia asociada a estas neoplasias extrapancreáticas, puede entonces tener un origen multifactorial:

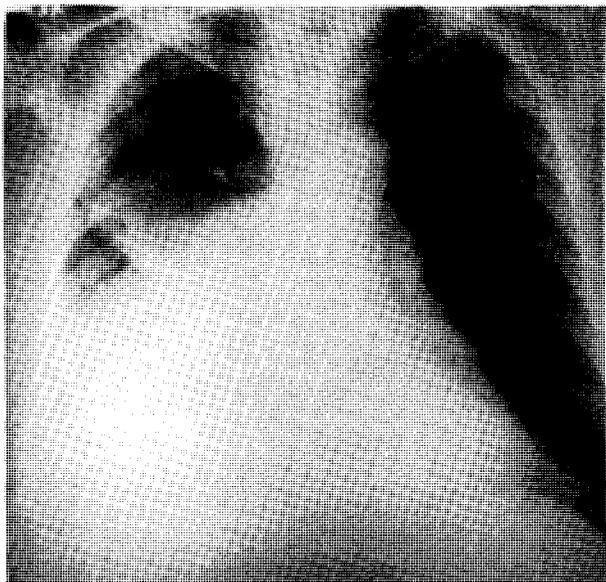
a) La producción de NSILA (IGF 2 o NSILA-P) como causantes de una hipoglicemia no mediada por insulina.

b) Coexistencia de un aumento en la utilización de la glucosa, disminución de su producción con síntesis y liberación defectuosa de glucógeno o inhibición (¿por triptófano?) de la movilización de sustratos metabólicos alternos (4); aunque sólo en pocos casos se ha podido demostrar el aumento de la utilización de la glucosa por la masa tumoral gigante (12, 19) estos pacientes tienen una hiporrespuesta relativa a estímulos insulíntróficos (4).

## CASO ILUSTRATIVO

Una paciente de 67 años consultó por síntomas neuroglucopélicos y adrenérgicos de corta evolución (confusión mental, cambios de conducta, sudoración e hipotermia), que eran causados por hipoglicemias prolongadas de ayuno, los que respondían a la administración de dextrosa hipertónica; un mes antes se encontró una opacidad en hemitórax derecho asociada a derrame pleural e hipocratismo digital (Fig. No. 5); esta opacidad ocultaba

una masa que originó síntomas de fiebre, tos y disnea; dicha masa fue ampliamente confirmada durante la hospitalización por estudios imagenológicos (placa de tórax, tomografía de tórax (Fig. No. 6), tomografía computarizada de tórax y abdomen, gamagrafías pulmonar y hepática) y broncoscopia. El líquido pleural tenía las características de exudado; también se tomó biopsia pleural (Fig. No. 7).



**Figura No. 5.** Radiografía de tórax que muestra opacidad homogénea sin broncograma en 2/3 inferiores de hemitórax derecho, compatible con derrame pleural tabicado y atelectasia subsegmentaria.



**Figura No. 6.** Tomografía pulmonar que muestra opacidad homogénea en los 2/3 inferiores y posteriores del hemitórax derecho; los bronquios fuentes del pulmón derecho ocupan una posición más anterior que la habitual, con broncograma a ese nivel.

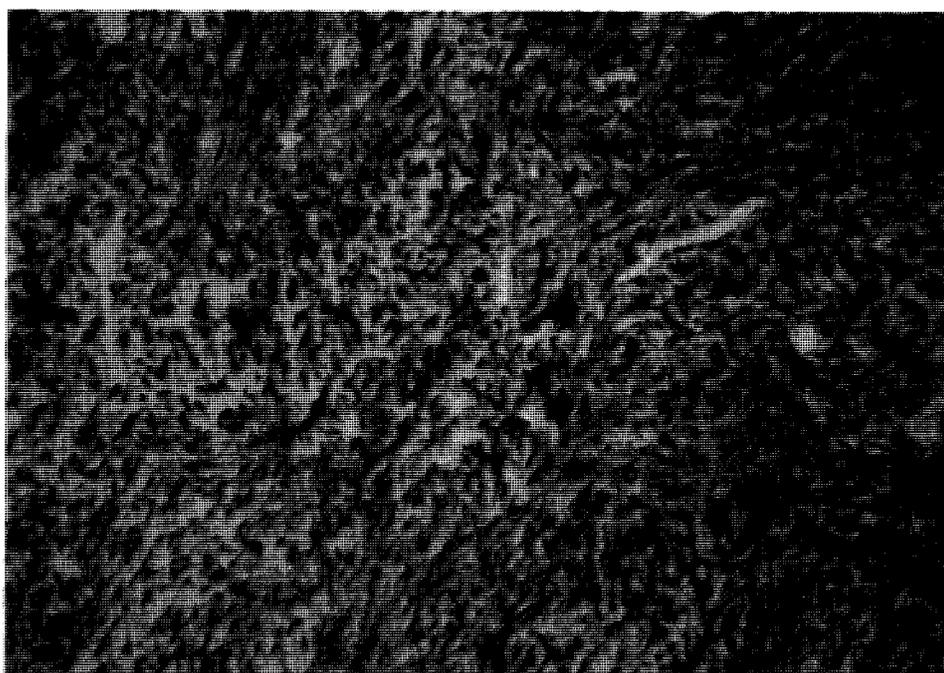
## ESTUDIO DE LA HIPOGLICEMIA

Se le practicó una prueba de ayuno y a las 32 horas presentó crisis de sudoración y confusión mental que cedieron a la administración de dextrosa hipertónica; la glicemia fue de 20 mgs/dl y la insulinemia fue de 7.5 uU/ml, el radio G/I fue de 2.7 y el I/G de 0.37. Se le practicó una curva de tolerancia a la glucosa para glicemias e insulinemias y las primeras estuvieron en (mgs/dl) 20, en ayunas, con un G/I de 2.7 (<2.5 positivo para insulinomas) y un I/G de 0.37 (>0.3 positivo para insulinoma); 9.5 a la media hora, 26.5 a la hora, 25 a las 2 horas y 33.0 a las tres horas (Fig. No. 8). Se le administró un gramo de tolbutamida (diluida en solución salina, 20

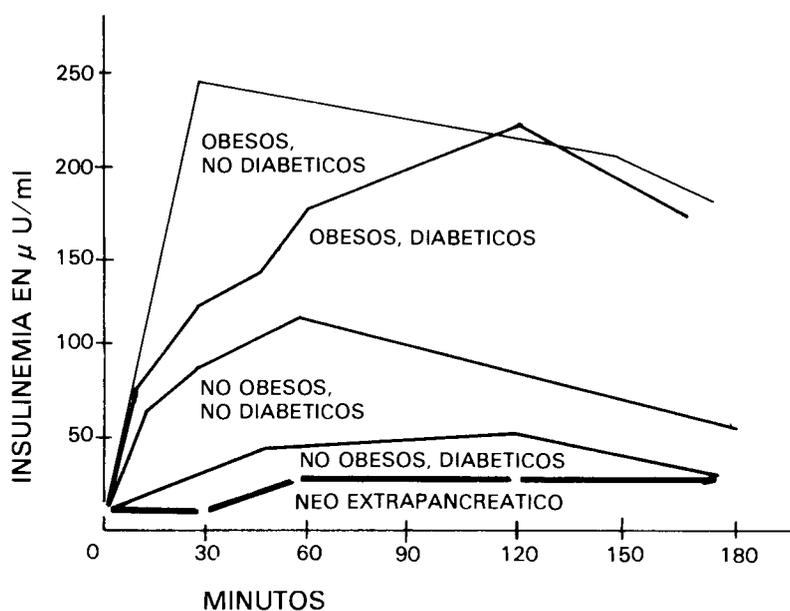
ml) durante dos minutos por vía intravenosa, se le midieron glicemias (mgs/dl) e insulinemias (uU/ml); los resultados para ambas fueron como sigue (Fig. No. 9):

En ayunas	20.7/4.6	A los 5 minutos	23.0/12.0
A los 14 minutos	18.9/6.6	A los 20 minutos	19.5/6.3
A los 35 minutos	19.7/4.6	A los 60 minutos	19.4/9.0
A los 90 minutos	20.7/9.0	A los 120 minutos	24.1/4.5
A los 150 minutos	23.1/4.5	A los 180 minutos	24.3/5.5

Los índices G/I e I/G de las cifras basales fueron 4.5 y 0.22 respectivamente, negativos para insulinoma.



**Figura No. 7.** Biopsia pleural que muestra tejido fibroso con células fusiformes de características benignas; el tumor es muy celular pero no se observó mitosis alguna ni tejido epitelial.

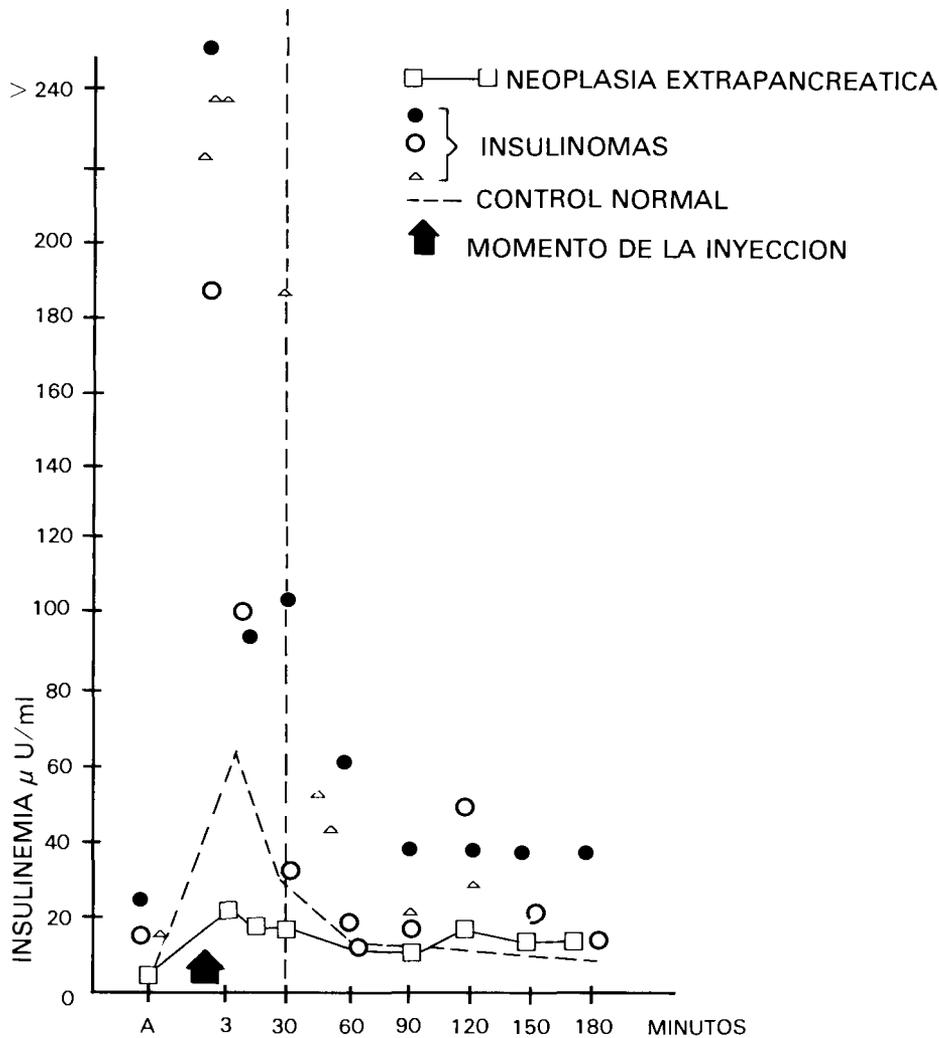


**Figura No. 8.** Curva de insulina después de sobrecarga con glucosa, en diabéticos y controles, obesos y no obesos (Esquema de Bagdade).

Nótese la supresión insulínica en el caso del mesotelioma pleural asociado a hipoglicemia (neoplasia extrapancreática).

La hipoglicemia aparecía con el ayuno y los índices de glucosa/insulina e insulina/glucosa no fueron diagnósticos de insulinoma; en una oportunidad la glicemia fue de 20.7 mgs/dl y la insulinemia de 4.6 uU/ml; el adenocarcinoma de islotes se descartó también por las bajas cifras de insulinemia. Que el tumor causaba la hipoglicemia por alguno de los mecanismos conocidos (producción de NSILA y/o alto consumo selectivo de glucosa que sobrepasa la capacidad hepática de producir glucosa) y que la hipoglicemia no era mediada por insulina, quedó ampliamente demostrado por el comportamiento de las insulinemias (Figs. Nos. 8 y 9) posttolbutamida o duran-

te la curva de tolerancia a la glucosa. En este último, si hiciéramos caso omiso de la hipoglicemia inicial, con insulinemia hacían recordar lo visto en pacientes diabéticos tipo II no obesos; el páncreas se hallaba frenado por una hipoglicemia constante no mediada por insulina. Es por esto que hubo tan marcada hiporrespuesta insulínica a la administración de tolbutamida (mientras que la glicemia se mantenía constantemente baja), lo que es característico de la hipoglicemia asociada a tumores extrapancreáticos (4). ¿Qué tipo de péptido producía el tumor (si es que lo hacía)? Nos lo podrían decir análisis del suero para determinación de NSILA (IGF).



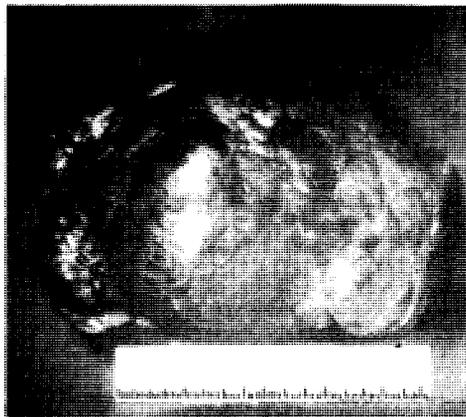
**Figura No. 9.** Prueba de tolbutamida: hiporrespuesta insulínica (media hora inicial), en un paciente con mesotelioma asocia-

do a hipoglicemia, comparada con promedio normal y tres de nuestros pacientes con hiperinsulinismo autónomo.

La biopsia pleural mostró un mesotelioma fibroso localizado de pleura, de características esencialmente benignas (Fig. No. 7); este se encuentra asociado a osteoartropatía hipertrófica en una alta proporción (57%) y no guarda relación con asbestos, como sí lo hace el mesotelioma difuso (maligno). También se encuentra asociado a hipoglicemias en un 4%, y en algunas oportunidades se ha observado elevación de la NSILA aunque en otras no; los síntomas de hipoglicemia aparecen tardíamente durante la evolución del tumor, que es de crecimiento lento. Estos tumores ocurren más frecuentemente en individuos de más edad y de cualquier sexo, son bastante raros, como lo demuestra una revisión de 360 casos de la literatura con inclusión de ocho nuevos pacientes; son unas tres veces menos frecuentes que los mesoteliomas difusos (20). Las determinaciones de NSILA en sueros de 52 pacientes con hipoglicemia asociada y tumores extrapancreáticos incluyeron varios casos de mesotelioma y en sólo dos, ésta estuvo elevada; fue más constante en los casos de hemangiopericitoma y no hubo linfomas (18). La paciente fue intervenida y el tumor extirpado.

El comportamiento postoperatorio de la glicemia fue totalmente normal y consideramos curada la paciente desde el punto de vista pulmonar y metabólico. La patología quirúrgica confirmó que se trataba de una "neoplasia masiva", quizá agresiva por su tamaño y celulari-

dad (pesó 2.200 grs) (Fig. No. 10). Este mesotelioma fibroso localizado de la pleura de gran tamaño y asociado a hipoglicemia e hipocratismo digital, que estudiamos en el Hospital San Ignacio de Bogotá, por sus características especiales se encuentra entre los primeros 20 ó 25 casos de la literatura médica mundial; recientemente fue descrito y publicado en más detalle (21).



**Figura No. 10.** Aspecto microscópico del tumor, de color blanco rosado, lobulado, encapsulado, de consistencia firme, pesaba 2.200 grs y medía 25 × 27 × 13 cms.

### III. ENFERMEDAD HEPATOCELULAR EXTENSA

Felig y colaboradores (22) estudiaron prospectivamente la frecuencia y mecanismo de hipoglicemia en 15 pacientes con hepatitis viral entre 17 y 27 años. Comparados con 11 controles la cifra media de glicemia en ayunas fue significativamente más baja en los pacientes con hepatitis (59 mgs/dl) y en ocho estuvo todavía más baja; la insulinemia también estuvo baja. No hubo relación entre estos hallazgos y pruebas de función hepática. Hubo hiporrespuesta al glucagón tanto en las cifras de glicemia como en las de aminoacidemia, las que se encontraban basalmente más altas que los controles. Que había una marcada inhibición de la síntesis de glucógeno hepático lo demostró la marcada reducción en el

contenido de glucógeno hepático en las biopsias de estos pacientes. Que la cifra media de glicemia en ayunas haya sido de sólo 59 mgs/dl es la explicación de por qué no vemos más frecuentemente reacción hipoglicémica en estos pacientes, ya que es muy raro ver síntomas por encima de 50 mgs/dl.

Se ha visto también hipoglicemias en pacientes con hepatitis tóxica (por cloroformo tetracloruro de carbono), cirrosis severa y falla cardíaca avanzada; en estos últimos casos la disfunción hepática ha sido leve y más bien ha habido disminución de ingesta y pérdida de peso (1).

### IV. HIPOGLICEMIA EN FALLA RENAL

Block y Rubenstein (23) reconocieron una hipoglicemia en ayunas en diabéticos tipo II que ya no recibían ni insulina ni hipoglicemiantes orales. Ha sido clásico el concepto de que en falla renal los requerimientos de insulina descienden incluso a cero, pues la vida media de la insulina se prolonga por mala eliminación y deactivación. En los diabéticos tipo II el mecanismo es una gluconeogénesis hepática y renal reducida, con disminución en la glicogenólisis hepática y disminución en la ingesta por la enfermedad crónica.

Rutsky y colaboradores (24) informan cuatro casos de hipoglicemia en no diabéticos en falla renal y hemodiálisis a largo plazo. La hipoglicemia severa de ayuno estuvo generalmente asociada a acidosis (láctica y metabólica). Hubo una gluconeogénesis hepática impedida en dos de ellos; en uno, la glicemia bajó a 22 mg/dl después de 49 horas de ayuno.

Fischer, Lees y Newman (25) analizaron 137 episodios de hipoglicemia (con glicemias por debajo de 49 mg/dl) que se observaron en 94 adultos hospitalizados durante un período de seis meses en un hospital universitario. Un 45% tenía diabetes y la insulina que se administró estuvo implicada en un 90% de los episodios en estos diabéticos, frecuentemente por una disminución en la ingesta calórica (relacionada con la enfermedad o por rutina hospitalaria). También se observó hipoglicemia inducida por insulina durante el tratamiento de hiperkalemia o el de hiperglicemia relacionada con hiperalimentación parenteral.

46 de los 94 pacientes tenían falla renal crónica, 20 de los cuales tenían una diabetes mellitus subyacente. De manera que la falla renal no relacionada con la diabetes fue el segundo diagnóstico más frecuente asociado con hipoglicemia. Los mecanismos que se han propuesto para explicar la presencia de hipoglicemia en falla renal in-

cluyen una disminución de la gluconeogénesis renal y una disminución de la ingesta. Durante el ayuno prolongado de sujetos normales, la gluconeogénesis renal contribuye a la formación del 45% de la glucosa recién formada. Muchos de estos pacientes de Fischer y colaboradores tenían desnutrición crónica o aguda, y la compensación renal pudo no haber sido adecuada. Otros defectos en la homeostasis de la glucosa ocurren en la falla renal, como una disminución en la degradación o en la excreción, como ya vimos, o un compromiso de la glicogenólisis y gluconeogénesis hepáticas, con limitación del sustrato alanina, necesario para la gluconeogénesis. Es posible que también ocurran impedimentos en los mecanismos contrarreguladores de la insulina.

## V. FALLA RELATIVA EN LA PRODUCCION (EJERCICIO SEVERO, GLICOSURIA RENAL, EMBARAZO, AYUNO PROLONGADO).

### a) Ejercicio severo

Se puede producir hipoglicemia franca con el ejercicio prolongado. Felig y colaboradores (26) investigaron su frecuencia, ¿qué tanto impide la actuación y contribuye a la fatiga y qué tanto efecto tenía sobre los niveles catecolamínicos en 19 hombres sanos, entre 19 y 47 años? Estos montaron bicicleta de manera no competitiva y su poder aeróbico máximo fue de 3.5 L/minuto. Se ejercitaron hasta quedar exhaustos en una bicicleta ergométrica hasta el 60-65% de su poder aeróbico máximo, e ingirieron bien una solución glucosada al 5%, al 10% o bien, agua con edulcorantes artificiales; en siete individuos que ingirieron agua durante el ejercicio, la glicemia cayó a 45 mg/dl pero continuaron haciendo ejercicio por 15 a 70 minutos con glicemias entre 25 y 48 mg/dl; además aumentó cuatro veces la lactacidemia, seis veces la glicerolemia, 10 veces la concentración de epinefrina plasmática, pero descendió la insulinemia en 35%. Iguales respuestas se vieron en individuos que tomaron agua con edulcorantes pero que no hicieron hipoglicemia, aunque la concentración de epinefrina fue tres veces más alta en hipoglicémicos; el ejercicio que se percibió fue comparable en euglicémicos e hipoglicémicos. Los que tomaron suero glucosado no tuvieron hipoglicemia, no se afectó el aumento en lactacidemia, los niveles de glicerol fueron más bajos, los de insulina más altos, los niveles de epinefrina plasmática 40-70% más bajos que con la ingestión de agua sin influencia significativa de la glucosa en la duración o en la percepción del observador sobre el ejercicio de los individuos.

El ejercicio prolongado puede precipitar una hipoglicemia en un tercio de sujetos normales pero el ejercicio puede continuar y la ingestión de glucosa no retarda el quedar exhausto. Es decir que la hipoglicemia inducida por el ejercicio no impide la función muscular.

### b) Glicosuria renal

Esta es una enfermedad poco común no asociada a otras enfermedades, en las que las cifras de glicemia siendo normales, cursan con glicosuria, por una disminución en la reabsorción tubular ( $T_m$ ) de glucosa (27); por lo demás los pacientes son totalmente asintomáticos, y el curso es benigno, fuera de presentar glicosurias posi-

vas, por lo que erróneamente se les puede diagnosticar como diabéticos, pero no predispone a diabetes.

Antes de la publicación de este estudio reciente, sólo 20 casos de asociación de falla renal (sin diabetes) con hipoglicemia habían sido informados y la serie más grande incluyó cinco pacientes. La mayoría de los otros casos de hipoglicemia en este trabajo de Fischer y colaboradores estuvieron relacionados con enfermedad hepática, infecciones, shock, embarazo, tumores o quemaduras, y aunque la hipoglicemia no fue la causa aparente de muerte en ningún paciente, la mortalidad hospitalaria global fue del 27% y tuvo relación con el grado de hipoglicemia y el número de factores de riesgo para hipoglicemia.

vas, por lo que erróneamente se les puede diagnosticar como diabéticos, pero no predispone a diabetes.

He tenido la oportunidad de observar dos casos, uno en un médico (estudiado en el Canadá) y otro en un paciente del Hospital San Ignacio. Algunas veces las cifras de glicemia pueden estar un poco bajas, pero sin síntomas. Los pacientes no tienen problemas excepto tal vez durante el embarazo o el ayuno, cuando hacen cetosis.

### c) Embarazo

Las glicemias en ayunas de las embarazadas tienden a ser más bajas que lo normal (10 mg/dl menos) debido a que los fetos consumen toda su glucosa de la proveniente de la madre (28) y esta es utilizada aceleradamente para alimentar al feto durante la noche y entre las comidas. Hay aumento en los ácidos grasos libres y cetonuria en ayunas; aumento del recambio periférico de la insulina por destrucción de ésta en la placenta; durante la curva las cifras posteriores de glicemia aumentan un poco (entre 5 y 20 mgrs) al igual que los niveles de insulina por resistencia periférica a ella.

### d) Ayuno prolongado

Los estudios de Merimeé y colaboradores (29) muestran que las mujeres no obesas tienden a hacer cifras bajas asintomáticas durante el ayuno. En los periodos de ayuno muy largos la homeostasis de la glucosa se compensa con mecanismos gluconeogénicos a partir del glicerol y de aminoácidos glicogénicos, mientras que los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos son utilizados por cerebro y músculo como sustratos alternos (y preferidos) para producción de energía. En mi experiencia de hace varios años, con las dietas de ayuno total de Duncan en varios pacientes y por periodos hasta de un mes, la hipoglicemia no fue nunca un problema.

Se ha comprobado como ya vimos que el ayuno prolongado puede hacer descender las cifras de glicemia por debajo de lo normal, particularmente en mujeres no obesas y sin producir síntomas. De aquí que es importante correlacionar siempre estas cifras con manifestaciones clínicas, con su respuesta a la administración de glucosa o con los niveles de insulinemia.

Merimeé y Tyson (30) realizaron dos estudios para fijar criterios en este sentido. Con una sobrecarga previa de carbohidratos por dos semanas, se sometieron a ayuno de 72 horas, 12 hombres y 12 mujeres no obesos en un estudio y 40 mujeres en otro. Se observó que ningún hombre tuvo cifras por debajo de 50 mg/dl, durante el ayuno, mientras que la mitad de las mujeres tenían tales cifras a las 36 horas de ayuno. Para que sea un hallazgo significativo en el sexo femenino, la glicemia debe estar por debajo de 35 mg/dl a las 24 horas o por debajo de 30 mgrs%, después de las 36 horas. Otros hallazgos en las

mujeres fueron: niveles de glucagón, ácidos grasos libres y cetonuria más altos en las mujeres con niveles de insulinemia más bajos. Se llegó a observar una cifra de glicemia tan baja como 22 mg/dl, sin síntomas. Los mismos investigadores y otros (1) han confirmado estas diferencias ligadas al sexo. En obesos de cualquier sexo en cambio, la glucosa sérica no va más allá de los 55 mg/dl durante el ayuno, cifra que se consideraría crítica. En hombres no obesos, la cifra crítica para glucosa sérica (o plasmática) sería de 50 mg/dl y en mujeres no obesas de acuerdo al cuadro clínico.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) Seltzer, H.S.: Spontaneous and drug induced hypoglycemia. En "Diabetes Mellitus and obesity", ed. B.N. Brodoff, S.J. Bleicher. Williams and Wilkins, Baltimore 1982.:414-436.
- (2) Jácome-Roca A: *Insulinomas*. Medicina 1986. 13:6-15.
- (3) Jácome-Roca A: *Hipoglicemias reactivas e inducidas por drogas*. Temas médicos (en prensa).
- (4) Ensick J.M., Williams R.H.: Disorders causing hypoglycemia. En "Textbook of endocrinology", 6a. Edición, R.H. Williams (Editor), Philadelphia, W.B. Saunders 1981. :844-875.
- (5) Sheehan H.L., Davis J.C.: *Pituitary necrosis*. Brit Med Bull, 1968. 24:59-70.
- (6) Jácome-Roca A., Garcia-Conti F.: *Evaluación del hipopituitarismo en el síndrome de Sheehan*. Vniv. Med., 1970. 12:239-257.
- (7) Rabkin M.T., Frantz G.: *Hypopituitarism, a study of growth hormone and other endocrine functions*. Ann Intern Med., 1966. 64:1197-1207.
- (8) Núñez-León F., Jácome-Roca A.: *Hiperplasia suprarrenal congénita, valoración hormonal y morfológica de siete casos*. Rev. soc. Colomb. Endocrinol., 1978. 11:65-74.
- (9) Sellman J.C., Perhoff G.T., Null F.C., Kimmel V.R., Tyler F.H.: *Hypoglycemia associated with massive intraabdominal mesothelial cell sarcoma*. N. Eng. J. Med., 1959. 260:847-852.
- (10) Odell W.D.: *Humoral manifestations of cancer*. Textbook of Endocrinology. 6a. Ed., R.H. Williams, W.B. Saunders, Co., Philadelphia, 1981.:1228-1241.
- (11) Marier H.C., Barr D.: *Intrathoracic tumors associated with hypoglycemia*. J. Thoracic & Cardiovasc. Surg., 1962. 44:321-329.
- (12) Froesch E.R., Burgi H., Ziegler W., Bolly P., Labhart A.: *Pathogenesis of tumor induced hypoglycemia without hyperinsulinism*. Schweiz Med., Wehnschn, 1963. 93:1250-1255.
- (13) Landau Br., Wills N., Craig J.W., Leonardo J.R., Moriwaiki T.: *Mechanism of hepatoma-induced hypoglycemia*. Cancer, 1962. 15:1188-1196.
- (14) Hyodo T., Megyesi D., Kaha C.R., McLean J.P., Friesen H.G.: *Adrenocortical carcinoma and hypoglycemia, evidence for production of non suppressible insulin-like activity by the tumor*. J. Clin Endocrinol. Metab., 1977. 44:1175-1184.
- (15) Ayounus S., Soterakis J., Sossi A.J., Cawla S.K., Lo Presti P.A.: *Hypoglycemia secondary to metastasis to the liver, case report and review of the literature*. Gastroenterology, 1977. 72:334-337.
- (16) Cleesky S., Bailey I., Samols E., Bilkus D.: *Fibrosarcoma with hypoglycemia and high serum insulin level*. Lancet, 1962. 11:378-380.
- (17) Phillips L.S., Vassilopolov-Sellin R.: *Somatomedins (II)*. N. Eng. J. Med. 1980. 302:438-445.
- (18) Gorden P. Hendricks C.M., Kahn C.R., Megyesi C., Roth J.: *Hypoglycemia associated with non-islet cell tumor and insulin-like growth factors*, N. Eng. J. Med., 1981. 305: 1452-1454.
- (19) Perkoff G.T., Simons E.L.: *Hypoglycemia in patient with fibrous tumor, studies of mechanism of hypoglycemia*. Arch. Int. Med., 1963. 112:589-593.
- (20) Brisell M.B., Mark E.J., Dickersin G.R.: *Solitary fibrous tumors of the pleura, eight new cases and review of 360 cases in the literature*. Cancer, 1981. 47:2678-2689.
- (21) Gutiérrez J.M., Alvarado J., Hanni A.C.: *Mesotelioma fibroso localizado de la pleura e hipoglicemia*. Acta Méd. Col., 1986. 11:306-309.
- (22) Felig P., Brown W.V., Levine R.A., Klatskin G.: *Glucose homeostasis in viral hepatitis*. N. Eng. J. Med., 1970. 283:1436-1440.
- (23) Black M.B., Rubenstein A.H.: *Spontaneous hypoglycemia in diabetic patients with renal insufficiency*. JAMA. 1970. 213:1863-1866.
- (24) Rutsky E.A., McDaniel H.G., Thorpe D.L., Alred G., Pek S.: *Spontaneous hypoglycemia in chronic renal failure*. Arch Intern Med., 1978. 138:1364-1368.
- (25) Fischer K.F., Lees J.A., Newman J.H.: *Hypoglycemia in hospitalized patients, causes and outcomes*. N. Eng. J. Med., 1986. 315:1245-1249.
- (26) Felig P., Cherif A., Minagawa A., Wahren J.: *Hypoglycemia during prolonged exercise in normal men*. N. Eng. J. Med., 1982. 306:895-900.
- (27) Krane S.M. Renal Glycosuria. *The metabolic basis of inherited disease*, 2nd. Ed., J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden, D.S. Fredrickson. McGraw-Hill, Nueva York. :1221-1229.
- (28) Jácome-Roca A.: *Diabetes y Embarazo*. Realizado bajo los auspicios de las secciones de Educación Médica Continua, Facultad de Medicina, Universidad Javeriana y Ministerio de Salud Pública de Colombia. (Folleto que acompaña videocassette con igual título) 1985.
- (29) Merimeé T.J., Tyson J.E.: *Hypoglycemia in man, pathologic and physiologic variants*. Diabetes, 1977. 26:161-165.
- (30) Merimeé T.J., Tyson J.E.: *Stabilization of plasma glucose during fasting, normal variations in two separate studies* N. Eng. J. Med., 1974. 291:1275-1278.