

Notas clínicas

HYPEROSMOLAR HYPERGLYCEMIC NONKETOTIC SYNDROME IN A LIVER TRANSPLANT RECIPIENT TREATED WITH MEGESTROL ACETATE

Megestrol acetate is a synthetic, orally active progestational agent with actions and indications similar to those of progesterone. This agent has been used as an appetite stimulant in patients with cachexia associated with cancer and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). One of the adverse effects that has been described in relation with this drug is abnormal glucose metabolism. We present a case of hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome in a patient who received this agent as an appetite stimulant.

Key words: Megestrol acetate. Hyperglycemia. Diabetes mellitus. Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic syndrome.

Descompensación hiperglucémica hiperosmolar en paciente trasplantado hepático en tratamiento con acetato de megestrol

SHARONA AZRIEL, ELENA GARCÍA, HELENA REQUEJO Y FEDERICO HAWKINS

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

El acetato de megestrol es un progestágeno sintético con acciones e indicaciones similares a las de la progesterona y más recientemente ha sido utilizado para estimular el apetito en pacientes con caquexia asociada al cáncer y al síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (sida). Entre los efectos adversos descritos en relación con este fármaco están las anomalías del metabolismo hidrocarbonado. Presentamos el caso de un paciente que desarrolló un síndrome de descompensación hiperglucémica hiperosmolar no cetósica tras la introducción de acetato de megestrol como estimulante del apetito.

Palabras clave: Acetato de megestrol. Hiperglucemia. Diabetes mellitus. Descompensación hiperglucémica hiperosmolar no cetósica.

INTRODUCCIÓN

El acetato de megestrol es un progestágeno sintético con acciones e indicaciones similares a las de la progesterona, y capacidad para estimular el apetito en pacientes con caquexia asociada al cáncer y al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)^{1,2}. Un efecto adverso poco frecuente que se ha observado en los pacientes tratados con acetato de megestrol es la alteración del metabolismo hidrocarbonado, que oscila desde leves hiperglucemias hasta situaciones de descompensación agudas.

Presentamos el caso de un enfermo diabético sometido a varios trasplantes hepáticos con anorexia que, tras la introducción del acetato de megestrol como estimulante del apetito desarrolló una descompensación hiperglucémica hiperosmolar no cetósica.

CASO CLÍNICO

Varón de 62 años diagnosticado de diabetes mellitus tipo 2 de 6 años de evolución, sin complicaciones crónicas microangiopáticas ni macroangiopatías. Entre sus antecedentes personales destacaba una cirrosis hepática criptogénica que requirió trasplante hepático en tres ocasiones (1992, 1993 y 2004), debido al rechazo crónico de los 2 primeros injertos. Du-

Correspondencia: Dra. E. García.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Avenida de Córdoba, Km 5,4. 28041 Madrid. España.

Manuscrito recibido el 31-1-2006 y aceptado para su publicación el 12-7-2006.

durante estos años había recibido distintos fármacos inmunosupresores: tacrolimus, micofenolato de mofetilo y prednisona. En la última pauta terapéutica no se incluían los corticoides. En cuanto al tratamiento hipoglucemiante, se había iniciado tratamiento insulínico debido a la hipertransaminasemia persistente que presentaba y al descontrol glucémico durante los períodos con corticoterapia. La optimización del control glucémico se obtuvo con múltiples inyecciones de análogos de insulina, consiguiendo niveles de Hb_{A1c} en torno al 5% en el último año, con escasa frecuencia de hipoglucemias. Debido al excelente control glucémico y a los escasos requerimientos insulínicos del paciente, especialmente de los análogos de acción rápida preingestas, se decidió simplificar la pauta de insulina manteniendo el análogo de acción larga durante la mañana. Tanto las glucemias preprandiales como las posprandiales se controlaron adecuadamente con 0,15 a 0,2 U/kg de insulina.

De forma súbita, el paciente presentó un cuadro de polidipsia, poliuria y astenia de 24 h de evolución, sin clínica infecciosa acompañante, y con glucemias capilares superiores a 400 mg/dl. Aplicando los conocimientos adquiridos en educación diabetológica, el paciente se administró varios bolos de insulina ultrarrápida, pero no se normalizaron las hiperglucemias, e incluso los valores de glucosa fueron cada vez más elevados. Acudió a la Unidad de Diabetes del centro de especialidades, donde se comprobó en la analítica una glucemia en plasma venoso de 560 mg/dl, osmolaridad plasmática de 328 mOsm/kg, una gasometría venosa con un valor de pH de 7,40 y 20 mg/dl de cuerpos cetónicos en la orina. El valor del sodio era de 142 mEq/l, con normalidad del resto de los parámetros bioquímicos solicitados. Fue diagnosticado de descompensación hiperglucémica hiperosmolar no cetósica de etiología no filiada, al descartar procesos intercurrentes con las pruebas diagnósticas pertinentes. Una vez controlada la situación aguda, se reanudó la terapia insulínica intensiva subcutánea, a pesar de lo cual las glucemias persistieron muy elevadas. Se procedió a una anamnesis dirigida para filiar la posible causa desencadenante de la descompensación hiperglucémica. Cinco días antes del comienzo del cuadro clínico, el paciente había consultado en la Unidad de Trasplante Hepático por anorexia y pérdida de peso de varios meses de evolución, motivo por el cual se pautó tratamiento con acetato de megestrol (800 mg/día) como estimulador del apetito. El empeoramiento glucémico fue prácticamente inmediato a su introducción, mantenido durante todo el día, tanto en las cifras preprandiales como posprandiales. Ante la sospecha de que el acetato de megestrol había sido la causa de la descompensación hiperglucémica con cetosis en el paciente, se procedió a la retirada del fármaco, con la consiguiente normalización de las glucemias al cabo de pocos días y una reducción drástica de las dosis de insulina. Tras la mejoría del control metabólico con la suspensión del acetato de megestrol, se instauró la pauta terapéutica de insulina previa con un análogo de acción lenta a 0,15 U/kg.

DISCUSIÓN

El acetato de megestrol es un progestágeno sintético con acciones similares a la progesterona y con cierta actividad glucocorticoidea. Este fármaco se ha utilizado ampliamente como terapia adyuvante o paliativa en múltiples neoplasias^{3,4}. Recientemente el acetato de

megestrol se ha indicado para estimular el apetito en pacientes caquéticos con cáncer^{1,5} y en el síndrome caqueticizante asociado al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{2,6}. El mecanismo por el cual este fármaco estimula el apetito no ha sido del todo clarificado; se postula un efecto central de origen hipotalámico¹. La ganancia ponderal conseguida con la administración del progestágeno se ha demostrado que es a expensas de masa grasa⁷.

El caso clínico presentado es el de un paciente sometido a varios trasplantes hepáticos con anorexia, afección en la que no está indicada la introducción de este agente como estimulador del apetito.

En general, el acetato de megestrol es un fármaco bien tolerado, con escasas toxicidades entre las que se incluyen: el edema periférico, la impotencia, las irregularidades menstruales y la trombosis venosa profunda. Asimismo se han descrito alteraciones del metabolismo hidrocarbonado asociadas a su administración⁸⁻¹³. Se postula que en la etiopatogenia de la hiperglucemia está implicada la resistencia a la insulina inducida por el fármaco. La actividad glucocorticoidea-like del acetato de megestrol podría ser en parte causante de la resistencia insulínica^{8,10}. Llama la atención a este respecto que nuestro paciente había recibido ciclos de prednisona a dosis elevadas durante períodos prolongados en el seno de su terapia inmunosupresora postrasplante, sin presentar descompensaciones agudas. Tras la administración del acetato de megestrol, con una potencia glucocorticoidea menor, el empeoramiento glucémico fue evidente y muy significativo, con hiperglucemias resistentes al tratamiento insulínico.

Por otro lado, los efectos inhibitorios de la progesterona en la fosforilación de la glucosa a glucosa-6-fosfato y la inhibición del transporte de glucosa transmembrana estimulado por la insulina, demostrados en estudios en animales, podrían a su vez explicar la disminución de la sensibilidad a la insulina¹⁴. Otro factor que contribuye a la resistencia insulínica es la mayor adiposidad visceral tras la administración del progestágeno. Se ha demostrado in vitro que el acetato de megestrol promueve la diferenciación de fibroblastos embrionarios a adipocitos¹⁵.

Otra hipótesis que se baraja es la disfunción de las células pancreáticas inducida por el acetato de megestrol. Así, Panwalker et al⁸ detectaron una elevación transitoria de la amilasa y la lipasa en un varón con infección por el VIH e hiperglucemia asociada al citado fármaco. En nuestro paciente no se demostró aumento de las enzimas pancreáticas, aunque fueron medidas tras la suspensión del fármaco.

La asociación de hiperglucemia y acetato de megestrol ha sido documentada tanto en pacientes diagnosticados de diabetes mellitus previamente como en sujetos no diabéticos. La retirada del fármaco mejora los controles glucémicos en los diabéticos, tal y como sucede en el caso clínico presentado, y normaliza las concentraciones de glucemia en los segundos^{10,12}.

El interés de este caso radica en la demostración de que el acetato de megestrol puede desencadenar no sólo hiperglucemias leves, sino también descompensaciones graves que pueden amenazar la vida de los pacientes. Se recomienda una monitorización del control glucémico en todos aquellos individuos en los que se inicie tratamiento con este fármaco y ajuste del tratamiento hipoglucemiante en los pacientes diabéticos. La prescripción del acetato de megestrol en pacientes con sida ha disminuido tras la instauración de la terapia antirretroviral de gran actividad y la menor incidencia del síndrome caquectizante. Pero sus indicaciones pueden verse ampliadas en un futuro debido al gran número de patologías que se asocian a anorexia, siendo necesario tener en cuenta este efecto adverso.

Aunque el paciente se diagnosticó tras el segundo trasplante hepático, se consideró DM tipo 2 ya que tras la retirada de los glucocorticoides las hiperglucemias persistieron, por lo que pudo ser una DM desencadenada por el tratamiento farmacológico diabetogénico en el seno de una DM2 de base. El valor de la osmolaridad plasmática era de 328 mOsm/kg.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feliu J, González-Baron M, Berrocal A, Artal A, Ordóñez A, Garrido P, et al. Usefulness of megestrol acetate in cancer cachexia and anorexia. *Am J Clin Oncol*. 1992;15:432-40.
2. Cuerda C, Zugasti A, Bretón I, Cambor M, Miralles P, García P. Treatment with nandrolone decanoate and megestrol acetate in HIV-infected men. *Nutr Clin Pract*. 2005;20:93-7.
3. Tchekmedyian NS, Tait N, Abrams J, Aisner J. High dose megestrol acetate in the treatment of advanced breast cancer. *Semin Oncol*. 1988;15:44-9.
4. Podratz K, O'Brien P, Malkasian G, Decker D, Jefferies J, Edmonson J. Effects of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1985;66:106-10.
5. Loprinzi CL, Ellison NM, Schaid DJ, Krook JE, Athmann LM, Dose AM, et al. Controlled trial of megestrol acetate for the treatment of cancer anorexia and cachexia. *J Natl Cancer Inst*. 1990;82:1127-32.
6. Timpone JG, Wright DJ, Li N, Ergorin MJ, Enama ME, Mayers J, et al. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. The DATRI 004 Study Group. Division of AIDS Treatment Research Initiative. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1997;13:305-15.
7. Loprinzi CL, Schaid DJ, Dose AM, Burnham NL, Jensen MD. Body composition changes in patients who gain weight while receiving megestrol acetate. *J Clin Oncol*. 1993;11:152-4.
8. Panwalker AP. Hyperglycemia induced by megestrol acetate. *Ann Intern Med*. 1992;116:878.
9. Rose PG. Hyperglycemia secondary to megestrol acetate for endometrial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 1996;61:139-41.
10. Jain P, Girardi LS, Sherman L, Berelowicz M, Smith LG. Insulin resistance and development of diabetes mellitus associated with megestrol acetate therapy. *Postgrad Med J*. 1996;72:365-7.
11. González Del-Valle L, Herrero Ambrosio A, Martínez Hernández P, García Díaz B, Jiménez Caballero E. Hyperglycemia induced by megestrol acetate in a patient with AIDS. *Ann Pharmacother*. 1996;30:1113-4.
12. Kilby JM, Taberaux PB. Severe hyperglycemia in an HIV clinic: preexisting versus drug-associated diabetes mellitus. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;17:46-50.
13. Alyaarubi S, Ramsay M, Rodd C. Megestrol acetate promotes euglycemia and appetite in a child with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Acta Paediatr*. 2004;93:422-3.
14. Sutter-Dub MT, Dazey B, Hamden E, Vergnaud MT. Progesterone and insulin resistance: studies of progesterone action on glucose transport, lipogenesis and lipolysis in isolated fat cell of the female rat. *J Endocrinol*. 1981;88:455-62.
15. Hamburger AW, Parnes H, Gordon GB, Shantz LM, O'Donnell KA, Aisner J. Megestrol acetate induced differentiation of 3T3-L1 adipocytes in vitro. *Semin Oncol*. 1988;15 Suppl 1:76-7.