

Notas clínicas

HYPERGLYCEMIA SECONDARY TO CONSUMPTION OF COCAINE AND ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC DRUGS

Drugs such as cocaine and atypical antipsychotic agents, such as olanzapine, are sometimes related to hyperglycemia. Whereas cocaine raises plasma glucose through catecholamine release, atypical antipsychotic agents mainly increase appetite and induce weight gain and the development of metabolic syndrome. Moreover, the latter group of drugs also act independently from weight gain or adiposity, due to inhibition of beta pancreatic cells and reduction of peripheral insulin action. We present the case of a 29-year-old non-diabetic woman with severe acute hyperglycemia in the context of a suicide attempt through intake of olanzapine and cocaine. After discontinuation of olanzapine and cocaine consumption, glycemia was immediately normalized without subsequent diagnosis of diabetes.

Key words: Hyperglycemia. Cocaine. Atypical antipsychotic. Olanzapine.

Hiperglucemia secundaria a consumo de cocaína y antipsicóticos atípicos

CARLOS R. ARGENTE VILLAPLANA, MIGUEL CIVERA ANDRÉS, JOSÉ T. REAL COLLADO, SERGIO MARTÍNEZ-HERVÁS, JUAN F. ASCASO GIMILIO Y RAFAEL CARMENA RODRÍGUEZ

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia. España.

Tóxicos como la cocaína y fármacos como los antipsicóticos atípicos, entre los que se encuentra la olanzapina, se relacionan en ocasiones con la aparición de hiperglucemia. Mientras que la cocaína eleva la glucemia por la liberación de catecolaminas, los antipsicóticos atípicos actúan principalmente aumentando el apetito y el peso y desarrollando síndrome metabólico. Este último grupo de fármacos también tiene una actuación independiente de la ganancia ponderal o la adiposidad por la inhibición de la célula beta pancreática y la disminución de la acción periférica de la insulina. El caso expuesto describe la aparición de una hiperglucemia aguda grave, tras intento suicida con olanzapina y cocaína, en una mujer de 29 años que presentó, tras retirada del fármaco y ausencia de consumo de cocaína, normalización inmediata de la glucemia, sin diagnóstico posterior de diabetes mellitus.

Palabras clave: Hiperglucemia. Cocaína. Antipsicóticos atípicos. Olanzapina.

INTRODUCCIÓN

El consumo de sustancias de abuso como la cocaína y los opiáceos y de fármacos como los antipsicóticos atípicos en ocasiones está relacionado con la aparición de hiperglucemia, si bien sus mecanismos de acción son distintos. El consumo de estas sustancias ha aumentado considerablemente en la última década^{1,2}, así como el número de casos descritos de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono secundarias a su utilización. Dado este extendido consumo, es importante detectarlas como causa de hiperglucemia, conocer su mecanismo de acción y la posible potenciación de sus efectos en el metabolismo glucídico. Los antipsicóticos atípicos como la olanzapina actúan principalmente produciendo un aumento del apetito y el peso y desarrollando síndrome metabólico^{3,4}. Por estos mecanismos se llega a la hiperglucemia, si bien hay independencia de la ganancia ponderal o de la adiposidad, fundamentalmente por la inhibición de la célula beta pancreática y la disminución de la acción periférica de la insulina^{5,6}. La cocaína produce hiperglucemia por la liberación de catecolaminas⁷.

Correspondencia: Dr. C.R. Argente Villaplana.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valencia.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: carlosargente@hotmail.com

Manuscrito recibido el 23-1-2008 y aceptado para su publicación el 9-6-2008.

El caso expuesto describe la aparición de una hiperglucemia aguda y grave tras intento suicida con cocaína y olanzapina, en una mujer de 29 años, previamente no diabética que, tras retirada del fármaco y ausencia de consumo de cocaína, presentó normalización inmediata de sus glucemias, sin diagnóstico posterior de diabetes mellitus.

CASO CLÍNICO

Mujer de 29 años, de raza blanca, hallada inconsciente por un familiar en su domicilio y trasladada al hospital, al que llegó en situación de parada respiratoria, con cianosis central y pupilas puntiformes arreactivas. Se realizó reanimación cardiorrespiratoria básica y se administró naloxona y flumazenilo intravenosos, con recuperación de la ventilación espontánea. Se objetivó presión arterial de 164/94 mmHg, frecuencia cardíaca de 135 lat/min y glucemia digital por encima del límite superior del reflectómetro. Se solicitó gasometría arterial, en la que destacaban: pH 7,051; pCO₂, 72,2 mmHg; HCO₃, 19,1 mmol/l, y glucemia, 802 mg/dl. En el análisis bioquímico de sangre periférica se determinó glucemia en 775 mg/dl, con normalidad del resto de los parámetros. El análisis de orina mostró glucosuria importante (3/3) y ausencia de proteínas y cuerpos cetónicos. La determinación de tóxicos en orina fue positiva para cocaína y opiáceos y negativa para benzodiacepinas, barbitúricos y tetrahidrocannabinol. Tras perfusión de 1.500 ml de suero fisiológico al 0,9%, oxigenoterapia con fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂) al 50%, administración de bicarbonato intravenoso, 10 U de insulina regular intravenosa y perfusión de insulina regular intravenosa a ritmo de 6 UI/h, se consiguió reducir la glucemia en 5 h a 184 mg/dl. El pH se elevó a 7,32, y la paciente se mantuvo hemodinámicamente estable, consciente y orientada en persona, espacio y tiempo, y con una saturación arterial de oxígeno del 99%. Luego la paciente ingresó en nuestro servicio por posible diabetes mellitus de comienzo.

En la anamnesis dirigida, la paciente negó adicción previa a la cocaína y consumo habitual o esporádico tanto de cocaína como de otros tóxicos. Presentó desde la adolescencia un trastorno de personalidad esquizotípico, en tratamiento desde hacía más de 5 años con olanzapina (5 mg diarios), sin otros antecedentes de interés. Admitió el consumo previo, por intención suicida, de cocaína y más de 15 comprimidos de 5 mg de olanzapina en una sola toma, y negó el consumo de heroína u otros opiáceos. No había presentado clínica cardinal diabética previa al episodio actual ni tiene antecedentes familiares de diabetes mellitus. En su historia clínica no se describen determinaciones de glucemia previas al episodio actual. Exploración física: talla, 168 cm; peso, 69 kg; índice de masa corporal, 24,5 y perímetro abdominal, 85 cm, con normalidad del resto de la exploración. La paciente permaneció ingresada durante 5 días, con controles glucémicos cada 6 h, y mantuvo en todas las determinaciones de glucemia digital concentraciones entre 65 y 89 mg/dl. No recibió en ningún momento tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina, y su ingesta fue normal. En el análisis destacaban glicohemoglobina del 5,1% y anticuerpos antidescarboxilasa del ácido glutámico, antiinsulina y antiisletos pancreáticos negativos, con normalidad de electrolitos, hemograma y perfil lipídico y hepático. Se realizó valoración psiquiátrica, que no observó ideación suici-

da en actividad, se sustituyó el tratamiento con olanzapina por haloperidol 5 mg diarios y se pospuso la decisión de neuroleptico depot.

Al alta hospitalaria, se programó la realización de prueba de sobrecarga oral de glucosa y controles regulares de glucemias, pero la paciente no acudió a ninguna visita posterior. Nuestra impresión diagnóstica final fue de parada respiratoria secundaria a consumo de tóxicos y descompensación hiperglucémica no cetósica secundaria a la toma de olanzapina y cocaína, sin diagnóstico posterior de diabetes mellitus.

DISCUSIÓN

En la última década se ha descrito la cocaína como causa directa precipitante de descompensaciones diabéticas agudas (cetoacidosis y descompensaciones hiperosmolares), tanto en diabéticos conocidos como en situaciones de comienzo⁸. Se ha asociado su consumo en el 14% de los episodios de cetoacidosis diabéticas en adultos admitidos en urgencias, principalmente reincidentes^{7,9}. Los pacientes diabéticos consumidores de cocaína presentan mayor número de cetoacidosis, con concentraciones de glucemia al ingreso superiores que las de los diabéticos no consumidores, y suelen tener buena respuesta al tratamiento, debido a la ausencia de otros factores precipitantes^{7,9}.

La cocaína produce un aumento de las concentraciones de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) y de las hormonas contrarreguladoras, con lo que se altera el metabolismo de los hidratos de carbono. Como consecuencia, se reduce la secreción de insulina, aumenta la producción de glucagón, la glucogenólisis y la neogluconeogenesis hepática, y además se produce una activación de la lipólisis en el músculo esquelético y un empeoramiento del uso periférico de glucosa⁷. Respecto a la presencia de opiáceos en la orina de nuestra paciente, que negaba haberlos consumido, podría deberse al uso de esta sustancia en los cortes de la cocaína, tal y como otros autores han señalado¹⁰.

En el caso expuesto, además del consumo abusivo de cocaína, concurría la toma de una elevada cantidad de olanzapina, antipsicótico atípico de uso muy extendido en España². La olanzapina es una dibenzodiacepina estructuralmente muy similar a la clozapina, que actúa inhibiendo los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y dopaminérgicos D_{1/D₂}, e interactuando con los receptores histamínicos H₁, alfaadrenérgicos y colinérgicos muscarínicos. Actualmente se considera a los antipsicóticos atípicos fármacos de primera línea en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, debido a su mayor eficacia y menor frecuencia de aparición de efectos adversos, y se encuentran estrechamente relacionados con la aparición de hiperglucemia por diversos mecanismos. Desde su introducción en 1994 (clozapina), han aparecido numerosas publicaciones que los relacionan con diabetes mellitus de comienzo¹¹ o intolerancia a los hidratos de carbono, empeoramiento del control previo de la dia-

betes mellitus tipo 1 o 2^{12,13}, así como descompensaciones agudas diabéticas¹⁴ como cetoacidosis^{15,16} o coma hiperosmolar¹⁷. Esto ha hecho que actualmente se replantee su uso como primera elección en este tipo de alteraciones y en pacientes diabéticos o con alto riesgo de diabetes mellitus (obesidad, síndrome metabólico, intolerancia a los hidratos de carbono y glucemia basal alterada en ayunas). Se han elaborado guías de manejo, detección y monitorización de estas alteraciones metabólicas en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos¹⁸. Sin embargo, no hemos encontrado ningún caso publicado de hiperglucemia secundaria a la toma simultánea de olanzapina y cocaína.

El mecanismo de acción por el cual los antipsicóticos atípicos producen hiperglucemia o diabetes mellitus no se conoce con exactitud. Están relacionados con un aumento de apetito y peso y aparición de síndrome metabólico e insulinorresistencia^{3,4,19}. Este efecto es mayor con los antipsicóticos atípicos que con los clásicos, y se debe principalmente al antagonismo de receptores histamínicos H1, serotoninérgicos 5-HT-2C²⁰ y dopaminérgicos D2²¹, que estimulan el apetito. Con la olanzapina aparecen alteraciones en el metabolismo de la glucosa entre el 11 y el 30% de los tratados²² y con la clozapina hasta en el 30% se desarrolla diabetes mellitus tipo 2 a los 5 años de tratamiento²³. No obstante, se han descrito casos sin ganancia de peso ni síndrome metabólico. Este mecanismo, independiente de la adiposidad o del incremento ponderal, parece que se debe a un efecto directo en la célula beta pancreática, lo que produce una deficiencia reversible de la secreción endógena de insulina, mediada por el antagonismo de receptores 5-HT-1A que inhibe la célula beta⁵ y disminuye la secreción insulínica⁶. También parece influir cierta interferencia en la función de los glucotransportadores, disminución de la sensibilidad a la insulina en los tejidos diana y desregulación del sistema simpático, todo ello probablemente relacionado con una predisposición genética individual^{24,25}.

En el caso expuesto, parecen fundamentales la interacción y la potenciación del efecto agudo de la cocaína y la olanzapina en el metabolismo de los hidratos de carbono. Así se producirían una masiva liberación de catecolaminas y un aumento de hormonas contrarreguladoras que, junto con la inhibición directa de la célula beta pancreática y el aumento periférico de la resistencia insulínica, desencadenarían la hiperglucemia aguda, que cedería inmediatamente en ausencia de esas sustancias.

En la paciente presentada, el porcentaje de glucohemoglobina no parece indicar la existencia previa de una diabetes mellitus, descompensada por la toma de cocaína y olanzapina, si bien no se ha podido determinar posteriormente la persistencia de diabetes mellitus o la existencia de reserva pancreática por las particularidades de la paciente.

Dado que actualmente el consumo de estas sustancias está ampliamente extendido en nuestra sociedad,

consideramos importante conocer las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono relacionadas con ellas. Del mismo modo, es fundamental su detección precoz como causa de hiperglucemia, ya que el abandono de su consumo y la retirada del tratamiento se acompañan de una rápida normalización de la glucemia. Queda por determinar si la aparición de este efecto en determinados sujetos indica un mayor riesgo o una predisposición individual de posterior aparición de diabetes mellitus en el seguimiento a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Observatorio Español sobre Drogas. Informe 2004. Madrid: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: <http://www.pnsd.msc.es>
2. Girona-Brumós L, Ribera-Montañá R, Juarez-Gimenez C, Lalueza-Broto P. Luces y sombras de la prestación farmacéutica en España: a propósito de los antidepresivos y los antipsicóticos. *Gac Sanit*. 2006;20 Supl 1:143-53.
3. Newcomer JW. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 4:8-13.
4. Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry*. 2006;51:480-91.
5. Luna B, Feinglos M. Drug-induced hyperglycemia. *JAMA*. 2001;286:1945-8.
6. Haupt DW. Differential metabolic effects of antipsychotic treatments. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16 Suppl 3:149-55.
7. Warner E, Greene G, Buchsbaum M, Cooper D, Robinson B. Diabetic ketoacidosis associated with cocaine use. *Arch Intern Med*. 1998;158:1799-802.
8. Abraham M, Khaderi R. Hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome as initial presentation of type 2 diabetes in a young cocaine abuser. *Diabetes Care*. 1999;22:1380-1.
9. Umpierrez G, Kelly J, Navarrete J, Casals M, Kitabchi A. Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch Intern Med*. 1997;157:669-75.
10. Burillo-Putze G, Gálvez Rodríguez M, Martín Cabrera F, Mora Quintero ML. [Diabetic ketoacidosis and cocaine use]. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:158.
11. Liebzeit KA, Markowitz JS, Caley CF. New onset diabetes and atypical antipsychotics. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001;11:25-32.
12. Bechara CI, Goldman-Levine JD. Dramatic worsening of type 2 diabetes mellitus due to olanzapine after 3 years of therapy. *Pharmacotherapy*. 2001;21:1444-7.
13. Barceló Colemer ME, Mateu Ramon MC, Miralles Belda V, Moreto Reventos A. Olanzapina y descompensación diabética: a propósito de un caso. *Aten Primaria*. 2004;34:58-9.
14. Azriel Mira S. [Uncontrolled hyperglycemia with ketosis associated with olanzapine therapy]. *Rev Clin Esp*. 2002;202:672.
15. Ober SK, Hudak R, Rusterholz A. Hyperglycemia and olanzapine. *Am J Psychiatry*. 1999;156:970.
16. Colli A, Coccio M, Francobandiera F, Rogantin F, Cattalini N. Diabetic ketoacidosis associated with clozapine treatment. *Diabetes Care*. 1999;22:176-7.
17. Roefaro J, Mukherjee S. Olanzapine-induced hyperglycemic nonketonic coma. *Ann Pharmacother*. 2001;21:1448-54.
18. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consen-

- sus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:267-72.
19. Rejas J, Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, García-García M. Concordance of standard and modified NCEP ATP III criteria for identification of metabolic syndrome in outpatients with schizophrenia treated with antipsychotics: A corollary from the CLAMORS study. *Schizophr Res*. 2008;99: 23-8.
20. Meyer J. Effects of atypical antipsychotics on weight and serum lipid levels. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 27:27-34.
21. Baptista T, Kin N, Beaulieu, De Baptista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35:205-19.
22. Griffiths J, Springuel P. Atypical antipsychotics: impaired glucose metabolism. *CMAJ*. 2001;165:943-5.
23. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, Nasrallah RA, Hayden DL, Schoenfeld DA. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry*. 2000;157:975-81.
24. Haupt DW, Newcomer JW. Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:15-26.
25. Lean M, Pajonk F. Patients on atypical antipsychotic drugs. *Diabetes Care*. 2003;26:1597-605.