

Recientemente, en el año 2009², fue analizado un grupo de 761 pacientes con MEN tipo 1 registrados por la Groupe des tumeurs Endocrines (GTE) entre los cuales 21 pacientes fueron diagnosticados de tumor tímico neuroendocrino (2,8%). Todos ellos excepto uno eran hombres y la edad media de diagnóstico de 42,7 años, siendo los 16 años la edad más joven registrada en la serie. La media de supervivencia aproximada fue de 9 años y 7 meses, con una mortalidad del 70%, lo que confirmaría el mal pronóstico de los tumores carcinoides tímicos en el contexto de un MEN tipo 1. No hubo ningún marcador específico ni sensible para la detección de dicho tumor, ni se asoció ninguna mutación genética específica. Tanto la RMN como la TAC fueron siempre positivos para el diagnóstico. Entre los 21 pacientes analizados, 11 presentaban hiperparatiroidismo previo y 6 desarrollaron un tumor carcinóide tímico después de la realización de una timectomía profiláctica vía cervicotomía media lo que puede sugerir la relativa dificultad que supone la extirpación total del timo por dicha vía de abordaje.

Con todos los datos anteriores, sería importante la realización de un diagnóstico precoz de carcinóide tímico en pacientes de ambos sexos con MEN1 mediante TAC o RMN anual y realizar timectomía total a todos los pacientes en el mismo acto quirúrgico que la paratiroidectomía en centros especializados. Estas recomendaciones se basan en el potencial agresivo de estos tumores, la ausencia de factores predictivos y la baja morbilidad de la técnica a pesar de que este tipo de tumores son poco frecuentes. Sin embargo, esta medida no previene completamente el desarrollo del carcinóide tímico, y dado que no podemos predecir cuáles son los pacientes que lo desarrollarán, todos deberían ser vigilados.

Bibliografía

1. Gibril F, Chen Y-J, Schrump DS, Vortmeyer A, Zhuang Z, Lubensky IA, et al. Prospective study of thymic carcinoids in patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1066-81.
2. Goudet P, Murat A, Cardot-Bauters C, Emy P, Baudin E, du Boullay Choplin H, et al. Thymic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: a comparative study on 21 cases among a series of 761 MEN1 from the GTE (Groupe des Tumeurs Endocrines). *World J Surg.* 2009;33:1197.
3. Tonelli F, Fratini G, Nesi G, Tommasi MS, Batignani G, Falchetti A, et al. Pancreatectomy in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1-Related Gastrinomas and Pancreatic Endocrine Neoplasias. *Ann Surg.* 2006;244:61.
4. Ferolla P, Falchetti A, Filoso P, Tomassetti P, Tamburrano G, Avenia N, et al. Thymic neuroendocrine carcinoma (carcinoid) in Multiple Endocrine Neoplasia type 1 Syndrome: the Italian series. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2603-9.
5. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5658.

Jara Altemir Trallero, Laura Armengod Grao,
Esperanza Aguillo Gutiérrez*, Carmen Cabrejas Gómez,
Julia Ocón Bretón y Blanca García García

*Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico
Lozano Blesa, Zaragoza, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: esperanza.aguillo@gmail.com
(E. Aguillo Gutiérrez).

doi:10.1016/j.endonu.2011.06.006

Crisis comicial en paciente diabética. ¿Hipoglucemia o efecto secundario de la monitorización continua de glucosa?

Seizure in a diabetic patient. Hypoglycemia or a side effect of continuous glucose monitoring?

La optimización del tratamiento de la diabetes mellitus conlleva un aumento de riesgo de hipoglucemia¹⁻³, que puede ser asintomática⁴. Por otro lado, las crisis comiciales pueden ser desencadenadas por hipoglucemia^{5,6}, por lo que el control en un paciente diabético y epiléptico requiere atención especial.

Presentamos una paciente con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas, parciales complejas y ausencias fotosensibles, que presentó una crisis comicial mientras portaba un dispositivo de monitorización continua de glucosa (MCG). La paciente tenía en el momento del episodio 36 años de edad, presentaba DM1 desde los 7 años y epilepsia desde los 16, con crisis habitualmente desencadenadas por estrés, privación de sueño e hipoglucemias. Para su DM, la paciente seguía tratamiento con bomba de insulina, iniciado en 2003 antes de

su primera gestación, suspendida después del parto y reiniciada en 2006 por mal control glucémico en tratamiento con múltiples dosis de análogos de insulina. La hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en los meses anteriores al ingreso era de 7,2%, pero dado que la paciente se encontraba en seguimiento pregestacional se decidió iniciar MCG intermitente para mejorar el control glucémico. Para su epilepsia, la paciente seguía tratamiento desde el año 2002 con lamotrigina (dosis 500 mg/día en la actualidad) presentando 1-2 crisis comiciales al año, habitualmente coincidiendo mayoritariamente con uno de los desencadenantes mencionados.

En julio de 2010, fue transportada en ambulancia al servicio de urgencias del hospital por haber presentado una crisis tónico-clónica a las 12 del mediodía mientras estaba en su trabajo. A su llegada la glucemia era de 147 mg/dl, encontrándose la paciente bradipsíquica, pero no presentando focalidad neurológica ni otras anomalías a la exploración. Era portadora de la bomba de infusión continua de glucosa y del glucosensor que se había insertado dos días antes. A los 30 minutos de su llegada, la paciente presentó dos episodios de las mismas características que fueron tratados con clonazepam; la glucemia concomitante era de 140 mg/dl. Se inició impregnación con ácido valproico, se sustituyó la infusión subcutánea continua de insulina por una endovenosa y se retiró el glucosensor para lectura. Cuando pudo ser

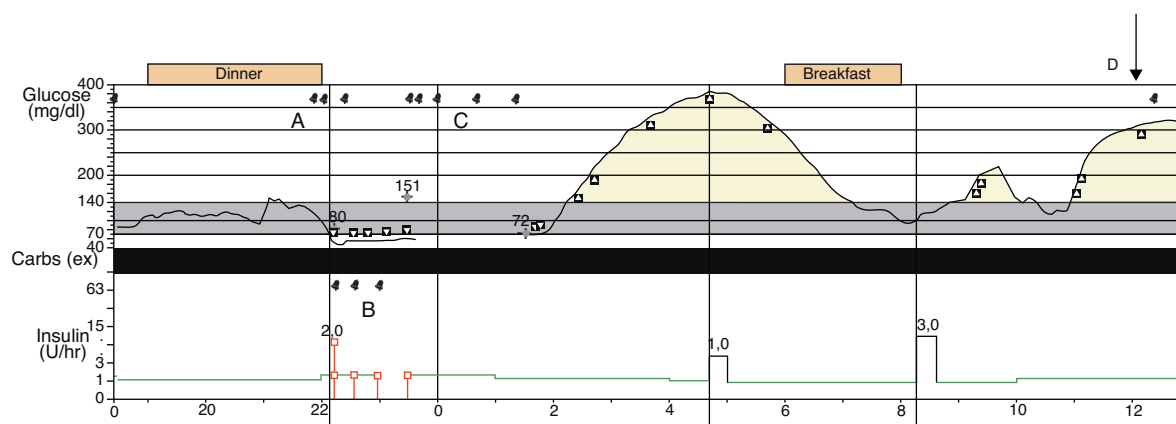


Figura 1 Registro de monitorización continua de glucosa.

Se muestra el registro de glucemia, actividad de la bomba, y alarmas del sistema de monitorización continua de glucosa: A) Alarmas por lecturas bajas de glucosa. B) Alarmas por parada de la bomba. C) Alarmas por discrepancia entre registro de sensor y el valor de calibración manual. D) Momento de la crisis comicial.

interrogada, la paciente negó haber omitido ninguna dosis de la medicación anticonvulsiva, ni haber presentado hipoglucemias recientemente. La noche anterior los sistemas de monitorización e infusión habían presentado 11 alarmas en un periodo de 4 horas (fig. 1), por glucosa baja, parada de la bomba, discrepancia entre valores de calibrado y lectura del glucosensor. Las lecturas de glucemia capilar no confirmaron hipoglucemia en ningún caso.

Al ser valorada por el servicio de neurología se analizaron las interrupciones del sueño motivadas por las alarmas durante la noche anterior. La paciente respondió a la mayoría de las alarmas midiendo la glucemia capilar con el reflectómetro y/o reiniciando la bomba, lo que supuso despertarse en varias ocasiones sin lograr un sueño reparador. Debido a ello, se consideró que la privación de sueño en este caso actuó como desencadenante de la crisis comicial. La paciente fue dada de alta en tratamiento con su pauta de insulina y lamotrigina habituales, además de ácido valproico en pauta descendente dado el deseo de gestación. Al valorar los registros (fig. 1) se objetivaron múltiples alarmas durante la noche anterior junto con un periodo en que el glucosensor no proporciona lectura desde alrededor de medianoche hasta las dos horas y media de la madrugada. En el momento de la primera crisis, la medición de glucemia del sensor era francamente alta.

En la paciente que presentamos podemos asegurar que la crisis comicial no fue secundaria a una hipoglucemia, ya que aún en caso de que hubiera existido hipoglucemia cuando sonaron las alarmas del sensor, la crisis ocurrió más de 4 horas después, que es el periodo en que está descrito que una hipoglucemia puede actuar como desencadenante⁷. Es imposible saber si el episodio habría tenido lugar en caso de no haber existido la privación de sueño, pero dado que la mayoría de crisis de la paciente se produjo coincidiendo con un desencadenante y a que los desencadenantes de crisis más frecuentes son la privación de sueño y el estrés⁸, parece plausible que esta actuara como elemento desencadenante. Por otro lado, no es infrecuente que existan alteraciones del sueño en portadores de glucosensor, lo cual fue descrito por primera vez en 2007^{9,10}. Para que esta paciente pueda beneficiarse de la MCG de forma segura y

sin riesgo de crisis, se plantea dejar activada únicamente la alarma de suspensión por hipoglucemia configurada a cifras de, por ejemplo, 50 mg/dl de glucemia.

Agradecimiento a Sandra Iglesias de «Medtronic» por su colaboración en la interpretación de los resultados del registro.

Bibliografía

1. The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med.* 1991;90:450-9.
2. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Prolonged nocturnal hypoglycemia is common during 12 months of continuous glucose monitoring in children and adults with type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33:1004-8.
3. Fatourehchi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:729-40.
4. McCrimmon R. Glucose Sensing During Hypoglycemia: Lessons From the Lab. *Diabetes Care.* 2009;32:1363-457.
5. Miles Fisher B, Frier BM. Nocturnal convulsions and insulin-induced hypoglycaemia in diabetic patients. *Postgrad Med J.* 1987;63:673-6.
6. Soltész G, Acsádi G. Association between diabetes, severe hypoglycaemia, and electroencephalographic abnormalities. *Arch Dis Child.* 1989;64:992-6.
7. Buckingham B, Wilson DM, Lecher T, Hanas R, Kaiserman K, Cameron F. Duration of Nocturnal Hypoglycemia Before Seizures. *Diabetes Care.* 2008;31:2110-2.
8. Frucht MM, Quigg M, Schwaner C, Fountain NB. Distribution of Seizure Precipitants Among Epilepsy Syndromes. *Epilepsia.* 2000;41:1534-9.
9. Jadvísková T, Fajkusová Z, Pallayová M, Luza J, Kuzmina G. Occurrence of Adverse Events Due to Continuous Glucose Monitoring. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2007;151:263-6.
10. Allen NA, Fain JA, Braun B, Chipkin SR. Continuous Glucose Monitoring in Non-Insulin-Using Individuals with Type 2 Dia-

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

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

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

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: valcantara@santpau.cat (V. Alcántara).

doi:10.1016/j.endonu.2011.06.010

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

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

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

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

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

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

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

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