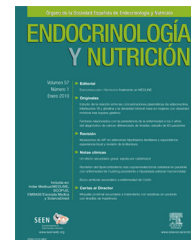




ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



CARTA CIENTÍFICA

Hipoglucemia como manifestación de insuficiencia suprarrenal iatrogena por esteroides tópicos

Hypoglycemia as a manifestation of iatrogenic adrenal insufficiency due to topical steroids

La hipoglucemia no relacionada con el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus es un diagnóstico poco frecuente. En los pacientes hospitalizados la etiología suele ser multifactorial al coincidir factores agudos con afecciones crónicas que incrementan la susceptibilidad para desarrollar hipoglucemia¹.

Presentamos el caso de un varón de 72 años con antecedentes de hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica y adenocarcinoma de próstata diagnosticado en 1995, que se trató con cirugía radical y radioterapia. Como secuelas de dicho tratamiento desarrolló radiodermitis inguinal y linfedema crónico, con evolución a elefantiasis en los miembros inferiores. Seguía tratamiento habitual diario con candesartán 16 mg, lorazepam 1 mg y enoxaparina 40 mg. Ingresó en el hospital por episodio de repetición de celulitis en el miembro inferior derecho, para el que se instauró tratamiento antibiótico empírico con ciprofloxacino. En el registro de constantes presentaba: temperatura 37,4 °C, presión arterial 126/87 mmHg y frecuencia cardíaca 67 latidos por minuto, y en la analítica urgente en sangre: hemoglobina 12,2 g/dl, leucocitos 10.380/ml (90% de neutrófilos), proteína C reactiva (PCR) 140 mg/l (valor normal [VN] 0,5-10), glucosa 78 mg/dl, urea 67 mg/dl, creatinina 1,65 mg/dl, albúmina 2,3 g/dl y enzimas hepáticas y ionograma normales.

Tras 48 h de ingreso, se objetivó una glucemia plasmática en ayunas de 48 mg/dl junto con deterioro de función renal y aumento de los marcadores de inflamación: leucocitos 13.000/ml (92% neutrófilos), PCR 314 mg/l, urea 111 mg/dl, creatinina 2,76 mg/dl y filtrado glomerular estimado 23,4 ml/min/1,73 m². En los siguientes días, se registraron repetidos episodios de hipoglucemia (glucemias plasmáticas entre 45 y 53 mg/dl), de presentación interprandial y acompañados de sintomatología de sudoración y mareo. Se instauró dieta de 2.500 kcal en 6 tomas y aporte continuo de glucosa por vía intravenosa al 10%, pese a lo cual persistían las hipoglucemias de presentación

diaria refiriendo el paciente marcada astenia, ánimo depresivo, hiporexia y náuseas.

Coincidiendo con una glucemia plasmática de 50 mg/dl se registró una insulinemia de 3,3 μU/ml, medida por quimioluminiscencia (VN: 2,6-24,9) y péptido C 3,25 ng/ml (VN: 0,78-1,9). Ambas concentraciones eran inapropiadas para la glucemia, pero no permitían establecer el diagnóstico de hiperinsulinismo endógeno (definido por glucemia plasmática en ayunas < 55 mg/dl, insulinemia > 3 μU/ml y péptido C > 0,6 ng/ml) dada la coexistencia de insuficiencia renal grave¹. Se constató, además, una situación de malnutrición mixta moderada, iniciando aporte de suplemento nutricional por vía oral hiperproteico.

Cuando se cumplieron 20 días de ingreso, el paciente experimentó deterioro del estado general, con dolor abdominal difuso, presión arterial de 105/60 mmHg y alteración iónica: sodio 128 mEq/l y potasio 6,5 mEq/l. Con la sospecha de insuficiencia suprarrenal, se determinó el cortisol plasmático, cuya concentración fue de 3,4 μg/dl (VN: 4,3-22) en una muestra en ayunas extraída en los días previos. Se inició entonces tratamiento urgente con fluidoterapia e hidrocortisona por vía intravenosa (bolo inicial de 100 mg seguido de perfusión continua de 200 mg/día por espacio de 48 h) y, posteriormente, hidrocortisona por vía oral en pauta descendente hasta mantenimiento con 30 mg diarios. A partir de ese momento no se registraron nuevos episodios de hipoglucemia y se normalizaron las cifras de presión arterial y las alteraciones iónicas, constatándose clara mejoría del estado general y resolución de la clínica digestiva.

Los resultados del estudio analítico completo realizado fueron los siguientes: cortisol plasmático 3,4 μg/dl (VN: 4,3-22,4), corticotropina (ACTH) 3,7 pg/ml (VN: 7,2-63,3), tirotrópina (TSH) 24,3 μU/ml (VN: 0,35-5), tiroxina libre 0,88 ng/dl (VN: 0,8-1,76) y anticuerpos antitiroperoxidasa negativos, hormona foliculoestimulante 23,8 U/l (VN: 1,4-18,1), hormona luteoestimulante 14,2 U/l (1,5-9,3), testosterona total 2,76 ng/ml (VN: 2,3-9,9), testosterona biodisponible 0,64 ng/ml (VN: 1,30-6,82), factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 73,5 ng/ml (VN: 64-188) y prolactina (PRL) 38,8 ng/ml (VN: 2,1-17,7). Los anticuerpos antiinsulina y la determinación de sulfonilureas en orina fueron negativos. Posteriormente, se realizó un test de estímulo con corticotropina (250 μg por vía intravenosa), obteniendo: cortisol basal 2,2 μg/dl, cortisol a los 30 min 2,6 μg/dl y cortisol a los 60 min 2,5 μg/dl (respuesta normal de cortisol

> 20 µg/dl), que confirmaba el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal.

Tras una minuciosa anamnesis, el paciente manifestó utilizar desde hacía más de 10 años una crema que contenía triamcinolona al 0,1%, que aplicaba en las áreas de dermatitis inguinal 2 veces al día y que había suspendido en el momento del ingreso. En el posterior seguimiento ambulatorio y manteniendo el paciente tratamiento sustitutivo con 20 mg diarios de hidroaltesona, se comprobó la normalización de las cifras de ACTH (40,7 pg/ml), TSH (2,45 µU/ml) y PRL (8,49 ng/ml), relacionando la elevación inicial de TSH con el déficit glucocorticoideo² y la elevación de PRL con la situación de estrés y el deterioro de la función renal³. Se confirmó, sin embargo, la persistencia de un patrón de hipogonadismo hipergonadotropo compatible con la existencia de un fallo gonadal primario provocado por la radioterapia recibida para su cáncer de próstata, no habiendo recibido terapia de bloqueo hormonal⁴.

El tratamiento con esteroides suprime la producción de hormona corticotropa y de ACTH, disminuyendo la síntesis adrenal de cortisol y originando atrofia de las glándulas suprarrenales. En situación basal el aporte exógeno puede sustituir la producción endógena de glucocorticoides, pero en caso de suspensión del tratamiento y/o situaciones de estrés metabólico, la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal impide una adecuada respuesta al no poder incrementarse la síntesis de cortisol^{5,6}. Es entonces cuando la insuficiencia suprarrenal se hace patente. En el caso de la administración de esteroides por vía tópica, el riesgo de supresión del eje adrenal y la posibilidad de desarrollar una insuficiencia suprarrenal con la retirada del preparado se relacionan con varios factores: utilización de formas de elevada potencia, dosis altas, durante tiempo prolongado y/o aplicadas sobre áreas extensas o piel patológica⁷.

La insuficiencia suprarrenal es poco frecuente como causa de hipoglucemia clínicamente relevante en adultos, existiendo muy pocos casos publicados^{1,5,6}. El cortisol se opone a la acción de la insulina aumentando la biodisponibilidad de las enzimas neoglucogénicas hepáticas y la síntesis de glucagón, por lo que su déficit favorece la hipoglucemia leve de ayuno que, sin embargo, solo suele manifestarse en situaciones de estrés metabólico, sobre todo durante procesos infecciosos^{1,5,6,8,9}. En el diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en el paciente hospitalizado debemos descartar los déficits de otras hormonas contrainsulares (hormona de crecimiento, glucagón, adrenalina), la existencia de insuficiencias orgánicas (renal, hepática o cardíaca), la exposición a fármacos con potencia hipoglucemiante (pentamidina, quinina, quinolonas, bloqueantes betaadrenérgicos e inhibidores del enzima conversiva de angiotensina), la malnutrición, la sepsis y los tumores de células no betapancreáticas. Frecuentemente, se asocian varios factores causales, siendo difícil establecer el mecanismo exacto de la hipoglucemia^{1,9,10}.

En el caso expuesto, el diagnóstico final fue de insuficiencia suprarrenal secundaria iatrógena originada por la supresión del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal por el tratamiento crónico con glucocorticoides tópicos. La retirada

brusca de los mismos en un momento de elevado estrés metabólico precipitó el desarrollo de una crisis adrenal en la que la hipoglucemia fue la manifestación inicial. Como potenciales factores participantes en el desarrollo de hipoglucemia situamos el proceso infeccioso, el tratamiento con quinolonas, la situación de malnutrición y la insuficiencia renal crónica agudizada, que completan la compleja patología subyacente.

Conflicto de intereses

Nada que declarar.

Bibliografía

1. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management and adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:709-28.
2. Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1059-67.
3. Melmed S, Casanueva F, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:273-88.
4. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2536-59.
5. Bonet Serra B, Martínez Orgadoa J, García Péreza A, Regidor Sáeza J, Albillo Merino J. Hipoglucemia debida a insuficiencia suprarrenal secundaria a déficit de CRH. *An Pediatr.* 2005;63:463-4.
6. Andrioli M, Pecori Giraldo F, Cavagnini F. Isolated corticotrophin deficiency. *Pituitary.* 2006;9:289-95.
7. Levin C, Maibach HI. Topical corticosteroid-induced adrenocortical insufficiency: Clinical implications. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3:141-7.
8. Yamamoto T, Fukuyama J, Hasegawa K, Sugiura M. Isolated corticotropin deficiency in adults. Report of 10 cases and review of literature. *Arch Intern Med.* 1992;152:1705-12.
9. Samaan NA. Hypoglycemia secondary to endocrine deficiencies. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1989;18:145-54.
10. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB, et al. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:741-5.

Marta Diéguez Felechosa^{a,*}, Nuria Valdés Gallego^b,
María Luisa García-Alcalde Fernández^c
y Florentino Casal Alvarez^a

^a Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marta.dieguez@sespa.princast.es
(M. Diéguez Felechosa).