

Hiperwarburgismo: la “hipoglucemia feliz” de los pacientes oncológicos: Revisión narrativa

*Correspondencia:

Fernando_roosemberg1@hotmail.com

Dirección:

Av. Pedro J. Menéndez Gilbert y Atahualpa Chávez (junto a la ciudadela Atarazana)
Apt. Postal 090505
Unidad de Cuidados Intensivos.
Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo"-SOLCA
Guayaquil - Ecuador. Teléfono +593-43718300 EXT. 2218

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: Agosto 15, 2022

Aceptado: Octubre 26, 2022

Publicado: Diciembre 7, 2022

Editor: Dra. Evelyn Valencia Espinoza.

Membrete bibliográfico:

Roosemberg F, Veliz J, Ortega V, Bowen A, García C. Hiperwarburgismo: la “hipoglucemia feliz” de los pacientes oncológicos: Revisión narrativa. Rev. Oncol. Ecu 2022;32(3):334-342.

ISSN: 2661-6653

DOI: <https://doi.org/10.33821/626>

Copyright Roosemberg F, et al. This article is distributed under the terms of [Creative Commons Attribution License BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which allows the use and redistribution citing the source and the original author.

Hyperwarburgism: the "Happy hypoglycemia" of cancer patients: Case report and review of literature

Fernando Roosemberg Ordoñez¹, **José Veliz Ortega¹**, **Valeria Ortega Uscocovich¹**, **Aquiles Bowen Flores¹**, **Carlos García Cruz¹**

1. Unidad de Cuidados Intensivos, SOLCA – Guayaquil.

Resumen

Introducción: La glucosa es el combustible energético cerebral, esta relación es establecida de manera integral en la inmensa mayoría de revisiones, debido al ávido consumo -y casi exclusivo - glucósico por parte del tejido neuronal. En esta esfera, la hipoglucemia se traduce por defecto en un conjunto de síntomas neurológicos, resultado del estado neuroglucopénico. Cuando la caída de estos niveles glicémicos es pronunciada desencadena alteraciones del estado sensorial, pudiendo llegar al coma con daños irreversibles de sostenerse en el tiempo.

Propósito de la revisión: El objetivo de la revisión es presentar un caso de hipoglucemia severa sin sintomatología neuroglucopénica.

Recientes hallazgos: Al ausencia de sintomatología neurológica se da debido al consumo del lactato – tradicionalmente producto anaerobiótico – como una vía metabólica energética alternativa al consumo de glucosa. La hipoglucemia puede ser compensada a nivel neurológico con sistemas lanzadores de lactato en el tejido neuronal, este puede sustituir a la glucosa como sustrato energético del cerebro.

Conclusiones: La hipoglicemia sin síntomas adrenérgicos o neuroglucopénicos es un tema vinculado a pacientes oncológicos, y propone al lactato como combustible del tejido nervioso adicional a la glucosa. Por otra parte, la asociación lactato = hipoperfusión, es otra entidad que debe ser revisada y reanalizada por todo lo que implica el lactato dentro de la vía fisiopatológica metabólica corporal.

Palabras claves:

DeCS: Hipoglucemia, Ácido Láctico, Ácido Pirúvico, Oncología Médica, Anaerobiosis, Encefalopatías Metabólicas.

Abstract

Introduction: Glucose is the cerebral energy fuel; this relationship is fully established in most reviews due to neuronal tissue's avid and almost exclusive glucose consumption. In this sphere, hypoglycemia is translated by default into a set of neurological symptoms resulting from the neuroglycopenic state. When the drop in these glycemic levels is pronounced, it triggers alterations in the sensory state, being able to reach a coma with irreversible damage if sustained over time.

Purpose of the review: The objective is to present a case of severe hypoglycemia without neuroglycopenic symptoms.

Recent findings: The absence of neurological symptoms is due to the consumption of lactate – traditionally an anaerobic product – as an alternative energy metabolic pathway to glucose consumption. Hypoglycemia can be compensated at the neurological level with lactate launching systems in neuronal tissue, replacing glucose as the brain's energy substrate.

Conclusions: Hypoglycemia without adrenergic or neuroglycopenic symptoms is an issue linked to cancer patients, and lactate is proposed as fuel for nervous tissue in addition to glucose. On the other hand, the lactate-hypoperfusion association is another entity that must be reviewed and reanalyzed for everything that lactate implies within the body's metabolic pathophysiological pathway.

MESH: Hypoglycemia; Lactic Acid; Pyruvic Acid; Medical Oncology; Anaerobiosis; Brain Diseases, Metabolic.

Introducción

La complejidad de las vías metabólicas conocidas solo puede verse ensombrecida por la cantidad de alternativas a las vías tradicionales que a nivel celular se pudiesen desarrollar, muchas de las cuales han sido estudiadas y otras no se conoce bien su explicación fisiológica o fisiopatológica.

Dentro de este contexto, el apartado oncológico merece una particular mención. Las células neoplásicas se caracterizan por poseer un metabolismo distintivo, desarrollado con características específicas para sustituir una alta demanda de energía la cual es necesaria para su proliferación exagerada. El objetivo del tumor es dividirse y crecer, y para que esto suceda debe encontrarse en un ambiente hipóxico [1] y una elevada concentración de lactato [2].

Cada tumor para cumplir su proliferación patológica se rige por un fenómeno particular, el cual fue descrito en 1920 por Otto Warburg, a lo que llamo "efecto Warburg" [3]. Este efecto se muestra como una alteración del metabolismo normal de la glucosa, a causa del incremento exagerado del consumo de esta por parte de las células neoplásicas, pero a diferencia de las células normales, las células cancerígenas toman una vía alternativa para producir energía, la glucosa en vez de transportarse a la mitocondria es transportada al citoplasma y es ahí donde se transforma el lactato en piruvato para acceder a la vía de los ácidos tricarboxílicos (proceso mediado través de la enzima lactato deshidrogenasa) y luego es secretado (glucólisis aerobia) [3].

La glucólisis genera un cambio en el ambiente del área de las células tumorales. El lactato elevado en el organismo actúa como sustrato de energía celular, que protege de los eventos hipoglucémicos [4]. Este “efecto Warburg” conforme avanza el estudio del lactato, se ha demostrado que no es de exclusividad de las células oncológicas, ya que puede presentarse en otros tejidos también. Se ha reportado en pacientes oncológicos que presentan episodios de hipoglucemia, el efecto de no presentar signos o síntomas adrenérgicos o de neuroglucopenia ya que el lactato alimenta también las células neuronales, proceso raro, descrito como hiperwarburgismo [5]. Hay poca bibliografía de hiperwarburgismo descrita en las principales bibliotecas médicas de consulta, la inmensa mayoría de paciente oncológicos (66% de los casos).

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se realizó una búsqueda en la base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (MEDLINE) a través de The United States National Library of Medicine and National Institutes of Health (PUBMED), con los siguientes detalles de búsqueda:

- Fecha: entre los años 1960 y 2021
- Idiomas: todos los del buscador
- Términos empleados: utilizando los términos “hypoglycemia” + “warburg” + “effect”.

Se identificaron 19 artículos incluidas revisiones bibliográficas, análisis e investigaciones, junto a tres artículos de revisión de 3 casos, 2 de los cuales estuvieron vinculados a procesos neoplásicos y 1 en paciente no oncológico. Se menciona que se utilizaron otras palabras claves, sin variabilidad en los resultados obtenidos. El árbol de búsqueda por MESH Terms no obtuvo consecuencias diferentes.

Definiciones

La definición precisa de hipoglucemia continúa en debate actualmente; sin embargo, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) describe la hipoglucemia como la condición clínica que se caracteriza por concentraciones bajas de glucosa en sangre usualmente menores a 70 mg/dl (3.89 mmol/L) [6]. El diagnóstico de hipoglucemia se basa en la tríada de Whipple, que se describe como: baja concentración de glucosa en sangre, síntomas de hipoglucemia y mejoría de los síntomas una vez se normaliza la glucemia [7]. Podemos clasificar los síntomas de hipoglucemia en: adrenérgicos (taquicardia, palpitaciones, temblores, sudoración, palidez y ansiedad) y no adrenérgicos o neuroglucopénicos (hambre, cefalea, debilidad, alteraciones visuales, confusión, letargia, convulsiones e incluso coma) [7]. Se plantearía un diagnóstico diferencial (por la presencia de hipoglicemia sin etiología) con insulinoma, mismo que no fue captado por los estudios imagenológicos realizados dentro de su análisis oncológico (descarte paraclínico) junto a la no presencia de síntomas neuroglucopénicos como fue citado (descarte clínico). La glucosa es el principal sustrato utilizado por el cerebro y, como tal, existen múltiples mecanismos reguladores para mantener las concentraciones de glucemia en parámetros normales [8], sin embargo, no es el único sustrato del cual el cerebro puede obtener energía [9] mostrándose el lactato como una alternativa energética viable. Los datos experimentales y clínicos proporcionan muchos argumentos a favor de esta hipótesis, sugiriendo en gran parte que el lactato es un sustrato posible y en ocasiones incluso obligatorio para el cerebro en una situación de crisis energética [9]. El lactato, desde 1780 e inclusive

hasta años recientes se analizó y describió como producto de desecho final de las vías metabólicas en condiciones de anaerobiosis sin más vía que su ulterior aclaramiento, formado en épocas de mala perfusión o hipoxia, marcador importante de disfunción orgánica [10] y su utilidad fuera de ser un indicador de los citados procesos de baja perfusión y sepsis ha sido cuestionado desde hace décadas [11].

El lactato en la literatura

Haciendo una revisión en la literatura sobre el lactato, citaremos igual que otros autores en primer lugar a uno de los sitios de depósito energético corporal: el músculo esquelético. Sabemos que el músculo estriado esquelético es un almacenamiento de combustible, siendo depósito de glucógeno que se pueden descomponer en lactato (no únicamente en glucosa [12]) en respuesta a la unión de estimulantes β adrenérgicos en la membrana de las células musculares [12]. El lactato generado posterior a la estimulación beta adrenérgica se distribuye pasivamente a favor del gradiente de concentración hacia el exterior celular pasando a otros tejidos a través de transportadores de monocarboxilato (MCT), donde puede usarse como combustible [4, 14]. Daniel, en sus investigaciones sobre el lactato, especifica que este mecanismo en situaciones traumáticas, de estrés o de altos requerimientos energéticos, permite un rápido consumo de combustible a bajo costo [13]. La deshidrogenasa del ácido láctico o lactato deshidrogenasa (LDH), es una enzima importante de la vía metabólica anaeróbica que cataliza la reacción de piruvato a lactato [14]. La lactato deshidrogenasa está presente con una actividad más alta que cualquiera de las otras enzimas en la glucólisis o en el metabolismo oxidativo [14]. Como resultado de la actividad de la LDH, el lactato se forma y consume constantemente casi instantáneamente [15] por ello sus niveles séricos en condiciones normales son incipientes (<2mmol/L).

Sistema transportador lactato astrocito neuronal (ANLS)

Teniendo el cuerpo un gran depósito en forma de glucógeno, el lactato en situaciones muy particulares se convierte en una excelente fuente de combustible para la mayoría de los tejidos y el sistema nervioso central que es lo que acoge nuestra revisión no es una excepción. Pellerin y Magistretti en 1994 introdujeron el concepto de transportador de lactato astrocito-neurona (ANLS). Este sistema transportador es propuesto para explicar molecularmente el consumo de lactato en lugar de glucosa en el tejido neuronal. Bajo las premisas de este sistema, los astrocitos absorben glucosa (influenciado por la recaptación del glutamato) y luego liberan lactato para que lo utilicen las neuronas acopladas al sistema [15].

En el ANLS, el astrocito hace el enlace energético entre el capilar y neurona a través del sistema de transporte intercelular de lactato. Cuando el estímulo eléctrico produce activación neuronal (actividad de la membrana neuronal), se liberan grandes cantidades de glutamato (entre otros neurotransmisores) en la hendidura sináptica [16]. Este neurotransmisor glutamato debe reabsorberse rápidamente para volver a transformarse en glutamina, dicho proceso que requiere energía. La recaptación de glutamato en los astrocitos desencadena una mayor captación de glucosa desde los capilares (molécula proveedora de energía), proceso regulado por la isoforma 2 de la bomba Na^+/K^+ -ATPasa [17]. La energía que requiere el astrocito para estos procesos (ATP) es proporcionada por la generación de lactato a partir de glucosa del capilar captada activamente (glucólisis), proceso regulado por la isoenzima 5 de la

Lactato Deshidrogenasa (LDH) [18]. El lactato producido en el interior del astrocito debe continuar hasta la neurona. Este intercambio de lactato se lleva a cabo gracias a los transportadores de monocarboxilato 1 y 4 (MCT1 Y MCT4), los cuales según el planteamiento, están presentes en el astrocito [19]. Bittar et al en sus estudios inmunohistoquímicos y por tomografía de emisión de positrones (PET) apoyan la noción de un flujo de lactato regulado entre astrocitos y neuronas con la participación de las diferentes isoenzimas de la LDH [20]. De ese modo, el lactato producido en el interior del astrocito mediado por la isoenzimas LDH5 será recapturado por las neuronas mediante el transportador de monocarboxilato 2 (MCT2), el cual está presente en la neurona, para unirse al ciclo de Krebs, previa acción de la isoenzima 1 de LDH que convierte el lactato en piruvato, para ahora como piruvato ser parte de la vía de los ácidos tricarboxílicos, teniendo como resultado la obtención de energía para el mantenimiento de las funciones neuronales [20] y continuar la transmisión sináptica con la producción de neurotransmisores glutamato, aspartato y ácido gamma-aminobutírico (GABA) [17, 18, 19] glutamato que nuevamente volverá al espacio presináptico y será recaptado por el astrocito, para repetir el ciclo (Figura 1).

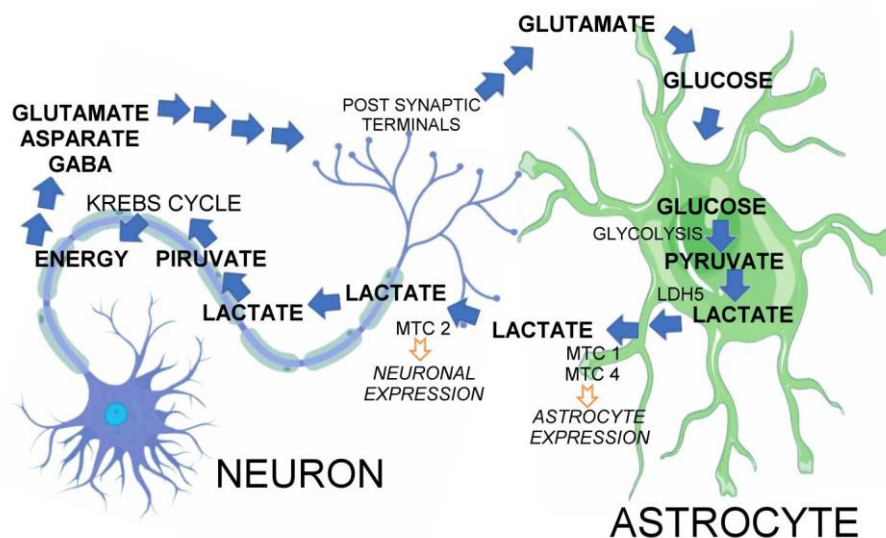


Figura 1. Representación esquemática del transporte de lactato propuesto entre astrocitos y neuronas (ANLS). (Pellerin and Magistretti, 1994, 1997 – Modificada por autores). La glucosa capilar realiza vía glucólisis la producción de piruvato que en presencia de las altas concentraciones de LDH5 sin necesidad de anaerobiosis, se transforma en lactato, que pasa a la neurona vía MCT 1 y 2, para regresar a su forma tricarboxílica de piruvato mediado por la LDH1, y participar en el ciclo de Krebs

Análisis de los MCT

Los MCT son un verdadero sistema de entrada/salida que permite el flujo molecular entre el plasma y el tejido neuronal. Que el lactato se forma y utiliza continuamente en condiciones totalmente aeróbicas es una verdad demostrada desde hace décadas [12]. Los descubrimientos de muchos intercambiadores de lactato a nivel tisular inclusive con diferente estirpe celular han conducido a la articulación de numerosos "sistemas transportadores de lactato" entre las células productoras y consumidoras [18]. El modelo Pellerin/Magistretti propone a los MCT1 y MCT4 como los responsables de la exportación de lactato por parte de los astrocitos, mientras que los MCT2 se han propuesto como transportadores que incorporan el lactato a las neuronas [15, 19], llevándose así el flujo del lactato entre ambas células para el uso final

del lactato en el ciclo de Krebs [20]. Esta hipótesis planteada encaja con el funcionamiento del sistema ANLS. Sin embargo, Ferguson, en su estudio considera que todos los MCT no son de carácter unidireccional, esto es, permiten el flujo del sustrato en ambas direcciones [10], los estudios sobre su distribución han demostrado que su expresión es específica en ciertos tejidos: MCT1 se expresan en astrocitos, oligodendrocitos, células endoteliales y muchos otros tejidos en todo el cuerpo, los MCT4 se expresan en astrocitos, pero no en neuronas (como así como en las células musculares y en algunos otros lugares del cuerpo), y los MCT2 se encuentran predominantemente en las neurona [15, 19]. Si bien se han debatido el concepto de ANLS y los experimentos que lo respaldan, la importancia del lactato dentro del sistema nervioso central (SNC) es clara y se levanta como una hipótesis totalmente válida para justificar procesos clínicos que ocurren en estados hipoglucémicos/hiperlactatémicos.

Hiperwarburgismo en la literatura médica

Se encontraron 3 reportes de hiperwarburgismo en la literatura. El caso presentado por Elhosmy et al, corresponde a una mujer de 64 años que pese a presentar hipoglicemias, no tenía ninguna manifestación clínica de neuroglucopenia, a pesar de glucosa sérica de 26 mg / dL (1.4 mmol / litro) y lactato sérico de 28.5 mmol/L. La paciente presento un diagnostico oncológico de linfoma difuso de células B grandes y pesar de las infusiones de dextrosa, reportaron que no hubo aumento en la glucemia, pero sí paradójicamente un aumento del lactato sérico. Goyal et al. presenta el caso de un hombre de 52 años con hipoglucemia grave pero asintomática en el contexto oncológico de un linfoma difuso de células B grandes [21]. Loeb et al sin embargo, presentó un paciente no oncológico: una mujer de 85 años que presento hiperwarburgismo en el contexto de un shock hemorrágico, sin antecedente oncológico [22].

Tabla 3. Hiperwarburgismo en la literatura médica.

Autores	Paciente	Oncológica	Hipoglicemia	Hiperlactatemia	Neuroglucopenia
Elhosmy et al	Fem, 64a	Sí: Linfoma difuso de células B	Sí	Sí	No
Goyal et al	Mas, 52a	Sí: Linfoma difuso de células B	Sí	Sí	No
Loeb et al	Fem, 85a	No	Sí	Sí	No

El sistema ANLS planteado por Pellerin y Magistretti provee de manera satisfactoria la explicación molecular del proceso: en estados de hipoglicemia con disminución del aporte de glucosa al tejido neuronal, este, vía transportador de lactato astrocito neuronal, toma lactato producido en el astrocito para mantener el suministro energético de la neurona con la finalidad de continuar sus funciones. Este proceso es uno de los tantos que continúa acumulando datos a favor del lactato como partícipe principal en el metabolismo y que las neuronas poseen vías alternativas para la obtención de su energía, no solo en pacientes oncológicos (donde existe mayor evidencia) sino en paciente no oncológicos, donde faltarían estudios para demostrar el caso de Loeb (paciente no oncológica).

Conclusiones

La hipoglicemia sin síntomas adrenérgicos o neuroglucopénicos es un tema escaso en las revisiones bibliográficas. Ampliamente vinculado a pacientes oncológicos, pero sin ser exclusiva de estos, deja de ser una curiosidad metabólica para transformarse en un verdadero tema de interés sobre el metabolismo neuronal, puesto que está en jaque la creencia sostenida de que la glucosa es el único combustible del tejido nervioso. El análisis quedaría en determinar bajo qué circunstancias el lactato entra en juego a través del ANLS para generar energía, puesto que existen casos en los que se da fuera del ambiente neoplásico. El conocer y dilucidar los mecanismos que condicionan usar vías energéticas neuronales alternativas permitiría comprender mejor el metabolismo cerebral, lo que abriría puertas para buscar terapéuticas protectoras en casos de hipoperfusión o caída de aporte energético por diferentes motivos y nos permitiría brindar soporte adecuado para cuidar el sistema neuronal. Por otra parte, la asociación lactato = hipoperfusión, es otra entidad que debe ser revisada y reanalizada por todo lo que implica el lactato dentro de la vía fisiopatológica metabólica corporal.

Agradecimientos

No aplica.

Información administrativa

Abreviaturas

ANLS: Sistema transportador lactato astrocito neuronal.

MCT: transportador de monocarboxilato.

SNC: sistema nervioso central.

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Fondos

Los autores no recibieron ningún tipo de reconocimiento económico por este trabajo de investigación. Los gastos incurridos en el presente estudio constituyen la actividad normal del servicio de oncología por lo que no constituyeron un gasto adicional a los participantes.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Contribuciones de los autores

Fernando Roosenberg Ordoñez: Conceptualización, Análisis formal, Investigación, metodología, Administración del proyecto, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción -borrador original, Redacción -revisión y edición.
José Veliz Ortega: Conceptualización, análisis formal, investigación, validación, redacción-revisión y edición.
Valeria Ortega Uscocovich: Conceptualización, análisis formal, investigación, validación, redacción-revisión y edición.
Aquiles Bowen Flores: Supervisión, validación, redacción -revisión y edición:
Carlos García Cruz: análisis formal, investigación, metodología, validación, visualización, redacción -borrador original.
Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Aprobación del comité de ética

No aplica a estudios observacionales y revisiones narrativas.

Consentimiento para publicación

No aplica cuando no se publican imágenes, radiografía o tomografías de los pacientes.

Referencias

1. Arvelo F, Cotte C. Hipoxia en la malignidad del cáncer: Revisión. *Investig Clínica*. 2009;50(4):529-546. **SCIELO:** [S0535](#).
2. Rengifo GFG, Castañeda CG, Guerinoni DE, Tube R. Sobre expresión de genes de las enzimas de la vía glicolítica en células cancerígenas. Published online 2007:11. **SCIELO:** [S1728](#).
3. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation. *Science*. 2009;324(5930):1029-1033. **DOI:** <https://doi.org/10.1126/science.1160809> **PMid:**19460998 **PMCID:**PMC2849637
4. Goodwin ML, Gladden LB, Nijsten MWN. Lactate-Protected Hypoglycemia (LPH). *Front Neurosci*. 2020;14:920. **DOI:** <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00920> **PMid:**33013305 **PMCID:**PMC7497796
5. Elhomsy GC, Eranki V, Albert SG, et al. "Hyper-Warburgism," a Cause of Asymptomatic Hypoglycemia with Lactic Acidosis in a Patient with Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4311-4316. **DOI:** [10.1210/jc.2012-2327](#) **PMid:**23055548
6. Nares-Torices MÁ, González-Martínez A, Martínez-Ayuso FA, et al. Hipoglucemia: el tiempo es cerebro. ¿Qué estamos haciendo mal?. *Med Int Mex*. 2018;34(6):881-895. **DOI:** [10.24245/mim.v34i6.2040](#)
7. Gutiérrez Medina S, Aragon Valera C, Dominguez Fernandez R, Garcia Sanchez L, Manrique Franco K, Rovira Loscos A. Hipoglucemia facticia. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(3):147-149. **DOI:** [10.1016/j.endonu.2012.01.024](#) **PMid:**22591994
8. Kittah NE, Vella A. Management of endocrine disease: Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(1):R37-R47. **DOI:** [10.1530/EJE-16-1062](#) **PMid:** [28381450](#)

9. Orban J-C, Leverve X, Ichai C. Lactate: the energy substrate of tomorrow. *Intensive care*. 2010;19(5):384-392. DOI: [10.1016/j.reaurg.2010.05.016](https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2010.05.016)
10. Ferguson BS, Rogatzki MJ, Goodwin ML, Kane DA, Rightmire Z, Gladden LB. Lactate metabolism: historical context, prior misinterpretations, and current understanding. *Eur J Appl Physiol*. 2018;118(4):691-728. DOI: [10.1007/s00421-017-3795-6](https://doi.org/10.1007/s00421-017-3795-6) PMID:29322250
11. Owen OE, Morgan AP, Kemp HG, Sullivan JM, Herrera MG, Cahill GF. Brain Metabolism during Fasting*. *J Clin Invest*. 1967;46(10):1589-1595. DOI: [10.1172/JCI105650](https://doi.org/10.1172/JCI105650) PMID:6061736 PMCID:PMC292907
12. Brooks GA. Lactate shuttles in nature. *Biochem Soc Trans*. 2002 Apr;30(2):258-64. PMID: 12023861. PMID: [12023861/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12023861/) DOI: [10.1042/bst0300258](https://doi.org/10.1042/bst0300258)
13. Daniel AM, Shizgal HM, MacLean LD. The anatomic and metabolic source of lactate in shock. *Surg Gynecol Obstet*. 1978 Nov;147(5):697-700. PMID: [715647/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/715647/)
14. Farhana A, Lappin SL. Biochemistry, Lactate Dehydrogenase. 2021 May 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID:[32491468/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491468/)
15. Brooks GA. The Science and Translation of Lactate Shuttle Theory. *Cell Metab*. 2018;27(4):757-785. DOI: [10.1016/j.cmet.2018.03.008](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.008) PMID: 29617642
16. Pellerin L, Magistretti PJ. Excitatory amino acids stimulate aerobic glycolysis in astrocytes via an activation of the Na⁺/K⁺ ATPase. *Dev Neurosci*. 1996;18(5-6):336-342. DOI: [10.1159/000111426](https://doi.org/10.1159/000111426) PMID: 8940604
17. Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake stimulates Na⁺,K⁺-ATPase activity in astrocytes via activation of a distinct subunit highly sensitive to ouabain. *J Neurochem*. 1997;69(5):2132-2137. DOI: [10.1046/j.1471-4159.1997.69052132.x](https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1997.69052132.x) PMID:9349559
18. Pellerin L, Pellegrini G, Bittar PG, et al. Evidence Supporting the Existence of an Activity-Dependent Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle. *Dev Neurosci*. 1998;20(4-5):291-299. DOI: [10.1159/000017324](https://doi.org/10.1159/000017324) PMID:9778565
19. Pellerin L, Pellegrini G, Martin J-L, Magistretti PJ. Expression of monocarboxylate transporter mRNAs in mouse brain: Support for a distinct role of lactate as an energy substrate for the neonatal vs. adult brain. *Proc Natl Acad Sci*. 1998;95(7):3990-3995. DOI: [10.1073/pnas.95.7.3990](https://doi.org/10.1073/pnas.95.7.3990) PMID: 9520480 PMCID: PMC19950
20. Bittar PG, Charnay Y, Pellerin L, Bouras C, Magistretti PJ. Selective distribution of lactate dehydrogenase isoenzymes in neurons and astrocytes of human brain. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16(6):1079-1089. DOI: [10.1097/00004647-199611000-00001](https://doi.org/10.1097/00004647-199611000-00001) PMID:8898679
21. Goyal I, Ogbuah C, Chaudhuri A, Quinn T, Sharma R. Confirmed Hypoglycemia Without Whipple Triad: A Rare Case of Hyper-Warburgism. *J Endocr Soc*. 2021;5(1):bvaa182. DOI: [10.1210/jendso/bvaa182](https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa182) PMID: 33354638 PMCID: PMC7737393
22. Loeb T, Ozguler A, Baer G, Baer M. The pathophysiology of "happy" hypoglycemia. *Int J Emerg Med*. 2021;14(1):23. DOI: [10.1186/s12245-021-00348-7](https://doi.org/10.1186/s12245-021-00348-7) PMID: 33882828 PMCID: PMC8058752

Nota del Editor

Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.