

betes: Acceptability, Feasibility, and Teaching Opportunities. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11:151-8.

Valeria Alcántara^{a,*}, José María Cubero^a, Agustina Prados^a, Jesús Pérez Pérez^b y Rosa Corcoy^a

^a *Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España*

^b *Servei de Neurologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: valcantara@santpau.cat
(V. Alcántara).

doi:10.1016/j.endonu.2011.06.010

Hipoglucemia grave y prolongada secundaria a cotrimoxazol en sujeto con factores predisponentes

Severe, long-term hypoglycemia induced by co-trimoxazole in a patient with predisposing factors

La hipoglucemia es una de las complicaciones agudas más frecuentes en el paciente diabético^{1,2}. Su importancia no se debe solo a su frecuencia sino por su repercusión orgánica ya que puede ser causa de morbi-mortalidad. La causa más frecuente de hipoglucemia son los fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus, siendo la sulfonilureas y la insulina los más frecuentemente implicados en su aparición. En otros casos, la hipoglucemia puede ser causada por otros fármacos como el cotrimoxazol o trimetoprim-sulfametoxazol. Para prevenirlas es importante conocer los factores de riesgo que podrían favorecer la hipoglucemia.

Se presenta el caso de un varón de 83 años de edad que acudió al Servicio de Urgencias del hospital por cuadro de instauración brusca de pérdida de tono muscular junto con palidez muco-cutánea. Coincidiendo con el episodio, se realizó una glucemia digital (GD) objetivándose un valor de 39 mg/dl. El paciente no presentó palpitaciones, ni visión borrosa, ni pérdida de conciencia. Los familiares negaban convulsiones y no existía incontinencia de esfínteres. Destacaba una disminución de la ingesta por parte del paciente en los últimos días, por disminución del apetito en el contexto de tratamiento quimioterápico. No refería un aumento de la actividad física habitual, ni vómitos o cambios en el ritmo intestinal. El paciente no presentaba ninguna clínica infecciosa, ni fiebre termometrada en los días previos al episodio. Los familiares referían que 4 días antes le suspendieron el tratamiento con glipizida, ya que había presentado cifras glucémicas de 80-100 mg/dl en ayunas.

Entre sus antecedentes personales, presentó un linfoma tipo B de células grandes del testículo derecho, intervenido mediante orquiectomía radical 4 meses antes del cuadro. En el momento de la evaluación estaba en tratamiento quimioterápico con esquema cisplatino, vincristina, prednisona y rituximab (CVP-R) más *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF). El paciente había sido sometido a 3 ciclos, el último finalizado 10 días antes del episodio. Como profilaxis de infecciones oportunistas, el paciente estaba en tratamiento con cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol 160/800 mg) cada 12 horas, los sábados y domingos. Entre los antecedentes presentaba hipertensión arterial en tratamiento con candesartan 16 mg/día, una diabetes mellitus

tipo 2 en tratamiento con glipizida 5 mg/8 h, fármaco que no tomaba desde hacía 4 días, dislipemia en tratamiento con gemfibrozilo 900 mg/día e hiperuricemia en tratamiento con alopurinol 300 mg/día.

La exploración clínica mostró palidez cutánea. El peso era de 63,4 kg, y la talla 1,78 m, con índice de masa corporal 20,0 kg/m²; la presión arterial era de 102/62 mmHg, y la frecuencia cardiaca 62 lpm. La exploración neurológica por aparatos y sistemas fue normal. En las exploraciones complementarias realizadas en el Servicio de Urgencias destacaba: glucemia 28 mg/dl; uremia 54 mg/dl; creatinina 1,72 mg/dl, aclaramiento de creatinina calculado (ACr) por fórmula Modification of Diet in Renal Disease de 42 ml/min. La función renal previa de dos semanas antes mostraba un ACr de 76 ml/min. El resto de exploraciones solicitadas resultaron normales.

Se inició tratamiento con glucosa intravenosa al 10% a 150 ml/h, a pesar de lo cual el paciente mantenía una hora más tarde una glucemia de 25 mg/dl, requiriendo aumento del ritmo de perfusión. Durante las ocho horas que el paciente estuvo en urgencias, se le administraron 274 g de glucosa que permitieron una lenta pero progresiva normalización de la glucosa plasmática. Durante la hospitalización se insistió en la ingesta oral y se mantuvo la glucosa intravenosa, reduciéndose progresivamente el ritmo de infusión de la misma. El primer día de ingreso se le administraron 247,8 g de glucosa, que sumados a los citados anteriormente sumaban 512 g de glucosa en las primeras 24 horas, con una glucemia a las 24 h de 88 mg/dl. Los 2 días siguientes se le administraron 281,4 g y 42 g de glucosa, respectivamente. A pesar de esto, el paciente mantuvo cifras medias de glucosa en plasma de 95 mg/dl. Se ampliaron las exploraciones complementarias, determinándose una mejoría significativa de la función renal (urea 28 mg/dl; creatinina 0,95 mg/dl; ACr 74 ml/min), y un buen control glucémico (hemoglobina glucosilada 6,9%). Se determinó en plasma los siguientes parámetros: insulina 3,2 µg/ml; péptido C 2,2 ng/ml. Es importante destacar que este análisis se realizó tras 48 horas de glucosa intravenosa, en situación de normoglicemia (glucemia 134 mg/dl). Se descartó que el origen de la hipoglucemia fuera la glipizida ya que esta se retiró 72 h antes del suceso. La vida media del fármaco es de 12 h, aumentando hasta 24 horas en insuficiencia renal. Esto hace poco probable su participación en el origen de la hipoglucemia. Con la sospecha clínica de hipoglucemia por cotrimoxazol, se realizó consulta al Servicio de Hematología para valorar la reintroducción del fármaco, decidiéndose su retirada definitiva. Dada la normalización de las cifras glucémicas y la estabilidad clínica se decidió el alta hospitalaria.

En primer lugar, criticar el modo en el que se estudió la hipoglucemia. Para establecer el diagnóstico es importante determinar la presencia de sulfonilureas en orina, así como el péptido C y la insulina en plasma en el momento de la hipoglucemia. Ambas determinaciones no se realizaron adecuadamente lo que dificulta el diagnóstico definitivo. Sin embargo, existen suficientes datos que nos permiten establecer que el desencadenante de la hipoglucemia fue el cotrimoxazol. Estamos ante un paciente que presentó una hipoglucemia grave (28 mg/dl). Este descenso de la glucemia plasmática aparece en el contexto de una insuficiencia renal transitoria; el ACr en urgencias era de 42 ml/min frente al aclaramiento previo de 76 ml/min. Otro aspecto es la dificultad que existió en las primeras horas para obtener controles glucémicos adecuados a pesar de administración de glucosa intravenosa a dosis elevadas (512 g en las primeras 24 horas). El hecho de haber suspendido la glipizida 72 h antes del episodio la descarta como probable causante de la hipoglucemia, ya que su vida media, aún en insuficiencia renal, es inferior a 72 h. Por último, la insulinemia del paciente fue normal en presencia de normoglucemia y glucosa intravenosa a dosis altas. Todos estos datos constituyen una presentación clínica que apoya este diagnóstico.

Como hemos comentado, la causa más importante de hipoglucemias son los fármacos. Los que más producen son los empleados en el tratamiento de la diabetes mellitus^{3,4}. Además, existen hasta 164 fármacos relacionadas con este fenómeno. Según una revisión de Cryer et al.², estos fármacos se clasifican en tres grupos: nivel moderado, nivel bajo y nivel muy bajo de evidencia. El cotrimoxazol se encuentra en el último de los grupos.

El cotrimoxazol es la combinación de dos antimicrobianos, trimetoprim y sulfametoxazol, que actúan de forma sinérgica^{5,6}. En cuanto a su efecto hipoglucemiante, el estudio más importante es una revisión de 14 casos en los cuales se encontró hipoglucemia motivada por cotrimoxazol⁷. Este trabajo apoya nuestro diagnóstico ya que describe unas características de presentación similares a las del caso aquí presentado. En primer lugar, se analizaron los factores agravantes para el desarrollo de hipoglucemia. En el 93% de los casos se objetivó un empeoramiento de la función renal concomitante a la aparición de la hipoglucemia. En nuestro caso, el paciente tenía un ACr de 42 ml/min frente a los 73 ml/min que presentaba en situación basal. Otro de los factores relacionados fue la presencia de otro fármaco hipoglucemiante (43%). En cuanto a las dosis de cotrimoxazol, hasta en el 50% de los casos descritos se utilizaron dosis dobles a las habituales. La glucemia determinada en los pacientes reclutados fue de 25 mg/dl siendo el rango de 18-33 mg/dl. El caso descrito tenía igualmente una hipoglucemia grave de 28 mg/dl. Se apreció hiperinsulinemia en el 88% de los casos analizados (7 de 8 casos en los que se determinó), mientras que se objetivó un péptido C elevado en todos los pacientes (5 de 5 casos medidos). Todos los pacientes revisados presentaron clínica. Más de un tercio mostraron síntomas neuroglucopénicos como convulsiones, confusión o pérdida de conciencia. Al igual que estos, el paciente mostrado también presentó clínica glucopénica. Otro dato destacable es la evolución que siguieron estos pacientes. El 100% de los mismos requirieron perfusión con glucosa intravenosa, siendo más importante el hecho de que casi la mitad (43%) de estos presentaron cifras glucémicas

en el límite bajo de la normalidad a pesar de infusión de glucosa a altas dosis (>25 g de glucosa/h). Esto también se produjo en el caso actual ya que requirió dosis elevadas de glucosa intravenosa (>500 g en las primeras 24 h). A pesar de esto, fue difícil la normalización de la glucemia. Por último, a la mayoría (86%) de los sujetos incluidos en la revisión se les suspendió el tratamiento con cotrimoxazol para evitar nuevos episodios de hipoglucemia^{8,9}.

En un caso publicado por Hughes et al.¹⁰, se describe un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida que inició tratamiento con cotrimoxazol y levofloxacin 500 mg por una neumonía. Seis días después, presentó una hipoglucemia grave que requirió dosis elevadas de glucosa intravenosa para su normalización, confirmándose insulinemia y péptido C elevados (30,2 mU/L y 4,2 nmol/L respectivamente). Otro caso es el de Shattner et al.¹¹ en un paciente también con síndrome de inmunodeficiencia adquirida de 34 años que presentó una hipoglucemia por cotrimoxazol en el contexto de desnutrición grave.

El mecanismo de acción que se propone como causante de la hipoglucemia por cotrimoxazol es el siguiente. Este pertenece al grupo de las sulfonamidas y, por lo tanto, presenta una semejanza bioquímica con las sulfonilureas, postulándose que su unión a los receptores de la célula beta aumenta la secreción de insulina. A pesar de esto, la hipoglucemia no se produce si no existen otros factores que favorezcan su aparición. El empeoramiento de la función renal es el factor desencadenante más importante ya que aumenta la vida media del fármaco. Otra situación que agrava el mecanismo descrito es la utilización de dosis mayores a las habituales. Esto produciría una estimulación mayor de la célula beta pancreática y, por tanto, mayor insulinemia. Además, el estado nutricional del paciente (frecuentemente afectado en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, ancianos y con cáncer) es un factor determinante en la aparición del fenómeno. Si a estas situaciones le agregamos la utilización concomitante de otro fármaco hipoglucemiante, estaremos produciendo una liberación elevada de insulina, teniendo como resultado una hipoglucemia grave y prolongada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest.* 2007;117:868.
2. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al., Evaluation. Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocr Metab.* 2009;94:709-28.
3. Szoke E, Gosmanov NR, Sinkin JC, Nihalani A, Fender AB, Cryer PE, et al. Effects of glibenclamide and glyburide on glucose counterregulation and recovery from hypoglycemia. *Metabolism.* 2006;55:78-83.
4. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care.* 2005;28:2948-61.
5. Gleckman R, Blagg N, Joubert DW. Trimethoprim: mechanisms of action, antimicrobial activity, bacterial resistance, phar-

- macokinetics, adverse reactions, and therapeutic indications. *Pharmacotherapy*. 1981;1:14.
6. Paap CM, Nahata MC. Clinical use of trimethoprim/sulfamethoxazole during renal dysfunction. *DICP*. 1989;23:646-54.
 7. Strevel EL, Kuper A, Gold WL. Severe and protracted hypoglycaemia associated with co-trimoxazole use. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:178-82.
 8. Portesky L, Moses AC. Hypoglycemia associated with trimethoprim/sulfamethoxazole therapy. *Diabetes Care*. 1984;7:508-9.
 9. Arem R, Garber AJ, Field JB. Sulfonamide-induced hypoglycemia in chronic renal failure. *Arch Intern Med*. 1983;143:827-9.
 10. Hughes CA, Chik CL, Taylor GD. Cotrimoxazole-induced hypoglycemia in an HIV-infected patient. *Can J Infect Dis*. 2001;12:314-6.
 11. Shattner A, Rimon E, Green L, Coslovsky R, Bentwich Z. Hypoglycaemia induced by co-trimoxazole in AIDS. *BMJ*. 1988;297:740.
- Juan Caro*, Inmaculada Navarro-Hidalgo, Miguel Civera, José T. Real y Juan F. Ascano
- Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Departamento de Medicina, Universitat de Valencia, Valencia, España*
- * Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: juancar084@gmail.com (J. Caro).
- doi:10.1016/j.endonu.2011.07.012

Diagnóstico tardío de un caso índice de síndrome paraganglioma/feocromocitoma asociado a la SDH

Late diagnosis of an index case of SDH-related paraganglioma/pheochromocytoma syndrome

Los paragangliomas (PGL) son tumores neuroendocrinos poco frecuentes (prevalencia 1/1.700) derivados de líneas celulares de la cresta neural y localizados en la médula suprarrenal (feocromocitomas [FEO]), quimiorreceptores y ganglios simpáticos y parasimpáticos¹. La clínica de presentación depende de la localización, perfil secretor y potencial maligno. Aproximadamente el 25% de los FEO y PGL son de origen familiar y se encuentran incluidos en diferentes síndromes como el Von Hippel Lindau (VHL), neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2), neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y el síndrome PGL/FEO debido a mutaciones germinales de la enzima succinil deshidrogenasa (SDH)², que participa en la transferencia electrónica y en el ciclo de Krebs y expresa gran heterogeneidad fenotípica³.

Presentamos el caso de un paciente con un síndrome paraganglioma/feocromocitoma cuyo diagnóstico se realizó 25 años tras los primeros signos de la enfermedad.

Varón de 65 años de edad que ingresa por estreñimiento y dolor abdominal de 15 días de evolución refiriendo síndrome constitucional desde hacía 6 meses. Se realizó endoscopia preferente, objetivándose una masa estenosante en la unión recto-sigma requiriendo colocación de prótesis de Wallflex sin posibilidad de realizar biopsia.

Antecedentes personales: diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Diagnosticado en 1985 de paragangliomas carotídeos bilaterales tratados mediante resección quirúrgica y un paraganglioma timpánico derecho. En el curso de la enfermedad presentó dos recidivas que fueron tratadas con radioterapia y tomoradiocirugía. Antecedentes familiares: padre fallecido con tumoraciones cervicales. Hija de 30 años diagnosticada a los 15 de paraganglioma timpánico y recientemente de paraganglioma carotídeo.

En las determinaciones analíticas destacaba una glucemia de 169 mg/dl y antígeno de carcinoma embrionario (CEA) de 10,7 ng/ml (0-5 ng/ml). Se realizó TAC abdomino-

pélvico que demostró una masa necrosada en retroperitoneo interaortocavo de 4,3 cm, una masa suprarrenal izquierda de 2,6 cm y otra en suprarrenal derecha de 1,5 cm junto con una masa en la unión rectosigma.

En el interrogatorio dirigido, el paciente refería cefalea, sudoración, palpitaciones, temblor y nerviosismo prácticamente a diario desde hacía años que había sido etiquetado de síndrome ansioso-depresivo, en tratamiento crónico con lorazepam. Presentaba deterioro del estado general, disfagia, parálisis del nervio recurrente derecho, peso de 58 kg y TA 105/58 mmHg. En la evolución, presentó crisis de hipertensión arterial paroxística. No se objetivaron estrías, neurofibromas, hábito cushingóide, manchas café con leche ni nódulos de Lisch.

Ante los antecedentes familiares, la presencia de los paragangliomas de cabeza y cuello, la clínica del paciente y los nuevos hallazgos radiológicos, se consideró como primera posibilidad diagnóstica que los tumores suprarrenales fuesen feocromocitomas bilaterales funcionantes y el tumor retroperitoneal un nuevo paraganglioma abdominal, lo que englobaría todo el espectro clínico tumoral dentro de un mismo cuadro, el síndrome paraganglioma/feocromocitoma relacionado con la SDH. La neoplasia estenosante de rectosigma podría tratarse además de un tumor del estroma intestinal (tumor de GIST), que se asocia a dicho síndrome, aunque la localización del mismo era más compatible con un adenocarcinoma intestinal. En base a ello se realizaron determinaciones de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas (adrenalina < 10 µg/24 h [0-25], dopamina 204 µg/24 h [0-400], normetanefrina > 1.171 µg/24 h [0-500], noradrenalina 733 µg/24 h [0-80], metanefrina 55 µg/24 h [0-300], calcitonina < 2 pg/ml [0-18,2] y cromogranina A 1904,2 ng/ml [19,4-48,1]). Se solicitó gammagrafía con metayodobencilguanidina [¹³¹I] que demostró intensa hipercaptación en las lesiones de ambas suprarrenales y de la masa retroperitoneal (fig. 1); gammagrafía de extensión tumoral con radiotrazador [¹¹¹In]octeotride que mostró hipercaptación a nivel timpánico derecho, carotídeo derecho, mediastínico y paravertebral lumbar (fig. 2); y estudio genético para la mutación de la enzima SDH, que reveló la mutación c.197G ≥ A/p.W66X en heterocigosis en el exón 2 del gen 11q23 de la SDH tipo D, que consiste en un cambio de guanina por adenina en el nucleótido 197 del cDNA.