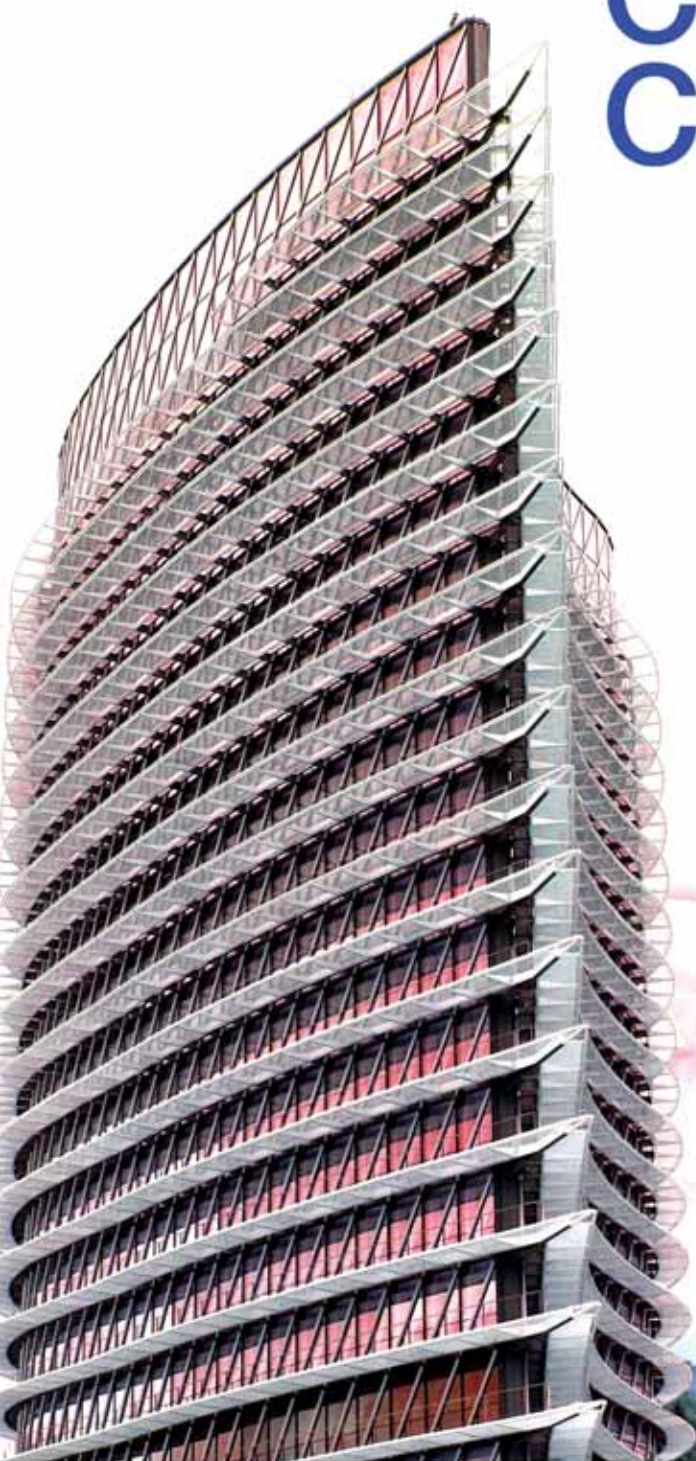




VI Reunión de Diabetes y Obesidad

Casos Clínicos



CARTA DE PRESENTACIÓN

El Dr. Gregorio Marañón, insigne internista y padre de la Endocrinología española, manifestó que “quien quiera aprender medicina, que se dedique a estudiar la diabetes mellitus”. Con esta aseveración, quería resaltar el carácter multisistémico y complejo de esta enfermedad.

En estos tiempos, en los que la diabetes se ha convertido de la mano de la obesidad en un fenómeno epidémico, el interés por la diabetes resulta inexcusable para cualquier internista. De hecho, hoy en día, es prácticamente imposible que un Internista no atienda durante su jornada laboral a un paciente diabético.

Además, la diabetes constituye actualmente una de las áreas más activas de la investigación biomédica y farmacológica.

Estos tres argumentos (enfermedad multisistémica, elevada prevalencia y potencial investigador) justifican que la SEMI y la FEMI consideren a la diabetes y la obesidad como dos procesos de especial relevancia. En esta línea, el Grupo de Diabetes y Obesidad se ha planteado como objetivo prioritario promover el interés clínico e investigador en estas patologías entre los internistas en general y los Médicos Internos y Residentes de Medicina Interna en particular.

En la VI Reunión del Grupo de Diabetes y Obesidad, celebrada en Zaragoza en enero de 2012, se ha desarrollado por primera vez, gracias al patrocinio de Novo Nordisk, un Concurso Nacional de Casos Clínicos para Residentes de Medicina Interna centrado en el manejo de la diabetes y la obesidad. Esta iniciativa ha tenido una gran acogida, habiéndose presentado un elevado número de casos de excelente calidad, los cuales han mostrado una gran riqueza clínica, abordando problemas metabólicos, vasculares, infecciosos o sistémicos incidentes en pacientes con diabetes. En la presente monografía se publican los 15 Casos Clínicos que el jurado ha considerado de mayor interés. Nuestra voluntad es que este concurso tenga continuidad futura y que contribuya a una mayor implicación de nuestros Residentes en el Grupo de Diabetes y Obesidad de la FEMI.

El Internista debe compatibilizar, en su desarrollo profesional, su compromiso irrenunciable con una visión clínica global e integral, que define a nuestra especialidad, con la necesidad de especificarse en un determinado campo del conocimiento para así poder alcanzar la excelencia asistencial e investigadora. El futuro de nuestra especialidad depende en gran medida de que sepamos asumir con éxito este desafío. Los Grupos de Trabajo de la FEMI son excelentes plataformas para facilitar nuestra vinculación a diferentes áreas de capacitación específica. Animo a todos nuestros Residentes a que participen de manera activa en estos grupos que están demostrando ser un excelente modelo de mejora y dinamización profesional.

Un abrazo.

Dr. Ricardo Gómez Huelgas

Coordinador del Grupo de Diabetes y Obesidad

ÍNDICE

Caso Clínico 1:	<i>“Obesidad mórbida como un estado inflamatorio crónico. A propósito de un caso de amiloidosis renal secundaria.”</i>	6
Caso Clínico 2	<i>“Caso Clínico Diabetes y Obesidad: Calcifilaxia”</i>	11
Caso Clínico 3:	<i>“Edema insulínico y hepatomegalia por depósito de glucógeno.”</i>	18
Caso Clínico 4:	<i>“Complicaciones de la diabetes esteroidea, una patología infravalorada.”</i>	22
Caso Clínico 5:	<i>“Varón de 45 años con hepatomegalia, poliartritis y diabetes de reciente comienzo.”</i>	29
Caso Clínico 6:	<i>“Crisis comiciales como forma de debut diabético.”</i>	32
Caso Clínico 7:	<i>“Fenómeno de luna de miel en paciente con diabetes tipo LADA.”</i>	38
Caso Clínico 8:	<i>“Mujer de 79 años con disminución del nivel de conciencia y taquipnea.”</i>	41
Caso Clínico 9:	<i>“Hepatotoxicidad inducida por metformina.”</i>	45
Caso Clínico 10:	<i>“Hipoglucemia prolongada en paciente diabético tipo 2: interacción entre Repaglinida, Gemfibrozilo y Trimetoprim-Sulfametoxazol.”</i>	49
Caso Clínico 11:	<i>“Tórpida evolución del control glucémico en paciente con DM tipo 2.”</i>	52
Caso Clínico 12:	<i>“Importancia de la intervención en el estilo de vida en el tratamiento de la diabetes y obesidad.”</i>	55
Caso Clínico 13:	<i>“Sepsis grave y fascitis necrotizante”</i>	60
Caso Clínico 14:	<i>“Diabetes Mellitus Tipo 2 y Obesidad: nuevos enfoques terapéuticos.”</i>	64
Caso Clínico 15:	<i>“Diabetes Mellitus Tipo 2 en obesos y Cirugía Bariátrica: a propósito de un caso.”</i>	69

Caso Clínico 1

Título: *“Obesidad mórbida como un estado inflamatorio crónico. A propósito de un caso de amiloidosis renal secundaria.”*

Autores:

Dra. Celia Guadalupe Cardozo Espínola¹

Dr. José César Milisenda¹

Dr. Luis F. Quintana²

Dr. Josep María Grau Junyent³

¹ Residente de Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic de Barcelona.

² Especialista. Servicio de Nefrología, Instituto Clínic de Nefrología y Urología. Hospital Clínic de Barcelona.

³ Consultor Sénior. Servicio de Medicina Interna. Instituto Clínic de Medicina y Dermatología. Hospital Clínic de Barcelona. Grup de Recerca Muscular. Universitat de Barcelona. Fundació CELLEK.

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis sistémica (AA) puede presentarse como complicación de diversos procesos inflamatorios crónicos, que se asocian con una respuesta inflamatoria de fase aguda sostenida. Las fibrillas de amiloide AA se derivan del amiloide A sérico (AAS), un reactante de fase aguda.¹ Las fibras de amiloide, asociadas con otras moléculas, incluidos glucosaminoglicanos y amiloide P sérico (APS), forman depósitos que alteran la estructura y función de órganos y tejidos.² El AAS es una apolipoproteína sintetizada por el hígado bajo la regulación de citocinas proinflamatorias.³ La concentración media de AAS en personas sanas es de 3 mg/L, mientras que la concentración puede aumentar a más de 2.000 mg/L durante una respuesta de fase aguda. La sobreproducción sostenida de AAS es un prerrequisito para el desarrollo de amiloidosis AA, aunque, por razones desconocidas, se llega a desarrollar la enfermedad en solo una pequeña proporción de pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas.⁴

En la última década, diversos trabajos publicados en la literatura han demostrado una relación entre la obesidad e inflamación crónica. Así, pacientes obesos y con sobrepeso, presentan niveles séricos elevados de proteína C reactiva, interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa y leptina, conocidos marcadores de inflamación que, a su vez, se relacionan con factores de riesgo cardiovascular, muerte por causa cardiovascular y no cardiovascular. Esto podría explicar el mayor riesgo de sufrir diabetes, enfermedad coronaria y otros trastornos crónicos en obesos.⁵

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, Cochrane y Up To Date, con las palabras clave: obesidad, amiloidosis, inflamación, amiloide A sérico, seleccionando los artículos que se creyeron más relevantes.

Presentamos el caso de una mujer con obesidad mórbida, que ingresó en el hospital por insuficiencia renal aguda paucisintomática.

CASO CLÍNICO

Mujer de 63 años, que ingresó en el Servicio de Nefrología del Hospital Clínic de Barcelona en Febrero de 2011 con el diagnóstico de insuficiencia renal crónica agudizada. Como antecedentes, se constataba obesidad mórbida (IMC 45), en estudio pre quirúrgico de cirugía bariátrica. Diagnosticada además, de diabetes mellitus tipo 2 desde hacía 10 meses, recibió tratamiento con exenatide durante 6 meses, que se suspendió por deterioro de la función renal e hipertensión arterial, en tratamiento con amlodipino 5 mg/d.

La paciente ingresó derivada de Consultas Externas, por constatar en analítica realizada en forma ambulatoria marcado deterioro de la función renal, con Creatinina de 16 mg/dl. La paciente se encontraba asintomática, incluso con diuresis conservada.

En la exploración física, la PA era de 160/83 mmHg y la FC de 84 lpm. Obesidad mórbida. No presentaba edemas periféricos.

En la analítica presentaba PCR de 3,06 mg/dL; Glucosa 116 mg/dL; Cr 15.8 mg/dL; BUN 128 mg/dL; Na 140 mEq/L; K 4.3 mEq/L; Calcio 8.3 mg/dL; Magnesio 2.5 mg/dL; Fósforo 10.0 mg/dL; Perfil hepático normal. Colesterol total 186 mg/dL; Leucocitos 11300 (Neu79%, Eosinófilos 4.4%); Hb 10.6 g/L; Hto 34%; VCM 83.0 fl; Plaquetas 370.000. Equilibrio ácido base: pH 7.186; pCO₂ 36.1 mmHg; HCO₃ 13.4 mmol/L; EB -4.6 mmol/L. Parathormona 434 pg/mL; 25-hidroxi-vitamina D3 5.3 ng/mL. La HbA1C era de 6.1% y la TSH de 6.311 mUI/L.

Em orina: B-2 microglobulina 145.266.27 mcg/g cr; N-acetil glucosidasa (NAG) 5,09 U/L. Proteinuria de 24H 9.510 mg/24H. Las serologías víricas frente a hepatitis B, C y VIH fueron negativas.

En una ecografía renal se apreciaron riñones de tamaño normal con aumento de la ecogenicidad cortical sin dilatación de la vía excretora.

Se decidió practicar biopsia renal en cuyo estudio histológico se comprobó amiloidosis tipo AA con afectación glomerular masiva. Además se encontró fibrosis intersticial difusa y lesiones tubulares e infiltrado inflamatorio sugestivas de nefritis tubulo intersticial (FIG. 1 y 2).

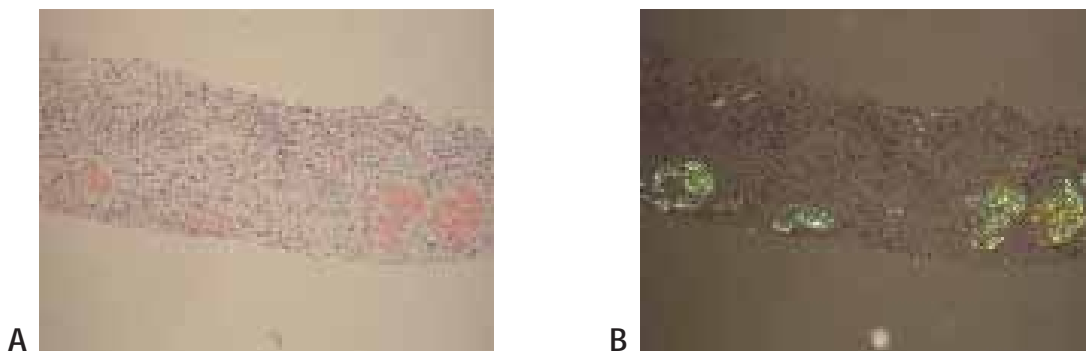


Figura 1. Biopsia renal. Tinción rojo congo positivo (A) y con luz polarizada (B).

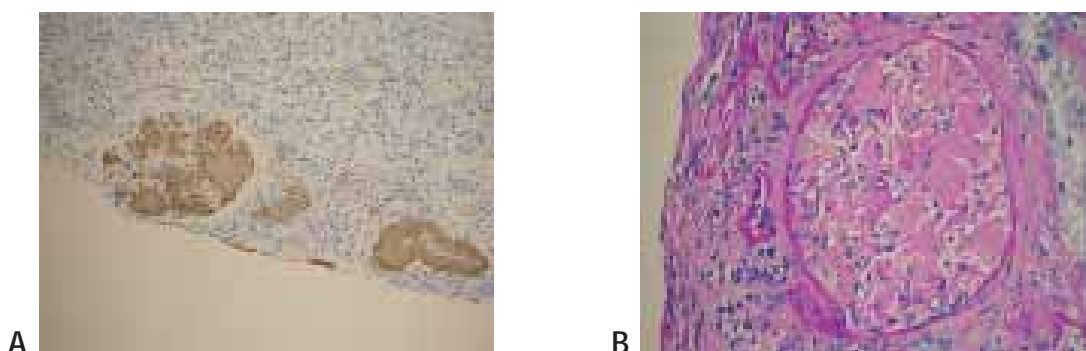


Figura 2. Biopsia renal. A) Inmunohistoquímica positiva para amiloide AA. B) Tinción PAS positiva en glomérulo.

Con estos hallazgos, se realizó despistaje de causas de amiloidosis secundaria. Los estudios biológicos de enfermedades autoinmunes resultaron negativos, y lo propio ocurrió con los estudios moleculares de los síndromes autoinflamatorios. La paciente no presentaba dato alguno de síndrome infeccioso crónico.

Dado el componente de nefritis intersticial, se inició corticoterapia, a dosis de 1 mg/kg/d, sin mejoría alguna de la función renal, por lo que la paciente fue incluida en programa de terapia sustitutiva renal crónica. Se orientó el proceso intersticial como probablemente secundario al antidiabético que recibió la paciente los meses previos (exenatide).

En las semanas siguientes, presentó debilidad progresiva en extremidades inferiores, con marcada impotencia funcional, por lo que se realizó biopsia muscular en la que se objetivó atrofia marcada de fibras musculares tipo 2 e infiltración de las paredes de los vasos sanguíneos por material amiloide (FIG 3).

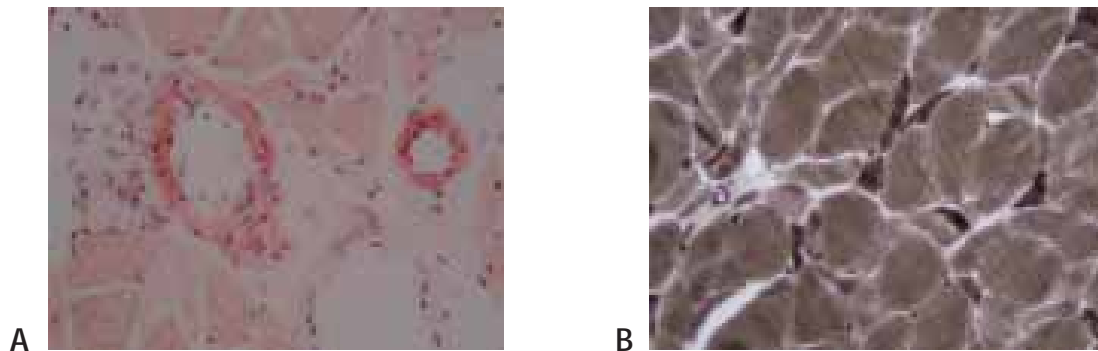


Figura 3. Biopsia muscular. A) Vasos sanguíneos con material rojo congo positivo. B) Atrofia de fibras musculares tipo 2.

Actualmente la paciente se halla en situación de hemodiálisis crónica.

En resumen, se trata de una paciente con obesidad mórbida y diabetes mellitus, sin infecciones crónicas ni enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias conocidas, en quien se ha diagnosticado amiloidosis secundaria. Ante esta situación clínica, se puede considerar que la obesidad mórbida podría ser la causa de la amiloidosis AA renal masiva que presentaba esta paciente.

La amiloidosis es consecuencia de una serie de cambios en el plegamiento de las proteínas que provoca el depósito de fibrillas insolubles de amiloide, principalmente en los espacios extracelulares de diversos órganos y tejidos. Dependiendo de la naturaleza bioquímica del precursor amiloidógeno, las fibrillas de amiloide se depositan de manera circunscrita o bien se extienden hasta casi todos los aparatos y sistemas del organismo. Bautizadas así por Virchow en 1854 a causa de su color tras la tinción con yodo y ácido sulfúrico, todas las proteínas amiloideas comparten una estructura secundaria idéntica, la lámina plegada beta y una ultraestructura fibrilar exclusiva.⁶

DISCUSIÓN

La amiloidosis AA se observa con mayor frecuencia como complicación de una enfermedad inflamatoria crónica. En épocas anteriores, las enfermedades desencadenantes más comunes eran la tuberculosis, osteomielitis y lepra. Actualmente, en los países desarrollados la situación ha cambiado, de tal forma que las principales causas de amiloidosis AA son las enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoidea, la artritis idiopática juvenil y otros procesos autoinmunes.⁷ Cabe destacar otras etiologías, como los síndromes febriles periódicos o autoinflamatorios, entre los que se destaca la fiebre mediterránea familiar, el síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS) y el síndrome de Muckle-Wells, entre otros.¹

La presentación clínica depende del órgano afecto. En teoría, cualquier órgano puede afectarse por los depósitos amiloides, pero el riñón, como en el caso presentado, es el órgano más frecuentemente involucrado. Por tanto, este tipo de amiloidosis se presenta usualmente con proteinuria, con o sin afectación de la función renal. Si el proceso inflamatorio subyacente no puede ser controlado, se desarrollará un deterioro progresivo del funcionalismo renal.

El diagnóstico se debe confirmar mediante la detección de amiloide en biopsia. Mediante estudios inmunohistoquímicos, se puede diferenciar entre los subtipos de material amiloide. La amiloidosis AA es una enfermedad grave, con alta mortalidad. La media de supervivencia que se ha descrito en estudios previos es de 24-53 meses, desde el momento del diagnóstico.⁷

En la literatura médica revisada sólo se han descrito dos casos de amiloidosis secundaria con afectación renal, en la que se postuló a la obesidad mórbida como etiología del proceso.^{8,9}

Este es un dato que invita a la reflexión a la par que a la búsqueda de las razones de por qué solo escasísimos casos de obesidad se han asociado a amiloidosis, máxime cuando se sabe que la obesidad es en la actualidad una epidemia, que afecta a más de 185 millones de adultos en los países industrializados, a 115 millones en los países en desarrollo y a más de 18 millones de niños menores de 5 años.¹⁰ Se cuenta con evidencia científica suficiente para considerar a la obesidad como un estado inflamatorio crónico. La existencia de un estado inflamatorio que involucra al tejido adiposo y su potencial papel en la obesidad y en sus complicaciones fue demostrado inicialmente por Hotamisligil et al en 1993, comprobando la producción de factor de necrosis tumoral por el tejido adiposo blanco.¹¹

En la última década, la búsqueda de un potencial mecanismo único en la patogenia de las enfermedades relacionadas con la obesidad ha revelado una estrecha relación entre el exceso de nutrientes y los trastornos en las moléculas mediadoras de la inmunidad y la inflamación. Esto ha dado nacimiento al concepto de “metainflamación” para describir el estado de inflamación de bajo grado en respuesta a la obesidad.¹²

Generalmente, el hígado y los órganos linfoides son los mayores sitios de producción de mediadores de la inflamación, pero datos recientes han demostrado que el tejido adiposo también expresa numerosos factores pro inflamatorios, y esto contribuiría a la elevación de los niveles de moléculas inflamatorias en la obesidad. Es más, se ha demostrado que el tejido adiposo es capaz de producir citocinas inflamatorias (como el TNF alfa, TGF beta e IFN gamma), interleucinas (como la IL-1, IL-6, IL-10, e IL-8), factores de la cascada del complemento y citocinas quimio-atrayentes. Algunas de estas son reactantes de fase aguda, como la IL-6, proteína C reactiva (PCR) y haptoglobina, entre otras.¹³

El amiloide A sérico es un reactante de fase aguda involucrado en procesos inflamatorios, en arteriosclerosis, trombosis, artritis reumatoidea, neoplasias y amiloidosis AA. El papel del AAS en la patogénesis de la amiloidosis AA se describió en 1975, tras ser aislado y caracterizado. Inicialmente se consideró al hígado como principal fuente de producción, pero en los últimos años este concepto ha evolucionado.³ Diversos estudios han demostrado la producción de este reactante de fase aguda en tejido adiposo, principalmente el tejido adiposo blanco subcutáneo.¹⁴ Se ha demostrado que pacientes obesos presentan niveles elevados de AAS circulante, así como otros biomarcadores de inflamación mencionados previamente. En el estudio de Poitou et al, los pacientes obesos presentaban niveles de AAS 4 veces más altos que pacientes no obesos, en ausencia de ninguna otra causa clínica evidente de inflamación.^{15,16}

Existe además evidencia de que la pérdida de peso reduce los niveles de AAS y los otros marcadores inflamatorios, lo que podría contribuir a los efectos beneficiosos acompañantes a la reducción de peso.^{10,17,18}

En conclusión, se cree que la obesidad es un estado inflamatorio crónico, que puede conllevar un exceso de amiloide A sérico, por lo que consideramos que la obesidad podría ser una condición predisponente para amiloidosis AA.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ G Merlini, V Bellotti. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583-96.
- ² MB Pepys. Amyloidosis. *Annu Rev Med* 2006; 57: 223-41.
- ³ S Urieli-Shoval, RP Linke, Y Matzner. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol* 2000; 7: 64-9.
- ⁴ H Lachmann, H Goodman et al. Natural History and outcome in Systemic AA Amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2361-71.
- ⁵ U N Das. Is Obesity an Inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17: 953-966.
- ⁶ J.C.H. van der Hilst. Recent Insights into the Pathogenesis of Type AA Amyloidosis. *ScientificWorldJournal*. 2011 Mar 7; 11: 641-50.
- ⁷ R H Falk et al. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997; 337 (13): 898-909.
- ⁸ E. Alsina et al. Renal AA amyloidosis secondary to morbid obesity? *Clin Nephrol* 2009; 72 (4): 312-314.
- ⁹ C. Poitieu et al. Serum amyloid A: production by human White adipocyte and regulation by obesity and nutrition. *Diab* 2005; 48: 519-528.
- ¹⁰ D. Cottam et al. The Chronic Inflammatory Hypothesis for the Morbidity associated with Morbid Obesity: Implications and effects of Weight Loss. *Obes Surg* 2004; 14: 589-600.
- ¹¹ GS Hotamisligil et al. Adipose expression of tumor necrosis factor alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.
- ¹² C N Lumeng y A R Saltiel. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011; 121 (6): 2111-2117.
- ¹³ R Canello, K Clément. Is obesity an inflammatory illness? Role of low grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *RCOG* 2006; 113: 1141-1147.
- ¹⁴ Sjöholm et al. A microarray search for genes predominantly expressed in human omental adipocytes: Adipose tissue as a major production site of serum amyloid A. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (4): 2233-2239.
- ¹⁵ C. Poitieu et al. Serum Amyloid A: A marker of Adiposity-induced low-grade Inflammation but not of metabolic status. *Obesity* 2006; 14 (2): 3009-318.
- ¹⁶ E. Solá et al. Parameters of Inflammation in Morbid Obesity: Lack of Effect of Moderate Weight Loss. *Obes Surg* 2009, 19: 571-576.
- ¹⁷ J. Gómez-Ambrosi et al. Increased Serum Amyloid A concentrations in morbid obesity decrease after gastric bypass. *Obes Surg* 2006; 16: 261-269.
- ¹⁸ K. O'Brien et al. Diet-Induced weight loss is associated with decreases in plasma serum amyloid A and C-Reactive Protein Independent of Dietary macronutrient Composition in Obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (4): 2244-2249.

Caso Clínico 2

Título: “Caso Clínico Diabetes y Obesidad: Calcifilaxia”

Autores:

Dr. Eduardo Mayor Toranzo
Dra. Sara Miranda Riaño
Dra. Cristina Rodríguez Martín
Dra. Almudena Serrano Morte
Dra. Luisa Vega Valderrama
Dr. Sergio Calzada Simón
Dr. Pedro Mújica Addimandi
Dr. Carlos Pérez Fernández

Servicio Medicina Interna Hospital Clínico Universitario de Valladolid

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica y progresiva que en los últimos años está llegando a proporciones de auténtica epidemia.

La diabetes tipo 2 (DM2) representa el 90-95% de todos los tipos de diabetes y se estima que al menos el 50% de los casos están sin diagnosticar¹. Su prevalencia aumenta con la edad, alcanzando el 10-15 % en los mayores de 65 años y el 20% en los mayores de 80 años. En nuestro país, según los datos de la Encuesta Nacional de Salud, que nos da información sobre diabetes conocida y declarada, en los últimos diez años la prevalencia de diabetes declarada ha pasado del 4% al 6%. Así mismo se ha observado un incremento de la incidencia en niños y adolescentes, en relación con la obesidad y el estilo de vida (sedentarismo y dieta rica en calorías) entre otros factores². Se asocia con frecuencia con obesidad (“diabesidad”), alteraciones del metabolismo lipídico y proteico, así como con hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular.

La obesidad es una de las enfermedades que con mayor impacto incide sobre la salud pública en los países industrializados. En el momento actual existen en el mundo 250 millones de obesos, existiendo predicciones de llegar a 300 millones en el año 2025. En España la prevalencia es del 15.5% en la población adulta³. La obesidad se asocia a otras enfermedades desempeñando un papel clave en el desarrollo de la DM2 y en la evolución de su control metabólico y tratamiento.

A continuación presentamos el caso clínico de una mujer con obesidad mórbida y DM2 de más de 15 años de evolución con nefropatía diabética que presentó un cuadro de calcifilaxia, enfermedad poco frecuente que se asocia en la mayoría de los casos a enfermedad renal crónica terminal y en la que interfieren como factores predisponentes la obesidad mórbida y la DM2 entre otros.

CASO CLÍNICO

Mujer de 65 años que como antecedentes personales presentaba obesidad mórbida (IMC 47 kg/m²), hipertensión arterial, DM 2 de más de 15 años de evolución con nefropatía diabética (insuficiencia renal moderada y proteinuria en rango nefrótico con HbA1c: 8.1 %), cardiopatía isquémica, hipertensión pulmonar severa secundaria a tromboembolismo pulmonar bilateral, probable síndrome de apnea del sueño, síndrome depresivo e insuficiencia venosa crónica. Seguía tratamiento con insulinoterapia, olmesartan, doxazosina,

metoprolol, seguril e hidroclorotiazida y acenocumarol, con mala adherencia terapéutica y abandono de los seguimientos en consulta.

Motivo de Consulta:

Paciente remitida a urgencias desde consulta de dermatología por anemia microcítica hipocrómica sintomática a estudio y agudización de su insuficiencia cardiaca crónica. Estaba en seguimiento por el servicio de dermatología por úlceras dolorosas en abdomen y ambas extremidades inferiores, para las que recibía tratamiento con curas tópicas y ciclos de antibioterapia oral guiadas por antibiograma (ciprofloxacino y fosfomicina). Había presentado algún episodio de escalofríos sin haberse objetivado fiebre. El resto de la anamnesis era normal.

Exploración Física:

- Tensión Arterial: 145/90 mmHg.
- IMC: 47kg/m².
- Perímetro abdominal: 135 cm.
- Paciente consciente, orientada y colaboradora. Palidez mucocutánea.
- Cabeza y cuello: Sin ingurgitación yugular, pulso carotídeo bilateral, resto de exploración normal
- Exploración neurológica sin alteraciones
- Auscultación Cardíaca: Ruidos cardiacos rítmicos y sin soplos.
- Auscultación Pulmonar: Disminución del murmullo vesicular sin ruidos sobreañadidos.
- Abdomen: Abundante panículo adiposo. Blando y depresible. Doloroso a la palpación del panículo adiposo en la mitad inferior del abdomen a nivel del pliegue abdominal. Dicha zona se encontraba indurada con úlceras que coincidía con el lugar de inyección de la heparina. Ruidos hidroaéreos positivos (figs. 1 y 2)



Figura 1: Lesión ulcerada necrótica en pliegue abdominal



Figura 2: Lesión ulcerada necrótica sobre base eritematosa en muslo.

- Extremidades inferiores: Placas eritematosas induradas, así como úlceras necróticas en zona proximal de ambos muslos (fig. 3). Muy doloroso a la palpación de ambas extremidades, principalmente en muslo izquierdo. Pulso pedio presente.

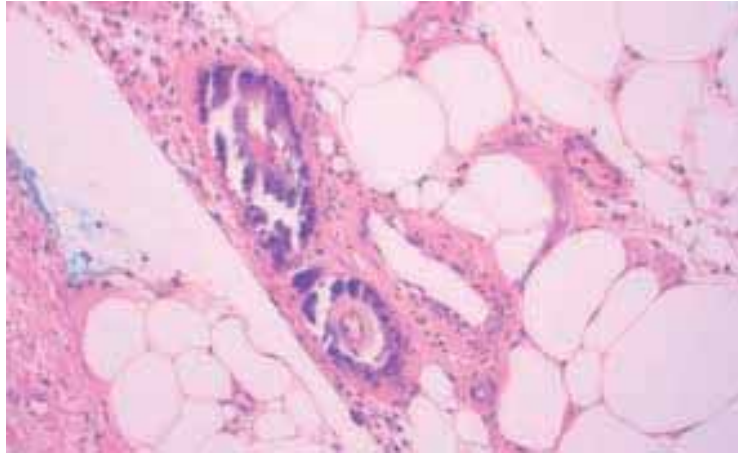


Figura 3: Depósitos de calcio en la pared y luz vascular. vabvasvascular.

Exploraciones Complementarias:

Al ingreso:

- Analítica: hemoglobina: 7.2 gr/dl; hematocrito:23.50%; VCM:76.80 fl; HCM:23.50 pg; leucocitos: 8.550 ul (neutrófilos:79.10%); plaquetas: 211.000 ul; urea: 86 mg/dl; creatinina: 4.63 mg/dl; CK:289 u/l; LDH: 244 u/l; iones normales, osmolaridad: 329 mosmo/l; PCR:29.5; procalcitonina:0.07.
- Hormonas tiroideas: normales
- Marcadores tumorales (CEA, Ca 19-9; AFP, Ca 15-3; Ca 125): normales
- Estudio inmunológico: sin alteraciones.
- Proteinograma: Aumento de proteínas de fase aguda.
- Orina: Proteinuria: 4gr en 24h.
- Gasometría venosa: pH: 7.39; pCO₂:43.50 mmHg; Bicarbonato: 26.
- Radiografía de tórax: cardiomegalia. Elongación y ateromatosis aórtica. Agrandamiento hilar bilateral con patrón intersticial bilateral.
- Radiografía de abdomen: Asas dilatadas por aire, presencia de heces. No otras imágenes patológicas.
- ECG: Ritmo sinusal a 37 lpm, eje normal, bloqueo de rama izquierda.
- Coagulación: Normal.

Otras exploraciones:

- Colonoscopia: Diverticulosis colónica. Hemorroides.
- Gastroscopia: Dentro de la normalidad.
- Ecografía abdominal: Riñones disminuidos de tamaño en relación con atrofia crónica. Resto sin alteraciones.
- Doppler de Extremidades Inferiores: Se descarta la presencia de trombosis venosa profunda.
- TAC abdominal con CIV: Importante ateromatosis aórtica y de sus ramas. En tejido celular subcutáneo se observa algún pequeño nódulo de hasta cinco mm de diámetro inespecífico desde el punto de vista radiológico.
- Exámenes microbiológicos: las serologías de VHB, VHC, VIH fueron negativas. Se aislaron distintos gérmenes del exudado de las úlceras como S.epidermidis, Acinetobacter, Corynebacterium, Cándida, Pseudomona aeruginosa, Stenotrophomona, E.faecalis. E.coli y Proteus. Detección en heces de toxina para C.difficile y en urocultivo de Cándida y P.aeruginosa.

Evolución:

- En resumen se trata de una paciente con pluripatología (cardiopatía isquémico-hipertensiva con hipertensión pulmonar severa, DM, HTA, dislipemia, obesidad mórbida, insuficiencia renal) y úlceras en abdomen y raíz de muslos ingresada para diagnóstico y tratamiento de una anemia microcítica sintomática. Tras gastroscopia y colonoscopia sólo se evidencian como predisponentes a la anemia, la toma de anticoagulantes orales y la existencia de divertículos colónicos y hemorroides; se realizó hemotransfusión sin incidencias subiendo las cifras de hemoglobina hasta 9.7 gr/dl. Sin embargo, la evolución clínica de la paciente fue desfavorable con aparición de numerosas complicaciones, que se enumeran.
- Se objetivó empeoramiento de su función renal alcanzando cifras de creatinina de 8.29 mg/dl, por lo que fue necesario el inicio de hemodiálisis a través de catéter central y la posterior realización de fístula arteriovenosa, que se complicó con “síndrome de robo”. Presentó mala tolerancia a numerosas sesiones de hemodiálisis por hipotensión arterial.
- El control del dolor de las úlceras precisó el uso de opiáceos y Preglabalina que fueron posteriormente retirados por insuficiencia respiratoria global, precisando el inicio de ventilación mecánica no invasiva.
- Ante la mala evolución de las lesiones cutáneas, pese a antibioterapia guiada por antibiograma de sucesivas muestras de exudado (que llegó a incluir linezolid + meronem), se realizó biopsia cutánea con diagnóstico anatomopatológico de CALCIFILAXIA. Se mantuvo tratamiento con curas diarias, antibioterapia dirigida y desbridamiento quirúrgico periódico.
- Otras complicaciones que presentó la paciente fueron: diarrea por C.difficile, infección urinaria por Cándida y P.aeruginosa y hepatitis severa de probable origen medicamentoso (con recuperación de la función hepática tras suspensión y modificación terapéutica).
- Pese a la hemodiálisis diaria, soporte ventilatorio, curas de úlceras, curetaje quirúrgico, antibioterapia guiada por antibiograma y resto de medidas de soporte empleadas la situación de la paciente se deteriora progresivamente a lo largo del ingreso, presentando fracaso multiorgánico y éxitus.

Juicio Clínico:

- Diabetes mellitus tipo 2. Hipertensión arterial.
- Obesidad mórbida.
- Insuficiencia renal crónica agudizada. Síndrome nefrótico diabético.
- Calcifilaxis con úlceras cutáneas refractarias a tratamiento.
- Úlceras cutáneas sobreinfectadas por S.epidermidis, Acinetobacter, Corynebacterium, Cándida, P aeruginosa, Stenotrophomona, E.faecalis. E.coli y Proteus.
- Insuficiencia respiratoria global. Probable sahos.
- Infección urinaria por Cándida y P.aeruginosa.
- Diarrea por C.difficile.
- Hepatitis severa probablemente medicamentosa.
- Anemia microcítica hipocrómica secundaria a acenocumarol, diverticulosis colónica y hemorroides.
- Insuficiencia cardiaca descompensada. Cardiopatía isquémico-hipertensiva. Hipertensión pulmonar severa secundaria a tromboembolismo pulmonar bilateral.
- Fracaso multiorgánico.
- Exitus.

DISCUSIÓN

La calcifilaxis o “arteriopatía urémica calcificante” es una entidad de mal pronóstico, con una elevada tasa de mortalidad⁴, la supervivencia al año del diagnóstico se estima en un 45.8 %. Se debe a la calcificación sistémica de las arteriolas que provoca isquemia y necrosis subcutánea.

Existen dos formas de presentación clínica, la calcifilaxis acra y la proximal. En diferentes estudios se ha observado la relación entre la calcifilaxis proximal y la DM, siendo las lesiones que aparece en estos pacientes más severas que en la forma acra, y de peor pronóstico, como se evidenció en la presentación clínica y evolución desfavorable de nuestra paciente ^{5,6}

La calcifilaxia se asocia más frecuentemente a pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, pero existen otros factores implicados en su desarrollo, como son la hipercalcemia, el uso de quelantes de fosfato cálcico, la terapia con vitamina D, la hiperfosfatemia, el hiperparatiroidismo secundario, ser mujer, pertenecer a la raza caucásica, presentar DM, encontrarse en tratamiento con warfarina, padecer trastornos de hipercoagulabilidad e hipoalbuminemia. Otro de los factores implicados es la obesidad, evidenciándose en estudios de series de casos con calcifilaxis proximal, que un índice de masa corporal elevado (>35 kg/m²) se comportaba como factor de riesgo. La razón por la cual se relaciona la obesidad mórbida con la calcifilaxis es, probablemente, la mayor cantidad de tejido adiposo que está en contacto con la circulación sanguínea. Es más frecuente en la mujer⁷, siendo las lesiones más abundantes a nivel de caderas, nalgas, región infraumbilical y parte superior de muslos, por ser ahí donde se localizan la mayor cantidad de depósitos grasos. Algunas series también describen el desarrollo de calcifilaxis en las zonas de punción con insulina subcutánea o heparina ⁸. De los factores de riesgo descritos nuestra paciente presentaba: insuficiencia renal crónica terminal, diabetes mellitus, obesidad mórbida, hipoalbuminemia (sd nefrótico), tratamiento con acenocumarol, hiperfosfatemia e hiperparatiroidismo secundario.

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por áreas de necrosis isquémica en la dermis, en el tejido celular subcutáneo y en el músculo (con menor frecuencia). Estos cambios isquémicos dan lugar a placas violáceas, dolorosas y nódulos subcutáneos, los cuales progresan a úlceras necróticas isquémicas con escaras que a menudo se sobreinfectan. ⁹

No existen pruebas de laboratorio específicas para el diagnóstico de calcifilaxia, el cual se realiza por la presentación característica de las lesiones cutáneas isquémicas y por su distribución y localización. Si no está contraindicado, se recomienda que el diagnóstico se confirme mediante biopsia cutánea en la cual se observa oclusión y calcificación arterial. Se debe realizar diagnóstico diferencial con celulitis, crioglobulinemia, vasculitis y dermatopatía fibrosante nefrogénica.^{10, 11}

La prevención es fundamental, debido especialmente a que las infecciones recurrentes y sus complicaciones aumentan una vez que la calcifilaxis se establece. En pacientes que se encuentran en hemodiálisis mantener niveles bajos de calcemia puede resultar de ayuda (8.4-9.5 mg/dl), mantener un riguroso control del balance calcio-fósforo, aumentar las sesiones de diálisis, controlar el hiperparatiroidismo secundario con cinacalcet o paratiroidectomía si precisa. Así pues, intervenir sobre aquellos factores de riesgo modificables es fundamental para la prevención como por ejemplo la pérdida de peso, control estricto de la DM o evitar el trauma cutáneo (como las inyecciones subcutáneas de insulina o heparina). La hipotensión puede inducir la hipoperfusión y por lo tanto predisponer a la calcifilaxis.

Actualmente no se dispone de tratamiento establecido, siendo necesario el manejo del principal factor etiológico y del resto de factores predisponentes, junto con un adecuado cuidado de las lesiones cutáneas y tratamiento del dolor que provocan.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:S11-S61.
- ² AXELSERI M, SMITH U, ERIFSSON JW, TASKINEN MR, JANSSON PA. Postprandial hypertriglyceridemia and insulin resistance in normoglycemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1999; 131: 27-31.
- ³ ARANCETA J, SERRA MAJEM L, FOZ SALA M, ET AL. *Med Clin (Barc)* 2005; 125:460-466
- ⁴ Mazhar AR, Johnson RJ, Villen D. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2001;60:324–32.
- ⁵ LLach F. The evolving clinical features of calciphylaxis. *Kidney Int.* 2003 122–4.
- ⁶ Camba M, Bravo J, Blanco R, Borrajo M, Iglesias I. Calciphylaxis severa en paciente en diálisis, trasplantado hepático e hipocalcemia de larga evolución. *Nefrología.* 2008;28:226–7.
- ⁷ Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, MacDonald AS: Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin («calciphylaxis») in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 35 (4): 588-597, 2000.
- ⁸ Coates T, Kirkland GS, Dymock RB; Murphy BF, Brealey JK, Mathew TH, Disney PS: Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy. *Am J Kidney Dis* 32: 384-391, 1998.
- ⁹ Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, MacDonald AS. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin (“calciphylaxis”) in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:588.
- ¹⁰ Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 2002; 61:2210.
- ¹¹ Fischer AH, Morris DJ. Pathogenesis of calciphylaxis: study of three cases with literature review. *Hum Pathol* 1995; 26:1055.

(Endnotes)

- ¹ G Merlini, V Bellotti. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 583-96.
- ² MB Pepys. Amyloidosis. *Annu Rev Med* 2006; 57: 223-41.
- ³ S Urieli-Shoval, RP Linke, Y Matzner. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol* 2000; 7: 64-9.
- ⁴ H Lachmann, H Goodman et al. Natural History and outcome in Systemic AA Amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2361-71.
- ⁵ U N Das. Is Obesity an Inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17: 953-966.
- ⁶ J.C.H. van der Hilst. Recent Insights into the Pathogenesis of Type AA Amyloidosis. *ScientificWorldJournal.* 2011 Mar 7; 11: 641-50.
- ⁷ R H Falk et al. The systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 1997; 337 (13): 898-909.
- ⁸ E. Alsina et al. Renal AA amyloidosis secondary to morbid obesity? *Clin Nephrol* 2009; 72 (4): 312-314.

- ⁹ C. Poitieu et al. Serum amyloid A: production by human White adipocyte and regulation by obesity and nutrition. *Diab* 2005; 48: 519-528.
- ¹⁰ D. Cottam et al. The Chronic Inflammatory Hypothesis for the Morbidity associated with Morbid Obesity: Implications and effects of Weight Loss. *Obes Surg* 2004; 14: 589-600.
- ¹¹ GS Hotamisligil et al. Adipose expression of tumor necrosis factor alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.
- ¹² C N Lumeng y A R Saltiel. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011; 121 (6): 2111-2117.
- ¹³ R Canello, K Clément. Is obesity an inflammatory illness? Role of low grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *RCOG* 2006; 113: 1141-1147.
- ¹⁴ Sjöholm et al. A microarray search for genes predominantly expressed in human omental adipocytes: Adipose tissue as a major production site of serum amyloid A. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (4): 2233-2239.
- ¹⁵ C. Poitieu et al. Serum Amyloid A: A marker of Adiposity-induced low-grade Inflammation but not of metabolic status. *Obesity* 2006; 14 (2): 3009-318.
- ¹⁶ E. Solá et al. Parameters of Inflammation in Morbid Obesity: Lack of Effect of Moderate Weight Loss. *Obes Surg* 2009, 19: 571-576.
- ¹⁷ J. Gómez-Ambrosi et al. Increased Serum Amyloid A concentrations in morbid obesity decrease after gastric bypass. *Obes Surg* 2006; 16: 261-269.
- ¹⁸ K. O'Brien et al. Diet-Induced weight loss is associated with decreases in plasma serum amyloid A and C-Reactive Protein Independent of Dietary macronutrient Composition in Obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (4): 2244-2249.

Caso Clínico 3

Título: “Edema insulínico y hepatomegalia por depósito de glucógeno.”

Autores:

Dra. Pilar Fernández-Montesinos Aniorte¹

Dr. Alejandro Hernández Molina¹

Dra. María Muñoz Tornero²

Dr. José Juan Montoya Martínez¹

Dr. Manuel Molina Boix¹

¹Servicio de Medicina Interna. ²Servicio Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

INTRODUCCIÓN

El edema insulínico (Leifer, 1928) y la hepatomegalia por depósito de glucógeno (Mauriac, 1930) son complicaciones poco comunes del tratamiento con insulina, en la primera entidad y del mal control crónico de las cifras de glucemia, en la segunda.

Las pacientes diabéticas tipo 1, además, tienen un alto riesgo de sufrir trastornos de la conducta alimentaria y cuando esto ocurre, el control de la glucemia es aún más complicado, pudiendo producirse las entidades citadas.

Presentamos el caso de una paciente con diabetes tipo 1 y trastorno de la alimentación cuya asociación condiciona complicaciones típicas y poco frecuentes de la diabetes.

CASO CLÍNICO

Mujer de 28 años que ingresa por edemas en miembros inferiores.

Como antecedentes previos, la paciente no presentaba alergias medicamentosas ni ambientales. Exfumadora de 5 paquetes-año. No enolismo. Sin otros factores de riesgo cardiovascular.

Diagnosticada de diabetes mellitus tipo 1 a los 12 años de edad, a raíz de un ingreso en junio de 1994 por debut diabético con síntomas cardinales de la DM y cetoacidosis diabética, comenzando en este ingreso con insulino terapia. Mal control crónico de la diabetes con HbA1c entre 10 y 13%, con frecuentes descompensaciones diabéticas y crisis hipoglucémicas que han precisado asistencia en Urgencias. La paciente ha recibido múltiples cambios de tratamiento por mal control glucémico y sigue un cumplimiento errático del tratamiento prescrito. Sin evidencia de metadiabetes.

Como otros antecedentes personales de interés, la paciente recibió diagnóstico de hipotiroidismo primario 3 años antes y sigue tratamiento hormonal sustitutivo desde entonces.

Presenta un trastorno de la conducta alimentaria (bulimia nerviosa) desde los 13 años. Tres ingresos previos por este motivo. Trastorno depresivo crónico en tratamiento farmacológico intermitente. Actualmente en tratamiento con psicoterapia. Menarquia a los 12 años. Desde los 16 presenta frecuentes episodios amenorreicos de meses de duración.

Síndrome del túnel carpiano izquierdo. Antecedentes quirúrgicos: amigdalectomía en la infancia. Operada del primer dedo de la mano derecha por dedo en resorte.

Situación basal: Independiente para todas las actividades de la vida diaria.

Tratamiento crónico: Insulina detemir 20 UI antes del desayuno. (Desde hace 4 años), Insulina lispro, (desde hace 4 meses): 10-12-8 UI antes de cada comida. Levotiroxina 100 mcg cada 24 h. Troxerutina: 1 sobre/24 horas (desde hace 1 mes)

La paciente acudió a Urgencias por edemas bilaterales no dolorosos en piernas de un mes de evolución que en los últimos diez días habían progresado hasta raíz de miembros. Desde hacía varios meses presentaba ganancia ponderal y astenia progresiva. La analítica realizada en Urgencias objetivaba hiperglucemia (178 mg/dl) con discreto aumento de las enzimas hepáticas (GOT 214, GPT 171, LDH 246, CK 78). El hemograma y el análisis de orina fueron normales. Con el juicio diagnóstico de edemas a estudio, la paciente ingresó a cargo de Medicina Interna.

En el examen físico se encontraba afebril, con una tensión arterial de 100/60 mmHg, rítmica a 90 lmp y eupneica. Su índice de masa corporal era de 23.31 (talla: 1.56m, Peso 56.8 kg). A la exploración no presentaba ingurgitación yugular y se palpaban adenopatías submandibulares bilaterales menores de 1 cm, blandas, y no adheridas planos profundos. En la auscultación no presentaba ritmo de galope ni soplos cardiacos. Con buena ventilación bilateral en la auscultación pulmonar y sin ruidos respiratorios anormales. El abdomen era blando y presentaba hepatomegalia no dolorosa de 2 traveses de dedo. No se evidenciaron signos de irritación peritoneal. Los miembros inferiores presentaban edemas no dolorosos con fovea hasta raíz del muslo. La temperatura distal era normal y los pulsos periféricos estaban conservados de forma simétrica.

Se realizó nueva analítica, con los siguientes datos:

- Bioquímica: Glucosa 551 mg/dl, Urea 11, creatinina 0.53, proteínas totales 5.0, albúmina 3.3, calcio 8.6, fósforo 5.1, Bilirrubina total 0.36. Na 146, K 4.4, Cl 106. Colesterol 214, Triglicéridos 117. GOT 193, GPT 144, FA 70, GGT 105, LDH 258. NT-proBNP 273. Cobre sérico 76. Ceruloplasmina 23.5 mg/dl. Alfa-1 antitripsina 74 mg/dl. Factor reumatoide <10, PCR <10.
- Proteinograma: Albumina 59.3%, alfa-1 3.4%, alfa-2 15.4%, Beta-1 6.2%, Beta-2 5.6%, gamma 10.1%. HbA1C 10.3%. TSH 0.018, T4L 1.20. Hematíes 3.500.000, Hto 33.3%, Hb 11.6, VCM 96.5, plaquetas 263.000, leucocitos 4.420 (PMN 860). VSG 3.
- Control de anemia: Reticulocitos: 1.6%, reticulocitos absolutos 57.400. Hierro 36, ferritina 86, transferrina 235. Folato 8.3, Vit B12 364. Receptor soluble de transferrina 1.4 mg/l. Haptoglobina sérica 200. Test de Coombs directo negativo. Normal morfología de los linfocitos.
- Coagulación: AP 100%, INR 0.91. Orina normal. Test de gestación negativo.
- Autoinmunidad: ANOES negativos, Anticuerpos antitiroglobulina 5, antimicrosomal 3. Ac anti-transglutaminasa (IgA) 1 U/ml.
- Serología: VHA, VHB, VHC, VIH negativos, IgG CMV positivo, IgG EBNA e IgG VCA y VEB positivos, IgG EARLY e IgM EBNA VEB negativos.

Las radiografías de tórax y abdomen no mostraron cardiomegalia ni signos de insuficiencia cardiaca. En ecografía abdominal al ingreso se objetivó hepatomegalia con ecoestructura normal y sin lesiones focales. El ECG al ingreso estaba en ritmo sinusal a 53 lmp, sin alteraciones de la repolarización. Se realizó ecocardiograma, que mostraba un corazón estructuralmente normal, sin valvulopatías, con función sistólica conservada y ausencia de derrame pericárdico. Se practicó también ecografía-doppler venoso en ambos miembros inferiores, descartando la presencia de trombosis en el sistema venoso profundo.

Durante el ingreso, la paciente presentó difícil manejo de las cifras de glucemia, con frecuentes hipoglucemias, precisando ajustes diarios en la dosis de insulinas, y test de glucemia capilar cada 6 horas. Tras introducir una dieta para diabéticos de forma controlada y tratamiento directamente observado por enfermería se logró un buen control de la glucemia, y la paciente siguió con su pauta de insulina habitual.

Durante su estancia hospitalaria, se inició tratamiento diurético con furosemida a dosis bajas y restricción de sodio, con disminución progresiva de los edemas en miembros inferiores y desaparición de los mismos al octavo día de estancia hospitalaria. Asimismo se evidenció desaparición espontánea de la hepatomegalia a la palpación al tercer día de estancia en Medicina Interna, comprobándose en nueva ecografía previa al alta.

Se atribuyeron los edemas en miembros inferiores y la hepatomegalia transitoria por depósito de glucógeno hepático al tratamiento con insulina en el contexto del mal control de la diabetes debido al mal cumplimiento del tratamiento prescrito.

DISCUSIÓN

El edema insulínico es una entidad definida por la aparición de edema de origen desconocido en pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 después de la introducción o la intensificación del tratamiento con insulina. En nuestro caso, la terapia insulínica no había sufrido cambios recientemente, pero el cumplimiento del tratamiento era errático, con frecuentes abandonos y reinicios del mismo. Esta entidad puede presentarse en cualquier franja de edad, sin diferencias entre sexos.

La formación de edema responde a distintos mecanismos patogénicos, entre los que se encuentran: el aumento de la permeabilidad capilar, el aumento de la reabsorción renal de sodio provocado por la acción de la insulina y la disminución de la presión oncótica intravascular secundaria a hipoalbuminemia frecuente en estos pacientes.

El depósito hepático de glucógeno por insulina, se debe, por una parte, a la acción de la propia insulina que activa la glucógeno-sintetasa, responsable de la síntesis hepática de glucógeno y, por otra, al mal control glucémico, ya que ante un exceso mantenido de glucemia se incrementa el almacenamiento de glucógeno en el hígado. A consecuencia de ello se produce la hepatomegalia y elevación de enzimas hepáticas en estos pacientes.

El diagnóstico diferencial se realiza con otras causas de edema, como la enfermedad cardíaca o renal, que pueden presentarse de forma independiente o como consecuencia de la diabetes. Con respecto a la hepatomegalia, se deben descartar otras causas de disfunción hepática de etiología viral o autoinmune así como otras menos frecuentes como la enfermedad de Wilson.

En la mayoría de los pacientes, el edema desaparece en un plazo de 2 o 3 semanas sin tratamiento específico. Se recomienda reducir la dosis de insulina de forma transitoria cuando el control de glucemia lo permita y prescribir una dieta pobre en sal. El uso de diuréticos está en debate, dado el frecuente carácter transitorio de esta entidad y que no hay evidencia de que acelere la desaparición del edema. En casos rebeldes se ha probado el tratamiento con efedrina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y verapamilo, con resultados desiguales. La hepatomegalia por depósito de glucógeno es transitoria y consecuencia del mal control glucémico. En cuanto a la glucogenosis secundaria provocada por la insulina, se trata de un cuadro reversible a corto plazo y que responde bien a un control más estricto de la glucemia.

El edema insulínico y la hepatomegalia glucogénica constituyen entidades que debemos tener en cuenta en nuestra práctica clínica diaria dada la tendencia actual a introducir la terapia insulínica de forma más precoz en diabéticos tipo 2 y a la instauración en muchos casos de tratamiento intensivo para el control de la glucemia en ambos tipos de diabetes.

Las preocupaciones acerca de la dieta y el peso evidentemente son habituales en los diabéticos, pero sería necesario investigar la presencia de trastorno de la alimentación en aquellos pacientes diabéticos que no consigan un correcto control de la glucemia a pesar de tratamiento intensivo. Puede haber un número de pacientes etiquetados como de diabetes inestable y cuyo difícil control se deba a modificaciones del tratamiento por parte del paciente para inducir la pérdida de peso. Es probable que exista una mayor prevalencia de trastornos de la alimentación enmascarados en una clínica de la diabetes de difícil control.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Insulin oedema. Evans DJ, Pritchard-Jones K, Trotman-Dickenson B. *Insulin oedema*. *Postgrad Med J*. 1986; 62: 665-668.
- ³ Edema insulínico y síndrome de Mauriac. Carcavilla Urquí A, Martín Frías M, Alonso Blanco M, Barrio Castellanos R. *Edema insulínico y síndrome de Mauriac [carta]*. *Med Clin (Barc)* 2007; 128 (10): 399.
- ⁴ Hepatomegalia por depósito de glucógeno hepático y diabetes mellitus tipo 1. Flotats Bastardas M, Miserachs Barba M, Ricart Cumeras A, Clemente Leon M, Gussinyer Canadell M, Yeste Fernandez D, Albisu Aparicio MA, Carrascosa Lezcano A. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67: 157-60.
- ⁵ Rapid Onset of Glycogen Storage Hepatomegaly in a Type-2 Diabetic Patient after a Massive Dose of Long-acting Insulin and Large Doses of Glucose. Tsujimoto T, Takano M, Nishiofuku M, Yoshiji H, Matsumura Y, Kuriyama S, Uemura M, Okamoto S, Fukui H. *Intern Med*. 2006; 45: 469-73.
- ⁶ The edematogenic properties of insulin. Kalambokis GN, Tsatsoulis AA, Tsianos EV. *Am J Kidney Dis*. 2004; 44: 575-90.
- ⁷ A Sweet Source of Abdominal Pain. Rogal SS, Ukomadu, C, Levy BD, Loscalzo J. *N Engl J Med* 2011; 364: 1762-1767
- ⁸ Diabetes mellitus, anorexia nervosa and bulimia. Szmukler GI, Russel GFI. *BJP March* 1983; 142: 305-308.
- ⁹ Insulin-induced oedema in children and adolescents. Mamoulakis D, Bitsori M, Galanakis E, Raissaki M, Kalmanti M. *J Paediatr Child Health*. 2006; 42: 655-657.

Caso Clínico 4

Título: *“Complicaciones de la diabetes esteroidea, una patología infravalorada.”*

Autores:

Dr. Ignacio Márquez Gómez

Dra. Ana Espejo Gil

Dr. Iván Pérez de Pedro

Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

INTRODUCCIÓN

Los corticoides son fármacos de amplio uso en nuestro medio, siendo empleados en el 0'9% de la población y va aumentando con la edad¹. A pesar del desarrollo de nuevos fármacos, los esteroides no han sido relegados en determinadas patologías por su alta eficacia y rapidez de acción². Son empleados en el 50% de los enfermos con patología inmunes y en casi la totalidad de los trasplantados. Presentan numerosos efectos secundarios, siendo la diabetes uno de los más conocidos, constituyendo el grupo farmacológico que con más frecuencia se asocia a hiperglucemia. La incidencia de diabetes, en pacientes hospitalizados sin diabetes conocida tratados con corticoides, se ha mostrado superior al 50% en algunos trabajos³.

CASO CLÍNICO

Presentamos a un varón de 46 años, fumador de 1 paquete/día y bebedor moderado. Entre los antecedentes familiares destaca madre intervenida de cáncer de pulmón. Tras consultar en varias ocasiones por dolor de características mecánicas en tercio distal de esternón y cadera izquierda es diagnosticado en Marzo de 2005 de Adenocarcinoma de pulmón estadio IV con metástasis óseas, pulmonares, ganglionares y del sistema nervioso central.

Tras el diagnóstico, comienza la primera línea de tratamiento quimioterápico con carbotaxol observándose una remisión parcial pulmonar. Fue intervenido de la metástasis ósea mediante resección de cabeza y cuello femoral e implantación de una prótesis de cadera, recibiendo posteriormente tratamiento con radioterapia. La lesión del SNC fue tratada mediante quimioterapia holocraneal consiguiéndose la remisión completa.

En Enero de 2006 se objetiva progresión tumoral pulmonar y ósea (lesión en L5), decidiéndose comenzar con una segunda línea de quimioterapia con docexatel-gemcitabina. A pesar de ello, en noviembre se detectan seis nuevas lesiones en el SNC, siendo posible la resección quirúrgica de tres de ellas. Posteriormente a la intervención se inicia una nueva línea de quimioterapia con cisplatino-avelbina y comienza tratamiento con corticoides orales.

Dos meses después, consulta por polifagia, polidipsia y astenia, junto a exoftalmos de ojo izquierdo e inyección conjuntival. Se objetivan cifras glucémicas de 580mg/dL. Tras el diagnóstico de Diabetes Mellitus corticoidea, comienza tratamiento con insulina y se decide aumentar la dosis de dexametasona de 16 a 24mg/día. Ante la persistencia de cifras glucémicas elevadas y el empeoramiento del exoftalmos se decide hospitalización.

A la exploración destacaba marcado edema conjuntival y proptosis del ojo izquierdo con oftalmoplejia y diplopía, reflejo corneal conservado, pupilas isocóricas y normoreactivas. En la analítica destacaba Hb 13,1gr/dL, plaquetas 325000/L, leucocitos 10800/L (neutrófilos 8500), coagulación, creatinina e iones normales. En TAC de órbita se detecta ocupación de seno maxilar izquierdo con aparente afectación de su pared medial y superior,

aumento de la atenuación de la grasa intra y extraconal izquierda. En RM de cráneo se observa edema con captación difusa de contraste de la fosa pterigoidea, de la musculatura temporal y de la grasa intra y extraconal con afectación por contigüidad del lóbulo frontal izquierdo, todo ello relacionado con un proceso infiltrativo. Se aprecia disminución del realce de contraste en el seno cavernoso izquierdo que es compatible con trombosis parcial del mismo. Se toman cultivos y biopsia de la lesión de fosa nasal izquierda siendo el resultado material necrótico purulento que engloba colonias micóticas del género mucor. Se diagnostica al enfermo de mucormicosis rinomaxilocerebral.

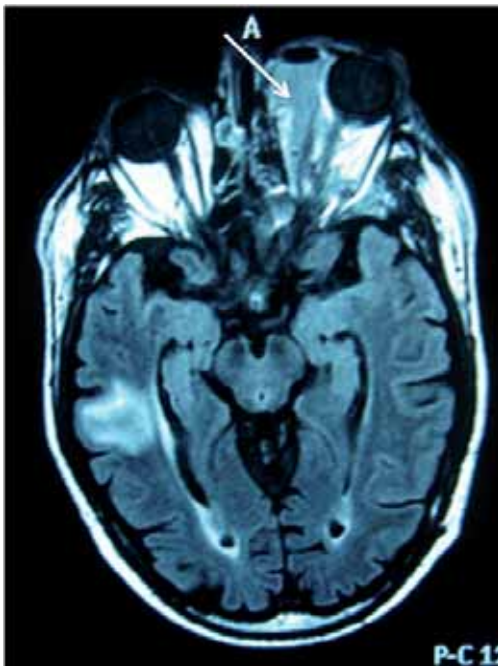


Figura 1: RMN en la que se aprecia metástasis Temporal, protopsis de ojo izq y desplazamiento lateral por proceso infiltrativo orbitario.

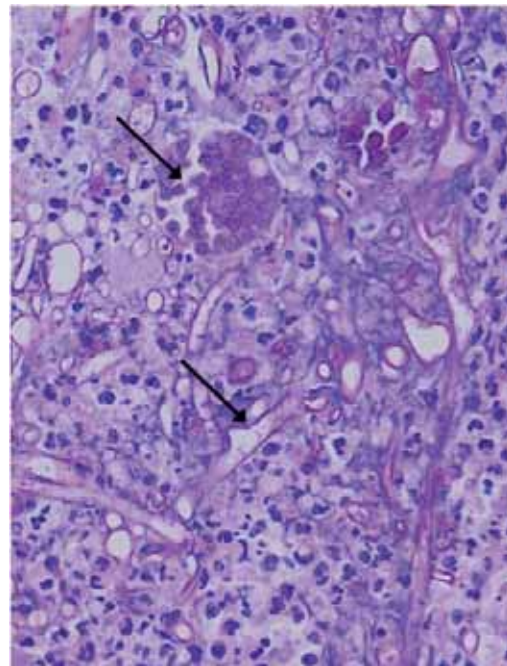


Figura 2: Biopsia de mucosa nasal con tinción PAS en la que se observan estructuras esféricas (esporas) y tubulares (hifas) que corresponden al género mucor.

Tras consultar con el Servicio de Otorrinolaringología, Cirugía Maxilofacial y Enfermedades Infecciosas se inicia tratamiento con Anfotericina B liposomal (3mg/kg) y se decide abordaje quirúrgico por parte de cirugía maxilofacial realizándose maxilectomía parcial izquierda con exanteración orbitaria izquierda y limpieza del seno maxilar. Tras cirugía se administran 2 gr de Anfotericina B liposomal como tratamiento de consolidación junto con Posaconazol 200mg/6h y se decide alta a domicilio para completar tratamiento de manera ambulatoria.

Una semana después, el paciente reingresa por empeoramiento de la herida quirúrgica para completar el tratamiento con Anfotericina B y Posaconazol además de lavados con Anfotericina B desoxicolato a 2mg/ml en suero glucosado al 5% y metronidazol. Durante el ingreso desarrolla toxicidad hepática y renal secundaria a antifúngicos. Se procede al alta tras completar el tratamiento.

Reingresa una semana después por deterioro del estado general, disminución del nivel de conciencia y fiebre de hasta 39°. Se extraen hemocultivos en los que crece un *Streptococo pneumoniae* y *Sthaphylococo epidermidis*. Se repite TAC craneal sin nuevos hallazgos. Se instaura antibioterapia de amplio espectro con Meropenem y Vancomicina por probable sepsis de origen meníngeo. El paciente empeora progresivamente hasta llegar al coma. Finalmente, fallece a las 48 horas del ingreso.

DISCUSIÓN

La mucormicosis engloba un grupo de infecciones severas causadas por hongos filamentosos comunes en la flora saprófita, los zigomicetos, caracterizadas por hifas amplias formando ángulos rectos y sin septos en cultivos y examen microbiológico. La mucormicosis rinocerebral es una complicación vital producida por la infección fúngica de los senos paranasales y del sistema nervioso central fundamentalmente. Se han descrito infecciones por mucormicosis a nivel gastrointestinal, genital y cardiovascular; sin embargo, las presentaciones más frecuentes son las que afectan a los senos paranasales, pulmón y sistema nervioso central^{4,5}.

La incidencia de la mucormicosis parece en aumento, al menos en sujetos con enfermedades oncohematológicas; este incremento puede explicarse por la mayor supervivencia de las enfermedades anteriores, la mayor concienciación por parte del personal facultativo, la mejoría en el diagnóstico y el incremento del uso de voriconazol como profilaxis o tratamiento empírico en trasplantados de médula ósea^{6,7,8}. La mucormicosis es más predominante en pacientes con enfermedades crónicas, especialmente en pacientes con diabetes mellitus mal controlada y en las recién mencionadas enfermedades oncohematológicas debido a su inmunodepresión. Pacientes con quemaduras extensas, insuficiencia renal crónica, uso crónico de esteroides y el tratamiento con deferroxamina en pacientes con hemocromatosis también se han asociado a esta entidad. Recientemente se han postulado la sinusitis crónica y la cirugía local como factores de riesgo adicionales para la mucormicosis rinocerebral.

La mayor prevalencia de la mucormicosis en pacientes con patología de base es explicada por la baja virulencia del hongo en sí, siendo necesarios factores que impliquen defectos en macrófagos y neutrófilos (principales células implicadas en la inmunidad frente a zigomicetos) presentes en pacientes con la patología anteriormente descrita para aumentar la virulencia del mismo. La diabetes produce disfunción neutrófila, disminución de los niveles de pH afectando a la funcionalidad de macrófagos y a la quimiotaxis de los neutrófilos, modifica el sistema de transferrina y reduce la actividad sérica inhibitoria favoreciendo la colonización por mucor. Además, las cetonas han demostrado alterar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, favoreciendo la afección cerebral en la mucormicosis asociada a diabetes⁹. No obstante, la literatura estima en un 9% los pacientes que padecen mucormucosis en cualquier localización sin factores predisponentes¹⁰, siendo la manifestación más frecuente en estos casos la cutánea.

Respecto a la relación de la diabetes y la mucormicosis, aproximadamente un 36% de los pacientes diagnosticados de mucormicosis son diabéticos, siendo el 20% de los casos debido a diabetes tipo 1¹¹. Algo menos de la mitad de los pacientes con diabetes tipo 1 presentaron cetoacidosis, estando ésta presente en el 34% de los diabéticos tipo 2. Estos mismos autores estiman una disminución del número de diabéticos que desarrollan mucormicosis, en contraste con el incremento en la prevalencia de diabetes a nivel mundial. La disminución de la incidencia de mucormicosis en diabéticos puede ser explicada por el amplio uso de estatinas en la población diabética, al menos en el mundo occidental. Lovastatina tiene actividad in vitro e in vivo contra los zigomicetos y es conocida la actividad inmunomoduladora de las estatinas^{12,13}.

Estos datos contrastan con lo observado en países en vías de desarrollo en los que se observa emerger con fuerza la mucormicosis asociada a diabetes, cifrando en un 73.6% de diabéticos mal controlados la presencia de mucormicosis y, más importante aún, la mucormucosis guió al diagnóstico de diabetes en el 42.7% de los casos¹⁴.

La clínica va estar condicionada por la invasión del territorio vascular por hifas dando lugar a infartos y áreas de necrosis en los tejidos afectos. La principal manifestación clínica es la afectación rinoorbitocerebral, que comienza con la inhalación de esporas en los senos paranasales de un huésped susceptible, caracterizándose por fiebre, sinusitis y congestión nasal con descarga purulenta. La afección de los senos va a producir una rápida progresión a estructuras vecinas dando lugar a su rápida diseminación a región orbitaria y a fosa craneal, siendo característica en esta fase la presencia de escaras negruzcas en mucosa nasal y palatina que indican la invasión de hifas en el territorio vascular. La invasión orbitaria incluye el edema periorbitario, proptosis y ceguera, así como las alteraciones de la sensibilidad facial es debida a la afección de las ramas del V par craneal. La mucormicosis pulmonar es una manifestación clínica que ocurre tras la inhalación de esporas en el interior de los bronquiolos y alveolos. La neumonía con la necrosis y el infarto resultante puede producir la diseminación a estructuras vecinas tales como mediastino o corazón, o diseminación hematológica a otros órganos. Clínicamente se caracteriza por fiebre y hemoptisis que puede llegar a ser masiva. Otras manifestaciones clínicas mucho menos frecuentes son las gastrointestinales que cursan con dolor abdominal y hematemesis e incluso perforación y peritonitis; las manifestaciones cutáneas cursan con área de celulitis dolorosa que recuerda lesiones de ectima.

En la población diabética, el 66% de los pacientes presentaron sinusitis acompañados de afectación cerebral (43%) y afectación orbitaria (15%), sugiriendo que existe una puerta de entrada nasal en estos pacientes¹¹. La afectación cutánea y la pulmonar fueron observadas en un 16% y un 10% respectivamente.

Debido a que la enfermedad simula con frecuencia sinusitis bacteriana, su diagnóstico puede ser difícil, siendo para el diagnóstico definitivo la identificación histopatológica y la confirmación mediante cultivos. El diagnóstico de orientación lo ofrecen las pruebas de imagen, fundamentalmente la tomografía computerizada de la región afecta. La técnica de PCR promete ser una herramienta eficaz para el diagnóstico de confirmación, no disponible actualmente.

La tasa de mortalidad oscila entre el 44-48% según series^{11,15}. En los casos en los que se combinó tratamiento con anfotericina B y cirugía, la supervivencia alcanzó el 79,6%. De forma global, la mortalidad de pacientes con afectación rinocerebral disminuyó de un 70% a 14% cuando recibieron tratamiento combinado médico y quirúrgico¹⁴.

No existe evidencia en la literatura de ensayos clínicos prospectivos. La mayoría de los antifúngicos nuevos, tales como voriconazol, no han demostrado actividad frente a zigomicetos. El tratamiento de primera línea lo constituyen los derivados lipídicos de anfotericina B a dosis entre 2,5 y 7,5 mg/kg de peso y día, pudiendo incrementarse la dosis en caso de refractariedad. El posaconazol, únicamente por vía oral, ha demostrado actividad limitada frente a algunos zigomicetos por lo que actualmente se recomienda como segunda línea terapéutica en aquellos pacientes que han sido previamente tratados con escasa respuesta o tolerancia¹⁶.

Los factores predictores de mortalidad parecen asociarse a enfermedad renal, leucocitosis, hemiparesia o hemiplejía, afectación bilateral de los senos y la terapia con deferroxamina. Alleyne et al.¹⁷ señala como factor predictor más importante de supervivencia la enfermedad subyacente. Por el contrario, pacientes diagnosticados de mucormicosis mediante histología, sin poseer enfermedad predisponente alguna, mostraron una mortalidad similar a aquellos con enfermedad de base predisponente¹⁰. La tasa de mortalidad fue significativamente superior en pacientes con afectación del sistema nervioso central comparado con afectación única de senos paranasales o región senoorbitario¹⁸.

El diagnóstico y la intervención terapéutica en estadios iniciales, bien farmacológica bien quirúrgica, se postulan esenciales para la tasa de supervivencia de los pacientes¹¹.

Aunque infrecuente, la mucormicosis rinocerebral debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de dolor facial, edema, parestesia y parálisis en los pacientes con los factores de riesgo comentados anteriormente, aunque su ausencia no excluye el diagnóstico. El diagnóstico temprano, la atención médica específica de las necesidades de dichos pacientes como la terapia intensiva insulínica, la disminución de las dosis de prednisona o diálisis así como la administración de anfotericina B y desbridamiento quirúrgico si fuese necesario, condicionan el pronóstico de dichos pacientes.

CONCLUSIONES

La diabetes esteroidea es una complicación frecuente del tratamiento con esteroides. En muchas ocasiones es infratratada, debido a una falsa sensación de seguridad ya que consideramos un proceso limitado en el tiempo y a la gravedad del proceso subyacente. La diabetes esteroidea puede implicar una morbilidad relevante y complicar la patología subyacente.

La mucormicosis es una complicación seria de la diabetes mal controlada, con una alta morbi-mortalidad. Así con nuestro caso queremos recordar esta complicación infecciosa que requiere un diagnóstico precoz y un tratamiento multidisciplinar (antifúngico-quirúrgico) para aumentar la supervivencia.

Hasta nuestro conocimiento, nuestro caso sería el segundo descrito en la literatura de mucormicosis rinocerebral en paciente con diabetes esteroidea¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q J Med* 2000; 93:105–11.
- ² Michael R. Marvin, and Vicki Morton, R.N. Glycemic Control and Organ Transplantation *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:1365-1372.
- ³ Donihi AC, Raval D, Saul M, Korytkowski MT, DeVita MA. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract.* 2006 Jul-Aug
- ⁴ Bidby TD, Serota ML, Tierney LM, Matthay MA. Clinical spectrum of pulmonary mucormycosis [review]. *Chest.* 1986; 89: 435-39.
- ⁵ Pauls DR, Ravenel JG, Judson MA. A neutropenic patient with rapidly progressive lung lesion. *Chest.* 2004; 126: 1364-1367.
- ⁶ Marty Fm, Cosimi LA, Baden LR. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *N Engl J Med* 2004; 350: 950.
- ⁷ Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rolston KV. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 851.
- ⁸ Siwek GT, Dogson KJ, de Magalhaes-Silverman M et al. Invasive zygomycosis in hematopoietic stem cell transplant recipients receiving voriconazole prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 584.
- ⁹ Rosenbloom AI. Hyperglycemic crises and their complications in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20:5.
- ¹⁰ Elinav H, zimhony O, Cohen MJ, Marcovish AL et al. Rhinocerebral mucormycosis in patients without predisposing medical conditions: a review of the literature. *Clin Microbiol Infec* 2009; 15: 693-697.
- ¹¹ Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin infect Dis* 2005; 41: 634-653.
- ¹² Kontoyiannis DP. Decrease in the number of reported cases of zygomycosis among patients with diabetes mellitus: a hypothesis. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1089.
- ¹³ Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Lovastatin has significant activity against zygomycetes and interacts synergistically with voriconazole. *Antibicrob Agents Chemother* 2006; 50: 96.
- ¹⁴ Chakrabarti A, Das A, Mandal J et al. The rising trend of invasive zygomycosis in patients with uncontrolled diabetes mellitus. *Med Mycol* 2006; 44: 335.
- ¹⁵ Straussler MD, Kennedy RJ, Adam RD. Rhinocerebral mucormycosis. Therapy with amphotericin B lipid complex. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 337-340.
- ¹⁶ Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis Dp. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 503.

- ¹⁷ Alleyne CH Jr, Vishteh AG, Spetzler RF, Detwiler PW. Long-term survival of a patient with invasive cranial base rhinocerebral mucormycosis treated with combined endovascular, surgical, and medical therapies: case report. *Neurosurgery*. 2999; 45: 1461-1463.
- ¹⁸ Schwartz JC. Rhinocerebral mucormycosis: three case reports and subject review. *J Emerg Med*. 2985; 3:11-19.
- ¹⁹ Ferguson A. Rhinocerebral mucormycosis acquired after a short course of prednisone therapy. *J Am Osteopath Assoc*. 2007; 107: 491-493.

Caso Clínico 5

Título: “Varón de 45 años con hepatomegalia, poliartritis y diabetes de reciente comienzo.”

Autores:

Dra. Claudia Josa Laorden

Dra. Marta Matía Sanz

Dra. Carmen Gómez del Valle

Dra. Marina Bucar Barjud

Dr. Miguel A. Torralba Cabeza

Dra. Beatriz Amorres Arriaga

Dr. Juan I. Pérez Calvo

Servicio Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

INTRODUCCIÓN

El hierro se absorbe en el organismo a través del duodeno y se elimina gracias a la descamación de las células intestinales, la piel, caída del pelo, la menstruación, la gestación y la lactancia en las mujeres. Cuando existe gran cantidad de hierro, puede sobrepasar la capacidad de unión con la transferrina y la ferritina, apareciendo Fe²⁺ libre, que puede entrar en las células por difusión pasiva catalizando la formación de radicales libres. Esto puede afectar al DNA produciendo así lesión tisular.

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva, causada principalmente por mutaciones en el gen HFE del cromosoma 6p. La primera alteración bioquímica detectable es la elevación de la saturación de la transferrina, causado por un incremento mantenido de la absorción intestinal del hierro. Las manifestaciones clínicas suelen comenzar en la quinta década de la vida, con síntomas inespecíficos como astenia y dolor articular. Genóticamente un 1% de la población es homocigota para la mutación C282Y siendo la penetrancia clínica baja, por lo que se considera en la actualidad una enfermedad minoritaria.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un varón de 45 años, sin alergias conocidas, fumador activo de 2 paquetes al día, sin otros hábitos tóxicos, sin antecedente transfusional ni relaciones sexuales de riesgo. Tiene antecedentes familiares de padre y hermano diagnosticados de poliartritis. Entre sus antecedentes patológicos destaca la obesidad y la diabetes de reciente diagnóstico en tratamiento con antidiabéticos orales pero con mal control.

El paciente consulta por astenia y artralgias de meses de evolución, que en principio se etiquetaron de causa gotosa, refiere que desde hace 2 semanas se ha iniciado tratamiento con diclofenaco 50 mg/8h.

En la exploración física está consciente y orientado, con buen estado general, bien hidratado y nutrido, normocoloreado y afebril. TA: 120/70; FC: 70 lpm; eupneico. Sin IY. No se palpan adenopatías. La auscultación cardiaca. Tonos cardiacos rítmicos a 80 lpm. Sin soplos ni extratonos. Auscultación pulmonar: normoventilación sin ruidos patológicos. Abdomen: Blando y depresible. No doloroso a la palpación. Sin signos de irritación peritoneal. Se palpa hepatomegalia no dolorosa de 3 cm y borde liso y esplenomegalia. EEII: sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda. Sin signos inflamatorios articulares Obesidad. Índice de masa corporal de 30. Ausencia de vello pubiano y axilar. Micropene y microtestes.

Se realizan las siguientes pruebas complementarias:

- Perfil general: Hb: 10.7 g/dl; VCM: 87; leucocitos: 7800/mm³ (N67%,L19%,M3%) Plaquetas: 263.000/mm³; glucosa: 195 mg/dl; urea: 78 g/L; creatinina: 0,8 mg/dl; sodio: 136.3 mEq/L; potasio: 4.87 mEq/L; bilirrubina total: 1.2 mg/dl; bilirrubina directa: 0,7 mg/dl; ácido úrico: 8 mg/dl; colesterol: 253 mg/dl; AST: 57 UI/L; ALT: 66 UI/L; GGT: 39 UI/L; FA: 73 UI/L; LDH: 519; calcio: 10 mg/dl; fósforo: 3.92 mg/dl
- Coagulación: actividad de protrombina: 68%; TTPA: 22,4 seg ; fibrinógeno: 445 mg/dl.
- ECG: ritmo sinusal sin alteraciones agudas de la repolarización.
- Radiografía de tórax: sin alteraciones pleuroparenquimatosas significativas.
- Estudio hepatopatía: Serología virus hepatotropos negativa. Metabolismo del hierro: sideremia 232; ferritina 1385; saturación transferrina 84%.
- Ecografía abdominal: hepatoesplenomegalia homogénea con zonas ecorrefringentes que sugiere o metástasis o infiltración difusa hepática, sin ascitis. Se sugiere RM hepática.

Otros estudios:

- Serología VIH: negativa
- Alfa 1 antitripsina: negativa. Autoanticuerpos: negativos.
- Hormonas tiroideas: normales
- Ceruloplasmina: normal. No se solicitaron Pb y porfirinas.
- Estudio hipogonadismo: Testosterona total y libre: indetectables (concentr < 320). FSH y LH: Indetectables. ACTH y cortisol: normales.
- Resonancia magnética: Infiltración difusa hepática (Fig 1), pancreática e hipofisaria (Fig 2).

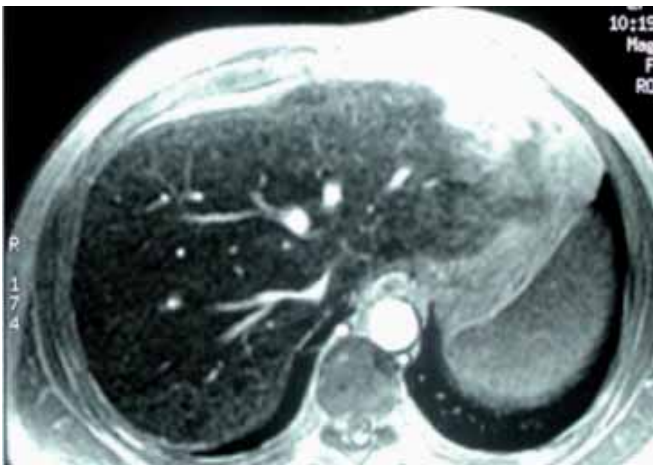


Fig 1: Resonancia magnética hepática

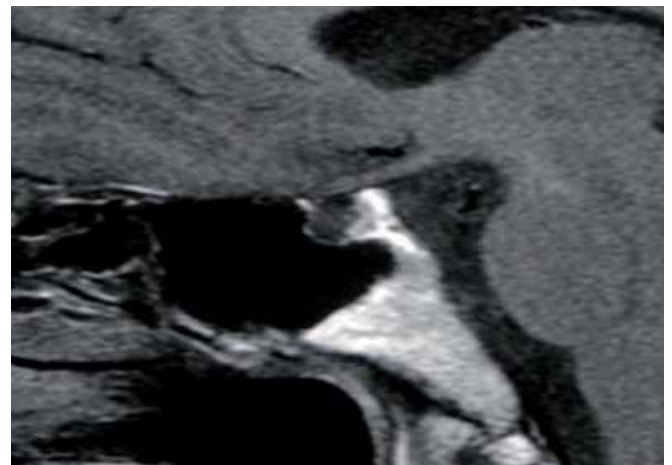


Fig 2: Resonancia magnética hipofisaria

- Estudio genético: Estudio mutaciones gen HFE crom 6p: Genotipo C282Y/C282Y

DISCUSIÓN

Dentro de las manifestaciones clínicas observables en la hemocromatosis, nuestro paciente presenta hepatomegalia, artropatía, diabetes e hipogonadismo hipogonadotropo; suficientes y necesarias para realizar una inicial sospecha clínica siendo ésta confirmada por estudio genético tras pruebas de imagen.

Existen diversos estudios que correlacionan la hemocromatosis con la diabetes mellitus. En esta enfermedad se produce un defecto selectivo de célula beta del páncreas; encontrándose la secreción del péptido-C disminuida. La función de la célula alfa se mantiene intacta con incremento del glucagón sérico (niveles similares a DM tipo 1).

La resistencia a la insulina es secundaria a alteraciones en el metabolismo de la insulina y glucosa en el hígado y tejidos periféricos por infiltración y depósito de hierro en los islotes en pacientes con hemocromatosis. Cuando se produce este deterioro la diabetes es irreversible; si nos encontramos en valores situados como “intolerancia a la glucosa”, el tratamiento con flebotomías disminuye la necesidad de insulina por reducción de la sobrecarga férrica y disminución de la secreción del péptido C ⁽¹⁾

La hemocromatosis es causante de un 1% de diabetes mellitus de aparición tardía; correlacionándose los valores de ferritina con la glucemia, la distribución central de la grasa corporal y otras medidas de obesidad. Se produce un aumento del riesgo cardiovascular por hipertrofia de la pared vascular y disminución de su distensibilidad, reversible tras la disminución de hierro ⁽²⁾

En nuestro paciente, la aparición de diabetes de reciente comienzo con mal control glucémico se asocia inicialmente a su obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, la confirmación de infiltración férrica visceral e hipofisaria junto con la sintomatología del paciente y la mala respuesta a antidiabéticos orales, nos hace sospechar una enfermedad por depósito causante de esta diabetes de nueva aparición.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ DA de Luis; R. Aller; LA Cuellar; MC Terroba: Diabetes mellitus secundaria a hemocromatosis por sobrecarga férrica. *Endocrinol Nutr.* 2000;47:146
- ² J.M Fernández-Real; E. Esteve; W. Ricart: Hierro, resistencia a la insulina y riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl* 2004; 16(3): 114-21
- ³ Antonello Pietrangelo, M.D., Ph. D: Hereditary Hemochromatosis- A new look at and old disease. *N Engl J Med* 2004;350:2383-97.
- ⁴ John K. olynky, M.D., Digby J. Cullen, M.B., B.S., Sina Aquilia, B.A., Enrico Rossi, Ph.D., Lesa Sumerville, B.S C.,and Lawrie W. Powell, M.D., PH.: A population based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999; 341: 10.
- ⁵ Stanley L. Schrier, MD. Bruce R Bacon, MD. Clinical manifestations of hereditary hemochromatosis. *UptoDate* 19.3
- ⁶ Baiget M, Altés A. Recomendaciones para el diagnóstico de la hemocromatosis hereditaria tipo 1. *Química clínica* 2006; 25 (5) 431-434.

Caso Clínico 6

Título: “Crisis comiciales como forma de debut diabético.”

Autores:

Dra. Verónica Andrea Buonaiuto

Dr. David Sánchez

Dra. Inmaculada Rivera Cabeo

Dr. Sergio Jansen Chaparro

Servicio de Medicina Interna. Hospital Carlos Haya. Málaga.

INTRODUCCIÓN

La hiperglucemia hiperosmolar no cetósica o estado hiperglucémico hiperosmolar es una complicación aguda grave de la diabetes mellitus, con una tasa de mortalidad del 12-35%, y que puede aparecer como primera manifestación clínica de una diabetes.

Sus manifestaciones neurológicas pueden oscilar desde un estado de alerta completo a la confusión y el coma. Menos frecuentemente, en algunos pacientes aparecen síntomas neurológicos focales similares a accidentes cerebrovasculares agudos, que se resuelven al corregir la descompensación metabólica, y en otros predominan las crisis comiciales ⁽¹⁾. Hasta un 25% de los pacientes mayores de 65 años con glucemia superiores a 500 mg/dL tienen crisis epilépticas ⁽²⁾ y a veces, como en nuestro caso, constituyen el síntoma inicial de una diabetes ^(3,4).

El interés de esta forma de presentación de la DM, enfermedad cada vez más prevalente en nuestro medio, es recordarnos que dentro de la valoración inicial de los pacientes, debemos incluir las alteraciones del metabolismo de la glucosa como posible etiología de la misma.

CASO CLÍNICO

Antecedentes:

Antecedentes familiares: Padre hipertenso, fallecido de ictus isquémico a los 59 años. Madre fallecida de cardiopatía isquémica a los 63 años.

Antecedentes personales. No alergias medicamentosas conocidas. Fumadora de 20 cigarrillos diarios hasta hace 6 meses, con consumo acumulado de 30 paquetes/año y actualmente en tratamiento de deshabituación con fármacos. No hábito enólico. Hipertensión arterial diagnosticada hace 8 meses. No diabetes ni dislipemia conocidas. Asma bronquial. No intervenciones quirúrgicas. Sigue tratamiento con olmesartán 40 mg/día, hidroclorotiazida 25 mg/día, terbutalina 0,5 mg (1-0-0), budesonida/formoterol 320/9 (1-0-0) y bupropion 150mg/48 horas.

Anamnesis:

Paciente de 61 años que acude al servicio de urgencias refiriendo que estando acostada le despertó una sensación de “nerviosismo” en la hemicara derecha que no es capaz de definir bien, sin otros síntomas acompañantes. Refiere además que en las últimas dos semanas se encuentra asténica y somnolienta, con hiporexia, polidipsia y poliuria, sin pérdida de peso, fiebre, cefalea, vómitos ni otra sintomatología. Durante su estancia en urgencias se le objetivan movimientos involuntarios repetitivos e intermitentes, de tipo clónico en cabeza y cuello hacia la derecha, sin relajación de esfínteres ni pérdida de conciencia.

Examen físico:

Consciente, orientada y colaboradora. Tª: 36°C. TA: 177/109 mmHg FC: 85 lpm. FR 18 rpm. Peso: 74,500 kg. Talla 1.54 m. IMC: 31,43. Perímetro de cintura: 116 cm. Cabeza y cuello: no rigidez de nuca. Oculomotores normales. Facial centrado. Orofaringe normal con sequedad de mucosas. No adenopatías palpables ni ingurgitación yugular. Tórax: tonos cardíacos rítmicos sin soplos con alguna extrasístole ocasional. Murmullo vesicular conservado con crepitantes bibasales, más acentuados en base izquierda. Abdomen: normal. Extremidades: No edemas. Signos de insuficiencia venosa crónica. Pulsos conservados. Reflejos cutáneo-plantares flexores. ROT (+/+). Fuerza y sensibilidad conservadas.

Exploraciones complementarias:

- Analítica: Hemograma normal. Coagulación normal. Bioquímica: glucemia 904 mg/dL, urea 61 mg/dL, creatinina 1.68 mg/dL, sodio 122 mEq/L, potasio 4,2 mEq/L, cloro 77 mEq/L, calcio 8,3 mg/dL, albúmina 2.9 gr/dL, PCR 11.9 mg/L, colesterol total 234 mg/dL, triglicéridos 461 mg/dL, HDL-C 36 mg/dL, no HDL-C 198 mg/dL, hierro 68 mg/dL, ferritina 656 mg/dL y HbA1C 14.3%. Gasometría venosa: pH 7.42, pCO₂ 57.6 mmHg, HCO₃: 29.1 mEq/L. Anticuerpos GAD (-). Péptido C; 1,8 ng/mL (valores normales: 0,88-2,7 ng/mL).
- Orina: densidad 1.019, pH: 5.9, proteínas +, glucosa 3+, cuerpos cetónicos -, Hb 3+. Sedimento: leucocitos 128 y hematíes 5780 por campo.
- Rx de tórax: ligera cardiomegalia.
- TAC de cráneo sin contraste: sin hallazgos.
- Electroencefalograma: leve encefalopatía difusa de etiología inespecífica. Focalidad irritativa parieto-temporal izquierda con crisis parciales motoras parietotemporales izquierdas con tendencia a la transmisión y a hacerse reclutantes (parciales complejas).

JUICIO CLINICO: Crisis parciales motoras complejas por descompensación hiperglucémica no cetósica. Diabetes mellitus tipo 2 de debut. Hipertensión arterial. Asma bronquial.

Evolución:

A su ingreso se inició hidratación e insulino terapia con pauta basal-bolo (levemir una vez al día y aspart tres veces al día) así como tratamiento anticomicial con levetiracepam 500 mg/12h sin que volviese a sufrir nuevas crisis. Recibió educación diabetológica básica y consejos sobre la administración de insulina y fue dada de alta con su tratamiento habitual, al que se añadió, metformina 850 mg/8h, omeprazol 20 mg/día, AAS 100 mg/día, levetiracepam a la dosis indicada anteriormente e insulina levemir 16 UI/día, indicando a la paciente que ajustase la dosis aumentando 2 UI/3 días hasta que consiguiese amanecer con glucemias en ayunas menores de 130 mg/dL. En su primera revisión a los 2 meses se estaba tratando con 28 UI diarias de levemir, presentando glucemias antes del desayuno en torno a 110-125 mg/dL, habiendo ya suspendido el tratamiento con levetiracepam. La analítica en esta revisión mostró: glucemia 111 mg/dL, creatinina 0.8 mg/dL, ácido úrico 8 mg/dL, colesterol total 178 mg/dL, triglicéridos 249 mg/dL, HDL-C 48 mg/dL, no HDL-C 130 mg/dL, péptido C 3.78 ng/mL y HbA1c 6.5%.

DISCUSIÓN

La hiperglucemia hiperosmolar no cetósica o estado hiperglucémico hiperosmolar es una complicación aguda grave de la diabetes mellitus, con una tasa de mortalidad del 12-35%, y que puede aparecer como primera manifestación clínica de una diabetes.

Sus manifestaciones neurológicas pueden oscilar desde un estado de alerta completo a la confusión y el coma.

Menos frecuentemente, en algunos pacientes aparecen síntomas neurológicos focales similares a accidentes cerebrovasculares agudos, que se resuelven al corregir la descompensación metabólica, y en otros predominan las crisis comiciales ⁽¹⁾. Hasta un 25% de los pacientes mayores de 65 años con glucemia superiores a 500 mg/dL tienen crisis epilépticas ⁽²⁾ y a veces, como en nuestro caso, constituyen el síntoma inicial de una diabetes ^(3,4).

En muchas ocasiones, una anamnesis detallada permite comprobar la existencia previa de poliuria y polidipsia, y en los casos de diabetes conocida, con frecuencia se desarrollan en el contexto de una descompensación. El diagnóstico de la diabetes inicial es esencial para el manejo de estos casos, porque generalmente son crisis refractarias a los anticomiciales, agravándose incluso con algunos de ellos como la fenitoína por aumentar la resistencia a la insulina. En cambio, responden a la corrección de la glucemia ⁽⁵⁾ y su duración depende del control metabólico, pudiendo variar desde horas a días.

A diferencia de las crisis relacionadas con la hipoglucemia, que suelen ser generalizadas, las que aparecen asociadas a hiperglucemia son diversas, siendo las motoras parciales las más frecuentes ⁽⁶⁾, aunque también pueden ser tonicoclónicas generalizadas, tónicas, clónicas, con afectación de miembros, faciales, de un hemicuerpo, crisis visuales como flashes de colores o más raramente alucinaciones, a veces asociadas a un fenómeno de versión de ojos y cabeza ^(7,8).

La patogenia de la epilepsia en la hiperglucemia no cetósica no es completamente conocida. Pese a que las crisis focales asociadas a este trastorno son resistentes a los fármacos anticomiciales, responden mejor a la insulina ^(3,4) y recurren cuando no se controla la glucemia, su explicación únicamente por la hiperglucemia no se sostiene, ya que las convulsiones son raras en la cetoacidosis diabética. En el sistema nervioso central la hiperglucemia produce estrés, con liberación de catecolaminas y la consiguiente lipólisis y liberación de radicales libres causantes de estrés oxidativo en las neuronas. Asimismo, el lactato producido en situaciones de isquemia por metabolismo anaerobio causa daño neuronal, bien por alteración del pH intra y extracelular o por alteración directa de la estructura y función de las proteínas ⁽⁹⁾. En condiciones de isquemia hay un aumento de aminoácidos neuroexcitatorios, glutamato y aspartato, en el medio extracelular. La estimulación prolongada de los receptores de glutamato puede llevar a la muerte celular directa. Asimismo, la estimulación de los receptores de N-metil-D-aspartato produce una despolarización de la membrana de la neurona, con lo que aumenta la concentración de calcio iónico en el citosol, lo cual induce la lisis celular ⁽⁹⁾. Otras alteraciones metabólicas presentes en los casos de hiperglucemia también pueden disminuir el umbral epileptógeno, como la deshidratación y la hiperosmolaridad inducida por la hiperglucemia o la hiponatremia acompañante, que sirven como disparador y que en algunos pacientes pueden dejar déficit neurológico ⁽³⁾.

Se ha sugerido también que la hiperglucemia conduce a un descenso del umbral de epilepsia por aumentar el metabolismo del ácido gamma-aminobutírico (GABA), conocido neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central, y disminuir sus niveles ⁽⁴⁾. La disminución del GABA baja el umbral de la excitabilidad neuronal y favorece las crisis. En cambio, en la cetoacidosis diabética, la acidosis intracelular eleva los niveles de GABA en el sistema nervioso central por incrementar la actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico y se inhibe el aumento de excitabilidad eléctrica ⁽¹⁰⁾, lo que justificaría la ausencia de crisis en la hiperglucemia cetósica. Otros autores sugieren que una lesión cortical preexistente de naturaleza isquémica puede conducir a las crisis después de adquirir un carácter epileptógeno bajo condiciones metabólicas alteradas. Sin embargo, algunos pacientes no muestran evidencia de lesiones cerebrales. Estudios posteriores han demostrado que la hiperglucemia puede provocar una isquemia focal reversible sin daño estructural por descenso del flujo sanguíneo en ciertas áreas cerebrales ⁽¹¹⁾.

No está claro por qué la mayoría de las convulsiones asociadas a hiperglucemia son parciales, tal como ocurrió en nuestra paciente. Algunos autores sugieren que lesiones preexistentes como displasias corticales, ictus asintomáticos o áreas de encefalomalacia por lesiones previas, o bien lesiones agudas focales, son factores predisponentes para la aparición de crisis focales en pacientes con hiperglucemia ⁽⁸⁾. También se ha mencionado que la disminución de la circulación arteriolar o venosa por trombosis puede ocasionar crisis focales. Recientemente el carácter focal de las crisis se ha relacionado con la existencia de canales de adenosintrifosfato sensibles al potasio (KATP) en las neuronas de ciertas regiones cerebrales ⁽¹²⁾. Estos canales son bien conocidos por su acción en las células pancreáticas, donde un incremento del cociente ATP/ADP intracelular conduce a su cierre previniendo el eflujo de potasio que lleva a la despolarización de la membrana celular y la secreción de insulina. Los canales KATP parecen tener un papel protector cerebral en caso de hipoxia ^(13,14), pero podrían participar en la aparición de crisis comiciales en caso de hiperglucemia ya que el aumento de la glucemia extracelular, de forma dependiente de su concentración, aumenta la excitabilidad neuronal mediante la disminución de la conducción de dichos canales. Evidencias recientes indican que ciertas neuronas (en el hipocampo y neocorticales) también poseen canales KATP y dichos canales son responsables de aumentar la excitabilidad neuronal en un ambiente hiperglucémico ^(13,15,16). Es posible que la distribución selectiva de estos canales en ciertas áreas cerebrales se corresponda con la distribución de las crisis focales ⁽¹⁷⁾.

En cuanto al diagnóstico, el TAC de cráneo en la mayoría de los casos no muestra alteraciones, y si las hay se relacionan con la atrofia corticosubcortical dependientes de la edad. Las alteraciones en las imágenes de difusión de resonancia magnética (RM) pueden variar desde una hiperintensidad de señal en T1 y T2, una disminución de señal en T2 y en ecogrado a una restricción de la secuencia de difusión, permitiendo detectar edema citotóxico en los tejidos. Las alteraciones en las imágenes de difusión de RM reflejan un trastorno de la difusión del agua en el ámbito celular, en las que se produce un desplazamiento del agua del medio extracelular al intracelular, evidenciando en definitiva el edema citotóxico en los tejidos ⁽¹⁸⁾. Se ha observado hiperperfusión, coincidiendo con el foco epileptógeno, en imágenes de tomografía computarizada por emisión de fotón único, angiografía y RM, que se explican por el hipermetabolismo neuronal durante el estatus, que también es responsable del daño celular, con inflamación aguda local.

El EEG como valoración neurofisiológica es fundamental en el diagnóstico, particularmente por medio de registros seriados o continuos realizados para identificar status epilépticos o convulsivos, y en especial cuando hay factores predisponentes con la hiperglucemia, aun en ausencia de lesiones cerebrales ⁽¹⁹⁾.

En relación al tratamiento, las crisis son resistentes a los antiepilépticos si la glucemia no esta controlada ⁽⁵⁾ y en el momento agudo responden bien a las benzodiazepinas, especialmente cuando no hay lesiones orgánicas que la justifiquen ⁽¹⁹⁾. Tanto la severidad como las recurrencias se han asociado con un peor control metabólico objetivado por la HbA1c ⁽¹⁾.

El pronóstico de las convulsiones asociadas a hiperglucemia es bueno, con recuperación clínica completa y normalización de las alteraciones de neuroimagen y del EEG en la mayoría de casos sin necesidad de tratamiento anticomitial a largo plazo ^(20,21).

CONCLUSIONES

En pacientes con focalidad neurológica o convulsiones es esencial la determinación de la glucemia, ya que una descompensación diabética puede producir crisis epilépticas de cualquier tipo que se podrían resolver con su corrección.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglucemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hiperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006; 35: 725-51.
- ² Strong AJ, Fabricius M, Boutelle M, Hibbinsa SJ, Parkin MC, Lauritzen M. Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke.* 2002;33: 2738-43.
- ³ Singh, B. Strobos, R. Eilepsia partialis continua associated whit nonketotic hyperglycaemia: clinical and biochemical profile of 21 patients. *Annals of Neurologic* 1980, 8: 155-160.
- ⁴ Hennis A et al. Focal seizures and non-ketotic hyperglycaemia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1992; 55:195-197.
- ⁵ Lavin PJM. Hyperglycemic hemianopia: a reversible complication of nonketoic hyperglycemia. *Neurology.* 2005; 65: 616-9.
- ⁶ Grant C, Warlow C. Focal epilepsy in diabetic nonketotic hyper-glycemia. *BMJ.* 1985;290:1204-5.
- ⁷ Perez Saldaña MT, Geffner D, Vilar Fabra C, Martínez Bernat I. Crisis visuales en hiperglucemia no cetónica: aportación de un caso con alteración en resonancia magnética de difusión. *Neurología.* 2007; 22:61-5.
- ⁸ Stahlman GC, Auerbach PS, Strickland WG. Neurologic manifestation of nonketonic hyperglycemia. *J Tenn Med Assoc.* 1988;81:77-80.
- ⁹ Seo DW, Na DG, Na DL, Moon SY, Hong SB. Subcortical hypointensity in partial status epilepticus associated to non-ketotic hyperglycemia. *J Neuroimaging.* 2003;13:259-63.
- ¹⁰ Harden CL, Rosenbaum DH, Daras M. Hyperglycemia presenting with occipital seizures. *Epilepsia.* 1991;32:215-20.
- ¹¹ Duckrow, R. B., Beard, D. C. and Brennan, R. W. Regional cerebral blood flow decreases during hyperglycaemia. *Annals of Neurology* 1985; 17: 267–272.
- ¹² Moien Afshari F, Tellez Zenteno JF. Occipital seizures induced by hyperglycemia: A case report and review of literature. *Seizure.* 2009;18:382-5.
- ¹³ Yamada K, Ji JJ, Yuan H, Miki T, Sato S, Horimoto N, et al. Protective role of ATP-sensitive potassium channels in hypoxia-induced generalizad seizure. *Science.* 2001;292:1543-6.
- ¹⁴ Minami K, Takashi M, Kadowaki T, Sino S. Roles of ATP-sensitive K⁺ channels as metabolic sensor. *Diabetes.* 2004; 53: S 176-80.
- ¹⁵ Dunn-Meynell AA, Rawson NE, Levin BE. Distribution and phenotype of neurons containing the ATP-sensitive K⁺ channel in rat brain. *Brain Res* 1998;814:41–54.
- ¹⁶ Miki T, Seino S. Rol es of KATP channels as metabolic sensors in acute metabolic changes . *J Mol Cell Cardiol* 2005 ; 38: 917-25.
- ¹⁷ Farzad Moien-Afshari, Tellez-Zenteno. Occipital seizures induced by hyperglycemia: A case report and review of literature. *Seizure* 2009; 18: 382-385.

- ¹⁸ Flacke S, Wullner U, Keller E, Hamzei F, Urbach H. Reversible changes in echo planar perfusion and diffusion-weighted MRI in status epilepticus. *Neuroradiology*. 2000; 42: 92-5.
- ¹⁹ Stefano Pro. Franco Randi, et al. Non convulsive status epilepticus by a language disorder induced by non-ketotic hyperglycemia. *Epileptic Disorder* 2011 1312: 193-196.
- ²⁰ Raghavendra S, Ashalatha R, Thomas SV, Kesavadas C. Focal neuronal loss, reversible subcortical focal T2 hypointensity in seizures with a nonketotic hyperglycemic hyperosmolar state. *Neuroradiology* 2007;49:299–305.
- ²¹ Tiamkao S, Pratipanawatr T, Tiamkao S, Nitinavakarn B, Chotmongkol V, Jitpimolmard S. Seizures in nonketotic hyperglycaemia. *Seizure* 2003;12:409–10.

Caso Clínico 7

Título: “Fenómeno de luna de miel en paciente con diabetes tipo LADA.”

Autores:

Dr. César García Fernández
Dr. Fernando Salgado Ordóñez
Dra. Patricia Gallardo Jiménez
Dra. Cristina Salazar de Troya
Dr. Ricardo Gómez-Huelgas

Servicio de Medicina Interna. Hospital Carlos Haya. Málaga.

INTRODUCCIÓN

La diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), también conocida como diabetes tipo 1.5, diabetes tipo 1 latente, diabetes insulín dependiente lentamente progresiva o diabetes juvenil de comienzo tardío, representa el 2%-12% de todos los casos de diabetes ¹.

CASO CLÍNICO

Paciente de 74 años, con antecedentes de hipertensión arterial y osteopenia en tratamiento con amlodipino 5 mg/día y suplementos de calcio y vitamina D.

Cinco años antes fue diagnosticada de diabetes tipo 2, siguiendo tratamiento con glibenclamida 5 mg/día. Durante este tiempo siguió revisiones periódicas de carácter semestral, manteniendo buen control metabólico, con HbA1c entre 6.5% y 6.8%.

No refería antecedentes familiares de diabetes ni de enfermedad tiroidea.

Consulta por presentar desde hace 2 meses marcada astenia, poliuria, polidipsia y pérdida de 2 kg de peso, presentando en un autocontrol de glucemia capilar en ayunas un valor de 386 mg/dL.

Exploración. TA 132/80 mmHg. FC 86 lpm. Afebril. T 160 cm. P 46 kg. IMC 18 kg/m². Bien hidratada y perfundida. Eupneica, sin fotor cetósico. No bocio. No adenopatías. Cardiopulmonar normal. Abdomen sin hallazgos. No edemas ni flebitis.

Analítica: Hemograma normal. Glucemia 375 mg/dL, HbA1c 10.5%, creatinina 0.82 mg/dL, Na 142 mEq/dL, K 4.2 mEq/dL, colesterol total 210 mg/dL, HDL 52 mg/dL, triglicéridos 230 mg/dL, bioquímica hepática normal. Gasometría venosa normal. Orina: glucosuria 1.5 g/dL, cetonuria (-). Anticuerpos anti glutamato decarboxilasa (GAD) >15 (VN <5 U/mL), anti tirosín fosfatasa (IA2) (-), anti insulina (IAA) (-), anti células de los islotes (IAC) (-). Anticuerpos antiendomio, antigliadina y antitransglutaminasa (-). TSH normal, anticuerpos antiTPO y antitiroglobulina (-). ACTH y cortisol en orina de 24 horas, normales. Péptido C: 0.65 ng/mL (VN: 0.88-2.7 ng/mL)

INICIO DEL TRATAMIENTO CON INSULINA Y EVOLUCIÓN

La paciente fue diagnosticada de diabetes tipo LADA (diabetes autoinmune latente del adulto) con descompensación hiperglucémica no cetósica. Se inició tratamiento con insulina glargina a dosis de 0.4 UI/kg/día (16 UI al acostarse) con dosis de corrección de insulina glulisina (2-4 UI, según glucemias) antes de

cada comida. Se recomendó autoajuste de la dosis de insulina basal según las cifras de glucemia plasmática en ayunas (incrementos cada 48 horas de 2 UI cada 50 mg/dL por encima de 150 mg/dL).

A las dos semanas de iniciar dicho tratamiento, la paciente mantenía aceptables controles glucémicos con una dosis de 20 UI de insulina glargina, sin necesidad de suplementos de insulina rápida.

A las seis semanas, la paciente consultó por presentar hipoglucemias sintomáticas (40-50 mg/dL) interprandiales. Se procedió a la reducción progresiva de la dosis de insulina glargina, hasta alcanzar las 10 UI/día. En ese momento, y a petición de la paciente, se decide suspender el tratamiento insulínico, aunque se le insiste en la necesidad de un seguimiento estrecho dado que la retirada de la insulina sólo tiene un carácter transitorio. Se inició tratamiento con gliclazida-MR 60 mg/día, manteniendo buenos controles glucémicos (preprandiales 100-130 mg/dL). A los 3 meses de iniciar el tratamiento con sulfonilureas, la HbA1c es 7.1%.

JUICIO CLÍNICO. Diabetes tipo LADA de aparición tardía. Período de luna de miel.

DISCUSIÓN

La diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), también conocida como diabetes tipo 1.5, diabetes tipo 1 latente, diabetes insulín dependiente lentamente progresiva o diabetes juvenil de comienzo tardío, representa el 2%-12% de todos los casos de diabetes.¹

Se caracteriza etiopatogénicamente por una destrucción progresiva de las células beta pancreáticas de curso suabagudo/crónico y carácter autoinmune. Típicamente, aparece en adultos mayores de 35 años y suele confundirse con casos de diabetes tipo 2. Inicialmente suelen controlarse con antidiabéticos orales, pero evolucionan a un estado de insulín-dependencia de forma más rápida que los pacientes con diabetes tipo 2, generalmente en meses o en pocos años. Se caracteriza, al igual que la diabetes tipo 1, por presentar autoanticuerpos circulantes frente a las células beta, aunque la LADA tiene un curso más lentamente progresivo que la diabetes tipo 1.

Actualmente, se considera que la LADA es un cuadro heterogéneo. Se ha propuesto su subclasificación en tipo 1 y tipo 2. La LADA tipo 1 tiene títulos elevados de anticuerpos anti GAD y características fenotípicas similares a la diabetes tipo 1 (niveles bajos de péptido C, IMC bajo, tendencia a la cetosis), mientras que la LADA tipo 2 tiene niveles más bajos de anticuerpos anti GAD y mayor frecuencia de características fenotípicas de la diabetes tipo 2 (obesidad, hipertensión, dislipemia).

La Immunology of Diabetes Society ha propuesto los siguientes criterios diagnósticos: 1) comienzo en la edad adulta (>30 años), 2) presencia de al menos un autoanticuerpo circulante (GADA/ICA/IAA/IA-2), y 3) independencia inicial de insulina (al menos durante los 6 primeros meses)².

Los siguientes criterios pueden hacer sospechar al clínico la presencia de LADA y justifican la solicitud de autoanticuerpos para confirmar el diagnóstico: 1) edad de comienzo <50 años, 2) síntomas agudos (poliuria, polidipsia, pérdida de peso), 3) IMC < 25 kg/m², 4) antecedentes personales de otra enfermedad autoinmune, y 5) antecedentes familiares de enfermedad autoinmune. La presencia de al menos 2 de estos 5 criterios tiene una sensibilidad y especificidad diagnóstica del 90% y el 71%, respectivamente. La presencia de ≤ 1 criterio tendría un valor predictivo negativo del 99%³.

Desde un punto de vista práctico, parece recomendable la determinación de anticuerpos GAD a todo paciente con diabetes e IMC < 25 kg/m². De esta manera, podríamos haber diagnosticado precozmente a nuestra paciente y habríamos evitado, mediante una insuliación adecuada, su descompensación hiperglucémica aguda.

Nuestra paciente presenta las siguientes particularidades clínicas:

- 1) Presentación tardía, a la edad de los 69 años.
- 2) Curso crónico, con buen control metabólico con dosis bajas de sulfonilurea durante 5 años, cuando desarrolla síntomas cardinales de insulinopenia.
- 3) Posibilidad de insulinización transitoria, tras la reversión del efecto glucotóxico.
Si bien el fenómeno de la luna de miel es una situación bien conocida y descrita en la diabetes tipo 1, no hay casos descritos en la literatura científica en relación con la diabetes tipo LADA.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Nambam B, Aggarwal S, Jain A. Latent autoimmune diabetes in adults: A distinct but heterogeneous clinical entity. *World J Diabetes*. 2010;1:111-5
- ² Sanjeevi CB, Balaji M, Balai V, Seshiah V. Autoantibodies to GAD65 and IA-2A antibodies are increased but not tissue transglutaminase (TTG- Ab) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients from South India. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1005:387-389.
- ³ Fourlanos S, Perr C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2006; 29: 970-975.

Caso Clínico 8

Título: “Mujer de 79 años con disminución del nivel de conciencia y taquipnea.”

Autores:

Dra. Maria Luz Calero Bernal

Dra. Maria Teresa Martínez-Risquez

Dr. Rafael Terán Redondo

Dr. José Manuel Varela Aguilar*

CIBER de Epidemiología y Salud Pública. Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla*

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 ha sido catalogada como la epidemia del siglo XXI, tanto por su creciente magnitud como por su impacto en la enfermedad cardiovascular, primera causa de mortalidad en las sociedades desarrolladas. Actualmente se puede estimar que entre el 10 y el 15% de la población adulta española tiene diabetes, debido fundamentalmente al aumento de la esperanza de vida y a la obesidad.

Los pacientes diabéticos de edad avanzada tienen el mismo riesgo de sufrir complicaciones micro y macrovasculares que los diabéticos más jóvenes, sin embargo el riesgo absoluto para enfermedad cardiovascular es mucho más alto. Además, sufren un exceso de mortalidad y morbilidad que las personas no diabéticas de su edad.

En cuanto al tratamiento, el riesgo de hipoglucemia es especialmente elevado en estos pacientes, lo que habrá que tener en cuenta a la hora de elegir los fármacos disponibles.

CASO CLÍNICO

Mujer de 79 años de edad que acudió al servicio de urgencias del hospital por disnea de inicio súbito. Su familia refería un cuadro de vómitos y diarrea sin fiebre ni productos patológicos de dos semanas de evolución. Durante este periodo la paciente había sufrido un empeoramiento progresivo del estado general, con escasa ingesta alimentaria en los últimos días aunque con un correcto cumplimiento del tratamiento farmacológico domiciliario (olmesartán 40 mg/d, simvastatina 20 mg/d, insulina detemir 16 UI/sc/d y metformina 850 mg/8 h).

Entre sus antecedentes personales destacaba hipertensión arterial esencial, cardiopatía hipertensiva, diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con un análogo basal de insulina y un antidiabético oral (metformina), ictus isquémico derecho de perfil lacunar en el año 2010 y una insuficiencia renal de reciente diagnóstico (cifras de creatinina en torno a 1,5 mg/dL) pendiente de ser vista en consulta de nefrología. La paciente tenía buena calidad de vida previa.

A su llegada al hospital la paciente presentaba mal estado general, deterioro del nivel de conciencia aunque con respuesta a estímulos energéticos, afebril, TA 90/50, sudoración profusa, dificultad respiratoria con taquipnea y uso de la musculatura accesoria e hipotermia. La auscultación cardiorrespiratoria mostraba tonos cardíacos rítmicos sin soplos a 136 lpm y buen murmullo vesicular bilateral sin ruidos sobreañadidos. El abdomen era blando y depresible, con respiración abdominal, no presentaba dolor a la palpación ni megalias. Los miembros inferiores presentaban pulsos distales débiles, sin signos de TVP.

En la analítica practicada destacaba: creatinina 6,98 mg/dL., urea 251 mg/dL., sodio 137 mEq/L., potasio 6,2 mEq/L, hemoglobina 113 g/L., $13,16 \times 10^9/L$ leucocitos con $9,6 \times 10^9/L$ polimorfonucleares y plaquetas $120 \times 10^9/L$. Se realizó una gasometría venosa con los siguientes resultados: pH= 6,8, pCO₂= 15,3 mmHg, pO₂ 76,5 mmHg, potasio 5,9 mEq/L, ácido láctico 12,6 mmol/L.

Ante la presencia de deterioro del nivel de conciencia, taquipnea y acidosis láctica no compensada, los diagnósticos diferenciales planteados fueron:

- Hipoperfusión tisular en el shock (hipovolémico, por fallo cardiaco o secundario a sepsis) o en el infarto agudo de miocardio con acidosis respiratoria concurrente: la paciente presentaba hipotensión, frialdad, extremidades húmedas, oligoanuria y deterioro del nivel de conciencia. Ésta se conoce como acidosis láctica tipo A.
- Acidosis láctica tipo B, que puede estar provocada por:
 - Tratamiento de la diabetes tipo 2 con biguanidas como fenformina en el pasado o la metformina actualmente.
 - Complicación de la diabetes mellitus (más frecuentemente de la diabetes mellitus tipo 1) como la cetoacidosis diabética que puede en algunos casos cursar con un grado moderado de acidosis láctica.
 - Enfermedades hematológicas como la leucemia, el linfoma y algunos tumores sólidos, en los que tiene lugar un aumento de ácido láctico por mecanismos aún no aclarados.
 - Alcoholismo: debido a la utilización disminuída de lactato por alteración de la gluconeogénesis hepática. En este caso los niveles de lactato no suelen ser superiores a 3 meq/L.
 - Pacientes con SIDA pueden tener acidosis láctica inducida por sepsis o por una disfunción mitocondrial inducida por drogas en ausencia de sepsis o hipoperfusión tisular.
 - Acidosis D-láctica: se produce en pacientes con síndrome del intestino corto y otras formas de malabsorción en los que la glucosa y el almidón son metabolizados en el colon a ácido láctico D, que es absorbido a la circulación sistémica.

El diagnóstico final de la paciente fue acidosis metabólica hiperlactacidémica con anion gap aumentado secundario al tratamiento con metformina en paciente con insuficiencia renal y fallo multiorgánico secundario (hemodinámico, renal y neurológico).

Se inició tratamiento con sueroterapia, bicarbonato y gluconato cálcico, pero debido al empeoramiento clínico se decidió traslado de la paciente al servicio de cuidados intensivos. Durante su estancia en el mismo precisó ventilación mecánica (aunque con mecánica respiratoria normal sin compromiso de oxigenación) y estuvo en situación de shock grave desde su ingreso (al inicio refractario a noradrenalina siendo necesarias dosis de 0'9 mcg/kg/min y posteriormente dependiente en todo momento de la misma). Además, en anuria inicialmente recuperando diuresis hacia el cuarto día con perfusión continua de furosemida. La acidosis y la hiperlactacidemia se fueron corrigiendo progresivamente tras cuatro días de hemodiálisis y hemofiltración venovenosa continua (inicialmente 3L/h HD, 1L/h UF; posteriormente 2L/h HD, 1L/h UF). La paciente no despertó tras retirar la sedación y apareció un cuadro sugestivo de complicación abdominal secundaria (leucopenia, aumento de transaminasas y anemia brusca) lo que llevó a un empeoramiento del shock refractario a aminas y fluidos, desembocando en asitolia al octavo día.

DISCUSIÓN

La acidosis láctica relacionada con la metformina se asocia con un anion gap elevado y una concentración de lactato en plasma de 4 meq/L, incluso en ausencia de acidosis sistémica. La incidencia se estima en nueve casos por 100.000 persona y año de exposición¹. Esta cifra aumenta del 40 al 64 por 100.000 persona y año en aquellos que tomaban fenformina, una biguanida que fue retirada por este efecto adverso. Se trata de una complicación con una alta tasa de mortalidad, que se correlaciona con niveles elevados de lactato y cifras de pH bajas. Los síntomas de la acidosis láctica son inespecíficos y pueden incluir anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, letargia, hiperventilación e hipotensión. Puede ocurrir en pacientes con función hepática y renal normales o con una sobredosificación de metformina². Entre los factores predisponentes a sufrir esta complicación se encuentran:

- Deterioro de la función renal: creatinina sérica con valores de 1,4 mg/dL en mujer y 1,5 mg/dL en varón; aunque es más preciso determinar el filtrado glomerular estimado (menor de 60 mL/min)³.
- Enfermedad hepática concomitante o abuso de alcohol.
- Fallo cardíaco (a pesar de que es bien tolerada en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca).
- Hipoperfusión o inestabilidad hemodinámica secundaria a infección o por otras causas.
- Antecedentes de acidosis láctica.

En cuanto al tratamiento⁴, suele ser necesarias la fluidoterapia y los vasopresores, y en algunos casos además hemodiálisis. Raramente suele ser necesaria la intubación orotraqueal. En el episodio agudo puede llevarse a cabo la descontaminación intestinal con carbón activado si no hay contraindicaciones para su uso como la obstrucción o la perforación intestinal. En el caso de hipoglucemia (que suele aparecer si hay toma concomitante de otros fármacos hipoglucemiantes) puede administrarse dextrosa a razón de 0,5-1 g/kg IV. El uso de bicarbonato sódico quedaría reservado para pacientes con acidosis metabólica severa para intentar mantener el pH en torno a 7,15. La hemodiálisis puede complementarse con el uso de buffer bicarbonato, para que además de lavar metformina pueda corregirse la acidosis. Por último, la hemofiltración continua venovenosa⁵ sólo debe considerarse en pacientes muy hemodinámicamente inestables que no tolerarían la hemodiálisis.

Este caso ilustra la importancia que tiene el conocimiento de los fármacos empleados en la práctica médica y una correcta dosificación de los mismos en función de la patología de base que presentan los pacientes. Los casos publicados hasta la fecha y la literatura revisada para la redacción de este caso, afirman que las ventajas del uso de la metformina para el tratamiento de la diabetes mellitus superan los inconvenientes que pueden derivarse del uso de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999; 22:925-7.
- ² Teale KF, Devine A, Stewart H, Harper NJ. The management of metformin overdose. *Anaesthesia*. 1998; 53:698-701.
- ³ Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med*. 2007; 24:1160-3.
- ⁴ Heaney D, Majid A, Junor B. Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12:1046-7.
- ⁵ Barrueto F, Meggs WJ, Barchman MJ. Clearance of metformin by hemofiltration in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002; 40 :177-80.

Caso Clínico 9

Título: "Hepatotoxicidad inducida por metformina."

Autores:

Dr. Dariusz Narankiewicz¹

Dr. Francisco Miralles Linares²

Dra. Verónica Vallejo Herrera¹

Dr. Víctor Gómez Carrillo¹

Dr. Ricardo Gómez Huelgas¹

¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga

² Servicio de Medicina Interna, Hospital Parque San Antonio, Málaga

INTRODUCCIÓN

La metformina constituye la base del tratamiento de la mayoría de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)¹. Se puede estimar, dado el carácter pandémico de esta enfermedad, que a nivel mundial todos los días la utilizan millones de personas. Actualmente, tras un largo periodo de desuso, en relación con los casos descritos de acidosis láctica, se considera un fármaco seguro, si se emplea según las indicaciones. De hecho, la tan temida acidosis láctica aparece sólo si se utiliza la metformina en situaciones que predisponen a su desarrollo (como hipoxia o hipoperfusión tisular)². Aunque hasta el 50% de los pacientes tratados con metformina puede presentar clínica gastrointestinal en forma de dispepsia, flatulencia o diarrea, menos del 5% tiene que suspenderla por la importancia o persistencia de dichos síntomas. Presentamos un caso de hepatotoxicidad por metformina, una complicación muy poco documentada y en general desconocida por los médicos.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 61 años ingresado en el hospital tras haber presentado clínica de 3 días de evolución consistente en ictericia indolora acompañada de coluria. En la anamnesis, refería DM2 diagnosticada recientemente, negando haber tenido ningún otro problema de salud previamente. El único tratamiento que tomaba era metformina a dosis de 1700 mg/día prescrita hacía 6 semanas. No refería haber tomado recientemente ningún otro medicamento, ni producto de herboristería. Negaba hábitos tóxicos o antecedentes de hepatopatía.

En la exploración física solamente destacaba la ictericia. En el análisis de sangre se objetivó daño hepático de tipo mixto con bilirubina total de 2.9 mg/dl, bilirubina directa de 2.4 mg/dl, GPT 861 U/l (N≤35), GOT 290 U/l (N≤40), GGT 861 U/l (N≤35), ALP 622 U/l (N≤120). No se observó alteraciones de la coagulación, ni en el hemograma (cuenta de eosinófilos normal). Se procedió al estudio de posibles causas de hepatopatía, descartándose la hepatitis vírica A, B y C, hepatitis autoinmune (ANA, AMA, SMA, anti-LKM negativos), enfermedad de Wilson (niveles de cobre y ceruloplasmina normales) y déficit de α -1 antitripsina. Se realizó ecografía abdominal y colangioRM que fueron normales. El paciente rechazó la realización de una biopsia hepática. Tras suspender la metformina se observó una progresiva mejoría de los síntomas y de las pruebas analíticas, las cuales se normalizaron al cabo de 30 días. El paciente fue dado de alta sólo con recomendaciones para la modificación del estilo de vida.

Seis semanas más tarde otra vez el paciente acudió al hospital por cuadro de malestar general, náuseas, molestias abdominales e ictericia coincidiendo con la toma 24 horas antes y por decisión propia una dosis de 850 mg de metformina. En las pruebas complementarias se observaron valores de bilirubina total de 4.8 mg/dl, bilirubina directa de 3.8 mg/dl, GPT 764 U/l, GOT 237 U/l, GGT 3318 U/l y ALP 622 U/l. En los análisis posteriores se observó mejoría progresiva de los valores alcanzándose la normalización a las cuatro semanas. Al alta se prescribe gliclazida de liberación retardada 60 mg/día obteniendo un buen control metabólico (HbA1c 6.8%) y no observando complicaciones.

DISCUSIÓN

A pesar que la metformina se comercializa desde hace 50 años, todavía no se ha llegado a conocer exactamente sus mecanismos de acción. Su efecto antihiper glucémico es el resultado de su actuación sobre varios órganos (principalmente sobre el hígado) desencadenando múltiples procesos metabólicos. De todos ellos, su principal acción es la inhibición de la gluconeogénesis hepática, actuando directamente sobre las enzimas, reduciendo el transporte de sustratos o modificando la acción del receptor de insulina. Se postula que también al actuar sobre las mitocondrias disminuye la producción de ATP, necesario para la gluconeogénesis. Por otra parte, estimula el transporte de glucosa (aumentando la traslocación de GLUT-1) a los hepatocitos y la glicolisis. También disminuye la concentración de los ácidos grasos aumentando su esterificación y bloqueando su producción hepática. Dichos efectos según los últimos estudios dependen de la activación de AMPK (proteína quinasa activada por AMP). En los músculos, que captan hasta 80% de la glucosa, la metformina disminuye la resistencia insulínica reduciendo la gluco y lipotoxicidad y activando el AMPK (aumentando la traslocación de GLUT-4 a la membrana)²⁻⁴.

Según el tipo de fármaco, la incidencia de hepatotoxicidad medicamentosa varía desde 1 caso por 10.000 hasta 100.000⁵. Hasta el momento actual se han descrito muy pocos casos (en torno de diez) de hepatotoxicidad inducida por metformina⁶⁻¹⁴. No se han observado datos de hipersensibilidad (rash, fiebre, eosinofilia) y hasta ahora no se ha podido explicar el mecanismo exacto por el cual se produce el daño hepático, atribuyéndose a una reacción idiosincrásica. Metformina, tras su absorción intestinal, no se metaboliza y en 12 horas se encuentra excretada en la orina. Por esta razón no parece que haya ningún metabolito suyo responsable de la afectación hepática. Sin embargo el hígado, como dicho anteriormente, es el órgano diana de su acción y se ha observado que la metformina está transportada activamente hacia los hepatocitos por el OCT1 (organic cation transporter 1). Se han descrito casos de polimorfismo del OCT1, que implican un deterioro de su función de transporte, un aumento de las concentraciones de metformina y una disminución de su efectividad³.

Ante un paciente con signos de daño hepático se debe proceder a una minuciosa evaluación intentando descartar cada una de las siete causas más frecuentes (hepatitis vírica, hepatitis autoinmune, enfermedad metabólica, consumo de alcohol, causa hemodinámica, patología biliar y finalmente hepatotoxicidad medicamentosa)⁵. A la hora de establecer la relación del daño hepático con la toma de medicamentos es necesario excluir otras causas, establecer la relación en el tiempo de exposición–daño y suspensión del fármaco–mejoría, y en algunos casos la reaparición de síntomas si se reintroduce el fármaco.

Existen varias escalas para determinar la probabilidad de que el daño hepático haya sido provocado por los fármacos, de las cuales la escala CIOMS/RUCAM (Council for the International Organization of Medical Sciences/Russel Uclaf Causality Assesment Method) actualmente se considera como la más fiable y de elección. Dicha escala establece la siguiente puntuación: ≤0 exclusión, 1-2 improbable, 3-5 posible, 6-8 probable, >8 altamente probable¹⁵. En el caso de nuestro paciente, el score de 11 le clasifica en el grupo de alta probabilidad.

En los casos de hepatotoxicidad por metformina se han observado todos los patrones de daño hepático (hepatocelular, colestásico y mixto), apareciendo los síntomas a las pocas semanas de inicio del tratamiento con metformina (aproximadamente entre 2 y 6 semanas) y una buena evolución tras su suspensión.

En todos los casos publicados, la metformina fue asociada a la toma de otros fármacos potencialmente hepatotóxicos. Creemos que nuestro caso puede ser el primer caso documentado de hepatotoxicidad por metformina, sin ninguna interferencia por otros fármacos.

La metformina no se considera intrínsecamente hepatotóxica. De hecho, puede ser beneficiosa en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica¹³ y en hepatitis crónica por VHC¹⁶, estando contraindicada exclusivamente en cirrosis avanzada por el aumento del riesgo de acidosis láctica¹⁷. También, se ha comunicado recientemente la eficacia de la metformina en la prevención de hepatocarcinoma en pacientes con cirrosis por VHC¹⁸. Sin embargo, dado el creciente aumento de la prevalencia de la DM2 y la expansión de nuevas indicaciones para la metformina¹⁹, es importante que los médicos estén alertas ante los efectos adversos raros pero potencialmente peligrosos de este fármaco, como la hepatotoxicidad idiosincrática.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Alexander GC, Sehgal NL, Moloney RM, Stafford RS. National trends in treatment of type 2 diabetes mellitus, 1994-2007. *Arch Intern Med.* 2008;168: 2088-94.
- ² Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:193-212.
- ³ Grzybowska M, Bober J, Olszewska M. Metformin - mechanisms of action and use for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Postepy Hig Med Dosw.* 2011;65:277-85.
- ⁴ Andújar-Plata P, Pi-Sunyer X, Laferrère B; Metformin effects revisited. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;95:1-9.
- ⁵ Navarro VJ, Senior JR. Drug-Related Hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731-9.
- ⁶ Babich MM, Pike I, Shiffman ML. Metformin-induced acute hepatitis. *Am J Med.* 1998;104:490-2.
- ⁷ Desilets D, Shorr A, Moran KA, et al. Cholestatic jaundice associated with the use of metformin. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2257-8.
- ⁸ Nammour FE, Fayad NF, Peikin SR. Metformin-induced cholestatic hepatitis. *Endocr Pract.* 2003;9:307-9.
- ⁹ Deutsch M, Kountouras D, Dourakis S. Metformin hepatotoxicity (letter). *Ann Intern Med* 2004;140:408-9.
- ¹⁰ Kutoh E. Possible metformin-induced hepatotoxicity. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005;3:270-3.
- ¹¹ de la Poza Gómez G, Rivero Fernández M, Vázquez Romero M, Angueira Lapeña T, Arranz de la Mata G, Boixeda de Miquel D. Constitutional syndrome associated to metformin induced hepatotoxicity. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:643-5.
- ¹² Olivera-González S, de Escalante-Yangüela B, Velilla-Soriano C, Amores-Arriaga B, Martín-Forteza P, Navarro-Aguilar ME. Metformin-associated hepatotoxicity. *Med Intensiva.* 2010;34:483-7.
- ¹³ Cone CJ, Bachyrycz AM, Murata GH. Hepatotoxicity associated with metformin therapy in treatment of type 2 diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Pharmacother.* 2010;44:1655-9.

- ¹⁴ Aksay E, Yanturali S, Bayram B, Hocaoglu N, Kiyan S. A rare side effect of metformin: metformin-induced hepatotoxicity. *Turk J Med Sci.* 2007;37:173-175
- ¹⁵ Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol.* 2008;14:6774-85.
- ¹⁶ Romero-Gómez M, Diago M, Andrade RJ, Calleja JL, Salmerón J, Fernández-Rodríguez CM, et al. Treatment of insulin resistance with metformin in naïve genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin. *Hepatology.* 2009;50:1702-8.
- ¹⁷ Brackett CC. Clarifying metformin's role and risks in liver dysfunction. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2010;50:407-10.
- ¹⁸ Nkontchou G, Cosson E, Aout M, Mahmoudi A, Bourcier V, Charif I, Ganne-Carrie N, Grando-Lemaire V, Vicaud E, Trinchet JC, Beaugrand M. Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2601-8.
- ¹⁹ Rhee MK, Herrick K, Ziemer DC, Vaccarino V, Weintraub WS, Narayan KM, et al. Many Americans have pre-diabetes and should be considered for metformin therapy. *Diabetes Care.* 2010;33:49-54.

Caso Clínico 10

Título: *“Hipoglucemia prolongada en paciente diabético tipo 2: interacción entre Repaglinida, Gemfibrozilo y Trimetoprim-Sulfametoxazol.”*

Autor:

Dra. Anna Carceller Mallada

Servicio de Medicina Interna. Hospital General San Jorge, Huesca

INTRODUCCIÓN

La hipoglucemia es una complicación aguda relativamente frecuente en las personas con diabetes mellitus, como consecuencia del tratamiento con insulina o antidiabéticos orales (ADOs). Se presenta un caso de hipoglucemia prolongada (72 horas) a pesar de la administración de glucosa endovenosa y supresión de antidiabéticos orales en paciente diabético tipo 2 polimedicado.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de 48 años de edad que es atendido por coma hipoglucémico (Glasgow: 3, glucemia capilar: 31mg/dL), recuperando la conciencia tras la administración de 10 gr de glucosa ev.

Como antecedentes de interés destacan HTA de larga evolución, DM2 en tratamiento habitual con Metformina 850mg/12h, dislipemia en tratamiento con Gemfibrozilo 900mg/24h y obesidad.

El paciente refiere cambios en su medicación habitual en contexto de una infección urinaria y la consiguiente descompensación de sus cifras habituales de glucemia y triglicéridos, con inicio de tratamiento a dosis habituales de Trimetoprim- Sulfametoxazol y Repaglinida dos días antes del inicio del cuadro que motiva el ingreso.

A las 24 horas del ingreso, el paciente presenta una nueva hipoglucemia con disminución del nivel de conciencia y síntomas adrenérgicos, siendo la determinación de glucosa capilar de 41 mg/dL a pesar de la supresión de los antidiabéticos orales, la fluidoterapia continua con suero glucosado al 5% y la dieta basal, precisándose de la administración de suero glucosado hipertónico durante las siguientes 24 horas para mantener las cifras de glucemia dentro de rango.

A partir de las 48 horas del ingreso, y tras 72 horas de la supresión de los fármacos ambulatorios, la glucemia sanguínea incrementa progresivamente hasta superar los 300mg/dL, por lo que se reinicia tratamiento antidiabético sin nuevas descompensaciones hasta el momento actual.

Durante el ingreso se toman tres determinaciones seriadas de insulina y péptido C (sin aporte de insulina exógena) que muestran los siguientes resultados:

- A su ingreso y con hipoglucemia: insulina: 62.8 mIU/ml, para glucemia de 68 mg/dl (tras administración de 10 g de glucosa IV y con perfusión de suero glucosado al 10 %); péptido C: 9.24 ng/ml (1.1-5);
- A las 72 horas: insulina: 30,3 mIU/ml (glucemia de 275 mg/dl); péptido C: 6,84 ng/ml.
- Al sexto día: insulina: 16.2 mIU/ml (glucemia de 194 mg/dl); péptido C: 4.41 ng/ml.
- A los 30 días del alta, la glucemia era de 123 mg/dl (tras 24 h sin insulina exógena), la HbA1c de 6.0 %, el péptido C de 4.28 ng/ml y la insulinemia de 11.9 mIU/ml.

DISCUSIÓN

En el año 2003, el grupo de Niemi, del Hospital Central Universitario de Helsinki, publica un estudio sobre el riesgo de hipoglucemia en el uso concomitante de gemfibrozilo y repaglinida¹. En él se administra a voluntarios sanos 600 mg/día de gemfibrozilo, y se añade al tercer día 0.25 mg de repaglinida, observándose un incremento de la potencia hipoglucemiante de repaglinida, así como de la duración de acción; en concreto aumentaba 8 veces el área bajo la curva, casi tres veces la vida media, 27 veces la concentración a las 7 horas y 2.4 veces la concentración máxima, con un descenso de glucemia medio del 17 % y máximo del 23 % (cuadro 1).

Las conclusiones del estudio provocan inmediatamente una Alerta Farmacéutica por parte de la Agencia Española del Medicamento (AEM) en coordinación con la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA), contraindicando el uso concomitante de repaglinida y gemfibrozilo y aconsejando revisar su uso por los profesionales sanitarios. La alerta se difunde en los meses siguientes por todo el mundo.

Recientemente se han publicado nuevos estudios siguiendo esta línea de investigación, que muestran la fuerte y rápida inactivación de CYP2C8 por parte de gemfibrozilo y sus consecuencias clínicas en sujetos sanos tratados concomitantemente con repaglinida², así como el papel en la inhibición de las enzimas UGT por parte de repaglinida como mecanismo adicional, que resultan en la potenciación de su efecto hipoglucemiante al ser coadministradas junto con gemfibrozilo³. Asimismo se ha estudiado in vivo la recuperación de la actividad de CYP2C8 tras la suspensión de gemfibrozilo, observándose una inhibición de la metabolización de repaglinida más allá de las 48h tras la última dosis del fármaco.⁴

P. J. Moreno y M. Madurga, del Servicio de Farmacia del Hospital Virgen del Puerto de Plasencia hacen una revisión del trabajo de Niemi, destacando que, aunque los estudios fueron realizados en voluntarios sanos y no en diabéticos, la farmacocinética de repaglinida es similar en ambos, resaltando así la importancia de la monitorización de glucemia en los pacientes que reciban repaglinida y gemfibrozilo u otros inhibidores de la CYP2C8 como trimetoprim⁵; esto último se corrobora posteriormente in vivo al observar que en sujetos sanos trimetoprim aumenta la concentración máxima de repaglinida en sangre en un 61% sin observarse cambios estadísticamente significativos en las cifras de glucosa sanguíneas.⁶

La interacción entre trimetoprim-sulfametoxazol y repaglinida fue descrita clínicamente por primera vez en 2010 por Roustit en un paciente con insuficiencia renal⁷, pero no ha sido hasta el momento publicado en sujeto con función renal normal y en contexto de toma de gemfibrozilo como en el caso que nos ocupa.

En nuestro paciente, tanto la intensidad de la hipoglucemia (se trata de un cuadro de hipoglucemia sintomática severa recidivante a pesar de la administración continua de glucosa endovenosa), la duración del mismo (superior a las 72 horas), y las elevadas cifras de insulinemia detectadas durante todo el proceso, hacen concluir que la interacción entre repaglinida, gemfibrozilo y trimetoprim no es la simple suma de sus efectos, sino que se potencian para producir un descenso de glucemia 35 veces inferior al observado por el grupo de Niemi (aunque partimos de glucemia elevada), así como una elevación de la insulinemia 15 veces superior, dato a destacar al tratarse de un paciente diabético (cuadro 2). A todo ello habría que añadir la colaboración de sulfametoxazol por la disminución directa de los niveles de glucosa en sangre, que en otras condiciones no tendría significado clínico, pero que en el contexto sumatorio de efectos hipoglucemiantes de los fármacos anteriormente descritos empeora el cuadro.

La polifarmacia, común en determinadas situaciones como la diabetes mellitus tipo 2, hace que las interacciones medicamentosas existan y deban tenerse en cuenta para evitar problemas como el descrito en el caso clínico.

AUC	de 7.9 ± 4 a 63.9 ± 31 ng-h/ml	+ 812 %
Cmax	de 6.1 ± 2.7 a 14.6 ± 4.5 ng/ml	+ 240 %
Semivida eliminación	de 1.3 ± 0.4 a 3.7 ± 1.5 h	+ 284 %
C7	de 0.11 ± 0.03 a 3 ± 0.5 ng/ml	+ 2860 %
Glucemia mínima	de 3.8 a 2.9 mmol/l	- 23 %
Glucemia media	de 4.7 a 3.9 mmol/l	- 17 %

Cuadro 1.- Interacción farmacocinética y farmacodinámica repaglinida-gemfibrozilo

AUTOR	GLUCEMIA mg/dl	PEPTIDO C ng/ml	INSULINEMIA mIU/ml
Niemi	68.5 a 52.2 - 23.8 %	1.57 a 2.04 + 23 %	178 a 268 + 33.5 %
Caso	259 a 31 - 835 %	4.28 a 9.24 + 215 %	11.9 a 62.8 + 527 %
Diferencia	3508 %	934 %	1573 %

Cuadro 2.- Comparativo entre estudio de Niemi y colaboradores y nuestro caso clínico

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, et al. "Effects of gemfibrozil, itraconazol and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide" *Diabetologia* 2003; 46 (3): 347-51
- ² Honkalami J, Niemi M, Neuvonen PJ, Backman JT "Mechanism-based inactivation of CYP2C8 by gemfibrozil occurs rapidly in humans" *Clin Pharmacol Ther* 2011 Apr 89(4):579-86
- ³ Gan J, Chen W, Shen H, Gao L, Hong Y, Tang Y, Zhang H, Humphreys WG, Rodrigues AD "Repaglinide-gemfibrozil drug interaction: inhibition of repaglinide glucuronidation as a potential additional contributing mechanism" *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Dec;70(6):870-80.
- ⁴ Backman JT, Honkalammi J, Neuvonen M, Kurkinen KJ, Tornio A, Niemi M, Neuvonen PJ "CYP2C8 activity recovers within 96 hours after gemfibrozil dosing: estimation of CYP2C8 half-life using repaglinide as an in vivo probe" *Drug Metab Dispos*. 2009 Dec;37(12):2359-66
- ⁵ Moreno Álvarez PJ, Madurga Sanz M, *FARM HOSP (Madrid)* Vol.27, nº5, pp331-335, 2003.
- ⁶ Niemi M, Kajosaari LI, Neuvonen M, Backman JT, Neuvonen PJ "The CYP2C8 inhibitor trimethoprim increases the plasma concentrations of repaglinide in healthy subjects" *Br J Pharmacol* 2004 Apr;57(4):441-7
- ⁷ Roustit M, Blondel E, Villier C, Fonrose X, Mallaret MP "Symptomatic hypoglycemia associated with trimethoprim/sulfamethoxazole and repaglinide in a diabetic patient" *Ann Pharmacother* 2010 Apr; 44(4): 764-7

Caso Clínico 11

Título: *“Tórpida evolución del control glucémico en paciente con DM tipo 2.”*

Autores:

Dra. Isabel Rodriguez Goncer

Dra. Paula Gonzalez López

Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Móstoles. Madrid

INTRODUCCIÓN

El mecanismo de producción de DM es en la mayor parte de los casos la presencia de una alteración de producción insulínica por las células β o por una resistencia periférica a su uso. Sin embargo en un pequeño porcentaje de casos la causa de la presencia de un descontrol glucémico se debe al aumento de hormonas que también intervienen en el metabolismo de la glucemia como son las hormonas contrarreguladoras. La resolución de la disregulación hormonal presente se traduce en un mejor control glucémico o incluso la total resolución de la diabetes.

CASO CLÍNICO

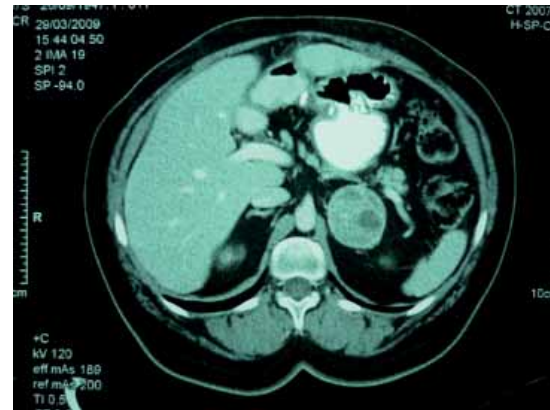
Mujer de 61 años con antecedentes personales de hipertensión arterial en tratamiento con enalapril, HCTZ y atenolol; Diabetes Mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina novomix 30: 36-0- 44 y metformina con regular control glucémico, hiperlipemia en tratamiento con Simvastatina; obesidad mórbida por las que se había realizado gastroplastia vertical anillada en el año 1.995 y gastrectomía parcial en el año 2.000. Había sido estudiada en varias ocasiones por dolores centrotorácicos típicos con coronariografías repetidamente normales y evidencia de hipertrofia ventricular izquierda de características hipertensivas recibiendo desde entonces tratamiento antiagregante y beta-bloqueo.

Acude por cuadro constitucional con pérdida de 11Kg de peso en 8 meses e hiporexia. Refiere sudoración profusa de semanas de duración en ausencia de fiebre o sensación distérmica así como un cuadro progresivo que define de “tristeza vital” y “pérdida del tono vital”

Exploratoriamente presenta: TA: 153/81. FC: 90 lpm. Peso: 83 Kg. Talla 155 cm. IMC: 34.5 Kg/m². Obesidad central. Abdomen: globuloso por gran panículo adiposo, doloroso a la palpación profunda mas marcado en hemiabdomen derecho sin peritonismo. Resto sin hallazgos.

En las pruebas complementarias iniciales encontramos: HG: Hb 13.8 gr/dl, leucos 18.200 (S60%, C0%, L31%), plaquetas: 749.000. BQ: sin hallazgos. Hb glicada: 8.4 gr/dl. S. orina, Electrocardiograma y radiografía de torax sin hallazgos.

Se realiza un scanner abdominal que evidencia la existencia de una masa suprarrenal izquierda sospechosa.



Se completa estudio con la realización de catecolaminas en orina con los siguientes resultados:

- Catecolaminas en orina 24 horas: 1.120 mcg/24 horas (N: 0-11).
- Adrenalina: 184 mcg/24 horas (N: 0-18).
- Noradrenalina: 518 mcg/24 horas (N: 0-76).
- Dopamina: 260 mcg/24 horas (N: 0-390).
- Metanefrinas en orina 24 horas: 3.002 mcg/24 horas (N: 74-297)
- Normetanefrina: 2.754 mcg/24 horas (N: 105-354).

Con la confirmación diagnóstica de feocromocitoma se inicia tratamiento con alfa bloqueo con doxazosina 4 mg/12 horas y se reintroduce posteriormente tratamiento beta-bloqueante. Al mismo tiempo se prescribe ingesta de abundantes líquidos y dieta rica en sal para asegurar una correcta repleción hídrica.

Con estas medidas se produce una mejoría progresiva y espectacular del control tensional y glucémico hasta la realización de una suprarrenelectomía izquierda por vía laparoscópica 5 semanas después, presentando previo a la cirugía una TA de 98/65 Fc 64 y habiéndose reducido las necesidades insulínicas a 16UI/día.

Se interviene a la paciente sin complicaciones y en el seguimiento posterior se evidencia una normalización de las cifras tensionales hasta no precisar medicación y una mejoría del control glucémico hasta la suspensión total de los aportes de insulina controlándose solo con antidiabéticos orales.

DISCUSIÓN

La presencia de un descontrol glucémico inesperado en un paciente diabético hasta el momento bien controlado debe hacernos descartar causas secundarias de diabetes. En ocasiones dicho empeoramiento se debe al aumento de la función de hormonas conraínslares que disminuyen la acción de la insulina produciendo mayores niveles de glucosa séricos. En estos casos eliminar la causa de la disregulación hormonal se traduce en un mejor control glucémico o incluso en la total resolución de la diabetes.

En el caso del feocromocitoma la alteración del perfil glucémico se presenta en 1/3 de los casos.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Resmini E, Minuto F, Colao A, Ferone D. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: the impact of new treatment modalities. *Acta Diabetol.* 2009 Jun; 46(2): 85-95
- ² La Batide-Alanore A, Chatellier G, Plouin PF. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2003 Sept; 21(9): 1703-7
- ³ Ovalle F. Clinical approach to the patient with diabetes mellitus and very high insulin requirements. *Diabetes Res Clin Pract* 2010 Dec; 90(3): 231-42.
- ⁴ Barth E, Albuszies G, Baumgart K, et al. Glucose metabolism and catecholamines. *Crit Care Med.* 2007. Sept; 35 (9suppl): S 508-18.
- ⁵ Cryer PE, White NH, Santiago JV. The relevance of glucose counterregulatory systems to patients with insulin-dependent

Caso Clínico 12

Título: “Importancia de la intervención en el estilo de vida en el tratamiento de la diabetes y obesidad.”

Autor:

Dra. M^a Victoria Núñez Rodríguez

Servicio de Medicina Interna. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitas es una de las enfermedades con un mayor impacto en la población, y en el sistema de asistencia sanitario español, como consecuencia de su elevada prevalencia y morbi-mortalidad. Además su prevalencia está aumentando, y se estima que se incremente en un 40% en el periodo 2000-2025. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad en los individuos con diabetes. En España, la prevalencia de diabetes mellitus oscila entre el 6-12%, y la enfermedad cardiovascular es la causa de muerte en, al menos, la mitad de los individuos, si bien otros estudios indican que este porcentaje podría elevarse al 75-80%. De ahí la importancia del adecuado control metabólico, de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con el objetivo de evitar complicaciones macrovasculares futuras^{1,2}.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 60 años, con antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada en 1997 con mal control metabólico (HbA1c 11.4%). Cardiopatía isquémica crónica tipo infarto agudo de miocardio (IAM) no Q en octubre/2007 (enfermedad arterial coronaria de 3 vasos, con implante de stent en arteria circunfleja (Cx) y descendente anterior (DA), con intento fallido de desobstrucción sobre coronaria derecha (CD) ocluida). Función sistólica conservada. Fumador de 20 cigarros/día unidiamicron

Sin intervenciones quirúrgicas. Su tratamiento habitual es metformina, gliclazida, atorvatatina, nitroglicerina parche, diltiazem, enalapril, clopidogrel, AAS, omeprazol.

Enfermedad actual: el paciente es remitido desde las consultas externas de Cardiología, por síndrome metabólico, y mal control de sus factores de riesgo cardiovascular, especialmente de la diabetes, a pesar de estar en tratamiento con dos antidiabéticos orales, sin alcanzar terapéuticos. En la anamnesis, el paciente, refería no realizar dieta de forma regular, ni practicar ejercicio físico, reconociendo presentar una vida sedentaria. Presentaba problemas de erección. No seguía revisiones por parte de oftalmología. Nunca había realizado educación diabetológica.

A la exploración física, TA en consulta de 179/112 mmHg. Su peso era de 118 Kgs, y su talla 164 cms (IMC 44). Perímetro abdominal 127 cms. No soplos carotídeos La auscultación cardiopulmonar era normal, sin soplos. Mínimos edemas distales sin fóvea, y disminución de la sensibilidad distal vibratoria.

En las pruebas complementarias:

En la analítica sanguínea destacaba una glucosa 245 mg/dl, GOT 29 U/L, resto de función hepática normal. Función renal e iones normales. Colesterol total 115 mg/dl (HDL 32 mg/dl, LDL 41mg/dl), y triglicéridos 122 mg/dl. La HbA1c era de 11.4%. El hemograma no mostró hallazgos de interés.

En la analítica de orina no había datos de microalbuminuria, con un filtrado glomerular por el método MDRD-4 72 ml/min.

En la radiografía de tórax se apreciaba cardiomegalia, sin otros hallazgos de interés.

El ECG estaba en ritmo sinusal. Datos de hipertrofia ventricular izquierda.

Nos encontramos por tanto ante un paciente con un alto riesgo cardiovascular, con los siguientes diagnósticos:

- Diabetes mellitus tipo 2 con mal control metabólico y afectación de órgano diana.
- Obesidad mórbida.
- Hipertensión arterial esencial con mal control.
- Tabaquismo activo.

Cardiopatía isquémica con enfermedad de tres vasos parcialmente revascularizada.

La primera intervención en el tratamiento fue informar sobre la importancia de las medidas higiénico dietéticas, la necesidad de tomar conciencia de su enfermedad y de la gravedad de la misma, explicándole el elevado riesgo de sufrir eventos cardiovasculares mayores (SCORE 10%).

Se indicó dieta de 1500 Kcal (proporcionándose menús), y realizar ejercicio físico aeróbico diario, al menos durante 45 minutos.

Se inició tratamiento con insulina detemir 22 UI en la cena, aumentando la dosis progresivamente de 2 en 2 UI, cada 3-4 días, hasta alcanzar valores inferiores a 130 mg/dl, así como insulina glulisina 8 UI antes del desayuno, 12 UI antes del almuerzo, y 8 UI antes de la cena, siempre y cuando las glucemias sean > 80 mg/dl. Se mantuvo el tratamiento con Metformina 850 mgs administrados en cada comida. Se cambió enalapril por ARAll (telmisartán).

En su evolución destaca:

A los 2 meses de la valoración escasa mejoría, ya que refería tener problemas para realizar la dieta correctamente, y no estaba practicando ejercicio físico. No descendió el peso y mantuvo mal control de tensión arterial.

El paciente fue incrementando progresivamente la dosis de insulina hasta alcanzar 76 UI. Acudió a urgencias por mal control, donde se paso a régimen de dos veces al día, consiguiendo mejores controles glucémicos.

En el momento actual se administraba 50 UI detemir cada 12 horas, e insulina glulisina.

En la analítica sanguínea presentaba glucosa 214 mg/dl, HbA1c 10%. Función hepática y renal, así como iones normales. Lípidos con colesterol total 94 mg/dl (HDL 29 mg/dl, LDL 46 mg/dl), y triglicéridos m94%.

De nuevo se insistió al paciente en la importancia de perder peso, y de realizar ejercicio físico, explicándole nuevamente los beneficios sobre su salud actual y futura. Para reforzar estas medidas se derivó al paciente a la consulta de educación diabetológica.

Se suspendió el tratamiento con estatinas dado el bajo nivel de colesterol LDL. El resto del tratamiento se mantuvo igual.

A los 6 meses de la primera valoración impresionante mejoría clínica. Se consiguió que el paciente estuviese totalmente concienciado con la necesidad y el beneficio que le supone perder peso, realizando estrictamente

la dieta, y ejercicio físico diario, de modo que había perdido 10 Kg (108 Kg, IMC 40); las cifras de tensión arterial se normalizaron en torno a 113/80 mmHg en consulta, y persistía el buen control lipídico (colesterol total 94, HDL 30, LDL 48, y triglicéridos 79).

El paciente aportaba controles glucémicos con cifras promedio en torno a 150 mg/dl, consiguiéndose así mismo una reducción de la HbA1c en 5 puntos, hasta normalizarse en 6.4%, motivo por el cual había reducido la dosis de insulina detemir a 42 UI cada 12 horas, no necesitando insulina glulisina.

A los 12 meses de seguimiento persiste el control óptimo de los factores de riesgo cardiovascular.

El peso actual de nuestro paciente es de 103.5 Kg (IMC 38), las cifras de TA 124/90 mmHg, mantiene cifras de glicada en torno a 6.4%, y se mantiene el perfil lipídico (colesterol total 105, HDL 35, LDL 51, Triglicéridos 97), sin datos de microalbuminuria. No ha presentado episodios de hipoglucemia. Mantiene tratamiento con insulina con buena adherencia, administrándose 32 UI cada 12 horas, sin necesidad de administrarse insulina glulisina. Continua realizando ejercicio regularmente, y sigue revisiones por parte de cardiología encontrándose asintomático.

DISCUSIÓN

El tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 incluye la educación, la evaluación de complicaciones microvasculares y macrovasculares, la normalización de las cifras de glucemia, así como el control de los factores de riesgo cardiovascular.

Los programas intensivos de intervención en el estilo de vida, que implican la pérdida de peso, ejercicio físico y modificación de la conducta son más propensos a tener éxito en la mejora a largo plazo del control glucémico de la diabetes. En el estudio AHEAD realizado con 5.145 personas con diabetes tipo 2, las cuales fueron asignados aleatoriamente a una intervención de estilo de vida más intensa (restricción calórica, ejercicio físico de intensidad moderada, y sesiones semanales de grupo o individuales multidisciplinares) o bien de educación estándar sobre la diabetes (asociándose al tratamiento orlistat y/o estrategias de intervención avanzada en aquellos pacientes que no alcanzaban a los 6 meses la meta de pérdida de peso). Después de un año de seguimiento, el grupo intensivo perdió un promedio de 8,6% de su peso inicial, con un descenso medio de HbA1c de 7.3 al 6.6% por ciento, mientras que el grupo de control perdió un 0.7% de peso, y la HbA1c disminuyó 7.3 al 7.2%. Además, se consiguió un mejor control del colesterol-HDL, de la presión arterial, y las concentraciones de triglicéridos, más que en el grupo control (2). En cuatro años, el grupo intensivo había mantenido una pérdida de peso media de 4.7% vs el 1.1% en el grupo control, con una cifras promedio de HbA1c 7.1% y 7.2% respectivamente (3).

La nutrición constituye un elemento fundamental en el tratamiento de la diabetes mellitus (DM), sin embargo la aceptación por parte del paciente, así como la implicación del profesional de la salud en su seguimiento, son aspectos difíciles de conseguir.

La dieta puede mejorar muchos aspectos de la diabetes tipo 2, incluyendo la obesidad, la hipertensión, así como la resistencia a la insulina. La mejoría del control glucémico está relacionado tanto con el grado de restricción calórica, como con la reducción de peso, puesto que reducciones modestas de peso pueden mejorar la función hepática en la esteato-hepatitis no alcohólica, que se asocia con resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 (4,5). No debemos olvidar que más del 90% de los pacientes con DM tipo 2, presentan cierto grado de obesidad.

Las recomendaciones dietéticas no difieren en gran medida de las directrices de dieta equilibrada para la población general, teniendo en cuenta que el objetivo nutricional primario en estos pacientes, es alcanzar niveles de glucemia normales, así como del perfil lipídico. Por esto es muy importante una estrategia de tratamiento que se adapte a Para ello existen diferentes estrategias de planificación dietética, de modo que no se debe realizar la misma aproximación dietética en todos los pacientes, sino que debemos adaptarlo a las necesidades individuales de cada paciente, a su situación social, y familiar, sin olvidarnos de la necesidad de integrar el tratamiento insulínico ⁽⁶⁾.

A pesar de la ventaja clara de la pérdida de peso, sólo un pequeño porcentaje de pacientes con diabetes tipo 2 son capaces de lograr y mantener la pérdida de peso sustancial, debido fundamentalmente a la falta de adherencia a largo plazo a dietas restringidas en calorías, además de un efecto evidente de la pérdida de peso en la reducción de la tasa metabólica, lo que retarda la pérdida de peso adicional ^(4,5).

Por otra parte el ejercicio físico debe formar parte del tratamiento primario de este tipo de pacientes, ya que resulta beneficioso, independientemente de la pérdida de peso que origina, de tal modo que es uno de los pilares fundamentales del tratamiento ^(8,9).

Diversas sociedades científicas, consideran el sedentarismo como un factor de riesgo cardiovascular. Son numerosos los estudios que han puesto de manifiesto, que el ejercicio físico puede ser un elemento de prevención primaria para el desarrollo de resistencia a la insulina, y de todas las complicaciones asociadas a ella, como son la diabetes mellitus, obesidad, riesgo cardiovascular, etc (10,11,12). El estudio Finish Diabetes Prevention Study (FDPS) y el Diabetes Prevention Program (DPP) son los dos estudios de intervención más importantes; éstos demostraron que el ejercicio físico puede disminuir la progresión desde intolerancia a los hidratos de carbono hasta DM ^(13,14).

Además el ejercicio físico ayuda a mejorar el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus, debido a una mayor sensibilidad a la insulina, lo cual a su vez conduce a una mejora de los niveles de HbA1c (reduce sus valores entre un 0.5 a un 0.7%). Se recomienda la realización de al menos 150 minutos de ejercicio físico aeróbico, y en ausencia de contraindicaciones, al menos 3 veces por semana ejercicios de resistencia, ya que a mayor intensidad del ejercicio físico, mayor es la mejora sobre las cifras de HbA1C ^(9, 10, 11, 13, 14, 15).

Así mismo el ejercicio físico se ha asociado con una mejora del perfil cardiovascular de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, lo cual también ha sido analizado en diferentes estudios, que ponen de manifiesto, que dicho beneficio es independiente de la edad, el sexo, el índice de masa corporal, otras comorbilidades, etc ⁽¹³⁾.

Sin embargo solo una fracción de los pacientes con diabetes tipo 2 son capaces de mantener un régimen de ejercicio regular, debido fundamentalmente a que la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 llevan una vida sedentaria, y el introducir cambios en su estilo de vida conlleva cierto tiempo de adaptación. En un estudio publicado en el Diabetes Care, donde se realizó seguimiento a lo largo de 10 años, el cumplimiento regular se redujo a un 80% a las 6 semanas de iniciarse el ejercicio físico, a un 50% a los 3 meses, y a un 20% al año (9). No debemos olvidar que los pacientes con diabetes tipo 2 tienen una menor capacidad para el ejercicio físico, debido principalmente a la edad, y al aumento del índice de masa corporal, así como a la disfunción cardíaca autonómica ⁽¹³⁾.

Una de las enseñanzas principales de este caso es la necesidad de iniciar el abordaje de los pacientes diabéticos con un cambio sustancial en su estilo de vida. La introducción de ejercicio físico con elevada frecuencia, así como dieta ajustada a los requerimientos reales conseguirá, además de un mayor bienestar por parte del paciente, un mejor y más rápido control de los factores de riesgo cardiovascular ^(1,2,3).

He elegido este caso clínico porque ilustra cómo independientemente del mal control inicial de la diabetes y de su tiempo de evolución, un cambio sustancial en el estilo de vida ayuda a un mejor control de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ McCulloch DK, Nathan DM, Mulder JE. Initial management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus. [www. Uptodatecom](http://www.Uptodate.com). 2011.
- ² Pi-Sunyer X, Blackburn G et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007; 30: 1374.
- ³ Look AHEAD Research Group. Long term effects of the lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four year results of the look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1566.
- ⁴ Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963.
- ⁵ Henry RR, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:917.
- ⁶ Lockwood D, Frey ML, Glandish NA, Hiss RG. The biggest problem in diabetes. *Diabetes educadorm* 1986, 12: 30-32.
- ⁷ Boulé NG, Elizabeth H, Kenny GP. Effects of exercise on glycemic control body mass in type 2 diabetes mellitus. A meta analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001; 286:1218-27.
- ⁸ Schneider SH, Khachadurian AK, Amorosa LF et al. Ten year experience with an exercise-based outpatient life-style modification program in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1992; 15:1800.
- ⁹ Knowler WC, Narayan KM, Hanson RL. Preventing non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 483-88.
- ¹⁰ Manson JE, Nathan DM, Krolewski AS. A prospective study of exercise and incidente of diabetes among US male physicians. *JAMA* 1992; 268: 63-67.
- ¹¹ Hu FB. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N England J Med* 2001; 345; 790-97.
- ¹² McCulloCh DK, Nathan DM, Mulder JE. Initial management in blood glucosa in type 2 diabetes mellitus. WWW.Uptodate.Com.
- ¹³ Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized. *Ann Intern Med* 2007; 147: 357.
- ¹⁴ Church TS, Blair SN, Cocreham S et al. Effects of aerobic and resistance training on haemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled train. *JAMA* 2010; 304:2253.

Caso Clínico 13

Título: “Sepsis grave y fascitis necrotizante”

Autores:

Dr. Emmanuel Coloma Bazan¹

Dr. David Nicolás Ocejo¹

Dra. Sara Fernández Méndez¹

Dra. Cristina Hernández García²

Dr. Pedro Castro Rebollo³

Dr. José María Nicolás Arfelis⁴

¹ Residente. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic. Barcelona.

² Especialista. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic. Barcelona.

³ Especialista. Área de Vigilancia Intensiva. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic. Barcelona.

⁴ Consultor Senior. Jefe de Sección. Área de Vigilancia Intensiva. Hospital Clínic. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La fascitis necrotizante (FN) es una infección rara, que afecta la piel, tejido celular subcutáneo, fascia superficial y ocasionalmente, la profunda, produciendo necrosis y grave toxicidad sistémica. Es más frecuente en pacientes inmunosuprimidos, diabéticos o con enfermedad vascular periférica. Los lugares más afectados son la pared abdominal, extremidades y periné, introduciéndose el germen por cualquier disrupción de la barrera cutánea.

CASO CLÍNICO

Mujer de 71 años, sin alergias, hipertensa, diabética, dislipémica, obesa y con antecedente de cardiopatía isquémica (infarto de miocardio hace 14 años). Consultó a Urgencias por disnea progresiva y aparición de lesión ulcerosa en ingule derecha. No refería fiebre ni escalofríos los días previos.

A la exploración física tenía una TA de 60/30 mmHg, FC 80 lpm, afebril, con SpO₂ 93% (FiO₂ 28%) destacando placa de celulitis en la ingule derecha que se irradiaba hacia genitales y abdomen. En la analítica destacaba PCR 21 mg/dl, Sodio 142 mEq/L. Potasio 4.5 mEq/L, Glucosa 170 mg/dL. Creatinina 3.5 mg/dL; Leucocitos 18.300. Hemoglobina 108 g/L. VCM 80.0 fl. Plaquetas 158 10⁹/L. INR de 6.7, CK y LDH sin alteraciones.

Se colocó vía central yugular izquierda, con medición de PVC de +42 cmH₂O. Electrocardiograma inicial en ritmo sinusal a 80 lpm con bloqueo completo de rama izquierda. La radiografía de tórax mostró cardiomegalia y signos de redistribución vascular. Se orientó como insuficiencia cardiaca congestiva y shock séptico de probable foco cutáneo.

Se inició perfusión de noradrenalina y furosemida, asimismo se pautó tratamiento antibiótico empírico con Piperacilina/Tazobactam más ciprofloxacino, tras toma de cultivos. El ecocardiograma mostró un ventrículo izquierdo dilatado (DTDVI 66 mm) con motilidad global gravemente reducida por acinesia anteroseptoapical (ventrículo adelgazado e hiperecogénico), una insuficiencia mitral moderada e insuficiencia tricuspídea grave, así como una dilatación biauricular. El ventrículo derecho estaba dilatado con movimiento paradójico del septum interventricular sugestivo de sobrecarga de cavidades derechas.

Se realizó TC pélvico que mostró engrosamiento de fascias superficiales y profundas con presencia de gas a nivel de musculatura adductora, además de engrosamiento muscular y desdiferenciación entre planos grasos, compatible con fascitis necrotizante (Figura 1) y se trasladó a quirófano para desbridamiento quirúrgico.

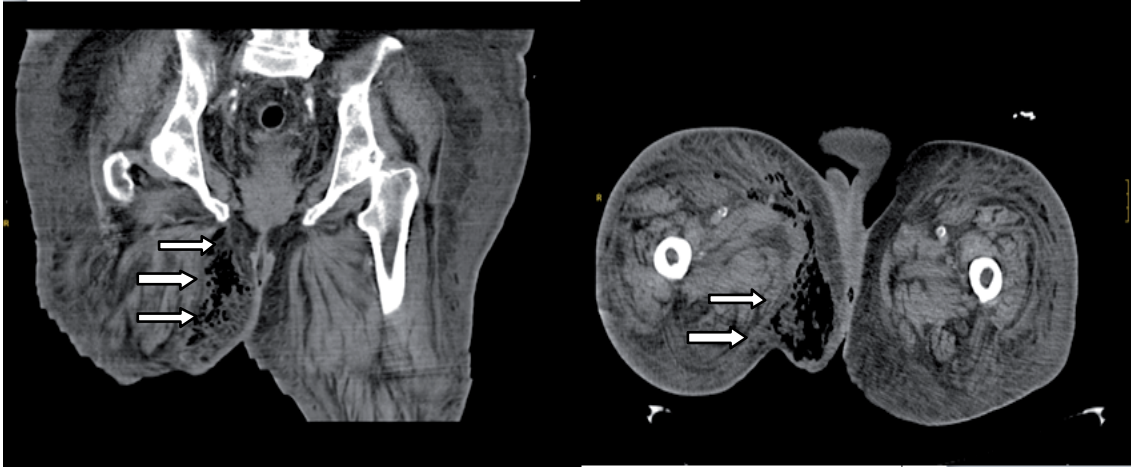


FIGURA 1. TC pélvico. Presencia de gas a nivel de musculatura adductora (flechas)

A su llegada a quirófano, intubada y ventilada, inestable hemodinámicamente con perfusión de noradrenalina 0.7mcg/kg/min y perfusión de adrenalina. Fibrilación auricular rápida a 140 lpm. Cianosis central. SatO₂ 99%. Paciente anúrica. Se induce anestesia general intravenosa. En ese momento TP 10%. Se administra 1000U de complejo protrombínico previa cirugía. También se inició perfusión de dobutamina a ritmo de 5 mcg/kg/min, retirando adrenalina siendo necesarias dosis crecientes de Noradrenalina (hasta 0.8mcg/kg/min).

Dentro de los hallazgos quirúrgicos destacaba empastamiento y necrosis de cara interna de muslo derecho por lo que se realizó desbridamiento amplio y resección de musculatura adductora, así como de fascia muscular de cuádriceps y desbridamiento amplio de tejido celular subcutáneo con necrosis y material purulento abundante.(Figura 2).

En los cultivos se aislaron colonias de *Staphylococcus epidermidis* (resistente a penicilina) y *Corinebacterium sp.*



FIGURA 2. Necrosis extensa de cara interna de muslo derecho horas después de desbridamiento quirúrgico.

VALOR	Puntos índice "LRINEC score ¹ "
Proteína C reactiva (mg/dL)	
< 150	0
> 150	4
Leucocitos (cél/mm ³)	
< 15	0
15-25	1
> 25	2
Hb (g/dL)	
> 13,5	0
11-13,5	1
< 11	2
Na (mEq/L)	
> 135	0
< 135	2
Creatinina (mg/dL)	
< 1,6	0
> 1,6	2
Glucosa (mg/dL)	
< 180	0
> 180	1

El informe de anatomía patológica del material necrótico de fascia muscular de pierna derecha enviado desde quirófano concluyó inflamación aguda y necrosis de partes blandas con oclusión trombótica de arterias de mediano calibre.

Presentó empeoramiento con fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida hasta 200 lpm con afectación hemodinámica por lo que requirió 4 cardioversiones a 50J, no efectivas. Se impregnó con digoxina 0.25mg. Tras desbridar extremidad inferior derecha, se evidenció extensión pélvica de la fascitis. Se decidió tratamiento conservador. Se traslada al Área de Vigilancia Intensiva (AVI) bajo intubación endotraqueal y sedación, donde después de 24 horas presentó empeoramiento clínico y analítico, fracaso multiorgánico y muerte.

Tabla 1

1. "LRINEC score" (laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis score)

DISCUSIÓN

La FN es una entidad poco frecuente pero con una alta tasa de mortalidad que se relaciona con el retraso en el diagnóstico o en el tratamiento. Puede localizarse en cualquier parte del cuerpo, pero es más común en extremidades (36.55%), tronco (18-64%) y periné (más del 36%)¹.

La mortalidad general es del 25%, dependiendo del momento del diagnóstico, mientras más tardío sea, el pronóstico empeora. También existen otros índices pronósticos como la escala APACHE II, demostrándose que si es mayor de 13, la mortalidad esperable es del 86%, y si es > 20, del 100%¹.

En un estudio se detectó que la presencia de ciertas patologías, tales como diabetes mellitus, hipotensión, cardiopatías o hepatopatías, son predictores de mortalidad alta^{2,3}.

En el 80% de los casos de FN existe una puerta de entrada cutánea, mientras que en el 15% es de origen incierto. Existen 2 tipos desde el punto de vista microbiológico, el tipo I (como se describe en nuestro caso) donde los gérmenes causantes son de etiología polimicrobiana (incluyendo anaerobios), siendo más prevalente en pacientes inmunocomprometidos o con enfermedades crónicas (diabetes mellitus). El tipo II implica a los estreptococos del Grupo A y al *Staphylococcus aureus* sensible o resistente a penicilina^{1,2,3}.

Wong et al. elaboraron un score (tabla Nº 1) de parámetros analíticos para poder diferenciar entre una FN y una infección no complicada de partes blandas, conocido como "LRINEC score" (laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis score). Si el resultado es mayor a 8 puntos el riesgo para necrosis de tejidos blandos es alto (>75%) teniendo un valor predictivo positivo de 92%³.

El tratamiento de elección es el debridamiento quirúrgico precoz cuyo resultado disminuye la mortalidad en comparación con los casos en los cuales se retrasó el ingreso a quirófano. Mientras tanto se debe iniciar tratamiento antibiótico de amplio espectro y monitorización estricta en una Unidad de Cuidados Intensivos en caso de existir inestabilidad hemodinámica^{1,2,3}.

CONCLUSIONES

Uno de los retos más difíciles es establecer el diagnóstico de FN e iniciar un tratamiento adecuado precoz ya que se trata de una entidad rara que tiene una alta mortalidad.

Existen factores predisponentes para desarrollar FN como edad avanzada, enfermedad crónica (diabetes mellitus, alcoholismo) y sexo masculino. La forma de presentación más frecuente incluye eritema, dolor e inflamación en el lugar de infección.

Es urgente solicitar una valoración por cirugía para determinar la conducta a seguir, generalmente incluye debridamiento quirúrgico en más de una vez hasta que la causa de la infección esté controlada.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Shimizu T, Tokuda Y Necrotizing fasciitis. Intern Med. 2010;49(12):1051-1057.
- ² Chen IC, Li WC, Hong YC et al. The microbiological profile and presence of bloodstream infection influence mortality rates in necrotizing fasciitis. Crit Care 2011;15(3):R152
- ³ Anaya DA, Patchen EP. Necrotizing Soft-Tissue Infection: Diagnosis and Management. Clin Infect Dis. 2007;44(5):705-710

Caso Clínico 14

Título: “*Diabetes Mellitus Tipo 2 y Obesidad: nuevos enfoques terapéuticos.*”

Autores:

Dra. Gema Verdú Pastor¹

Dr. Francisco Pomares Gómez²

Dr. Jose Ramón Dominguez Escribano²

Dr. Javier Ena Muñoz¹

Dr. Luis López Penabad²

Dr. Francisco Pasquau Liaño¹

¹ *Servicio de Medicina Interna; Hospital Marina Baixa (Villajoyosa)*

² *Servicio de Endocrinología; Hospital Clínico de San Juan (Alicante)*

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) se ha convertido en un problema de salud de primera magnitud, afectando al 13,8% de la población española¹.

El impacto socio-sanitario de la DM-2 depende fundamentalmente de la aparición de complicaciones crónicas, que van a suponer mayor morbi-mortalidad que en personas no diabéticas²⁻⁴.

La prevalencia de la DM-2 sigue creciendo, en gran medida debido al aumento progresivo de la obesidad. La obesidad además se asocia con otros factores de riesgo cardiovascular y dificulta el control de la DM-2¹¹. Por ello, es preciso que en el abordaje del paciente diabético, la obesidad sea una diana terapéutica desde las fases iniciales y durante todo el proceso asistencial.

Los análogos del GLP-1 (glucagon like peptide-1), son el grupo de fármacos antidiabéticos más recientes, con capacidad para actuar sobre la fisiopatología de la hiperglucemia, sin riesgo de hipoglucemia. Uno de los pilares más sólidos para su consideración en el arsenal terapéutico frente a la DM-2 es el efecto beneficioso sobre la pérdida ponderal¹².

El objetivo de este trabajo es presentar los efectos de los análogos del GLP-1, exenatida y liraglutida, así como las diferencias entre los mismos, en un sujeto con DM-2 asociada a obesidad y fracaso del tratamiento antidiabético previo.

CASO CLÍNICO

Presentamos un varón de 31 años, que acudió a nuestra consulta en noviembre de 2008, remitido por el médico de AP con diagnóstico establecido de DM-2 conocida desde hacía 5 años, en tratamiento con metformina 850 mg dos veces al día y glibenclamida 5 mg cada 8 horas. Sin otros antecedentes personales de interés, destacaba que ambos progenitores estaban diagnosticados de DM-2.

En ese momento la valoración antropométrica nos mostró: peso 113.7 Kg, talla 173.2 cm, IMC 38.02 Kg/m², TA 180/95 mmHg.

La analítica sanguínea mostró hiperglucemia basal, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia y microalbuminuria (238 mg/24h.). El examen de fondo de ojo demostró retinopatía diabética no proliferativa.

Se procedió a realizar educación diabetológica con prescripción de dieta de 1800 kcal/día y realización de ejercicio físico moderado. El ajuste de tratamiento farmacológico consistió en aumento de la dosis de metformina a 2550 mg/ día, adición de pioglitazona 30 mg/día e inicio de fenofibrato 160 mg/d, para la hipertrigliceridemia.

El estudio de hipertensión arterial (HTA) se completó con ecocardiografía, ecografía doppler carotídea, angioTC renal, estudio de función adrenal, con resultados normales y monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 horas (MAPA), que mostró HTA con patrón "dipper", con cifras de tensión arterial media 154/100 mmHg. Se inició tratamiento con valsartan/hidroclorotiazida y amlodipino.

En mayo de 2009, a pesar de la intensificación del tratamiento, el paciente continuaba presentando mal control glucémico, destacando HbA1c de 9.1%, glucemia basal de 220 mg/dl y ganancia de peso 7.5 kg (P = 121.2 kg, IMC 40.40). Se decidió iniciar tratamiento con exenatida 10 µg s.c. dos veces/día, antes de las comidas principales, manteniendo la metformina y suspendiendo glibenclamida y pioglitazona. Desde el inicio de esta pauta, el paciente presentó náuseas y vómitos asociados a la administración de exenatida en comida y cena. A los 5 meses de tratamiento, el paciente refería persistencia de náuseas e hiperglucemia basal, destacando la pérdida de 5.4 kg de peso. En estos momentos, la analítica sanguínea mostraba mejoría de los niveles de HbA1c 8.5%, la microalbuminuria en orina de 24 horas era de 22.5 mg/24h y los parámetros lipídicos estaban en objetivo terapéutico. Se mantuvo el tratamiento asociando glimepirida 4 mg al día.

En julio de 2011, ante la persistencia de náuseas y la aparición de hipoglucemias se decidió el cambio de exenatida por liraglutida a dosis de 1.2. mg día, suspendiendo glimepiride. El peso en esos momentos era de 116.6 kg, IMC 38.9 kg/m² y una HbA1c de 7.8%. Dos meses después, existía una pérdida de 4.6 kg y ausencia de síntomas gastrointestinales, decidiendo aumentar la dosis de liraglutida a 1.8 mg al día, al persistir hiperglucemia basal (180 mg/dl). A los 2 meses de aumentar la dosis de liraglutida, sigue sin náuseas, mantiene el peso en 112.0 Kg y la HbA1c es de 7.4%.

DISCUSIÓN

El caso que presentamos describe un paciente joven, con diagnóstico de DM-2 de 8 años de evolución, en el contexto de síndrome metabólico, con obesidad grado III, niveles disminuidos de HDL colesterol, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial con lesión de órgano diana, y retinopatía diabética no proliferativa. Nos enfrentamos a una situación cada vez más frecuente en nuestro medio, la presentación de la DM-2 en personas jóvenes, frecuentemente asociada a obesidad, que predispone al adelanto en la edad de aparición de la misma. El manejo de la DM-2, está dificultado por el deterioro progresivo de la función de la célula beta, que condiciona la necesidad de asociar varios fármacos y finalmente insulinar al paciente cuando el resto de terapias han fracasado. Las estrategias terapéuticas más empleadas para la DM-2 también comportan problemas añadidos, como son la ganancia de peso y el riesgo de presentar hipoglucemias.

Los datos y observaciones aportados por los recientes estudios (ACCORD, ADVANCE, UKPDS, VADT) y la irrupción de la terapia basada en incretinas, sobre todo de los agonistas del GLP-1, han contribuido a que las principales sociedades científicas hayan modificado los objetivos de control y las recomendaciones terapéuticas de la DM-2. La Sociedad Española de Diabetes (SED), en colaboración con las principales Sociedades Científicas nacionales, entre las que se encuentra la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), han elaborado un documento de consenso con las recomendaciones para el tratamiento de la hiperglucemia en la DM-2 (fig.1). Ya no se considera como objetivo general la HbA1c <7%, sino que en pacientes menores de 70 años, en las fases iniciales de la DM-2 y siempre que no presenten complicaciones diabéticas avanzadas

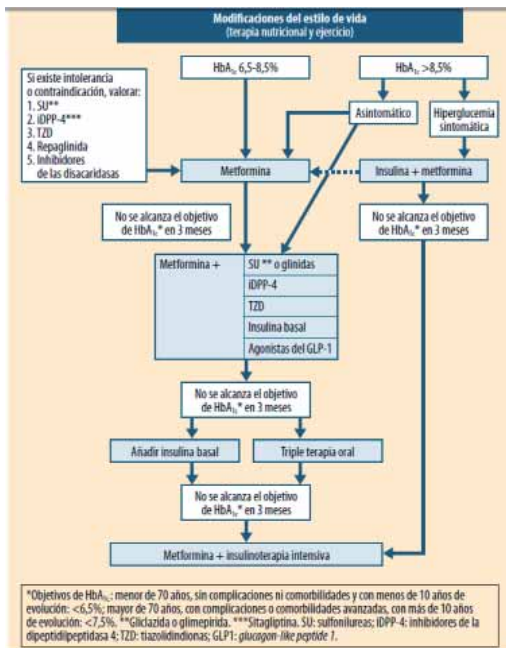


Fig.1 Algoritmo de tratamiento en DM-2

o comorbilidades graves se recomienda alcanzar niveles de HbA1c <6.5%, siempre y cuando no se provoquen hipoglucemias. Para el resto de pacientes es aceptable la HbA1c <7%, pero si hay riesgo de hipoglucemias, el objetivo sería <7.5%. En este documento se mantiene el escalonamiento terapéutico en el manejo de la DM-2 y se incluye a los análogos de GLP-1 con la recomendación de uso en asociación cuando ha fracasado el tratamiento con metformina¹³.

La descripción del efecto incretina y su papel en la fisiopatología de la DM-2 ha permitido el desarrollo de la terapia basada en incretinas. Los nuevos agentes de este grupo son, por un lado, los inhibidores de la enzima DPP-4, implicada en la inactivación del GLP-1 endógeno y por otro, los análogos del GLP-1 (exenatida y liraglutida).

Estos fármacos restauran el efecto incretina, porque estimulan la secreción de insulina e inhiben la de glucagón hasta normalizar la glucemia dependiente de la glucosa ingerida con los alimentos, sin ser causa de hipoglucemia. Otras ventajas que aportan son que apenas presentan interacciones farmacológicas y que los efectos secundarios son escasos y leves, exceptuando los gastrointestinales (náuseas y vómitos). Los inhibidores de DPP-4 tienen efecto neutro sobre el peso, mientras que los análogos del GLP-1, además de alcanzar reducciones de HbA1c mayores que los primeros, son

la única terapia para la DM-2 capaz de ofrecer reducción ponderal, por enlentecer el vaciamiento gástrico y crear saciedad precoz en el sistema nervioso central. Otro efecto beneficioso de los análogos del GLP-1 es la disminución de la tensión arterial probablemente por su efecto vasodilatador y natriurético^{12,15,16}.

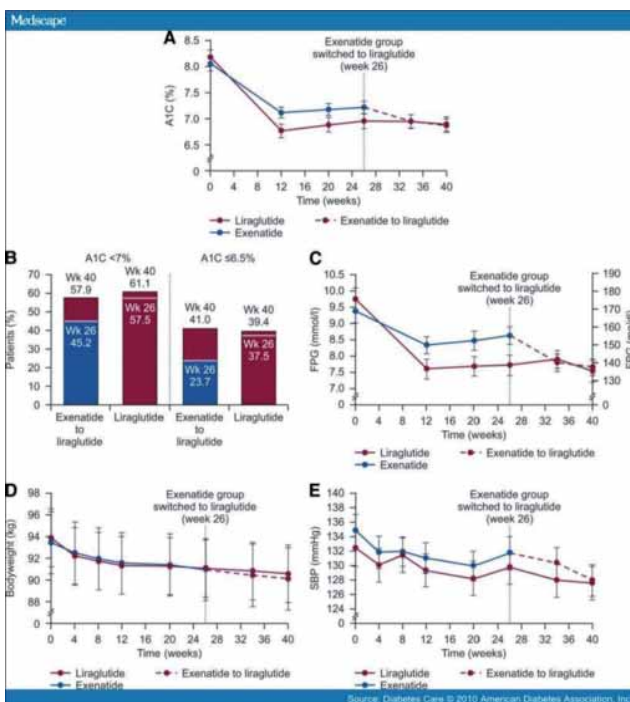


Fig.2. Efecto sobre el cambio de exenatida a liraglutida o continuación con liraglutida. A: control HbA1C en el tiempo. B: Porcentaje de pacientes que alcanzaron objetivos de HbA1c en la semana 26 y en la semana 40. C: control de glucemia basal. D: control de peso corporal. E: control de PAS

El paciente de nuestro caso clínico es un reto terapéutico, ya que la edad de aparición de la DM-2 ha sido precoz, tiene un riesgo elevado de progresión de las complicaciones microvasculares, no sólo por la hiperglucemia sino también por la asociación a otros factores de riesgo cardiovascular y por la ineficacia de los fármacos orales para alcanzar el objetivo terapéutico de HbA1c <6.5%. Exenatida ha contribuido a mejorar el control metabólico de nuestro paciente y ha permitido la reducción de peso, pero con trastornos gastrointestinales persistentes. La sustitución de exenatida 10 mcg/d por liraglutida 1.2 mg/d ha tenido varias consecuencias positivas sobre la salud de nuestro paciente, la más llamativa ha sido la desaparición de las náuseas y vómitos. La náusea es el efecto secundario más frecuente de los análogos de GLP-1 y en la mayoría de los

casos suele desaparecer en los primeros 3 meses de tratamiento. En los estudios LEAD-6 y su extensión posterior (fig.2), en el que se comparaba liraglutida 1.8 mg/d frente a exenatida 10 mcg dos veces al día se observó que las náuseas eran más frecuentes en los sujetos que recibían exenatida, En el primer trabajo, a las 26 semanas,

los pacientes asignados a exenatida pasaban a recibir liraglutida, pero se observó que no mostraron mejoría en este aspecto^{17,18}.

Otra ventaja en nuestro paciente ha sido la reducción ponderal de 4.6 kg a los 2 meses de iniciar liraglutida incluso con la dosis de 1.2 mg/d. En el estudio LEAD-6 no se observó diferencias en la reducción de peso entre ambos fármacos, aunque sí un mejor control metabólico en los pacientes con liraglutida por presentar menor HbA1c y menor glucemia basal^{17,18}. Otro aspecto positivo a destacar de liraglutida frente a exenatida es que sólo precisa la administración de una dosis al día independientemente de la ingesta, mientras que exenatida precisa administrarse dos veces al día y antes de las comidas principales, por lo que liraglutida aporta más independencia a los sujetos que lo toman.

La situación ideal es iniciar liraglutida en diabéticos tipo 2, obesos, en fases iniciales de la enfermedad, por su probable efecto beneficioso sobre la preservación de la funcionalidad de la célula beta, la reducción de peso y el escaso riesgo de hipoglucemias²⁰. En nuestro paciente, a los 2 años de cambiar a los análogos de GLP-1, el control de la diabetes ha mejorado y no han progresado las complicaciones microvasculares que presentaba al diagnóstico. Aunque no se ha alcanzado el objetivo de control glucémico ideal, si se ha observado una mejoría del mismo, sin hipoglucemias y con reducción del peso corporal.

CONCLUSIONES

Liraglutida es una terapia eficaz en combinación con metformina en el tratamiento de diabéticos obesos, incluso cuando otras pautas hipoglucemiantes han fracasado. Los análogos del GLP-1 se asocian a un bajo riesgo de hipoglucemia. Los pacientes tratados con exenatida que presentan náuseas y vómitos, podrían beneficiarse de su sustitución por liraglutida. Liraglutida es útil para la reducción de peso en diabéticos con obesidad y es más eficaz que exenatida en el control de la DM-2.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ F. Soriguer, A. Goday, A. Bosch-Comas, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es study. *Diabetologia* 2012; 55: 88–93.
- ² G Olveira-Fuster, P Olvera-Márquez, F Carral-Sanlaureano, S González-Romero, M Aguilar-Diosdado, F Soriguer-Escofet. Excess Hospitalizations, Hospital Days, and Inpatient Costs Among People With Diabetes in Andalusia, Spain. *Diabetes Care* 2004; 27: 1904-1909.
- ³ Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. Direct health costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care* 2004; 27: 2616-2621
- ⁴ Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes* 2008; 26: 77-82.
- ⁵ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-Glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
- ⁶ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
- ⁷ The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2560-2572.

- ⁸ The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-2559.
- ⁹ Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al; the VADT Study Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009; 360: 129-139.
- ¹⁰ Holman RR, Sanjoy KP, Bethel MA, Matthews DR, Andrew WN. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589.
- ¹¹ Fox CS, Pencina MJ, Meigs JB et al. Trends in the Incidence of Type 2 Diabetes Mellitus From the 1970s to the 1990s. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2006. 113: 2914-2918.
- ¹² Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131-2157.
- ¹³ E. Menéndez Torre, J. Lafita Tejedor, S. Artola Menéndez, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av. Diabetol*. 2010; 26: 331-8.
- ¹⁴ Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *N Eng J Med* 2006; 355: 2427-2443.
- ¹⁵ Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeld W. Incretin effect in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46-52.
- ¹⁶ Chia CW and Egan JM. Incretin-Based Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3703-3716.
- ¹⁷ Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutida once a day versus exenatida twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39-47.
- ¹⁸ Buse JB, Sesti G, Schmidt WE et al for the Liraglutida Effect Action in Diabetes (LEAD)-6 Study Group. Switching to Once-Daily Liraglutida From Twice-Daily Exenatida Further Improves Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Using Oral Agents. *Diabetes Care* 2010; 33: 1300-1303.
- ¹⁹ http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009063059548/anx_59548_es.pdf
- ²⁰ F.J. Ampudia-Blasco, C. Calvo Gómez, X. Cos Claramunt et al. Liraglutida en el tratamiento de la diabetes tipo 2: recomendaciones para una mejor selección de los pacientes desde una visión multidisciplinar. *Av Diabetol* 2010; 26:226-234.
- ²¹ <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/septiembre/informe-medicamentos.htm>

Caso Clínico 15

Título: “*Diabetes Mellitus Tipo 2 en obesos y Cirugía Bariátrica: a propósito de un caso.*”

Autores:

Dr. Mario Mallén Díaz de Terán

Dra. Beatriz Galve Valle

Dra. Laura Martínez González

Dra. Ana Carceller Mallada

Servicio de Medicina Interna. Hospital San Jorge. Huesca

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 ha sido catalogada como la epidemia del siglo XXI. La prevalencia en el año 2007 en España se estimaba en un 10-15%¹. La DM tipo 2 se ha convertido en uno de los más graves problemas sanitarios de nuestro tiempo. Las estimaciones indican que para el año 2030 su prevalencia alcanzara proporciones epidémicas

La Obesidad y el sobrepeso están relacionadas con la aparición de diabetes mellitus tipo 2. Es bien conocido que la grasa visceral ligada al síndrome metabólico produce entre otras acciones, cantidades significativas de resistina, que reduce la sensibilidad a la insulina de los miocitos, hepatocitos y de los adipocitos.²

En la DM tipo 2 es bien conocida la resistencia periférica a la acción de la insulina y el hiperinsulinismo secundario 1,5-2 veces más de lo no patológico. Al inicio de la enfermedad la célula Beta está preservada.

Diferentes estudios han objetivado que en la DM tipo 2 habría un daño primitivo a nivel intestinal, con una hipertrofia de mucosa a nivel del intestino proximal inducida por el alimento excesivamente graso³

Esta hipertrofia provocaría una absorción excesiva de nutrientes a nivel proximal intestinal no llegando suficientes nutrientes al íleon para producir niveles adecuados de incretinas, glucagon like peptide-1 (GLP1) y péptido YY.

En diabéticos y obesos se han objetivado niveles de GLP1 y PYY normales en ayunas pero anormalmente bajos en el periodo postprandial.⁴

El GLP1 tiene una vida media muy corta y es destruido por la enzima dipeptidil-dipeptidasa IV (DPP-IV)⁴

Entre las acciones del GLP1 se encuentran, bloquear la acción del glucagón, mantener el tropismo y promover la neogénesis de la célula Beta, causa saciedad a nivel central, lentifica el vaciado gástrico, lentifica el tránsito intestinal y disminuye la secreción de ácidos gástricos.⁴

La cirugía bariátrica empezó a desarrollarse como técnica para perder peso en 1954. Existen diferentes técnicas que se agrupan en restrictivas, malabsortivas y mixtas.

Es una cirugía agresiva y en enfermos complejos pluripatológicos, esto hace que existan unos criterios restringidos.⁵

Con la reducción ponderal se observa mejoría importante en las enfermedades asociadas a la obesidad como la diabetes, hipertensión, dislipemia o apnea del sueño.⁵

Se han encontrado tasas de remisión completa que van desde un 84% a un 98% según las series de la diabetes tipo 2 en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica.

Se ha observado este fenómeno en los primeros días postcirugía, incluso antes de la pérdida de peso.

Por ello hay teorías que postulan que al excluir el paso de nutrientes por el duodeno y yeyuno proximal habría más estímulo a nivel de intestino distal con una mayor producción de incretinas.⁶

Entre las acciones del GLP1 hemos nombrado la neogénesis de las células Beta del páncreas. Hay estudios recientes que postulan que la insuficiencia crónica de la producción de GLP-1 podría estar relacionada con una pérdida progresiva de células Beta.

CASO CLÍNICO

Mujer de 55 años , con antecedentes personales de obesidad mórbida. Es remitida al Servicio de endocrinología del hospital San Jorge de Huesca, diagnosticada de DM tipo 2, HTA, dislipemia con hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL y elevados de LDL, hiperuricemia. No refería alteraciones menstruales ni ninguna clínica específica.

Estaba en tratamiento con Insulina mixta 70/30, IECAs y ARaII a dosis antihipertensivas, Atorvastatina, y Alopurinol. Sin buen control metabólico.

Exploración Física: TA 145/95. FC 90 l.p.m. Peso 123.7 Kg. Consciente, orientada, obesidad central (IMC > 44 Kg/m²), eupneica. Normocoloreada, normohidratada. No Bocio ni adenomegalias. Auscultación cardio-pulmonar dentro de la normalidad. Abdomen: blando, depresible sin masas ni megalias. EEII: no edemas ni signos de TVP. Distribución del vello normal.

Analíticamente destacaba: Colesterol total 280 mg/dl, cHDL: 40 mg/dl, cLDL: 198 mg/dl, Ac úrico 9 mg/dl. Triglicéridos 210 mg/dl. HbA1c 12.7 %. Microalbuminuria 120 mg/24h. Resto sin alteraciones de interés, incluidas Hormonas Tiroideas.

En una primera consulta se decide poner a dieta a la paciente, ejercicio, se añade metformina y se solicita péptido C e insulinemia.

En un mes la paciente no había perdido peso, glucemias basales habían mejorado ligeramente, HbA1C disminuye a 8.1 %. El índice de Resistencia a la Insulina, calculado como el cociente entre, (insulinemia basal en $\mu\text{UI/ml}$ x glucemia basal en mmol/L) dividido para 22.5 , en nuestra paciente es de 5 (se considera Resistencia a la Insulina si el índice es mayor o igual a 3.8).

Se decide de acuerdo con la paciente remitir para cirugía bariátrica. Se realiza By-pass biliopancreático (técnica mixta)

En el siguiente control postcirugía la paciente pesa 91 Kg. TA 120/75. Perfil lipídico y ácido úrico se ha normalizado. HbA1c: 5.5%. Microalbuminuria negativa. Se retira paulatinamente la insulina dejando metformina y repaglinidas, se mantiene IECAs y ARaII. En el último control la paciente Pesa 81Kg. HbA1C 4.3%, se decide retirar repaglinida, dejando solo metformina.

CONCLUSIÓN

La cirugía bariátrica en los pacientes diabéticos tipo 2 con obesidad mórbida debe de ser temprana para intentar la remisión completa, lo cual es más dificultoso cuanto más tiempo de evolución de diabetes, por el deterioro progresivo de la función de las células beta.

Se recomienda cirugía bariátrica en obesos diabéticos con un IMC > 35 Kg/m² sin contraindicación.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ S Valdés, G Rojo-Martínez et al Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc)*, 2007
- ² Cummings S, Apovian CM, Khaodhlar L. Obesity surgery: Evidence for diabetes prevention/maintenance. *J. Am Diet. Assoc.* 2008;108(4^{supl.}):540-4
- ³ Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, et al. Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes* 2006;55:2025-31
- ⁴ Rubino F, Gagner M et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg* 2004;240:236-42
- ⁵ Yusta B, Baggio LL, Estall JL et al. GLP1 receptor activation improves beta cell function and survival following induction of endoplasmic reticulum stress. *Cell metab.* 2006;4:391-406

© 2012 Obra: VI Reunión de Diabetes y Obesidad: Casos Clínicos

Editado por: S&H Medical Science Service

Todos los derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio mecánico o electrónico sin la debida autorización por escrito del editor.

ISBN: 978-84-695-3306-2

Con la colaboración exclusiva de:



Secretaría Técnica:
S&H Medical Science Service
c/ Espronceda, 27, Entreplanta. 28003 Madrid
Tfno.: 91 535 71 83 • Fax: 91 181 76 16
e-mail: congresos@shmedical.es