

Hipoglicemia Ketósica

Reporte de un caso, con seguimiento evolutivo por tres años

Por los Dres.:

JOSÉ M. GONZÁLEZ-GRIEGO(*) Y MANUEL AMADOR(**)

INTRODUCCION

La hipoglicemia en la infancia ha sido objeto de amplio estudio en los últimos años. Además de las causas desde hace tiempo conocidas y bien delimitadas, existe aún un amplio número de casos incluidos dentro del grupo denominado "Hipoglicemia Idiopática de la Infancia" que indudablemente responden a diversas causas, aún no bien delimitadas. De este conjunto se ha ido separando algunas entidades, que si bien no se conoce en su totalidad el error metabólico que las determina, presentan características clínicas y de laboratorio que nos permiten darle cierta individualidad.¹¹ A este grupo pertenece la denominada hipoglicemia ketósica, estudiada exhaustivamente por *Colle y Ulstrom* en Minneapolis,² quienes establecieron las peculiaridades clínicas y metabólicas de esta afección.

Previos a este decisivo trabajo se habían realizado reportes esporádicos de pacientes con hipoglicemia, ketonuria y convulsiones^{4,6,7,11,12,13}, siendo los más

antiguos el de *Ross y Josephs* en 1924¹⁴ y *Josephs* en 1926,⁹ quienes lo relacionaron a los llamados vómitos acetónicos de *Marfan*.¹²

Ultimamente, al adquirir la hipoglicemia una importante jerarquía dentro de la patología infantil, se han hecho trabajos muy completos desde el punto de vista general, en lo referente a diagnóstico y tratamiento, por *Anthony y col.*¹ y en relación a la etiología y pronóstico por *Knobloch y col.*,¹⁰ pero tanto en uno como en otro no hay referencias definidas en relación a la entidad que nos ocupa.

El objeto de este trabajo es el reporte de un caso estudiado detalladamente y seguido durante tres años por nosotros y que responde a lo descrito por *Colle y Ulstrom* bajo el término de Hipoglicemia Ketósica.(2).

CASO CLÍNICO:

Se trata de G.P.G., (HC: 66696), de 18 meses de edad (en 1965), femenina, blanca, procedente de La Habana, que ingresa en el Hospital Infantil Docente "William Soler" por un episodio agudo de hipoglicemia, con antecedente de un período largo de ayuno (unas 15 horas), que se manifestó por obnubilación, sudoración y frialdad de la piel, que res-

(*) Residente de Pediatría, en el Hospital Infantil Docente "William Soler", Ave. San Francisco 10112, Habana 8, Cuba.

(**) Pediatra Especialista, Instructor del Dpto. de Pediatría de la Universidad de la Habana, en el Hospital Infantil Docente "William Soler", Ave. San Francisco 10112, Habana 8, Cuba.

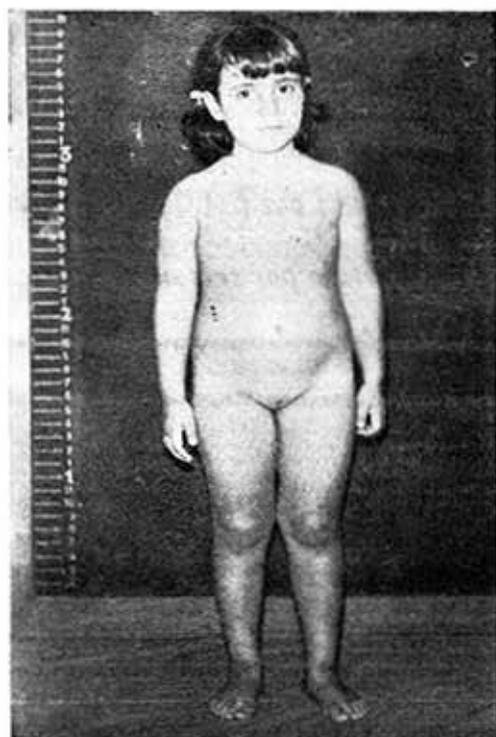


Fig. 1.—Hipoglicemia cetósica; Nuestra paciente a los 4 años y 8 meses de edad, después de haber sido seguida evolutivamente por 3 años. Nótese el desarrollo normal de la niña, similar al de cualquier niño normal de su edad.

pondió rápidamente a la administración de Dextrosa al 50% endovenosa y jugo azucarado. La glicemia en aquel momento fue de 26 mg% y hubo una ketonuria de ++. No hay antecedentes personales ni familiares de importancia.

A su ingreso el examen físico fue esencialmente negativo, una vez corregida la hipoglicemia. Pesó 12 Kg. (40 percentil para su edad) y su talla era de 89 cm. (75 percentil para su edad). Su circunferencia cefálica fue de 49 cm.

Su estadía hospitalaria fue de 84 días, prolongándose con el doble fin de estudiarla y observarla durante un periodo largo de tiempo. A los 32 días de su ingreso, y durante el periodo de estado de

un sarampión adquirido en la Sala, presentó un nuevo episodio hipoglicémico con sintomatología similar al anterior, e igualmente con antecedentes de ayuno prolongado (por anorexia), sumado al stress de la enfermedad infecciosa. En esta ocasión, como en la anterior, no hubo convulsiones y la respuesta a la administración de carbohidratos fue inmediata.

La paciente ha sido examinada periódicamente en el curso de estos tres años, manteniendo un desarrollo sicomotor y pondostatural de acuerdo con su edad. El tratamiento ha consistido en evitar periodos de ayuno prolongado, dando una alimentación fraccionada en varias comidas al día (4-5) con un horario fijo, distribuyéndose las calorías diarias de la siguiente forma:

8 a.m.: 20%;— 11.30 a.m.: 30%;— 3.00 p.m.: 10%;— 6.30 p.m.: 30%;— y 10.30 p.m.: 10%.

Se indicó, además, administración suplementaria de carbohidratos en los periodos de ejercicio.

Durante todo este tiempo, la niña solamente ha presentado un episodio de hipoglicemia, que catalogamos como ligero y que cedió a la administración oral de carbohidratos.

Exámenes complementarios:

Hemograma y coagulograma: Normales.

Pruebas funcionales hepáticas: Negativas.

Colesterol: 260 mg.%.

Lípidos totales: 882 mg.% (normal: 700 mg.%).

Alfa: 220 mg.%

Beta: 662 mg.%.

Electroforesis de Proteínas: Normal.

P.B.I.: 4.8 mg.% (normal 4-8 mg.%)

17 ketosteroides en orina de 24 horas:
1.7 mg. (normal: <1 mg.).

RX. de cráneo y huesos largos: Normales.

Edad ósea: 2 años.

RX. Estómago y duodeno: Normal.

Biopsia hepática: Discreta clarificación citoplasmática con muy escaso filtrado inflamatorio de espacios porta.

Estudios metabólicos:

a) *Perfil glicémico*: (Gráfica 1). Se tomaron muestras de sangre a las 8, 11, 14, 17, 20, 23 y 2.5 y 8 horas del día siguiente. Las determinaciones de glucosa en sangre se realizaron por el método de Folin y Wu. No se administró ninguna dieta especial durante esta prueba, llevando la paciente su alimentación y actividades habituales. El resultado fue normal.

b) *Tolerancia a la glucosa (oral)*. (Gráfica 2). Se administraron 20 gm. de glucosa en agua (1.75 gm./Kg de peso), después de un ayuno previo de 12 horas (2), haciendo glicemia en ayunas, a los 30, 60, 90, 120 y 180 minutos de la ingestión de la glucosa. En esta prueba se observaron cifras muy bajas en ayunas, una elevación de unos 30 mg. a la media hora y lo de más interés fue el hecho de que, al cabo de las tres horas, los valores de glicemia no regresaron a su nivel inicial, sino que quedaron algo por encima.

Posteriormente se repitió la prueba, administrando esta vez 10 gm. de glucosa por vía oral (0.85 gm./Kg. de peso). Esta vez obtuvimos una curva algo plana. Se partió de cifras en ayunas no tan bajas, pero la elevación a la media hora fue de sólo

unos 15 mg. Contrastó con la curva anterior el hecho, muy interesante de que a las tres horas la glicemia se encontraba por debajo de la cifra inicial.

c) *Tolerancia a la leucina*: (Gráfica 3). Esta prueba se realizó administrando una comida hiperproteica, rica en leucina. Esta comida consistió en: caseinato, 1.5 gm./Kg. (2) y huevo, después de 12 horas de ayuno, realizándose glicemia en ayunas y a los 60, 120, 180, 240 y 300 minutos. La respuesta fue un ligero aumento de la glicemia a las 2 horas. Comparando esta curva a la del perfil glicémico, vemos que pueden superponerse, en lo referente a la respuesta a la ingestión de alimento, por lo que puede considerarse una respuesta normal.

d) *Sensibilidad y resistencia a la insulina*: (Gráfica 4). Después de 10 horas de ayuno, se administró 0.1 U/Kg. de Insulina simple por vía endovenosa.⁵ Se hizo glicemia en condiciones previas a la prueba, y a los 20, 40, 60, 90 y 120 minutos. A los 20 minutos se obtuvo una caída de la glicemia que alcanzó un 33% manteniéndose cifras bajas a los 40, 60 y 90 y aún a los 120 no había llegado a la cifra inicial.

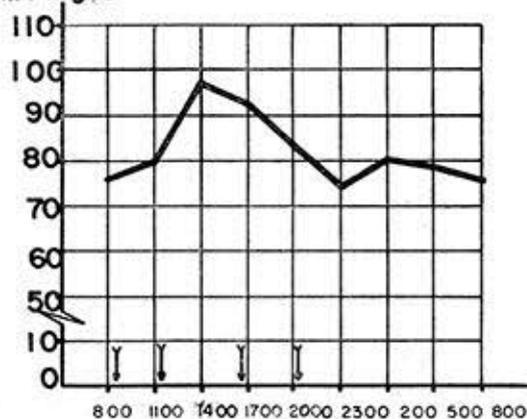
e) *Respuesta a la Tolbutamida*: (Gráfica 5). Se administró Tolbutamida a razón de 40 mg./Kg. por vía oral. Se tomaron muestras previa y a los 10, 20, 30, 40, 50 y 60 minutos. A los 20 minutos hubo un descenso de la glicemia en un 38%. Esta respuesta puede considerarse como normal. A la hora había vuelto a la cifra inicial.

f) *Test de respuesta a la Epinefrina*: (Gráfica 6): Después de un ayuno de 12 horas, se inyectó 0.03 mg./Kg.

GRAFICO 1

PERFIL GLICEMICO (24 HORAS)

GLICEMIA mg%



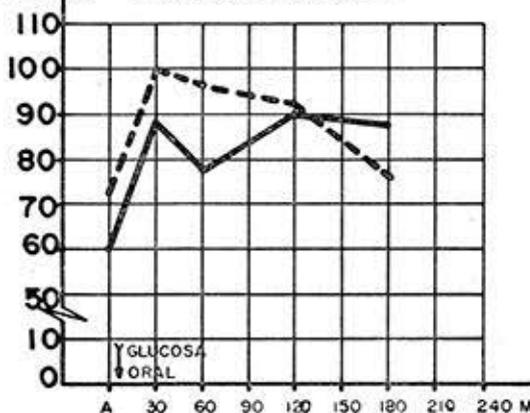
↓ INGESTION DE ALIMENTO (DIETA HABITUAL)

GRAFICA 2

HIPERGLICEMIA PROVOCADA

(PREVIO AYUNO DE 12 HORAS)

GLICEMIA mg%



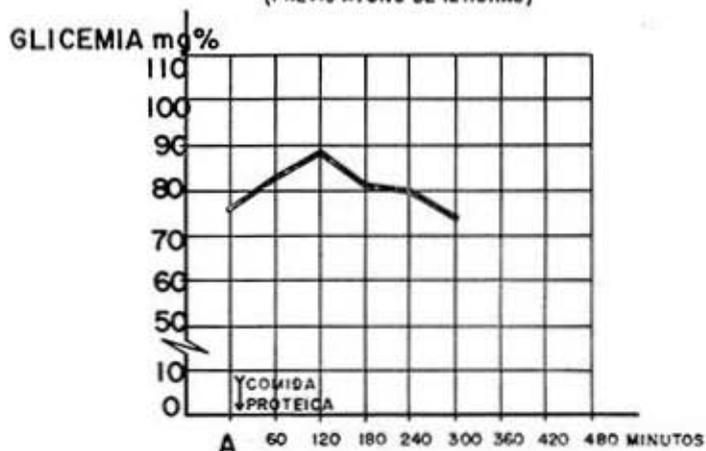
↓ ADMINISTRACION DE GLUCOSA ORAL

TIEMPO

— SOBRECARGA CON GLUC: 1.75 gm/Kg
 - - - SOBRECARGO CON-GLUCOSA: 0.85 gm/Kg

GRAFICO 3 TOLERANCIA A LA LEUCINA

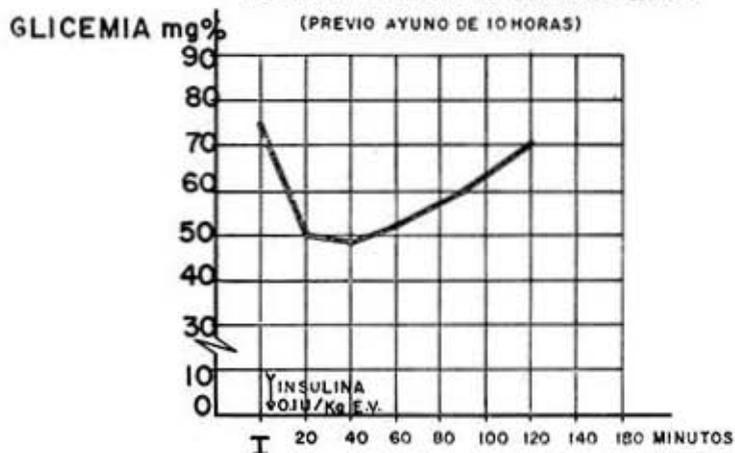
(PREVIO AYUNO DE 12 HORAS)



TIEMPO

GRAFICA 4 SENSIBILIDAD A LA INSULINA

(PREVIO AYUNO DE 10 HORAS)



TIEMPO

GRAFICO 5
RESPUESTA A LA TOLBUTAMIDA
 (PREVIO AYUNO DE 10 HORAS)

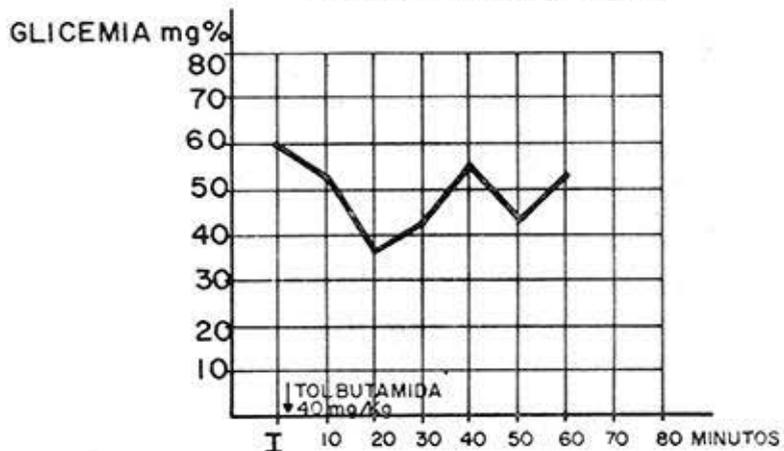
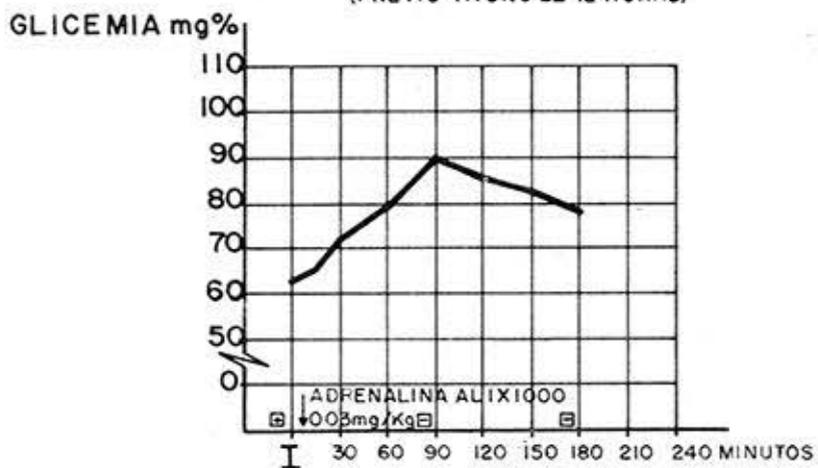


GRAFICO 6
RESPUESTA A LA EPINEFRINA
 (PREVIO AYUNO DE 12 HORAS)



⊠ CETUNURIA +
 ⊞ CETUNURIA -

GRAFICO 7
TOLERANCIA AL AYUNO

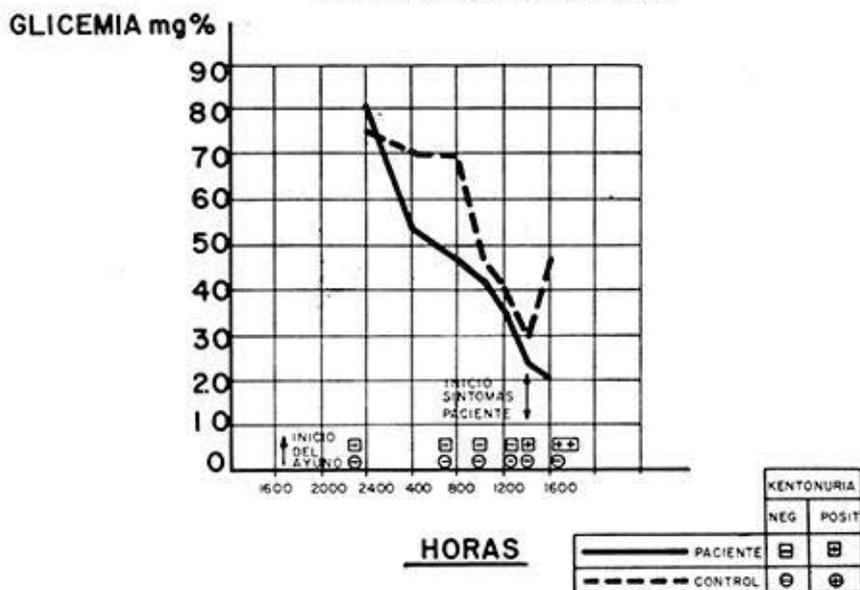
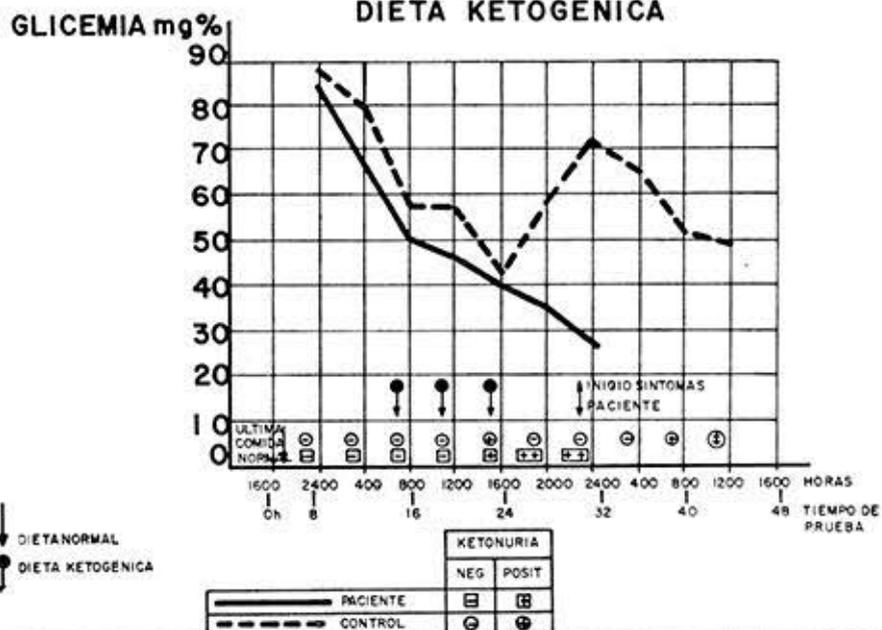


GRAFICO 8
DIETA KETOGENICA



de Epinefrina acuosa al 1 x 1000 s.c. Se realizó glicemia previa y a los 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos de la inyección.^{2,5}

A los 90 minutos, la glicemia había subido solamente 27 mg. A las 3 horas la cifra se mantenía en 79 mg., o sea por encima de la inicial de 63. Debemos señalar, que al realizarse un Imbert al inicio de esta prueba se comprobó la existencia de una Ketonuria de +, la cual, atribuimos al ayuno de 12 horas. Esta ketonuria no se mantuvo en el curso de la investigación.

- g) *Tolerancia al ayuno:* (Gráfica 7): Se realizó simultáneamente en un control sano de la misma edad y peso de la paciente. La primera muestra se tomó después de 8 horas de ayuno, obteniéndose sangre para glicemia y orina para cuerpos cetónicos. Estas determinaciones se repitieron a las 14, 16, 18, 20, 22 y 24 horas.

En el control se observó una hipoglicemia de 30 mg.% a las 22 horas de iniciada la prueba, pero sin ketosis. Esta cifra se elevó espontáneamente a 45 mg.% a las 24 horas, no observándose síntomas clínicos de hipoglicemia ni ketonuria en ningún momento.

En la paciente, las cifras de glicemia fueron también progresivamente decrecientes, pero sin la respuesta del control. Los síntomas aparecieron a las 22 horas, coincidiendo con ketonuria y con una cifra de 25 mg.% y acentuándose progresivamente, por lo que hubo necesidad de suspender la prueba, al sumarse a la sudoración inicial, los síntomas de disfunción cerebral, a las 24 horas, momento en que la glicemia era de 20 mg.% y la ketosis de ++.

- h) *Dieta ketogénica:* Se utilizó el mismo control que en la prueba anterior. Consistió en administrarles la dieta propuesta por Conn y Seltzer² para el diagnóstico de hiperinsulinismo orgánico, y que fue empleada posteriormente por Colle y Ulstrom² en el estudio de la hipoglicemia ketósica.

Después de una última comida normal, a las 16 horas, se suspendió todo alimento, hasta el día siguiente, en que se administró la comida especial. Se calculó una dieta a base de 1200 Cal./1.73 m², distribuida en la siguiente proporción: Grasas: 67%, Carbohidratos: 16%, Proteínas 17%.

Esta dieta se dividió en tres partes iguales, administrándolas a las 8, 12 y 17 horas. Esta proporción se logró mezclando adecuadamente leche, mantequilla y caseína. En nuestros casos correspondieron 700 Cal.

En ambas niñas se produjo un descenso progresivo de la glicemia (Gráfica 8). A las 24 horas de iniciada la prueba (se considera el inicio a las 16 horas del día anterior, a partir de la última comida normal), tenía el control una glicemia de 42 mg.% y la paciente 40 mg.%, apareciendo ketonuria en ambas. A partir de este momento, en el control se observó un aumento progresivo de la glicemia y desaparición de la ketonuria, mientras que la paciente acusaba una mayor hipoglicemia y un incremento de la ketonuria. Aunque las cifras de glicemia del control cayeron posteriormente (a las 44 horas), a 50 mg.% y reapareció la ketonuria, en ningún momento aparecieron síntomas clínicos de hipoglicemia, no así en la paciente, la cual presentó cifras de hasta 28 mg.% a las 32 horas, con síntomas importantes de hipoglice-

mía por lo que fue imposible continuar la prueba, cosa que dijimos si fue posible hacer en el control durante 8 horas más, —hasta las 44 horas— sin que apareciera el más mínimo signo clínico.

DISCUSION

Desde el punto de vista clínico y de laboratorio, nuestra paciente cumple las condiciones señaladas por *Colle* y *Ulstrom*,² como características de la hipoglicemia ketósica, las cuales son:

1. Ataques episódicos, con buena salud entre ellos.
2. Debut después de los 18 meses de edad.
3. El ataque sigue a un período de privación de alimento.
4. Presencia de acetonuria en relación con la hipoglicemia.
5. Respuesta inmediata a la administración de glucosa.
6. Inteligencia normal.
7. Los ataques disminuyen en frecuencia con la edad.
8. En nuestro caso el peso correspondía al 40 percentil y la talla al 75. *Colle* y *Ulstrom* señalan en este aspecto que existe un retraso del peso en relación a la talla, lo cual comprobamos también nosotros, pero estos autores no reportan ningún paciente que llegara al 50 percentil.
9. En nuestra paciente, los niveles de glicemia en ayunas estuvieron en los límites inferiores de la normalidad, y a veces aún ligeramente bajos, mientras *Colle* y *Ulstrom*² señalan que en sus casos son normales, aunque del estudio de su trabajo hemos constatado la existencia de cifras en ayunas de hasta 64 mg.%.³

De los estudios metabólicos realizados podemos sacar los siguientes hechos significativos:

En la prueba de tolerancia a la glucosa, fue un hecho de interés observar como, después de una cifra baja en ayunas, a las 3 horas de iniciada la prueba, la curva no había retornado al nivel inicial. De los 8 casos reportados inicialmente por *Colle* y *Ulstrom*,² en 2 se observó este hecho. Esto pudiera ser interpretado como una cierta incapacidad en la utilización de la glucosa cuando se establece una sobrecarga por vía oral, ya que cuando se utilizó la mitad de la dosis en la misma prueba (0.85 gm./Kg.), a las 2 horas el nivel de glicemia estaba por debajo de los valores en ayunas.

A diferencia de lo que se observa en la hipoglicemia leucino-sensible, en nuestro caso se observó un ligero aumento de la glicemia a las 2 horas, lo que concuerda con los hallazgos de *Colle* y *Ulstrom*.²

En la prueba de sensibilidad a la Insulina, a los 60 minutos, nuestra paciente tenía 53 mg. y a los 90 minutos, 60 mg., lo cual indicaría un retardo en la respuesta a la hipoglicemia producida por la insulina. A los 120 minutos, la cifra estaba por debajo de los valores en ayunas (75 mg.) *Colle* no realizó este test en sus casos, por lo cual no podemos establecer comparaciones.

La respuesta de nuestra paciente a la Epinefrina fue similar a la de 4 de los 5 casos en que *Colle* y *Ulstrom* la realizaron,² aunque de más tardía aparición. La respuesta, cuantitativamente es normal, lo que indica que, después de una dieta normal seguida de 12 horas de ayuno, el hígado es capaz de mantener depósitos de glucógeno, aunque el retraso en dicha respuesta pudiera ser interpretado como indicio de una difi-

cultad en los mecanismos glucógenolíticos.

En la Prueba de tolerancia al Ayuno, contrasta la respuesta y recuperación del control a las 24 horas, sin síntomas y sin ketosis, con la de la paciente. Evidentemente, existe en nuestra enferma una incapacidad para hacer frente a la hipoglicemia en ausencia de carbohidratos, y la no utilización de los mecanismos de control de la homeostasis en relación con los metabolismos glucídico y lipídico es evidente.^{1c}

La respuesta de ambas niñas (paciente y control) a la dieta ketogénica fue similar a la de la Prueba de Ayuno, evidenciándose que la sobrecarga de lípidos es incapaz de corregir la hipoglicemia de la paciente.

La interpretación de los resultados de estas dos últimas pruebas parece indicarnos que existe una menor reserva glucogénica en estos enfermos, y que, unido a esto hay una incapacidad para mantener un nivel de glicemia aceptable en presencia de una dieta a base de grasas, cuando no hay un aporte consecuente de carbohidratos. Esto último, junto al hecho de que, a diferencia del individuo normal, en estos pacientes la glicemia desciende progresivamente sin experimentar ningún ascenso reactivo a las 24 horas, nos sugiere que debe existir además un fallo en el mecanismo metabólico que permite formar glucosa a partir del glicerol.

No han sido realizados estudios cuantitativos de la reserva total de glucógeno en estos pacientes, lo cual sería de interés para precisar si en realidad existe una menor reserva o una incapacidad de liberarlo adecuadamente.

Será también de interés realizar estudios con grasa neutra cuyo glicerol fuera previamente marcado con el fin

de determinar si a partir del mismo es capaz de formarse glucosa.

El manejo de esta paciente ha sido relativamente fácil dado lo benigno de la afección y la tendencia a disminuir espontáneamente la frecuencia de los ataques que caracteriza a la misma.

RESUMEN

Se reporta un caso de hipoglicemia ketósica en una niña que hace su debut a los 18 meses de edad, siendo seguida durante tres años.

Se señalan las peculiaridades clínicas y de laboratorio que hicieron de éste un caso típico y que individualizan esta entidad dentro del capítulo de la hipoglicemias.

Se discuten los posibles errores metabólicos envueltos en la fisiopatogenia de la afección, en particular lo referente al trastorno de la glucogenolisis y la adecuada utilización de las grasas.

Por último, se señalan las pautas a seguir en el manejo de estos casos, basado fundamentalmente en el mantenimiento de períodos cortos de ayuno, la administración suplementaria de carbohidratos durante el ejercicio y la adecuada instrucción a los padres.

SUMMARY

A case of ketotic hypoglycemia in a girl who makes her debut at the age of 18 months, being followed up during three years, is reported. The clinical and laboratorial peculiarities which made this a typical case and which individualize this entity within the chapter of the hypoglycemias, is pointed out. The possible metabolic mistakes involved in the pathogenesis of the affection, particularly those referring to the glucogenolisis and the proper utilization of fats, is discussed. Finally, the patterns to be followed in the handling

of these cases, fundamentally based in the maintenance of short fasting periods, the supplementary administration of carbohydrates during the exercise and an adequate instruction to the fathers, are pointed out.

RESUME

On reporte un cas d'hypoglycémie kétéotique chez une fillette qui a fait sa début à l'âge de 18 mois, étant suivie pendant trois années. On signalent les particularités cliniques et de laboratoire qui ont fait de ces cas un cas typi-

que et que individualise cette entité dans le chapitre des hypoglycémies. On discute les possibles erreurs métaboliques engagées dans la physiopathologie de l'affection, particulièrement avec référence au trouble de la glucogenolise et l'adéquate utilisation des grasses. Finalement, on signalent les règles à suivre dans le maniement de ces cas, basés fondamentalement dans le maintien des courtes périodes de jeûne, l'administration supplémentaire de carbohydrates pendant l'exercice et une adéquate instruction aux pères.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Anthony, G. J.; Underwood, L. E.; Van Wyk, J. J.: Studies in Hypoglycemia of Infancy and Childhood. *Diagnosis and treatment.* Amer. J. Dis. Child. 114: 345, 1967.
- 2.—Colle, E.; Ulstrom, R. A.: Ketotic Hypoglycemia. *J. Pediat.* 63: 532, 1964.
- 3.—Conn, J. W.; Seltzer, H. S.: Spontaneous Hypoglycemia. *Amer. J. Med.* 19: 460, 1955.
- 4.—Darrow, D. C.; Carey, M. K.: A clinical and chemical study of nondiabetic ketosis with acidosis. *J. Pediat.* 6: 676, 1935.
- 5.—Di George, A.; Auerbach, V. H.: Hipoglucemia en el Tratado de Pediatría de W. E. Nelson, 5ta. Ed. esp. pp. 1515 Ediciones R., La Habana, 1966.
- 6.—Elias, H. L.; Turner, R.: Spontaneous hypoglycemic shock in children; report of four case. *J.A.M.A.* 98: 2198, 1932.
- 7.—Hartmann, A. T.; Jaudon, J. C.: Hypoglycemia. *J. Pediat.* 11: 1, 1937.
- 8.—Haworth, J. C.; Coodin, F. J.: Idiopathic spontaneous hypoglycemia in children. *Pediatrics*, 25: 748, 1960.
- 9.—Josephs, H.: Recurrent vomiting. *Amer. J. Dis. Child* 31: 655, 1926.
- 10.—Knobloch, H.; Sotos, J. F.; Sherad, E. S.; Hodson, A.; Wehe, R. A.: Prognostic and etiologic factors in hypoglycemia. *J. Pediat.* 70: 876, 1967.
- 11.—Mann, R. P.: Recurrent hypoglycemia, haematemesis and ketonuria in identical twins. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 52: 1023, 1959.
- 12.—Marfan: Los vomissements périodiques avec acetonemia. *Arch. Méd. d. Enf.* 24: 1, 1921.
- 13.—Rector, J. M.; Jennings, R. E.: Functional hypoglycemia in childhood with particular reference to recurrent convulsive manifestations. *Amer. J. Dis. Child.* 53: 1012, 1937.
- 14.—Ross, S. G.; Josephs, H. W.: Observations on the metabolism of recurrent vomiting. *Amer. J. Dis. Child.* 28: 447, 1924.
- 15.—Royer, P.: Les hypoglycémies espontaneées de l'enfant *Gazette. Med. Franc.*, 70: 887, 1963.
- 16.—Wilkins, L.: The diagnosis and treatment of endocrine disorders in Childhood and Adolescence, 3rd. Ed. pp. 545, Charles C. Thomas, Publishers. Springfield, 1965.

Ya está impreso

EL QUINTO TOMO DE TEMAS DE LAS RESIDENCIAS

que contiene las tesis:

1. LUPUS ERITEMATOSO: ESTUDIO
DE LA VARIEDAD DISCOIDE CRONICA

por el Dr. José G. Díaz Almeida

2. INVAGINACION INTESTINAL EN EL ADULTO

por el Dr. Hernán Pérez Oramas

3. ACCIDENTES VASCULARES ENCEFALICOS

por la Dra. Isolina Aragón García

editado por el

CENTRO NACIONAL DE INFORMACION DE CIENCIAS MEDICAS

Precio del ejemplar \$2.00

Este tomo está a la venta en las Librerías de L y 27, Vedado, Habana, "Lalo Carrasco", Hotel Habana Libre, en las principales librerías del interior de la República, y también se puede solicitar por correo a "La Moderna Poesía", Apdo. 605, La Habana, enviando el importe señalado y \$0.25 adicionales para el franqueo certificado.