



Libro de casos clínicos XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

30 y 31 Enero 2020
Palacio de Congresos de Valencia



Libro de casos clínicos XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

ÍNDICE DE CASOS

CC-5	UNA NUEVA PIEZA CLAVE EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA: LOS I-SGLT2	4
CC-7	CIRUGÍA METABÓLICA PARA EL PACIENTE DIABÉTICO. ¿SÓLO CON OBESIDAD SEVERA?	10
CC-10	PENSANDO EN OTRAS CAUSAS DE DIABETES SECUNDARIA: ACROMEGALIA, UNA CONOCIDA DESCONOCIDA	17
CC-11	EXPERIENCIA CON UN arGLP-1 Y UN iSGLT-2 EN UN PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES	22
CC-12	CUANDO LA ALARMA ES LA GANANCIA Y NO LA PÉRDIDA DE PESO	26
CC-13	UNA DIABETES MELLITUS DE ETIOLOGÍA INFRECIENTE	32
CC-16	VALORACIÓN INTEGRAL DEL PACIENTE ONCO-HEMATOLÓGICO	37
CC-18	OSTEOMIELITIS Y ARTRITIS SÉPTICA SOBRE PIE DIABÉTICO: A PROPÓSITO DE UN CASO	42
CC-19	LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 1	50
CC-23	COMBINACIÓN DE INHIBIDORES DE SGLT-2 Y AGONISTAS DE GLP-1, UNA ALTERNATIVA DURADERA EN PACIENTES CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR	57
CC-24	EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA COMBINADA CON DAPAGLIFOZINA / SEMAGLUTIDE / GLARGINA300 EN PACIENTE DIABÉTICA CON OBESIDAD Y PROTEINURIA	63



CC-26	CETOACIDOSIS DIABÉTICA COMO COMPLICACIÓN EN DIABETES TIPO 2...¿O HAY ALGO MÁS?	70
CC-27	GESTACIÓN NO PLANIFICADA EN MUJER SUPEROBESA DE 41 AÑOS	73
CC-28	DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON DEBUT EXPLOSIVO: INSULINIZACIÓN TRANSITORIA Y USO DEL SEMAGLUTIDE	80
CC-30	LOS GLP1 COMO EJE VERTEBRADOR DEL TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO EN EL PACIENTE CON OBESIDAD MÓRBIDA	84
CC-33	OBESIDAD EN PACIENTE VIH POSITIVO. NO TODO ES POR RECUPERACIÓN DE LA SALUD	88
CC-34	DIABETES E HIPOACUSIA, CUANDO LAS MITOCONDRIAS TIENEN LA RESPUESTA	92
CC-35	DEBUT DIABÉTICO EN MUJER DE 36 AÑOS DE RAZA NEGRA. NI DIABETES TIPO UNO NI DOS ¿LAS DOS A LA VEZ?	99
CC-36	LA DIABETES MELLITUS DE MI PACIENTE, UN COMPLEJO TRATAMIENTO BASADO EN LA ALIANZA	103
CC-37	UN CASO DE VALORACIÓN NUTRICIONAL	109

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

CC-5 UNA NUEVA PIEZA CLAVE EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA: LOS I-SGLT2

N. Jiménez García, V. Agustín Bandera,
J. M. García de Lomas Guerrero, J. Luque Del Pino,
M. D. García de Lucas
*Servicio de Medicina Interna, Hospital Costa del Sol, Marbella,
Málaga*

Resumen del caso

Varón de 69 años con Diabetes Mellitus 2 de 10 años de evolución, hipertensión arterial, retinopatía diabética, nefropatía diabética y dislipemia. Es derivado a nuestra consulta por deficiente control metabólico, acompañándose éste de una albuminuria progresiva, en tratamiento antidiabético con insulina glargina, metformina y repaglinida. Tras un primer intento con pauta bolo basal y vildagliptina, el mal control metabólico además de la presencia de hipoglucemias lleva a cambiar a insulina degludec y canaglifozina, presentando una mejoría del perfil glicémico, peso, ausencia de hipoglucemias y mejoría de la albuminuria con estabilización del filtrado glomerular. El paciente se mantiene estable, asintomático y con un alto grado de satisfacción con el tratamiento. Se aprovecha el caso para discutir los recientes avances en la terapia antidiabética oral en cuanto a nefroprotección y los beneficios de esta combinación en un paciente con repetidas hipoglucemias.

Introducción

En el presente caso, se va a exponer el tratamiento de un paciente con terapia combinada de canaglifozina e insulina degludec, de rabiosa actualidad dado los buenos resultados en ensayos con este i-SGLT2 en pacientes nefrópatas, siendo ejemplificado en este caso. Además, se expondrá la buena sinergia de estos dos componentes que, aparte de su efecto nefroprotector, van a presentar la reducción de la presencia de hipoglucemias como otra de las grandes ventajas por las que nos decantamos por esta opción.

Caso Clínico

Hablamos del caso de un varón de 69 años de edad que presenta como antecedentes personales hipertensión arterial, dislipemia tipo hipercolesterolemia, y diabetes mellitus tipo 2 conocida desde los 59 años, con retinopatía diabética leve en el ojo derecho y sin afectación en el ojo izquierdo en la última revisión 3 años antes, además de enfermedad renal crónica estadio 3A A3 secundaria a nefropatía diabética. Sin alergias medicamentosas conocidas previamente y sin hábitos tóxicos. Sin cirugías previas ni antecedentes familiares de interés. Su tratamiento habitual consistía en insulina glargina 36 Unidades internacionales (UI) por la mañana, repaglinida 2 mg 1 comprimido cada 8 horas, metformina 850 mg 1



comprimido cada 12 horas, ácido acetilsalicílico 100 mg 1 comprimido cada 24 horas, amlodipino 10 mg/olmesartán 40 mg/hidroclortiazida 12,5 mg 1 comprimido cada 12 horas, omeprazol 20 mg 1 comprimido cada 24 horas y atorvastatina 40 mg 1 comprimido cada 24 horas.

Es derivado a nuestro servicio por parte de Nefrología que había comenzado el estudio del paciente por proteinuria ya que pese a escalada de dosis de insulina y de metformina no alcanzaba buenos controles glucémicos.

En la analítica que se recibe en la derivación, se constata un hemograma normal. En la bioquímica, destaca una creatinina en 1,31 mg/dL que supone un filtrado glomerular de 55 ml/min, en el rango de los suyos habituales. Además, presenta un perfil lipídico correcto, así como nutricional y fosfocálcico (proteínas totales, albúmina, fósforo, calcio, vitamina D hierro y transferrina), e iones también normales. La TSH es normal. Destaca una hemoglobina glicada (HbA1c) de 8,4%, con 934 mg albúmina /g creatinina. El peso del paciente es de 81 Kg con un IMC de 25,79 kg/m².

En la retinografía solicitada para actualizar estudio, ya presenta una retinopatía diabética moderada en ambos ojos.

En la entrevista, comenta realizar bien el tratamiento antidiabético oral y la insulinización en pauta únicamente basal que tiene en ese momento prescrita. Hace dieta diabética. En los controles glucémicos que el paciente aporta, presenta unas basales en el rango de 170-190 mg/dl ,con posprandiales en el rango 220-240 mg/dl.

Se inicia intensificación del tratamiento, de modo que se pasa a una pauta bolo basal con insulina glargina 36 UI por la noche e insulina aspart 4 UI previo a almuerzo y cena. Se suspende metformina y repaglinida y se comienza con vildagliptina 50 mg 1 comprimido por la mañana.

Sin embargo, a la revisión a los seis meses, se constata la persistencia de la HbA1c en valores de 8,2%, con persistencia de la proteinuria en 918,38 mg proteína/g creatinina, pese a cumplimiento de tratamiento prescrito y dieta. El paciente refiere además uno o dos episodios de hipoglucemia semanales en el rango 55-65 mg/dL, predominando a última hora de la tarde, aunque con algunas nocturnas, y siendo clínicamente leves en su mayoría, con sintomatología adrenérgica... El peso permanece estable en 81 Kg.

Se decide en este momento pasar a terapia con canaglifozina 100 mg 1 comprimido diario y cambiar la insulina a pauta basal con insulina degludec 40 unidades en el desayuno por el deficiente control metabólico y las hipoglucemias. Un año después, tras sucesivas revisiones, la situación actual es óptima. El paciente no presenta episodios hipoglucémicos. Ha presentado una pérdida de peso de 5 Kg, bajando a un IMC de 24,2 kg/m². Los controles preprandiales se mantienen entre 90 y 120 mg/dL en >90% de los mismos. La HbA1c es de un 7,1%, y el cociente albúmina/creatinina ha descendido a 220-

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

250 mg/g de forma estable. Se ha realizado panfotocoagulación preventiva bilateral. El grado de satisfacción con la terapia por parte del paciente es alto.

Conclusiones

La importancia de las complicaciones micro y macrovasculares en la diabetes mellitus 2 es capital, puesto que van a marcar en gran medida el pronóstico de una entidad crónica. Prueba de ello es que todos los marcos de referencia (guías, consensos de expertos) apuestan cada vez más por un enfoque integral pero donde pesa mucho el tipo de complicación micro o macrovascular. Claro ejemplo es el consenso del pasado año entre el grupo americano de la ADA y el Europeo EASD, o aún más recientemente el documento de abordaje integral del grupo de diabetes de la Sociedad Española de Endocrino, o nuestro propio consenso, el de la Sociedad Española de Medicina Interna.

De entre todas las comorbilidades una de las más relevantes es sin lugar a dudas la nefropatía diabética (ND). En España, se ha estimado que la prevalencia puede alcanzar hasta un 20-40% de los diabéticos, siendo la principal causa de enfermedad renal terminal. Se estima que en un 27,9% de los pacientes con DM2 se pueden catalogar a los enfermos con enfermedad renal crónica (ERC). En 2018, un 24,67% de los pacientes que entraron a tratamiento renal sustitutivo lo hicieron por nefropatía diabética. Lógicamente, las cifras son aún mayores en los pacientes más añosos, alcanzando un 37,2% en estudios limitados a mayores de 64 años.

Se estima que la prevalencia de microalbuminuria a los 10 años de diagnóstico de la DM2 es de un 25-40%. La microalbuminuria reviste un papel fundamental, dado que es un primer marcador de daño endotelial y de hiperfiltración glomerular que irá evolucionando hacia macroalbuminuria y deterioro funcional renal. Aparte de la trascendencia que la patología presenta a un nivel nefrológico, no debe olvidarse que en los últimos consensos se ha establecido como equivalente coronario.

El control de la función renal en los pacientes con DM2 puede ser anual si la función renal es normal; albuminuria <30 mg/g creatinina o en FG > 60 ml/min, pasando a ser cada 3-6 meses si la albuminuria excede los 30 mg/g o el filtrado cae por debajo de 60, y debiendo ser seguida por un nefrólogo en aquellos casos de albuminuria >300 mg/g o FG <30 ml/min.

La presencia de la nefropatía diabética hace enfocarse más hacia determinadas líneas terapéuticas. Actualmente y a nivel renal podríamos hablar de dos grandes vertientes^{1,2,3} una vez ya incluida la metformina o eliminada por contraindicación (FG <30 ml/min):

- Tratamientos con beneficio probado. En este caso debemos incluir, en primer término, a los i-SGLT2, pudiendo utilizarse hasta filtrados de 30 ml/min (canaglifozina) o 45 ml/min (empa, dapa, ertuglifozina); y por otro lado los análogos del GLP-1, lira-, sema- y dulaglutida, hasta FG de 15 ml/min.



- Tratamientos seguros. Las opciones en este grupo sin beneficio sobre placebo demostrado son de exenatida hasta FG de 50 ml/min, i-DPP4, pioglitazonas o sulfonilureas hasta FG de 30 ml/min y repaglinida sin límite de filtrado.

Tras el reciente apoyo por parte del ensayo CREDENCE, canaglifozina es el tratamiento antidiabético oral con mayor evidencia de beneficio en los pacientes con enfermedad renal crónica, suscitando cambios en las guías que pasan a poner el objetivo en estos fármacos en aquellos pacientes con albuminuria persistente. Estamos hablando de un ensayo clínico aleatorizado con 4400 pacientes con DM2, con filtrados entre 30 y 90 ml/min (media en 56 ml/min) y con ratios albumina/creatinina entre 300 y 5000 mg/g, con una HbA1c media de 8,3% y en un 66% tomando terapias con insulina (como podemos observar, una situación muy similar a la del caso expuesto). Se randomizó a adicionar al tratamiento canaglifozina o placebo durante una media de 2,6 años. Se estableció un compuesto primario consistente en ERC terminal, doblar la creatinina sérica, muerte relacionada con causas renales o con causas cardiovasculares. Este compuesto sucedió en menor frecuencia en el grupo de canaglifozina que en el del placebo, con un riesgo relativo estimado en el grupo activo de 0,70 ($p < 0,001$) con reducciones significativas asimismo a nivel de duplicar la creatinina sérica ($RR=0,6$, $p < 0,001$), enfermedad renal terminal ($RR=0,68$, $p=0,002$) y de muerte cardiovascular ($RR=0,78$, $p=0,05$). No existieron diferencias en efectos adversos serios o no, amputaciones ni fracturas, cáncer, pancreatitis aguda, trastornos iónicos o cetoacidosis diabética.

Si bien la adición de la canaglifozina tuvo un efecto discreto sobre la reducción de HbA1c (-0,3%) y sobre las reducciones de presión arterial sistólica (-3 mmHg) y diastólica (-1 mmHg), estos datos permiten poner a este fármaco en la primera línea de las guías para la recomendación en la nefropatía diabética o enfermedad renal crónica progresiva.

Hoy día se corre el riesgo de, movido por los atractivos beneficios de los modernos ADOs, posponer en exceso la introducción de la insulinización, herramienta esencial en un gran grupo de pacientes (sobre todo, pacientes fracaso de triple terapia oral, HbA1c mayores a 10 %; sintomatología cardinal; sospecha de DM LADA). Dentro del asimismo vasto arsenal de insulinas, cuando se quiere evitar las hipoglucemias, las mejores opciones para ello son insulina glargina U300 y la insulina degludec, y así se prioriza y aconseja en los consensos^{2,3}. Aunque no existe una verdadera diferencia significativa de la eficacia glicémica, la diferencia en las hipoglicemias es un punto esencial. Insulina degludec se ha comparado con glargina presentando una tasa menor de hipoglucemias, sobre todo en aquellos casos en los que se ha tratado de alcanzar unas cifras más estrictas de HbA1c.

Libro de casos clínicos XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

Bibliografía

1. *Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. octubre de 2018;61(12):2461-98.*
2. *Documento de Abordaje Integral de la Diabetes tipo 2. Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Reyes-García, R, Moreno-Pérez O, Tejera-Pérez C, Fernández-García, D, Bellido-Castañeda, V, López De la Torre Casares, M. Versión 2019.2. Disponible en https://www.seen.es/docs/apartados/791/Abordaje%20Integral%20DM2_SEEN_2019_OCT_safe.pdf*
3. *Recomendaciones en el tratamiento farmacológico de la DM2 del Grupo de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la SEMI. Enero 2019. Disponible en <https://www.fesemi.org/publicaciones/semi/consensos/algoritmo-manejo-diabetes-2019>*
4. *Nefropatía diabética. Historia natural y manifestaciones clínicas. Martínez Castela, A. En Nefrología Clínica. Aljama P, Arias Rodríguez M, Caramelo Díaz C et al. Editorial Panamericana. Madrid 3ª edición. 2008. Pg 406-410. ISBN 978-84-9835-186.*
5. *Informe de Diálisis y Trasplante. Registro S.E.N.-ONT (REER) XLIX Congreso, A Coruña 5-8 octubre 2019. <http://www.senefro.org>. Última consulta 20 noviembre 2019.*
6. *Martínez Candela J, Sangrós González J, García Soidán FJ, Millaruelo Trillo JM, Díez Espino J, Bordonaba Bosque D, et al. Chronic renal disease in Spain: prevalence and related factors in persons with diabetes mellitus older than 64 years. Nefrología 2018;38:401–13.*
7. *Barrio, F. M., Torres, C. C., Esparragoza, J. K. P. (2019). Afectación renal en la diabetes mellitus. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 12(80), 4735–4744.*
8. *Guía de Diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la redGDPS. Coordinado por García Soidán, Javier Fundación redGDPS. 2018. Página 166-171. ISBN: 978-84-944007-6-6*
9. *Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2019;380:2295–306.*
10. *American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Dia Care 2019;42:S103–23.*



11. Madenidou A-V, Paschos P, Karagiannis T, Katsoula A, Athanasiadou E, Kitsios K, et al. *Comparative Benefits and Harms of Basal Insulin Analogues for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis.* *Ann Intern Med* 2018;169:165–74
12. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. *Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes.* *N Engl J Med* 2017;377:723–32.
13. Hollander P, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, et al. *Insulin degludec improves long-term glycaemic control similarly to insulin glargine but with fewer hypoglycaemic episodes in patients with advanced type 2 diabetes on basal-bolus insulin therapy.* *Diabetes Obes Metab* 2015;17:202–6.

Libro de casos clínicos XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

CC-7 CIRUGÍA METABÓLICA PARA EL PACIENTE DIABÉTICO ¿SÓLO CON OBESIDAD SEVERA?

L. Paz Fajardo, C. Limia Vita, M. Esles Bolado, A. Tejero Fernández,
A. Pérez del Molino Castellanos
Hospital Sierrallana, Torrelavega, Cantabria

Resumen

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una de las cuatro enfermedades no comunicables que mayor número de muertes ocasiona a nivel mundial junto con la enfermedad cardiovascular (ECV), el cáncer y las enfermedades de origen respiratorio.

Aunque es difícil estimar los patrones mundiales de mortalidad por esta enfermedad, la International Diabetes Federation (IDF) estima que, en 2015, cinco millones de personas entre 20 y 79 años fallecieron a causa de la DM, y lo que es aún más preocupante, 46.6% de esas muertes se produjeron en pacientes menores de 60 años (1).

En el presente trabajo exponemos el caso de un paciente de 40 años, diagnosticado en la consulta de Medicina Interna de síndrome metabólico con obesidad grado I en el que destacaba una DM tipo 2 de muy difícil control desde el inicio pese a la introducción de antidiabéticos orales y dosis cada vez más altas de insulina. Tras varios años de continuos ajustes de tratamiento, se consigue buen control de las cifras de tensión arterial (TA), así como de su perfil lipídico, pero con persistencia de hemoglobinas glicosiladas (HbA1c) en torno a 10 así como un IMC por encima de 30. Con esto, se somete al paciente a una cirugía metabólica consistente en un By-pass gástrico (en Y de Roux), tras la cual, se consigue reducir drásticamente la glucemia y la HbA1c hasta la normalidad. Esto permitió suspender el tratamiento hipoglucemiante que no ha sido necesario reanudar tras haber pasado cuatro años desde la cirugía.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbimortalidad en el paciente diabético y ésta aumenta a su vez entre dos y tres veces el riesgo de aparición de ECV (2). El exceso de riesgo de ECV en paciente diabético comienza a edades más tempranas y es mayor en mujeres y en pacientes con complicaciones microvasculares.

Los principales factores de riesgo cardiovascular que acompañan a la DM son la HTA, la dislipemia, la obesidad, el sedentarismo y el hábito tabáquico. Tal y como demuestra un estudio reciente basado en los datos del Swedish National Diabetes Register resulta de vital importancia el control de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con esta enfermedad y es labor del clínico insistir en un correcto abordaje a este nivel (3).



Hace una década, los estudios ACCORD, ADVANCE y VA Diabetes trials ya ponían de manifiesto que un control glucémico estricto en estos pacientes no se relacionaba directamente con una reducción del riesgo cardiovascular, y que era necesario el control del resto de factores de riesgo para conseguir una reducción del riesgo (4).

Caso Clínico

Presentamos el caso de un varón de 40 años remitido a la consulta de Medicina Interna desde Atención Primaria por hiperlipidemia. Como antecedentes de interés destacan una colecistectomía por colelitiasis siete años atrás y una osteosíntesis de tobillo tras un accidente de tráfico. Se dedicaba a la fontanería, vivía en un ambiente rural y era en ese momento fumador de 30 cigarrillos al día y bebedor de unos 40g de etanol al día. No tomaba medicación alguna.

La anamnesis fue negativa y en la exploración física presenta: IMC 33.51 kg/m², TA 178/85 mmHg y perímetro abdominal de 112cm. En analítica presentaba: TG 489 mg/dL, CT 278 mg/dL, HDL 57 mg/dL, no-HDLc 121 mg/dL, Glucemia 210 mg/dL, HbA1c 9,5%, Albúmina/creatinina 18 mg/g.

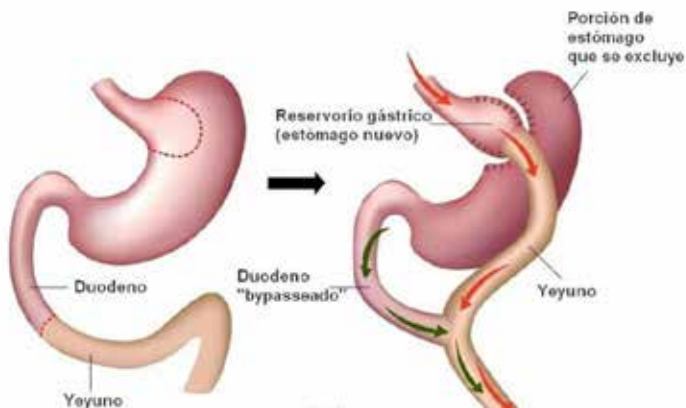
Con el diagnóstico de síndrome metabólico (con obesidad grado I, HTA y DM) se inicia tratamiento con medidas higiénico-dietéticas (haciendo especial énfasis en la importancia de perder peso y abandono del hábito tabáquico), enalapril-hidroclorotiazida 20/25 mg, atorvastatina 40 mg y metformina 1000mg/12h.

En las siguientes consultas refiere abandono tabáquico y mejoría de la dieta, pero pese a ello no consigue disminuir peso. Para el control de la TA es necesario añadir amlodipino 10mg/días con lo que se consiguen cifras de 130/65 mmHg. En los controles analíticos presentaba ya TG 140 mg/dL y LDLc 110 mg/dL, persistiendo HbA1c mayores de 9% por lo que se añade sitagliptina e insulina, llegando a precisar dosis de insulina glargina de 180 UI/día más insulina aspart 60 UI/día. Pese a ello, su HbA1c sigue por encima de 9% por lo que se le propone realizar una cirugía metabólica.

El paciente es intervenido de un By-pass gástrico en Y de Roux (procedimiento llevado a cabo mediante una sección gástrica a nivel de incisura con una posterior anastomosis termino-lateral mecánica con el íleon al 300cm de la válvula ileocecal), tal y como se muestra en la imagen inferior (Imagen 1).

Libro de casos clínicos XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

Imagen 1: By Pass gástrico en Y de Roux. Tomada de centrobariatrico.cl



El paciente presentó buena evolución inicial y fue dado de alta sin complicaciones inmediatas. Progresivamente fue mejorando el perfil glucémico presentando una HbA1c a los dos meses de la intervención de 7% y de 6% a los cuatro meses. Así mismo, consiguió reducir peso hasta normalizar IMC. Cuatro años después ha mantenido HbA1c menores de 6.5% sin volver a precisar tratamiento farmacológico para su DM.

A los ocho meses de la intervención comienza con ángor de esfuerzo, realizándose una prueba de esfuerzo que resultó clínica y eléctricamente positiva al segundo minuto. El ecocardiograma presentaba una estenosis aórtica ligera degenerativa con FEVI preservada. La coronariografía puso de manifiesto una enfermedad arterial coronaria trivasa severa calcificada con buenos lechos, sometiéndose al paciente a cirugía (pontaje por tres) con buena evolución. Posteriormente, en estos últimos tres años, el paciente no ha vuelto a presentar hasta la actualidad nuevas complicaciones.

Actualmente sigue tratamiento con Atorvastatina 20 (0-0-1), Enalapril 5 (1-0-0), Bisoprolol 2.5 (1-0-1), Furosemida 40 (1-0-0), Adiro 100 (0-1-0).

Conclusiones

Como primer punto a comentar, es interesante en este caso destacar que, tras sucesivos e infructuosos intentos por mejorar el control glucémico del paciente con fármacos, la cirugía lo consiguió de forma tremendamente eficaz hasta el punto que después de cuatro años el paciente mantiene un control glucémico normal sin fármacos. Y esto en un paciente con obesidad grado I, dosis muy altas de insulina y una DM de más de 8 años de evolución, tres factores que son considerados por la ADA como de peor pronóstico en cuanto a la respuesta a la cirugía (5).



La intervención a la que se sometió el paciente fue un By pass gástrico (En Y de Roux) considerada en estos pacientes como una cirugía metabólica entendiéndose esta como aquella realizada en individuos con IMC<35 con la principal intención de mejorar la DM. Esta técnica logra un 62% de reducción de peso y un 84% de resolución de la DM tipo 2 (6).

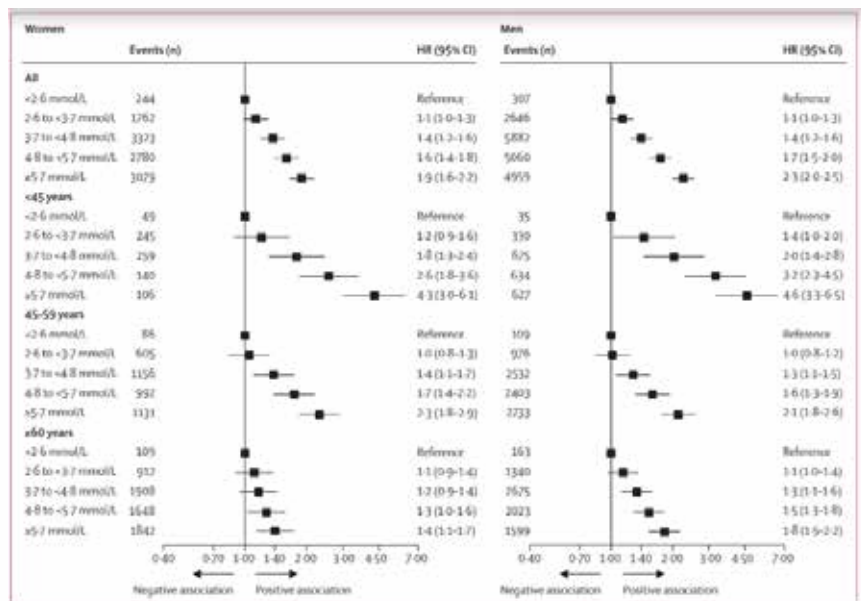
Se trata de una técnica combinada (restrictiva y malabsortiva) en la que con el by-pass "se anula" el estómago prácticamente en su totalidad, y se produce una disminución en los niveles de ghrelina (secretada principalmente a nivel de antro), y péptido oxígeno secretado por las células P/D1 del fondo gástrico, favoreciendo de esta forma un menor apetito y mayor saciedad. Asimismo, se potencia el efecto incretina, explicado en gran parte por la acción del péptido similar al glucagón símil (GLP-1) y del péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). La mayor liberación de GLP-1 desde las células L del íleon tras la ingesta produce los siguientes efectos: aumenta la síntesis de insulina por la célula beta pancreática, disminuye la liberación de glucagón, mejora la captación de glucosa a nivel periférico, enlentece el vaciamiento, disminuye el apetito aumentando la saciedad a nivel central (7).

Otro punto interesante a comentar, es que el paciente desarrolle un evento coronario después de ocho meses de la cirugía, cuando presenta un control metabólico óptimo. Este dato que puede resultar paradójico, no es más que la manifestación de que la enfermedad arteriosclerótica se inicia en la juventud y se acelera si en el paciente concurren factores de riesgos que no se controlan bien, como es nuestro caso.

Esto obliga a plantearse si el control farmacológico en estos pacientes debe hacerse de forma más precoz. Para ello, puede ser útil revisar los datos de estudios sobre el beneficio del tratamiento precoz de la dislipemia. Estudios publicados recientemente demuestran que la reducción de colesterol no-HDL (en DM y no DM) se relaciona con una menor incidencia de eventos cardiovasculares y tanto mayor es el beneficio cuanto más precoz e intensa sea la intervención (8) (TABLA 1).

Libro de casos clínicos XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

TABLA 1: Asociación entre niveles de no-HDLc y enfermedad cardiovascular estratificado por edad y sexo.



Analizando los beneficios de la intervención precoz sobre el perfil lipídico, se ha observado que la exposición prolongada a niveles de LDLc bajos desde la infancia se relaciona en mayor medida con una reducción del riesgo cardiovascular en comparación con aquellos individuos en los que los niveles de c-LDL comienzan a reducirse en la edad adulta.

Existen determinados polimorfismos (SNPs) en los genes de PCSK9, SORT1, LDL-r, HMGc-r, ABCG8 y APOE que condicionan un estado permanente de niveles muy bajos de LDLc desde el nacimiento. Varios metaanálisis han tratado de comparar el riesgo cardiovascular en pacientes con LDLc bajo por estos polimorfismos genéticos frente a aquellos con LDLc bajo tras tratamiento con estatinas. Los resultados demostraron que la reducción de los niveles de LDLc de forma tardía, tras haberse iniciado ya el proceso de aterosclerosis sólo servía para estabilizar la placa de ateroma ya formada y evitar la progresión o la rotura causantes de síndrome coronario agudo, con un elevado riesgo residual de evento cardiovascular. Sin embargo, la exposición prolongada a niveles de LDLc bajos desde el nacimiento se asocia con reducción sustancial del riesgo cardiovascular ya que no llega a desarrollarse el estado proinflamatorio secundario a la aterosclerosis (9).

Considerando estos datos parece razonable pensar que la cirugía deba realizarse lo más precozmente posible en pacientes con DM obesos (incluso con obesidad grado I), una vez comprobada la imposibilidad de su control con tratamiento convencional, habiendo ya estudios que demuestran una reducción de peso y perfil glucémico más rápida y eficaz que con la terapia farmacológica (10).

Hasta ahora no había sido analizado el beneficio mantenido en el tiempo de este tipo de intervenciones. En diciembre de 2019 Yang G. et al publican un metaanálisis en el que concluyen que la cirugía bariátrica es el tratamiento más eficaz para el diabético tipo 2 obeso reduciendo el riesgo de complicaciones macrovasculares. Una de las limitaciones del estudio es la ausencia de evidencia de beneficios a más de cinco años vista y los beneficios de haber sometido al paciente a cirugía bariátrica de forma más precoz (11).

Bibliografía

1. McEwen LN, Karter AJ, Curb JD, Marrero DG, Crosson JC, Herman WH. *Temporal Trends in Recording of Diabetes on Death Certificates: Results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD)*. *Diabetes Care*. 2011;34:1529-33.
2. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. *Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies*. *Lancet*. 2010;375:2215-22.

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

3. Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379:633-44.
4. Skyler, J. S., Bergenstal, R., Bonow, R. O., Buse, J., Deedwania, P., Gale, E. A. M., Sherwin, R. S. (2008). Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*, 32(1), 187–192.
5. American Diabetes Association (ADA). 8. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl. 1):S81–S89.
6. L. Sjöström, M. Peltonen, P. Jacobson, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA*, 311 (2014), pp. 2297-2304.
7. Lahsen M., R., & Kuzmanic V., A. (2016). Cirugía metabólica 10 años después: Una mirada desde al diabetología. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(2), 188–194.
8. Brunner, F. J., Waldeyer, C., Ojeda, F., Salomaa, V., Kee, F., Sans, S. Tunstall-Pedoe, H. (2019). Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *The Lancet*.
9. Ference, B. A., Yoo, W., Alesh, I., Mahajan, N., Mirowska, K. K., Mewada, A., Flack, J. M. (2012). Effect of Long-Term Exposure to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Beginning Early in Life on the Risk of Coronary Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(25), 2631–2639.
10. Philip R. Schauer, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., John P. Kirwan, Ph.D., Kathy Wolski, M.P.H., Ali Aminian, M.D., Stacy A. Brethauer, M.D., Sankar D. Navaneethan, M.D., M.P.H., Rishi P. Singh, M.D., Claire E. Pothier, M.P.H., Steven E. Nissen, M.D., and Sangeeta R. Kashyap, M.D. for the STAMPEDE Investigators. *Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 5-Year Outcomes*. February 16, 2017 *N Engl J Med* 2017; 376:641-651.
11. Yan G, Wang J, Zhang J, Gao K, Zhao Q, Xu X. Long-term outcomes of macrovascular diseases and metabolic indicators of bariatric surgery for severe obesity type 2 diabetes patients with a meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Dec 3;14(12):e0224828.



**CC-10 PENSANDO EN OTRAS CAUSAS DE DIABETES SECUNDARIA:
ACROMEGALIA, UNA CONOCIDA DESCONOCIDA**

C. Limia Vita¹, S. López Garrido¹, M. D. Andreu Gonsálvez²,
M. Díez Muñiz-Alique², I. Tejado Elviro², M. Esles Bolado¹,
L. Paz Fajardo¹, A. Tejero Fernández¹

¹Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Endocrinología y Nutrición,
Hospital Sierrallana, Cantabria

Resumen

La diabetes mellitus es una patología causada por una deficiencia parcial o total en la producción de insulina por el páncreas, y/o por ineffectividad de la insulina producida ¹. Estas deficiencias dan lugar a concentraciones elevadas de glucosa en sangre, siendo capaz de alterar no sólo el metabolismo de los carbohidratos, sino también el de las proteínas y los lípidos, generando daño en la gran mayoría de los órganos y sistemas corporales. La clasificación clásica de diabetes insulino dependiente, así como el hecho de asumir que el paciente que no padece DM tipo 1, sufre DM tipo 2; es un abordaje insuficiente para nuestros pacientes. Uno de los retos diagnósticos de la diabetes es la correcta identificación de aquellos casos con diabetes secundarias tanto a endocrinopatías como el feocromocitoma, Cushing o la acromegalia; como a fármacos bien identificados como los glucocorticoides, los inmunosupresores, los antirretrovirales o los simpaticomiméticos. La acromegalia es una enfermedad que se caracteriza por la secreción excesiva y persistente de hormona de crecimiento (GH), relacionada, por lo general, con tumores hipofisarios, aunque no se descartan otras situaciones donde se presentan niveles elevados de GH ².

Se presenta el caso de un paciente con un debut diabético, pero que en realidad corresponde al grupo de diabetes secundarias causado por otras patologías identificables, en este caso secundaria a una acromegalia. El objetivo de este caso es llamar la atención sobre las causas secundarias poco frecuentes en una patología de alta prevalencia como es la diabetes ^{3,4}.

Introducción

La acromegalia es una patología endocrinológica causada por la hipersecreción de hormona del crecimiento (GH). Las principales causas suelen ser: o bien un adenoma hipofisario que secreta de forma no regulada la hormona, o debido a tumores extra-hipofisarios ^{4,5}. Algunos tumores como el de pulmón o páncreas pueden secretar una hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GH-RH) como parte de un síndrome paraneoplásico, que provoca la estimulación de secreción de hormona del crecimiento por parte de la hipófisis.

La clínica de la acromegalia está en relación directa con que el aumento secreción de hormona del crecimiento y del factor de crecimiento insulina-like

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

(IGF-1). Si es producido por un adenoma hipofisario se pueden desarrollar síntomas como cefalea, neuralgia del trigémino y pérdida de visión por afectación del quiasma óptico.

La hipersecreción de una hormona puede provocar una hiposecreción del resto de hormonas, principalmente de las gonadotropinas, lo que provoca amenorrea y dismenorrea en mujeres, galactorrea en ocasiones, junto con sofocos y atrofia vaginas por la deficiencia estrogénica. Los hombres, pueden presentar disfunción eréctil, pérdida de la lúcido, alopecia y disminución del tamaño testicular. En un 30% de pacientes se encuentra hiperprolactinemia. Menos habitual es el déficit de TSH y corticotropina. Como efecto directo de la acción de la GH y la IGF-1 se produce el crecimiento de los tejidos conectivo, cartilaginoso, óseo, dérmico y órganos viscerales^{3,4}. Los síntomas y complicaciones se desarrollan de forma larvada. Como consecuencia del aumento del tamaño de tejidos, los pacientes con acromegalia presentan endurecimiento de la piel, prognatismo, manos y pies desproporcionadamente más grandes (los pacientes suelen referir cambio del número de calzado o de guantes). Los rasgos faciales se vuelven más toscos con aumento y engrosamiento de la nariz y huesos frontales, macroglosia y artropatía deformante.

El aumento de las vísceras provoca distintos síntomas, dependiendo del órgano afectado:

- Tiroides: los pacientes con acromegalia padecen bocio que puede ser difuso o multinodular. Esto provoca una incidencia mayor de cáncer de tiroides en estos pacientes. La función tiroides suele ser normal, aunque se han descrito casos de hipo e hipertiroidismo.
- Miocardiopatía hipertrófica con disfunción diastólica y arritmias que pueden provocar la muerte del paciente. Se ha descrito un aumento de valvulopatías en estos pacientes.
- Síndromes de apneas-hipopneas del sueño: parece estar en relación con el aumento de los músculos laríngeos y faríngeos.

El aumento de la secreción hormonas provoca alteraciones metabólicas como hiperinsulinismo y resistencia a la insulina provocando diabetes; hipertrigliceridemia; hipercalcemia e hiperfosfatemia. Un capítulo especial merece los efectos de estas hormonas en el colon; existen algunos estudios que refieren que los pacientes con acromegalia tienen un riesgo aumentado de neoplasia de colon y divertículos. En los hombres existe mayor incidencia de neoplasias colónicas, gástricas, esofágicas y cutáneas. En mujeres hay mayor incidencia de cáncer de tiroides y leiomioma uterino. Por todo lo mencionado anteriormente, los pacientes con acromegalia tienen un aumento de la mortalidad, principalmente por causas cardiovasculares^{5,6}.

Para el diagnóstico de esta entidad, lo principal es sospechar la patología



en pacientes que presentes las características físicas típicas y en pacientes que presenten varias de las siguientes patologías (no si solo presentan una debido a la baja incidencia de la acromegalia):

- SAHs.
- DM2 mal controlada.
- Síndrome del túnel carpiano.
- Pólipos colónicos.
- IC.
- HTA.
- Características faciales.
- Macroadenoma pituitario.

Ante la sospecha diagnóstica se debe solicitar niveles de IGF-1 que se encontrarán elevados (si es normal se descarta el diagnóstico). En caso de que los niveles de IGF-1 sean indeterminados o no permitan confirmar o descartar el diagnóstico, se recomienda medir los niveles de GH tras la administración de sobrecarga oral de glucosa (debe suprimirse los niveles de GH tras la glucosa, por lo que la ausencia de correcta supresión confirma el diagnóstico de acromegalia)^{3,4,5}.

Una vez confirmado el diagnóstico, se debe realizar un RNM cerebral para valorar la presencia de adenoma pituitario. En caso de que no se encuentre adenoma, se recomienda realizar TAC toraco-abdominal para la búsqueda de tumores que puedan producir una secreción ectópica hormonal.

Respecto al tratamiento, la primera opción terapéutica es la cirugía. Los pacientes con micro o macro adenoma deben resecarse si es posible, y si los niveles hormonales se normalizan tras la cirugía, no sería necesario más tratamiento. Pero, si a pesar de la intervención, la disregulación continua, se recomiendan análogos de la somatostatina. Si la enfermedad es leve se puede utilizar Carbegolina (agonista dopaminérgico) con o sin análogos de somatostatina. En aquellos no resecables, se recomienda el tratamiento con análogos de la somatostatina de vida media larga. Si los análogos de la somatostatina, con o sin Carbegolina, no resultan efectivos, puede usarse Pegvisomat combinado con análogos de la somatostatina. Si a pesar de eso, el paciente no mejora, se recomienda repetir la IQ o dar RT^{5,6}.

Caso Clínico

Presentamos el caso de un varón de 37 años, originario de Moldavia trabajador en la construcción y sin antecedentes médicos de interés ni tratamiento habitual. Como antecedentes familiares no destaca ninguna patología endocrinológica ni tumoral.

En Mayo del 2018, el paciente acude a urgencias por presentar cuadro de 3 semanas de evolución de polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de 9 Kg de peso. Sin clínica infecciosa ni otra sintomatología acompañante.

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

En la exploración física, el paciente se presenta afebril, normotenso con auscultación cardiopulmonar normal y palpación abdominal sin hallazgos. Llamaba la atención una voz grave, macroglosia, aumento de arcos superciliares, nariz agrandada ^{4,5}. No se palpaba bocio.

En la analítica extraída en urgencias destacaba una glucemia de 220 mg/dL sin cetoacidosis. El resto de la analítica básica resultó normal y se decidió ingreso en planta de Medicina Interna para diagnóstico y vigilancia ante un debut diabético.

Durante su ingreso se comienza tratamiento insulínico consiguiendo glucemias entre 140-180 mg/d sin hipoglucemias y sin complicaciones por lo que se decide alta con Toujeo 30 unidades por la mañana, insulina rápida 8 unidades desayuno, comida y cena y una pauta de rescate.

Posteriormente se realiza seguimiento en consultas. Dada la clínica cardinal y la sospecha de insulinopenia se solicitan Ac Gad (GAD a IA2) negativos. Además, llama la atención que el paciente precisa gran cantidad de insulina para buenos controles glucémicos (70 unidades de insulina basal y 30 unidades de insulina prandial). Por ello se solicitan estudios hormonales con prolactina, testosterona, FSH, GH, IGF1 y vitamina D. Todo ellos resultan en el rango de la normalidad, excepto los niveles de GH que es de 75, ng/mL y la IGF1 que es de 980 ng/mL. A la luz de estos resultados, y ante la sospecha de una acromegalia, se solicita RNM cerebral con hallazgos de macroadenoma hipofisario de 34,4 x 23,8 x 32 mm. Se realiza exéresis subtotal adenoma hipofisario por parte de Neurocirugía en Septiembre de 2019. Persistencia de la enfermedad tras IQ por lo que está en seguimiento en consultas de Endocrinología y se plantea la posibilidad de RT o reintervención ⁷.

Conclusiones

Las manifestaciones clínicas de la acromegalia y la diabetes forman parte de una interacción bioquímica y metabólica muy importante y, a la vez, compleja en donde el descontrol de una de ellas es capaz de alterar el círculo fisiopatológico que engloba a ambas enfermedades, influyendo en el pronóstico del paciente que las padece ⁷. Esto queda de manifiesto al revisar los datos epidemiológicos, en donde el retraso en el diagnóstico de la acromegalia de cuatro a diez años contribuye a mayor morbilidad y mortalidad, con una tasa 2 a 3 veces mayor que la población general. Si a esto se le suman las complicaciones de la descompensación crónica de la diabetes, tenemos por resultado una acelerada mortalidad y una baja calidad de vida para el paciente. En este contexto es de importancia decisiva mantener un control óptimo de las concentraciones séricas de glucosa en pacientes con acromegalia que padecen diabetes. Dentro de la interacción de ambas enfermedades el descontrol de la acromegalia y la resistencia a la insulina y el descontrol crónico de la glucosa son factores de mal pronóstico que terminan por desembocar en las múltiples comorbilidades ^{4,5,6}.



En base al caso planteado quisiéramos resaltar la importancia de 1º) investigar otras enfermedades metabólicas como la descrita como para no olvidar los cuadros de diabetes secundaria. 2º) seguimiento y control de los adenomas hipofisarios dado que se presenta un 47% de fracasos del tratamiento quirúrgico y /o radioterapia en los macroadenomas, haciendo hincapié en la dosis de gonadotrofina, y en la resonancia magnética nuclear. Es también interesante considerar el uso de análogos de la somatostatina como tratamiento inicial ya que se ha observado la normalización de la GH, IGF-I, la desaparición de los síntomas y reducción de la masa tumoral. Por otra parte, es importante reconocer las enfermedades asociadas, ya que muchas de éstas pueden ser el motivo de la consulta ⁷.

Bibliografía

1. Acebedo K. y col. *Registro nacional de acromegalia. Epiacro. Revista de Endocrinología y Nutrición.* 2010; 18-176-180.
2. Gierach M, Gierach J, Pujanek M, Skowronska A et al. *Aberrations in carbohydrate metabolism in patients with diagnosed acromegaly, hospitalized in the Endocrinology and Diabetology Department of Collegium Medicum University of Nicolaus Copernicus in Bydgoszcz in the years 2001-2009. Endokrynol Pol* 2010; 61-260-2633.
3. Bolinder J, Ostman J, Werner S, Arner P. *Insulin action in human adipose tissue in acromegaly. J. Clin Invest* 1986; 77-1201-1206.
4. J.L.Ruibal Francisco y A. Díez Huerta.A. Jara Albarrán , *Endocrinología Ed. Pag 46-47. Panamericana 2001.*
5. A . Jara Albarrán . *Endocrinología Ed.Pag.54-57. Panamericana 2001.*
6. Thomas B. Fitzpatrick. Richard Allen Johnson. Klaus Wolff. *Atlas de Dermatología Clínica. Fascículo Número 1. 3º edición. Editorial Interamericana. Laboratorio Casasco.1999.*
7. Lucas Morante. A. Jara Albarrán, *Endocrinología. Pag.53-59 Editorial Panamericana.2001.*

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

CC-11 EXPERIENCIA CON UN arGLP-1 Y UN iSGLT-2 EN UN PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES

P. M. García Ceberino, S. Fernández Ontiveros, J. López Gómez, M. Quesada Charneco, Á. Ceballos Torres
Hospital Universitario San Cecilio, Granada

Resumen

Presentación de un caso de un paciente de 46 años con diabetes mellitus tipo 1 (DM-1), enfermedad renal crónica (ERC) y factores de riesgo cardiovasculares (FRCV), con difícil control glucémico y sin alcanzar objetivo de hemoglobina glicada (HbA1c), a pesar de la infusión subcutánea continua de insulina (ISCI), en el que introducimos un análogo de GLP-1 (Liraglutide 1.8 unidades al día), con seguimiento durante 80 semanas, y posteriormente añadimos un inhibidor SGLT-2 (Dapaglifozina 10 mg diarios), con seguimiento durante 18 semanas.

Mejoría del control glucémico, peso, índice de masa corporal (IMC), albuminuria y tensión arterial (TA) tras inicio de sendos tratamientos.

Introducción

En los pacientes diabéticos tipo 1 es frecuente el difícil control glucémico y de HbA1c a pesar de tratamiento insulínico óptimo. A esto se le añaden factores agravantes asociados directamente o no a su diabetes, como la nefropatía, la obesidad o la hipertensión arterial. Es en este punto donde los diabéticos se vuelven más complejos si cabe aún, y en donde se abre la ventana de oportunidad para introducir pautas novedosas con antidiabéticos, que han demostrado recientemente mejor control glucémico en DM-1, y mejoría de forma independiente de muchos factores de riesgo cardiovasculares.

Caso Clínico

Presentamos a un paciente varón de 46 años con diabetes mellitus tipo 1 desde la infancia, con parcial control durante la juventud y actualmente con infusión subcutánea de insulina, que inicia seguimiento en nuestras consultas con la siguiente situación añadida; hipertensión en tratamiento, dislipemia en tratamiento, retinopatía diabética panfotocoagulada y nefropatía diabética establecida. Destaca en valores antropométricos y analíticos; peso 103 kg, IMC 34.6, tensión arterial 135/84, HbA1c 7.7%, creatinina 1.14, aclaramiento de creatinina (Cl/Cr) 75,63 ml/min, albuminuria 126 mg/gr, LDL 57.

En tratamiento en ese momento con ISCI, hidroclorotiazida, ramipril, ezetimiba, atorvastatina.

Empeoramiento progresivo y mal control a pesar de aparente buen manejo con ISCI y hábitos dietéticos no excesivamente erráticos.

Un año después, a pesar de ISCI y tratamiento óptimo para nefropatía y



tensión arterial destacan los siguientes valores; peso 105 kg, IMC 34.5, tensión arterial 148/84, HbA1c 8.2%, creatinina 1.4, Cl/Cr 60 ml/min, albuminuria 696 mg/gr.

En ese momento se decide iniciar tratamiento paralelo a ISCI con un análogo de GLP-1; Liraglutida, inyecciones 0.6 unidades inicialmente para mantener con 1.8 unidades diarias. Así han apuntado como posibilidad estudios recientes (1), sin llegar a estar establecido este manejo dentro de las guías.

Control aceptable durante el año y medio sucesivo, con descenso de la HbA1c; hasta 7% (un punto menos), descenso de peso hasta 96 kg e IMC de 32 (dos puntos y medio menos).

Sin embargo, estancamiento paulatino, sin más mejoría progresiva, pero destacar que no se volvieron a alcanzar niveles previos tan poco satisfactorios en cuanto a control glucémico y metabólico. De acuerdo a la edad, progresión metabólica esperable y filtrado glomerular en ese momento (70ml/min), se decide iniciar tratamiento, además del arGLP-1, con un inhibidor del cotransportador SGLT-2; Dapaglifozina a dosis de mantenimiento de 10 mg, acorde a estudios también recientes (2) en cuanto al uso concomitante de estos fármacos en diabéticos tipo 1.

Se explica de forma detenida riesgo de cetoacidosis y se aporta dispositivo para detección de cuerpos cetónicos y recomendaciones.

Posibilidad de observar seguimiento durante 18 semanas hasta la fecha, con evidente mejoría, sustancial, para el escaso tiempo de seguimiento.

Datos tras 18 semanas; peso 90 kg, IMC 30.1, tensión arterial 120/74, HbA1c 7 %, aclaramiento de creatinina (Cl/Cr) 62,63 ml/min, albuminuria 300 mg/gr.

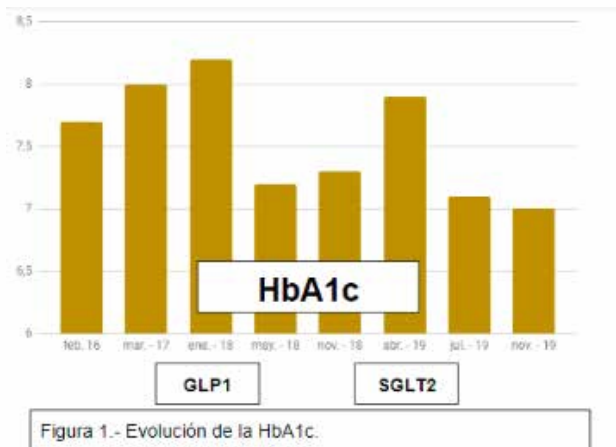
Destacar que el tratamiento de la HTA y ERC venía siendo óptimo desde el inicio del tratamiento con Liraglutida, con pequeñas variaciones terapéuticas que parecen no interferir de forma tan evidente, no solo en HbA1c o peso, sino también en tensión arterial y microalbuminuria, siendo la mejoría de estos parámetros posiblemente asociado a los antidiabéticos, por una acción de forma indirecta.

Conclusiones

Como se ha evidenciado recientemente, los nuevos antidiabéticos parecen ser útiles en la práctica clínica habitual, tanto para el control glucémico en pacientes DM-1, como para el control de otros FRCV, por lo que será cada vez más habitual encontrarnos estas asociaciones terapéuticas en este perfil de pacientes.

Libro de casos clínicos XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

Figuras



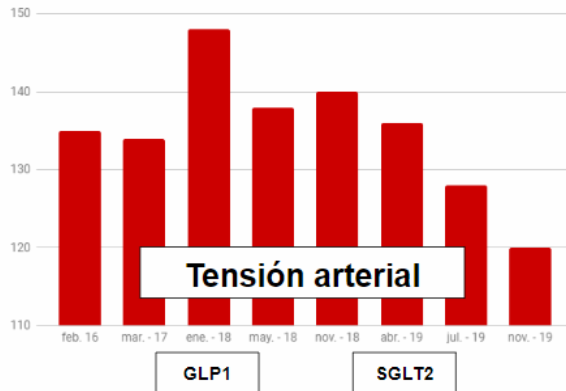


Figura 3.- Evolución de la tensión arterial.

Bibliografía

1. Paresh Dandona, Husam Ghanim, Nitesh D. Kuhadiya, Tanvi Shah. *Liraglutide as an Additional Treatment to Insulin in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus—A 52-Week Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Clinical Trial*. *Diabetes Jul 2018*, 67 (Supplement 1) 3-LB.
2. Chantal Mathieu, Paresh Dandona, Pieter Gillard, Peter Senior, Christoph Hasslacher, Eiichi Araki, Marcus Lind. *Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes (the DEPICT-2 Study): 24-Week Results From a Randomized Controlled Trial*. *Diabetes Care Sep 2018*, 41 (9) 1938-1946.

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

CC-12 CUANDO LA ALARMA ES LA GANANCIA Y NO LA PÉRDIDA DE PESO

A. Rosales Castillo¹, A. Bustos Merlo¹, R. Roa Chamorro²

¹Servicio de Medicina Interna, ²Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Resumen

Presentamos el caso de una mujer de 41 años, con antecedente de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) bien controlada, que consultó en Urgencias por clínica de unas seis semanas de evolución de importante aumento de peso (en torno a 15 kilogramos) y perímetro abdominal, así como debilidad generalizada de predominio en miembros inferiores y edematización periférica. Adicionalmente, aparición de hipertensión arterial (HTA) reciente y alteraciones menstruales. Negó toma de corticoides orales o inhalados u introducción de otro tipo de medicación.

Ante la sospecha de síndrome de Cushing de rápida evolución se decidió ingreso para estudio y realización de pruebas complementarias, donde destacaron hiperglucemia, hiperlipemia mixta y un perfil hormonal con ACTH y cortisol suprimidos y cortisol libre urinario (CLU) en límite inferior de la normalidad. Se realizó prueba de imagen abdominal, que fue normal.

Con los datos de la historia clínica y las pruebas complementarias la orientación diagnóstica fue hacia un síndrome de Cushing exógeno, por lo que se rehistorió a la paciente con el objetivo de encontrar el agente causante y finalmente se halló: la aplicación diaria durante los últimos dos-tres meses de una crema de dipropionato de betametasona, la cual, mediante interacción farmacológica con el tratamiento antirretroviral (inhibidor de la proteasa), justificó la importante y rápida afectación cushingoide.

Introducción

El síndrome de Cushing es una entidad resultante de la exposición crónica a dosis excesivas de glucocorticoides, englobando múltiples etiologías, de las cuales la administración exógena es la más frecuente¹. Entre sus signos más específicos se encuentran la fragilidad capilar, plétora facial, miopatía proximal y las estrías cutáneas rojizas; otros menos específicos son la depresión, ganancia de peso, alteraciones menstruales y la giba dorsal². Tras su diagnóstico sindrómico, hay que clasificarlo en función de los niveles de ACTH y descartar patología a nivel suprarrenal, hipofisaria y/o ectópico. Con este caso queremos resaltar la importancia de la historia clínica y la exploración física, así como de las interacciones farmacológicas, que a veces pueden pasar desapercibidas, pero ser un factor importante en el origen del cuadro clínico.



Descripción del Caso Clínico

Se trata de una mujer de 41 años, natural de Guinea, pero residente en España desde hace más de 10 años con antecedentes personales de:

- Infección VIH en seguimiento desde 2007, con múltiples tratamientos antirretrovirales previos, actualmente controlada
- Hipercolesterolemia de perfil poligénico.
- En tratamiento actualmente con darunavir/cobicistat 150/800 mg (Rezolsta) 1 cada 24 h (desde mayo 2017), pitavastatina 2 mg/24 h (desde diciembre 2017)

Acude a urgencias de nuestro hospital por clínica de unas seis semanas de evolución consistente en progresivo aumento de peso (desde 58 kg a 75 kg) y perímetro abdominal, sensación de abotargamiento facial con discreta hiporexia sin astenia, así como debilidad generalizada y edematización de predominio en miembros inferiores (MMII). Por órganos y aparatos, no fiebre, sudoración nocturna, prurito, cefaleas, palpitaciones, "flushing", clínica neurológica, ortopnea, disnea, tos, expectoración o clínica pseudogripal. Asocia lesiones purpúricas aisladas en tronco y raíz de miembros no traumáticas. Sí afirma molestias abdominales difusas sin diarrea, alternancia de hábito o productos patológicos en heces. Refería además oligomenorrea que no había presentado previamente.

Aparición reciente de hipertensión arterial (HTA) con cifras en torno a 180/110 mmHg, por lo que su médico de familia inicia tratamiento con olmesartán 40 mg/amlodipino 5 mg pero con mal control tensional en domicilio en este periodo, con cifras de PA sistólica >160 mmHg.

La paciente niega en todo momento corticoterapia oral, intravenosa/intramuscular o inhaladores, así como productos de herbolario o anabolizantes

* En la exploración física realizada en Urgencias:

PA 150/100 mmHg; Frecuencia cardiaca (FC) 78 lpm; Temperatura: 36.6°C; Saturación de oxígeno 97% (FiO2 21%); Frecuencia respiratoria 18 rpm; Glasgow 15/15; Diuresis adecuada.

Peso 75 kg. Estatura: 155 cm IMC 31.22 kg/m² (Obesidad grado I)

Buen estado general. Normohidratada y normoperfundida. No ingurgitación yugular. No claudicación escapular. Facies cushingoide evidente, así como "giba de búfalo" (imágenes 1 y 2). Atrofia cutánea de predominio en antebrazos y dorso de manos (imagen 3). Exploración neurológica donde destaca debilidad muscular proximal en miembros inferiores (se agacha y no puede levantarse) con reflejos normales. No adenopatías en territorio cervicofacial. Auscultación cardiorrespiratoria con tonos cardiacos rítmicos sin soplos. Hipoventilación global. Abdomen: muy distendido, duro a la palpación, timpanismo en epigastrio con importante matidez en flancos, difícil palpar megalias o masas. Molestias de forma difusa a la palpación profunda sin peritonismo. No se visualizan colaterales o estrías.

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

MMII: edematización con fóvea + distal dorsal y perimaleolares. No signos de trombosis venosa profunda. Manchas purpúricas dispersas en zona proximal de miembros.

*Pruebas complementarias:

- Pruebas realizadas en Medicina Interna: Hemograma y bioquímica: Glucosa 196 mg/dL, Urea 27 mg/dL, Creatinina 0.9 mg/dL, GOT 38 U/L, GPT 56 U/L, GGT 53 U/L, FA 81 U/L, amilasa 46 U/L, CPK 188 U/L, LDH 620 U/L, sodio 141 mEq/L, potasio 3.7 mEq/L, calcio 9.7 mg/dL. PCR 1 mg/L. VSG 61 mm/h. HbA1c: 6%. Perfil lipídico: colesterol total 271 mg/dL, HDL 56 mg/dL, LDL 183 mg/dL, triglicéridos 160 mg/dL. Estudio de anemias: metabolismo del hierro, fólico y B12 normales. Metabolismo calcio/fósforo: calcio 9.6 mg/dL, fósforo 3.5 mg/dL, magnesio 2.17 mg/dL, PTH 121 pg/mL, vitamina D (25-OH) 13 ng/mL. Proteinograma e inmunoglobulinas: normales. Determinaciones en orina 24 h (2000 ml): Cortisol libre urinario (CLU) 10 microgramos/24 h (VN 5-62); catecolaminas/metanefrinas 24 h, homovanílico y vanilmandélico normales. Perfil hormonal (realizado en dos ocasiones): TSH 1.2 μ UI/mL (VN 0.34-5.10), FT4 0.89 ng/dL (normal), FT3 2 pg/mL (normal), ACTH < 5 pg/mL (VN 10-60), cortisol 0.9 μ g/dL (VN 6.7-22.6), prolactina 27.5 ng/mL (VN 3.3-26.7), FSH y LH normales, estradiol < 10 pg/mL, testosterona 2.55 ng/dL (VN 10-75), testosterona libre 0.04 (0.06-0.95), dehidroepiandrosterona sulfato 3 μ g/dL (VN 19-231), aldosterona 260 pg/mL (VN 38-150), renina pg/mL 10.3 (VN 2.4-46)-ambos teniendo en cuenta tratamiento con ARA-II (olmesartán).

Ecografía de abdomen: Esteatosis hepática grado II. Mala ventana para valoración.

TC toraco-abdominal: Se observan nódulos mamarios bilaterales rodeados por un borde calcificado, de aspecto benigno. Múltiples granulomas esplénicos calcificados. Colelitiasis calcificadas de pequeño tamaño. Glándulas adrenales de características normales. Resto de la exploración sin alteraciones significativas.

Tras los resultados obtenidos en las pruebas complementarias, junto con los hallazgos en la exploración, todo orientaba a un síndrome de Cushing. En estos casos, de forma resumida el algoritmo de actuación usado es:

1. Descartar exposición a corticoterapia exógena mediante historia clínica y "pseudocushing" (situaciones tales como depresión, obesidad, alcoholismo, embarazo, diabetes mellitus mal controlada).
2. Pruebas de confirmación: cortisol libre urinario 24 horas (CLU), supresión con 1 mg de dexametasona nocturna o determinación de cortisol salivar nocturno.
3. Si dos o más están alterados en test repetidos: determinación de la ACTH plasmática, puesto que en función de sus niveles clasificaremos a los pacientes en dos grupos: ACTH dependiente (niveles >15 pg/ml) y ACTH independiente (niveles <5 pg/ml).



En nuestro caso, las dos determinaciones hormonales extraídas mostraron una ACTH suprimida (<5 pg/ml) y un cortisol matutino también suprimido. El cortisol libre urinario mostró niveles en el límite inferior de la normalidad. Por la posibilidad de que fuera una secreción cíclica³ o un artefacto a la hora de analizar la orina, se realizó una prueba de imagen abdominal que no mostró alteraciones a nivel de suprarrenales.

Evolución

La clínica tan profusa y rápidamente instaurada (en semanas) junto con las determinaciones hormonales (ACTH y cortisol suprimidos, CLU en límite inferior), y la prueba de imagen abdominal normal orientaba a una causa exógena. Volvimos sobre nuestros pasos e historiamos de nuevo a la paciente y al final detectamos que estaba usando una crema de uso tópico que contenía corticoide (dipropionato de betametasona) y que se administraba a diario desde hacía unos dos-tres meses. Si bien el dipropionato de betametasona no es el corticoide tópico más potente (clasificado como de potencia alta), la potencial interacción con el tratamiento antirretroviral (darunavir/cobicistat) habría inducido una mayor actividad y como consecuencia esta pléyade de sintomatología tan profusa y rápidamente instaurada.

Tras esto, se acordó suspensión de la aplicación tópica y seguimiento estrecho en nuestras consultas con determinaciones de ACTH e iones, así como vigilancia clínica y de cifras tensionales.

Cuatro meses después, en la última revisión, presentó mejoría de cifras tensionales y de colesterol, así como pérdida de peso y perímetro abdominal; no obstante, persistían niveles de ACTH suprimidos (2.5 pg/mL), así como cortisol matutino y CLU inferiores al límite de la normalidad. Ante la posibilidad de desarrollo de una insuficiencia suprarrenal secundaria, se decidió vigilancia clínica y analítica estrecha para inicio de corticoterapia sustitutiva en caso necesario.

Conclusiones

El síndrome de Cushing engloba una serie de manifestaciones clínicas que se producen como consecuencia de una exposición excesiva, prolongada e inadecuada a glucocorticoides. La causa más frecuente es la exógena. Dentro de las causas endógenas, el 85% corresponden a ACTH-dependiente y el 15% a ACTH independiente. El término "pseudocushing"² hace referencia a situaciones de hipercortisolismo funcional incluso con alteraciones bioquímicas leves, que se puede dar durante el embarazo, alcoholismo, depresión...

En este caso, por la rápida y profusa instauración de la clínica y la aparente ausencia de corticoterapia exógena inicial, había que descartar una etiología neoplásica. No obstante, tras obtener resultados analíticos repetidos (ACTH y cortisol suprimidos; CLU en límite inferior) compatibles

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

con administración exógena y una prueba de imagen abdominal normal, fue fundamental rehistoriar a la paciente y de forma dirigida, pensando en una posible interacción medicamentosa, confirmando finalmente la aplicación de corticoterapia tópica.

Tanto ritonavir como cobicistat, utilizados como potenciadores en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento del VIH son potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4⁴, vía por la cual la mayoría de los glucocorticoides son metabolizados. La administración conjunta puede derivar en un descenso de la degradación y aumento en las concentraciones plasmáticas de los mismos, conllevando un síndrome de Cushing iatrogénico, y, secundariamente, una insuficiencia suprarrenal secundaria.

Los corticoides que más riesgo tienen de interactuar con estos potenciadores son fluticasona, triamcinolona, budesonida, mometasona y dexametasona⁴; si bien la vía que más comúnmente produce esa interacción es la oral, también hay que tener en cuenta la inhalada⁵, intraarticular⁶ e incluso la nasal y tópica. La vigilancia clínica de posibles datos clínicos orientadores a síndrome de Cushing y la posibilidad de cambio de tipo de antirretroviral (que no contenga ritonavir o cobicistat) es necesaria en estos pacientes.

Es fundamental en estos pacientes, una observación y vigilancia estrechos, tanto clínica como analítica, y la explicación detallada de síntomas que puedan corresponder a una crisis suprarrenal, de cara a la administración de corticoterapia sustitutiva en caso de persistir supresión del eje suprarrenal⁴.

Bibliografía

1. Kieman LK MD, Lacroix A MD, Martin KA MD. *Establishing the diagnosis of Cushing's syndrome.*[Monografía en Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2017[acceso 30 de enero de 2019]
2. Romero Rodríguez JC, Catalán Martín P. *Patología suprarrenal.* En Suárez Pita D, Vargas Romero JC, Salas Jarque J, Losada Galván I, de Miguel Campo B, editores. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica.* Madrid: MSD; 2016. P 1209-14
3. Pinés PJ, Cascales P, Martínez-Moreno A, Crespo E, Balsa JA. *Obesidad.* En Rodríguez García JL, director. *Medicina Interna: Diagnóstico y Tratamiento Médico.* Tomo 2. Madrid: Marbán; 2015. P 1301-12
4. Elliot ER, Theodoraki A, Jain LR, Marshall NJ, Boffito M, Baldeweg SE, Waters LJ. *Iatrogenic Cushing's syndrome due to drug interaction between glucocorticoids and the ritonavir or cobicistat containing HIV therapies.* *Clinical Medicine.* 2016; 16(5): 412-8
5. Yoganathan, K, David, L, Williams, C, Jones, K. *Cushing's syndrome with adrenal suppression induced by inhaled budesonide due to a ritonavir drug interaction in a woman with HIV infection.* *Int J STD AIDS.* 2012; 23(7):520-521



6. Hall, JJ, Hughes, CA, Foisy, MM, Houston, S, Shafran, S. Iatrogenic Cushing syndrome after intra-articular triamcinolone in a patient receiving ritonavir-boosted darunavir. *Int J STD AIDS*. 2013;24(9):748–752

Imágenes



Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

CC-13 UNA DIABETES MELLITUS DE ETIOLOGÍA INFRECUENTE

A. Rosales Castillo¹, A. Bustos Merlo¹, P. González Bustos²

¹Servicio de Medicina Interna, ²Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Resumen

Presentamos el caso de un varón de 59 años de edad, con antecedente de hipercolesterolemia sin tratamiento actual y fumador activo, que acude por pérdida de peso de unos 5 kg aproximadamente, poliuria, polidipsia y polifagia, con empeoramiento progresivo, de unos 3 meses de evolución, acompañado de dolor abdominal a nivel de epigastrio e hipocondrio derecho del mismo tiempo de evolución. Por órganos y aparatos, únicamente refería parestesias a nivel distal de miembros superiores, de reciente aparición, e importante xerostomía sin xeroftalmia. Ante la sospecha de debut de diabetes mellitus (DM) se solicitó analítica completa con hemoglobina glicosilada (HbA1c), junto con ecografía abdominal para filiar las molestias abdominales referidas. Analíticamente destacaba hipernatremia leve, hipopotasemia severa y colestasis importante con elevación leve de bilirrubina de perfil mixto; y en la ecografía abdominal solicitada se observaban múltiples lesiones hepáticas sugerentes de metástasis. Con dichos datos se barajó la posibilidad de DM secundaria a origen secretor tumoral y se solicitó estudio hormonal, marcadores tumorales y tomografía computarizada toracoabdominal, cuyos resultados fueron a favor de una secreción ectópica de hormona adrenocorticotropa (ACTH) por un tumor neuroendocrino de origen pulmonar, el cual se confirmó en la anatomía patológica de la biopsia de una de las lesiones hepáticas.

Introducción

Dentro de la diabetes mellitus, más del 90% de los casos corresponden a la tipo 2, la más frecuentemente diagnosticada. Solamente un pequeño porcentaje son debidas a etiologías más infrecuentes¹, entre las cuales destacan el grupo de neoplasias (adenocarcinoma de páncreas, glucagonoma, feocromocitoma, tumores neuroendocrinos), endocrinopatías (acromegalia, síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo primario, hipertiroidismo), farmacológicas (glucocorticoides, agonistas betaadrenérgicos)... Es importante sospechar dichas etiologías en determinadas situaciones como: casos con hiperglucemia o diabetes de debut de difícil control, manifestaciones clínicas asociadas de tipo cushingoides o de síndrome constitucional o alteraciones metabólicas asociadas, como alcalosis metabólica e hipopotasemia severa². En nuestro caso, las alteraciones hidroelectrolíticas y metabólicas junto a las imágenes obtenidas inicialmente en las pruebas radiológicas nos hicieron sospechar un origen secretor neoplásico.



Caso Clínico

Varón de 59 años con antecedentes de:

- Familiares: no enfermedad cardiovascular precoz, diabetes mellitus o neoplasia.
- Personales:
 - Hipercolesterolemia sin tratamiento.
 - Fumador activo (ICAT 16 paquetes/año) y bebedor habitual de 3-4 UBE/día. No consumo de otros tóxicos.
 - No relaciones sexuales de riesgo. No picaduras ni viajes recientes al extranjero.
 - Tratamiento actual: omeprazol 20mg al día. Sin alergias medicamentosas conocidas.

Acude al servicio de Urgencias por pérdida de peso, de 5 kg aproximadamente, síntomas de insulinopenia (poliuria, polidipsia y polifagia) y dolor abdominal a nivel de epigastrio e hipocondrio de 3 meses de evolución. En la anamnesis por órganos y aparatos, refería tos seca matutina de larga data, sin hemoptisis ni otra sintomatología cardiorrespiratoria. Paresesias a nivel distal de miembros superiores, de reciente aparición, e importante xerostomía sin xeroftalmia. No alteraciones del hábito gastrointestinal. No síndrome miccional. No lesiones dermatológicas de reciente aparición. Negaba fiebre o sensación distérmica termometrada. No artralgias o artritis.

En la exploración física realizada en Urgencias, destacaba:

Afebril. Presión arterial 165/100 mmHg. Frecuencia cardiaca 86 lpm. Frecuencia respiratoria 16 rpm. Glasgow 15. Saturación de oxígeno: 97% (FiO₂ 21%). Peso 72 Kg, talla 1.79 m. IMC 22.47 Kg/m².

Buen estado general, consciente, orientado en las 3 esferas. Sequedad de piel y mucosas con ligero tinte ictérico. Eupneico en reposo. Neurológicamente nada destacable. No palpación de adenopatías cervicales, supraclaviculares, axilares, inguinales. No bocio.

Auscultación cardiorrespiratoria: tonos rítmicos, sin soplos. Murmullo vesicular conservado sin ruidos patológicos añadidos. Abdomen: blando, depresible, doloroso a la palpación en hipocondrio derecho. Marcada hepatomegalia, de 4 traveses, sin signos de peritonismo. Ruidos conservados. No estrías. Miembros inferiores: sin edemas ni signos de trombosis.

Entre las pruebas complementarias realizadas inicialmente:

- Hemograma: Hematíes 4.870.000, Hb 12.9 g/dl, hematocrito 37.2%, VCM 93 fL, leucocitos 19930, neutrófilos 83%, plaquetas 228000.
- Bioquímica: Glucosa 172 mg/dL, urea 60 mg/dL, creatinina 0.93 mg/dL, preínas totales 5.3 g/dL, albúmina 3.8 g/dL, Bilirrubina total 2.18 mg/dL, bilirrubina directa 1.15 mg/dL, Aspartato transaminasa (GOT) 39 U/L, Alanina transaminasa (GPT) 88 U/L, Gamma glutamiltransferasa (GGT)

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición



1335 U/L, fosfatasa alcalina (ALP) 178 U/L, alfa-amilasa 111 U/L, Creatina quinasa 47 U/L, LDH 436 U/L, Sodio 147 mEq/L, Potasio 2.1 mEq/L, Cloro 98 mEq/L.

- Hemoglobina glicosilada (HbA1C): 8%
- Estudio de lípidos: colesterol total 221 mg/dL, LDL 113 mg/dL, HDL 75 mg/dL, triglicéridos 166 mg/dl
- Coagulación: TP 97%, INR 1.03
- GSV: pH 7.48, pCO₂ 60.1, HCO₃ 45.4, ácido láctico 3.6, calcio iónico normal
- Rx de tórax: sin alteraciones relevantes.
- ECG: RS a 78 lpm. QT alargado 540 ms. Descenso de ST en V1 a V6, junto a I y aVL.
- Ecografía abdominal: hepatomegalia con cambios morfológicos de hepatopatía crónica, junto con múltiples lesiones hipocogénicas confluentes sugerentes de metástasis.
- Tras los resultados obtenidos en la primera batería de pruebas, se decide ampliar el estudio con las siguientes pruebas complementarias:
- Estudio hormonal: TSH 0.67 μ UI/ml con hormonas periféricas normales, ACTH 160 pg/ml, Cortisol basal 56.3 μ g/dl, Cortisol libre en orina 1950 μ g/dL (LSN 62 μ UIg/dL), 17-hidroxiprogesterona 2.36 ng/ml (elevada), 11-desoxicortisol 13.8 ng/ml (elevado), DHEA-S y prolactina normales, andostendiona 5 ng/ml (elevada), aldosterona 23.8 pg/ml y renina 1.2 pg/ml (ambas suprimidas).
- Marcadores tumorales: normales salvo enolasa específica neuronal 36.3 (N <18) y propéptido liberador de gastrina (proGRP) > 50.000 pg/ml.
- Proteinograma, inmunoglobulinas, serologías (VHC, VHB, VIH): normales o negativas
- Tomografía computarizada con contraste toraco-abdomino-pélvico: Imagen nodular sólida parahiliar derecha de 21x14 mm con obstrucción bronquial segmentaria. Numerosas lesiones hipodensas a nivel hepático, sugerentes de metástasis. Engrosamiento nodular de ambas glándulas suprarrenales, no caracterizable en esta exploración.
- Gammagrafía con octreótido (Octreoscan): Leve refuerzo de captación en lóbulo medio derecho de muy baja intensidad. Foco de captación localizado a nivel de suprarrenal derecha probablemente en relación con la hiperplasia adrenal conocida. El estudio sugiere tumor neuroendocrino a nivel pulmonar con baja expresión de receptores de somatostatina.
- Anatomía patológica: Neoplasia neuroendocrina de alto grado (G3). Índice mitótico: 19 mitosis/CGA. Índice de proliferación Ki-67: 30%. Las técnicas inmunohistoquímicas muestran positividad de las células neoplásicas para CKAE1/AE3, cromogranina A, sinaptofisina, CD56 y TTF-1; negatividad

para CK20 y CDX2. La posibilidad para TTF-1 orienta a favor de origen pulmonar.

- *Los hallazgos en pruebas de imagen (masa pulmonar con metástasis hepáticas y engrosamiento bilateral de glándulas suprarrenales) junto con la marcada elevación del marcador sérico pro-GRP (alta especificidad para microcítico) y la anatomía patológica mostrando características de neoplasia neuroendocrina de alto grado, orientaron el cuadro a un síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH por un carcinoma de células pequeñas pulmonar metastático.
- Durante su estancia en planta en Medicina Interna destacaba fundamentalmente:
 - Tendencia a crisis hipertensivas de difícil control con necesidad de hasta tres fármacos antihipertensivos e incluso por vía intravenosa.
 - Necesidad de suplementación continua de potasio por vía oral e intravenosa por hipopotasemia refractaria.
 - Tendencia a hiperglucemia con reiterados ajustes de tratamiento insulínico para conseguir un control glucémico aceptable.

Posteriormente fue valorado por Oncología Médica para inicio de tratamiento con quimioterapia al alta, iniciando el primer ciclo con carboplatino y etopósido. Sin embargo, la evolución clínica fue desfavorable y tras nuevo ingreso un mes más tarde, el paciente falleció debido a un sangrado gastrointestinal masivo.

Conclusiones

Ante una patología tan prevalente en la actualidad, como resulta ser la diabetes mellitus tipo 2 en el adulto, debemos prestar especial atención a la existencia de posibles datos de alarma que nos puedan hacer sospechar causas concretas de diabetes mellitus¹. Como describimos en nuestro caso, la existencia de alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia severa refractaria a corrección, tendencia a alcalosis metabólica) y elevación de presión arterial de difícil control nos pusieron en alerta sobre la posibilidad de una etiología neoplásica como causante del cuadro clínico.

Como se ha mencionado previamente, dentro de las causas de diabetes, una pequeña proporción es debida a neoplasias y endocrinopatías, donde se encuentra el síndrome de Cushing¹.

El síndrome de Cushing engloba una serie de manifestaciones clínicas que se producen como consecuencia de una exposición excesiva, prolongada e inadecuada a glucocorticoides. La causa más frecuente es la exógena y dentro de las causas endógenas, el 85% corresponden a ACTH-dependiente y el 15% a ACTH independiente².

Dentro de los Cushing ACTH-dependientes, el más frecuente es el causado por un adenoma hipofisario (Enfermedad de Cushing). Mucho menos frecuente, en torno a un 10-15% de ellos, son causados por la secreción ectópica de ACTH por parte de un tumor no hipofisario, siendo los más frecuentes el carcinóide bronquial y el pulmonar de células pequeñas^{2,3}, aunque también

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

se ha descrito en carcinomas tímicos, medular de tiroides, neuroendocrinos pancreáticos e incluso en feocromocitomas².

Sus manifestaciones clínicas pueden ser las típicas de fenotipo cushingoide (debilidad muscular proximal, edematización periférica, facies de luna llena, cuello de búfalo, estrías rojo vinosas...)⁴ o a nivel analítico mostrando hipopotasemia, alcalosis metabólica e hiperglucemia, siendo también típica la hipertensión severa o de diabetes de difícil control.

En otros casos los signos y síntomas pueden ser menos floridos, proporcionales a los niveles de cortisolemia pero no al tamaño tumoral o tiempo de exposición, e incluso no mostrar el fenotipo clínico típico.

El tratamiento quimioterápico varía en función del tipo de tumor, siendo en el de células pequeñas similar al neuroendocrino de alto grado, consistiendo en regímenes basados en platino y etopósido. Por otra parte, el control del hipercortisolismo con fármacos como el ketoconazol o mitotano, suele ser una medida común en estos cuadros clínicos.

Como en nuestro caso, el pronóstico del carcinoma de células pequeñas asociado a producción ectópica de ACTH es bastante sombrío (3-6 meses de supervivencia)⁵, fundamentalmente porque suele detectarse en estadios avanzados, tener poca respuesta a quimioterapia y, añadidas, consecuencias del hipercortisolismo como mayor susceptibilidad a infecciones y eventos tromboembólicos.

Bibliografía

1. McCulloch DK MD. *Classification of diabetes mellitus and genetic diabetic syndromes.*[Monografía en Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2017 [acceso 30 de noviembre de 2019].
2. Richa CG, Saad KJ, Halabi GH, Gharios EM, Nasr FL, Merheb MT. *Case-series of paraneoplastic Cushing syndrome in small-cell lung cancer.* *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018 Mar 8;2018
3. Araujo Castro M, Palacios García N, Aller Pardo J, Izquierdo Alvarez C, Armengod Grao L, Estrada García J. *Ectopic Cushing syndrome: Report of 9 cases.* *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018 May;65(5):255-264
4. Deldycke A, Haenebalcke C, Taes Y. *Paraneoplastic Cushing syndrome, case-series and review of the literature.* *Acta Clin Belg.* 2018 Aug;73(4):298-304.
5. Zhang HY, Zhao J *Ectopic Cushing syndrome in small cell lung cancer: A case report and literature review.* *Thorac Cancer.* 2017 Mar;8(2):114-117.



**CC-16 VALORACIÓN INTEGRAL DEL PACIENTE
ONCO-HEMATOLÓGICO**

A. Bustos Merlo, R. Roa Chamorro, P. González Bustos,
A. Rosales Castillo, M. Jurado Chacón, J. D. Mediavilla García
*Servicio de Medicina Interna, Unidad de Riesgo Vascular, Unidad de
Gestión Clínica de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario
Virgen de las Nieves, Granada*

Resumen

Los tratamientos inmunosupresores que se utilizan en el control de la enfermedad injerto contra el huésped pueden producir múltiples complicaciones metabólicas, como son la hiperglucemia inducida por corticoides, hipertensión arterial y dislipemia.

El manejo de estas patologías es complejo y requiere una valoración especializada y, a menudo, multidisciplinar. Especial atención requieren las posibles interacciones entre los fármacos, que pueden producir aumentos tóxicos en la concentración de fármacos o concentraciones infraterapéuticas de los mismos.

Presentamos el caso de un paciente de 56 años sometido a un alotrasplante de médula ósea por un síndrome mielodisplásico subtipo displasia multilínea asociado a fibrosis reticulínica que presentó múltiples complicaciones cardiovasculares secundarias al tratamiento inmunosupresor. El manejo de las complicaciones fue individualizado según el perfil particular de este paciente.

Introducción

La complejidad de los pacientes ha aumentado en los últimos años debido a la introducción de nuevas terapias que llevan consigo un aumento en los efectos secundarios a nivel cardiovascular. Los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea frecuentemente requieren una combinación de inmunosupresores para controlar la enfermedad injerto contra el huésped (EICH). La hiperglucemia inducida por corticoides es una complicación común. La incidencia de hiperglucemia (definida como glucemia mayor de 200 mg/d) en pacientes hospitalizados sin historia diabetes y con tratamiento con corticoides es mayor del 50%. Esta se relaciona con un aumento de riesgo de infección, mortalidad y aumento de estancia hospitalaria¹. Existen, además, otras complicaciones metabólicas como la hipertensión arterial y la dislipemia que se relacionan el tratamiento inmunosupresor.

A continuación, presentamos el caso de un paciente sometido a alotrasplante de médula ósea con múltiples complicaciones metabólicas.

Caso Clínico

Varón de 56 años de edad diagnosticado de síndrome mielodisplásico subtipo displasia multilínea asociado a fibrosis reticulínica, en seguimiento en consulta externa de Hematología y con necesidad de transfusión periódica de concentrados de hemáties y desarrollo de trombocitopenia severa.

Ingresa en Hematología en Febrero de 2019 para realización de alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (ALOTPH) de donante emparentada

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

(hermana con HLA idéntico). El día 15 de Febrero se realiza inducción de producto de citoféresis alcanzando un nivel de granulocitos mayor de 500 células por microlitro y 20.000 plaquetas por microlitro el día +14 y +13, respectivamente.

Durante la hospitalización destacó hipertensión arterial grado 1 e hiperglucemia, que precisó tratamiento con insulina, todo ello relacionado con el tratamiento inmunosupresor (glucocorticoides y sirolimus).

La evolución ambulatoria del paciente no fue satisfactoria: el paciente presentó en Junio de 2019 enfermedad injerto contra el huésped (EICH) mucosa, digestiva y cutánea, que requirió tratamiento con glucocorticoides a dosis de 1 mg/Kg/24 horas asociado a ciclosporina y beclometasona. Posteriormente, tuvo una nueva reactivación digestiva y hepática (elevación de transaminasas y enzimas de colestasis) en Agosto de 2019, por lo que tuvo que iniciarse tratamiento con ciclosporina 75 mg cada 12 horas, sirolimus 2 mg cada 24 horas, beclometasona 2 mg cada 6 horas, prednisona 80 mg cada 48 horas y ruxolitimib 10 mg cada 12 horas.

Secundario al potente tratamiento inmunosupresor el paciente desarrolló múltiples complicaciones metabólicas, por lo que fue enviado a consulta de Riesgo Vascular.

Debido a las altas dosis de corticoides, el paciente presentó una hiperglucemia inducida por corticoides que ya había requerido tratamiento con insulina durante el ingreso para la inducción del ALOTPH. Al alta (sin tratamiento corticoideo) fue tratado con monoterapia con vildagliptina, con buenos controles ambulatorios. Sin embargo, al precisar altas dosis de prednisona, este tratamiento había sido insuficiente. Se había iniciado una pauta de insulina bolo-basal con glargina 62 UI por la mañana y novorapid 0 unidades en desayuno, 10 en comida y 10 en la cena. A pesar de ello, el control de HbA1c fue deficiente, con un valor de 8,2%.

La particularidad de esta hiperglucemia es que era variante a lo largo de la semana. Al tener altas dosis de corticoides a días alternos presentaba hipoglucemias e hiperglucemias: los días de tratamiento con prednisona iniciaba la mañana con glucemias en rango bajo terapéutico (70-80 mg/dL) para posteriormente elevar cifras de glucemia capilar a lo largo del día (200-250 mg/dL por la tarde y noche). Los días sin corticoides el paciente amanecía todavía con hiperglucemia (200-250 mg/dL) y a lo largo del día tendía hacia la normalización de valores (100-150 mg/dL). Asociaba también hipoglucemias sintomáticas en la madrugada de los días que iba a empezar con prednisona. Por otro lado, el paciente había desarrollado hipertensión arterial grado 1, que fue tratada con amlodipino. Esta hipertensión fue relacionada con toma de prednisona, así como tratamiento con sirolimus y tacrólimus.

Finalmente, el paciente presentaba dislipemia mixta con colesterol total de 298 mg/dL, colesterol HDL (CHDL) 49 mg/dL, colesterol LDL (cLDL) de 199 mg/dL y triglicéridos de 290 mg/dL.

En la exploración física el paciente presentaba PA 123/82, FC 87, peso 94,300 Kg y talla de 172 cm. Mediano estado general, destacaba facies cushingoides y estrías rojo-vinosas a nivel abdominal. Auscultación cardiaca



con tonos rítmicos sin soplos, roces o extratonos y auscultación respiratoria con murmullo vesicular conservado. A nivel de miembros inferiores tenía edemas con fovea +/+++ hasta tercio medio de tibia.

Los análisis generales mostraban una anemia (hemoglobina 9 g/dL) y plaquetopenia (105.000 células por microlitro) ya conocidas y estables en los controles previos. En la bioquímica destacaba glucosa en ayunas normal (112 mg/dL) y HbA1c 8,2%. Urea y creatinina normales. GOT 65 y GPT 116 con GGT 580 y FA normal. El sodio y el potasio estaban dentro de los límites normales. Proteína C Reactiva (PCR) de 17,1 mg/dL y orina fresca con índice albúmina/creatinina de 200.6 mg/g.

El abordaje clínico del paciente fue el siguiente:

- Respecto a la hiperglucemia inducida por corticoides, se decidió mantener IDDP4 y ajustar la pauta de insulina. Se decidió cambiar insulina lantus por insulina degludec (56 UI) por presentar esta menor incidencia de hipoglucemias. Al requerir un alto número de unidades de insulina y presentar tendencia a hipoglucemias, así como pauta alternante de corticoides entre días, se decidió no utilizar insulina NPH.

Se eligió una pauta alternante de insulina, que cambiaba según ese día el paciente tomase o no corticoides. Los días que tomaba corticoides iniciaba 3 UI de insulina novorapid en el desayuno, 9 en la comida y 9 en la cena. Al día siguiente, sin corticoides, continuaba con 5 UI en desayuno, 6 UI en la comida y 4 en la cena.

Gracias a esta pauta desaparecieron las hipoglucemias nocturnas y tras puntuales ajustes de dosis de novorapid se mantuvieron los controles de glucemia capilar en torno a 100 y 150 mg/dL. El siguiente control de HbA1c fue de 7,4%.

- Respecto a la hipertensión, el paciente había desarrollado edemas en manos y miembros inferiores tras el inicio de amlodipino. Se realizó monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) de 24 horas, con una media de presión arterial de 132/79 mmHg y frecuencia cardiaca de 72 lpm, con patrón dipper.

Dado que no se podían pautar IECAs por la interacción con sirolimus (que podría aumentar sus concentraciones y aumentar su toxicidad), se decidió cambiar el calcio-antagonista por doxazosina 4 mg en desayuno. Con este cambio se consiguieron automedidas de presión arterial en torno a 125/80 mmHg, así como eliminación de edemas periféricos.

- En cuanto a la dislipemia, el principal objetivo era disminuir los niveles de cLDL por debajo de 116 mg/dL. Tanto los glucocorticoides como sirolimus, tacrolimus y ruxolitinib podrían producir dislipemias moderadas o severas. Se decidió tratar con pitavastatina 4 mg debido a que esta estatina no se metaboliza de forma significativa por el citocromo P450 CYP3A4, evitando las probables interacciones con los inmunosupresores. Con este tratamiento se consiguió un cLDL de 117 mg/dL.

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

El paciente fue diagnosticado de hiperglucemia inducida por corticoides (diabetes esteroidea), hipertensión arterial y dislipemia secundarias a tratamiento inmunosupresor (glucocorticoides, sirolimus, tacrolimus y ruxolitinib).

Discusión

Los efectos de los glucocorticoides en el metabolismo de la glucosa son complejos: producen hiperglucemia por distintas vías: aumento de resistencia a la insulina, aumento de gluconeogénesis hepática, contrarregulación hormonal de glucagón y adrenalina, etc. Además, el uso de tacrolimus en nuestro paciente induce hiperglucemia al disminuir la producción de insulina². El diagnóstico de diabetes esteroidea sigue las mismas recomendaciones de la ADA 2019. La glucemia basal en ayunas parece poco útil al poder ser frecuente normal en estos pacientes. La medida de HbA1c puede ser útil en pacientes que lleven con tratamiento más de dos meses, pero no en aquellos en los que el tratamiento sea de reciente comienzo. La medida más útil consiste en glucemia en cualquier momento mayor de 200 mg/dL¹⁻³.

Respecto al tratamiento, en aquellos pacientes que como el nuestro presentan glucemias mayores de 200 mg/dL, el tratamiento indicado es la insulina. Entre ellas, la insulina NPH parece la más indicada al coincidir con la duración de acción de los glucocorticoides de acción intermedia. El uso de antidiabéticos orales puede ayudar en el control de la hiperglucemia. No parece haber diferencias en la eficacia entre antidiabéticos, aunque existe mayor experiencia con la metformina e IDDP4. El uso de iSGLT2 y ArGLP1 carece de experiencia de uso suficiente, aunque parecen seguros⁴⁻⁶.

Con respecto a la hipertensión arterial, es fundamental en estos pacientes evaluar las posibles interacciones entre fármacos. El uso de IECAS no se recomiendan en paciente bajo tratamiento con sirolimus⁷.

La misma circunstancia ocurre con las estatinas metabolizadas a través del citocromo P450 CYP3A4, como son el caso de atorvastatina y rosuvastatina. Pitavastatina y pravastatina se metabolizan de forma menor por CYP2C9 y CYP3A4, por lo que la capacidad de interacción es menor^{8,9}.

Conclusiones

El manejo de los pacientes con enfermedades oncohematológicas es complejo, por lo que precisa un abordaje multidisciplinar (Medicina Interna, Cardiología, Endocrinología y Medicina Familia) para una adecuada valoración de los pacientes. Debe valorarse al paciente de forma global teniendo especial atención en las posibles interacciones entre los fármacos.

Bibliografía

1. Pérez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Minambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes* 2014 6 9-20.
2. Gosmanov AR, Goorha S, Stelts S, Peng L, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia in diabetic patients with hematologic malignancies during dexamethasone therapy. *Endocr Pract* 2013 19 231-235.



3. Clore JN, Thurby-Hay L. *Glucocorticoid-induced hyperglycemia. Endocr Pract* 2009 15 469-474.
4. Ruiz de Adana MS, Colomo N, Maldonado-Araque C, Fontalba MI, Linares F, Garcia-Torres F, Fernandez R, Bautista C, Oliveira G, de la Cruz JL et al. *Randomized clinical trial of the efficacy and safety of insulin glargine vs. NPH insulin as basal insulin for the treatment of glucocorticoid induced hyperglycemia using continuous glucose monitoring in hospitalized patients with type 2 diabetes and respiratory disease. Diabetes Res Clin Pract* 2015 110 158-165.
5. Suh S, Park MK. *Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem. Endocrinol Metab (Seoul)* 2017 32 180-189.
6. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G. *Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab* 2012 97 16-38.
7. Burdese M, Rossetti M, Guarena C. *Sirolimus and ACE-Inhibitors: A Note of Caution. Transplantation*, 2005, 79(2):251-2.
8. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, et al. *Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation*. 2016;134(21):e468-e495.
9. Lemahieu WP, Hermann M, Asberg A, et al. *Combined therapy with atorvastatin and calcineurin inhibitors: no interactions with tacrolimus. Am J Transplant*. 2005;5(9):2236-2243.

Libro de casos clínicos XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

CC-18 OSTEOMIELITIS Y ARTRITIS SÉPTICA SOBRE PIE DIABÉTICO: A PROPÓSITO DE UN CASO

J. Álvarez Granda, P. Lucena Calvet, M. J. Sánchez Carrillo,
M. Estébanez Muñoz, G. Ramírez Olivencia, A. Estrada Santiago,
L. Jiménez Reyes, L. Romero Calvo
*Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Central de la
Defensa "Gómez Ulla", Madrid*

Resumen

Paciente varón de 49 años de edad, diagnosticado de Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 en tratamiento con insulino terapia con afectación metadiabética renal y ósea con amputación de 1º y 5º dedos de pie izquierdo, así como de 1º-2º-3º y 5º dedos de pie derecho, con muy mal control de cifras de glucemia capilar. A lo largo de los últimos 5 meses el paciente ingresa en 3 ocasiones en el servicio de Medicina Interna (Unidad de Enfermedades Infecciosas) del Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla" (Madrid) por sepsis infecciosa secundaria a artritis séptica y osteomielitis sobre pie diabético con aislamientos microbiológicos de repetición de *Staphylococcus aureus* sensible a Meticilina (SASM), con mala respuesta a terapia antimicrobiana intravenosa dirigida y curas locales por la Unidad de Úlceras Crónicas (UCC), objetivándose en pruebas de imagen gran desestructuración ósea y tendinosa con múltiples abscesos en 5º metatarsiano y calcáneo de pie derecho.

Tras varios episodios de alta hospitalaria por fuga, así como altas voluntarias tras rechazo de intervención quirúrgica recomendada por el equipo médico encargado, finalmente el paciente acepta dicho procedimiento, realizándose amputación infracondílea de miembro inferior derecho con colgajo posterior sin complicaciones inmediatas.

El tratamiento antimicrobiano y quirúrgico suponen los 2 pilares fundamentales del manejo de las complicaciones osteoarticulares del pie diabético, siendo preciso una estrecha colaboración entre las Unidades de Enfermedades Infecciosas y los servicios de Traumatología y Cirugía Vascul ar.

Introducción y Caso Clínico

Se presenta el caso de un paciente varón de 49 años de edad que ingresa en el servicio de Medicina Interna del Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla" (Madrid) en agosto de 2019 por síndrome febril a estudio.

Entre sus antecedentes personales no presenta reacciones alérgicas medicamentosas conocidas (No RAMC), fue fumador hasta los 48 años de edad de 1 paquete diario (Índice Paquetes Año 30), bebedor ocasional de vino y cerveza con las comidas sin otros hábitos tóxicos de interés.

Diagnosticado de hipertensión arterial (HTA) en tratamiento con Trinomia (Ácido Acetilsalicílico/Atorvastatina/Ramipril) 100/20/10 mg 0-0-1 vo, dislipemia tipo



hipercolesterolemia en tratamiento farmacológico con estatinas, y Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 a los 37 años de edad en tratamiento con insulino terapia (Toujeo 300 40-0-0 UI sc) con mala adherencia terapéutica y control subóptimo de glucemia capilar, así como afectación metadiabética de órgano diana (con enfermedad renal crónica (ERC) estadio III secundaria a nefropatía DM con cifras de creatinina basal en torno a 1.3 mg/dl) y microangiopática con pie diabético que ha precisado múltiples amputaciones (primer y quinto dedos de pie izquierdo en 2013, primero, segundo, tercero y quinto dedos de pie derecho en agosto de 2015 con tratamiento hiperbárico posterior y seguimiento por enfermería de su médico de atención primaria (MAP) con curas locales en su domicilio cada 48 horas desde septiembre de 2018.

En cuanto a su situación basal, se trata de un paciente independiente para las actividades básicas de la vida diaria (IABVD), en estado de baja laboral por incapacidad. No oxigenoterapia continua domiciliaria, no ortopnea ni disnea paroxística nocturna. Deambulación autónoma sin precisar ayuda de bastón/andador, aunque sí apoyo en tercera persona. No deterioro cognitivo.

Actualmente el paciente acude al servicio de urgencias por síndrome febril termometrado de T°:40°C de 15 días de evolución con malestar general y mialgias, coincidiendo con aumento de volumen, rubor y dolor de pie derecho. No sintomatología respiratoria ni neurológica en la anamnesis por aparatos. Por otra parte, el paciente refiere náuseas y vómitos de contenido alimenticio sin dolor abdominal, diarrea ni productos patológicos en heces.

En la exploración física el paciente se encuentra hemodinámicamente estable (TA: 110/70 mmHg, FC: 90 lpm, saturación de oxígeno (basal): 98%, fiebre termometrada de T°:39°C). No presenta ingurgitación yugular, bocio ni adenopatías. AC: Rítmica, a 90 lpm, no soplos audibles. AP: MVC, no ruidos sobreañadidos. Abdomen: Blando, depresible, no doloroso, no masas ni megalias, ruidos hidroaéreos conservados, puño percusión renal derecha positiva débil. En miembro inferior derecho se objetiva amputación de 1°, 2°, 3° y 5° dedos de pie, así como úlcera plantar de 4 cm de diámetro con celulitis perilesional, y úlcera de 2 cm en empeine derecho con abundante exudado seroso.

A nivel analítico se objetiva descompensación hiperglucémica (glucosa 385 mg/dl) no cetósica, con función renal estable (Creatinina 1.04 mg/dl), hiponatremia hipoosmolar con volumen extracelular (VEC) reducido (Sodio 129 mEq/L) normokalémica (Potasio 4.3 mEq/L). Perfil hepático y hemostasia sin alteraciones, con marcada elevación de reactantes de fase aguda (PCR 31.34 mg/dl) y leucocitosis (12090 con neutrófilos 78.6%) así como anemia microcítica-hipocrómica (Hb 9.3 g/dl, Hto 30.1%, VCM 74.9 fl, HCM 23.10) y trombocitosis leve (601000). Sistemático de orina compatible con infección del tracto urinario. Desde el punto de vista radiográfico no se objetivan alteraciones significativas a nivel torácico ni abdominal.

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

Se realiza radiografía de pie derecho (Figura 1) en la que se objetiva amputación de falange distal de 1º, 2º, 3º y 5º dedos de pie derecho (ya conocida) así como edema perilesional con desestructuración ósea a nivel de 5º metatarsiano de pie derecho.

Figura 1. Radiografía de Pie Derecho: Amputación de falange distal de 1º, 2º, 3º y 5º dedos de pie derecho, edema perilesional con desestructuración ósea a nivel de 5º metatarsiano de pie derecho.



El paciente ingresa en el servicio de Medicina Interna (Unidad de Enfermedades Infecciosas) con diagnóstico de infección de piel y estructuras de la piel sobre pie diabético, con probable afectación osteoarticular. Se inicia cobertura antibiótica empírica con Cefepime para cobertura de *Pseudomonas aeruginosa* y posteriormente dirigida con Teicoplanina tras objetivarse aislamiento microbiológico en 4/4 hemocultivos de cocos GRAM positivos en racimos, confirmándose bacteriemia secundaria. A las 48 horas de ingreso se constata alta hospitalaria por fuga del paciente sin previo aviso al staff sanitario.

Dos semanas después el paciente acude de nuevo al servicio de urgencias por persistencia del cuadro febril a pesar de manejo ambulatorio con antitérmicos, con marcado empeoramiento del estado general, así como palidez mucocutánea y pérdida del nivel de conciencia, sin sintomatología cardio-respiratoria ni de otros aparatos en la anamnesis por aparatos. En la valoración inicial el paciente se encuentra hemodinámicamente inestable precisado tratamiento de soporte con sueroterapia intravenosa intensiva (sin precisar soporte vasoactivo), con TA:95/70 mmHg, taquicardia sinusal a 116 lpm y fiebre termometrada de T°:38°C. A nivel de MMII se objetiva úlcera plantar derecha con celulitis perilesional y en empeine, no se palpa pulso



pedio, eritematosa y caliente a la palpación hasta el tercio de la extremidad distal con exudado purulento a través de una lesión, de la que se solicitan cultivos al servicio de Microbiología.

Análiticamente destaca fracaso renal agudo (FRA) AKIN I sobre ERC estadio III con Creatinina 1.66 mg/dl sin alteraciones de ionograma ni de pruebas de función hepática, con importante elevación de reactantes de fase aguda (PCR 38.91 mg/dl, fibrinógeno 1301 mg/dl) y leucocitosis (20650/mm³) con neutrofilia 77% (15800/mm³). Alteración de la coagulación no presente en el ingreso previo con INR 1.39 y TP 65%, así como anemia microcítica-hipocrómica con Hb 7.3 g/dl, Hto 25.30%, VCM 76.2 y HCM 28.9, sin exteriorización de sangrado ni restos hemáticos en el tacto rectal, que precisa trasfusión de hemoderivados (2 concentrados de hematíes) en el momento agudo.

El paciente reingresa por tanto en Medicina Interna (Unidad de Enfermedades infecciosas) con juicio clínico de sepsis de origen osteoarticular con artritis séptica sobre pie diabético, con coagulopatía secundaria. Dada la anemización del paciente se retira tratamiento antiagregante plaquetario y se realiza estudio endoscópico, objetivándose únicamente en la gastroscopia reflujo biliar sin otras alteraciones estructurales, así como en colonoscopia la presencia de divertículos aislados sin signos de diverticulitis aguda, por lo que la anemia del paciente no parece justificarse por un sangrado digestivo.

Desde el punto de vista infeccioso, Inicialmente se pauta cobertura antimicrobiana con Meropenem y Daptomicina IV (ajustados a función renal) con buena respuesta, manteniéndose afebril y con progresiva normalización de marcadores analíticos. Al 6º día de ingreso, se confirma aislamiento microbiológico en cultivo de exudado de úlcera de pie derecho de *Staphylococcus aureus* sensible a Meticilina (SASM) por lo que se modifica a antibioterapia dirigida con Amoxicilina/Clavulánico. Se solicita estudio de extensión con hemocultivos x2 objetivándose aislamiento de *Streptococcus agalactiae* grupo B (en 2 de 4 botellas de hemocultivos), así como ecocardiograma transtorácico en el que no se describen signos de endocarditis infecciosa (EI) ni otras alteraciones estructurales.

A pesar antibioterapia y curas locales por la Úlceras Crónicas (UUC), la evolución clínica no es favorable objetivándose empeoramiento de la úlcera plantar (hasta 6 cm de diámetro) y de la tumefacción periarticular de tobillo derecho, con importante limitación funcional secundaria y persistencia de exudación purulenta.

El paciente es valorado durante el ingreso de forma conjunta por los servicios de Traumatología y Angiología y Cirugía Vasculr, realizándose ecografía-Doppler de MID en la que se objetiva permeabilidad troncular con leve ateromatosis en arteria femoral superficial y engrosamiento de paredes

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

arteriales y calcificación de vasos distales, con onda doppler con flujo bifásico a nivel poplíteo y distal.

Se realiza RM de pie derecho (Figuras 2, 3 y 4) en la que se objetivan abscesos con trayectos fistulosos a piel, el más significativo nivel de la cara plantar de la base del quinto metatarsiano focos de edema con importantes cambios en la congruencia articular y destrucción de sin edema más significativamente a nivel del calcáneo y metatarsianos. Signos de derrame articular con distensión capsular y engrosamiento sinovial con lesiones erosivas y destrucción de la cortical extensión intramedular con afectación condral que compromete significativamente las estructuras tarsales, metatarsianas y falángicas. Por otra parte se objetiva probable rotura parcial de la porción anterior de la inserción del tendón de Aquiles, con signos de distensión, cambios de señal y captación de contraste de las vainas de los tendones tibio peroneos y flexores largos, que sugieren extensión del proceso infeccioso (diseminación tendinosa).

Figuras 2 y 3. Resonancia Magnética (RM) de Pie Derecho: probable osteomielitis con desarrollo de artritis séptica con signos de probable diseminación tendinosa como complicaciones a pie diabético izquierdo como diagnósticos más probable.

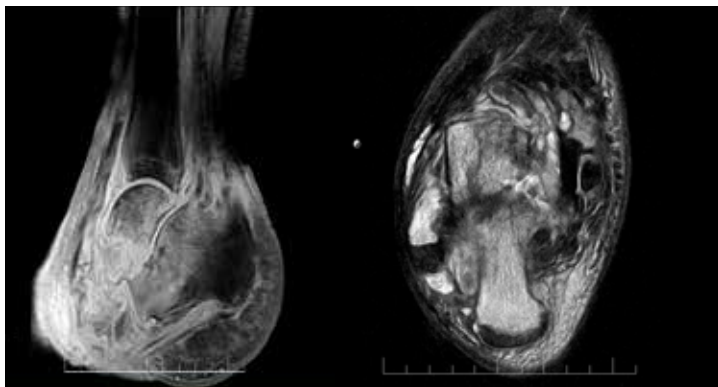
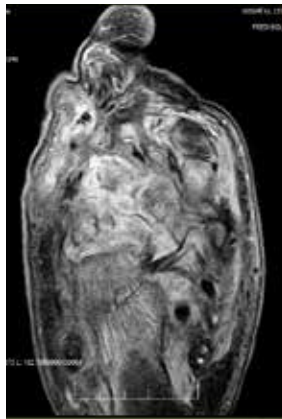


Figura 4. Resonancia Magnética (RM) de Pie Derecho: importantes cambios inflamatorios de partes blandas visualizando varias colecciones abscesificadas; algunas de ellas contactan con soluciones de continuidad cutáneas y subcutáneas y que por las características de su señal y comportamiento tras la administración de contraste sugieren probables abscesos con trayectos fistulosos a piel



Ante los hallazgos de las pruebas de imagen y la mala evolución clínica a pesar de tratamiento antimicrobiano dirigido, se ofrece de forma conjunta al paciente tratamiento quirúrgico mediante amputación infracondílea de MID, que rechaza, solicitando el alta voluntaria en contra del criterio del equipo médico encargado. Se pauta cobertura antibiótica vía oral con Amoxicilina/Clavulánico 875 mg/8 horas y Ciprofloxacino 500 mg/12 horas. Un mes después, el paciente reingresa en Medicina Interna por nuevo cuadro séptico de etiología infecciosa secundaria a osteomielitis sobre pie diabético, objetivándose persistencia de aislamiento en cultivo de exudado de úlcera de *Staphylococcus aureus* sensible a Meticilina (SASM).

Tras nueva valoración conjunta con el servicio de Angiología y Cirugía Vasculuar, se ofrece de nuevo al paciente tratamiento quirúrgico que, en esta ocasión, es aceptado por el paciente. El 26 de noviembre de 2019, previo tratamiento antibiótico con Cefazolina y Clindamicina intravenosa, el paciente es intervenido quirúrgicamente mediante amputación infracondílea de miembro inferior derecho con colgajo posterior bajo anestesia raquídea, sin incidencias ni otras complicaciones inmediatas. El paciente es dado de alta con antibioterapia vía oral (Levofloxacino y Rifampicina) y seguimiento ambulatorio en consultas externas de Enfermedades Infecciosas.

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

Conclusiones

La artritis séptica y la osteomielitis sobre pie diabético constituyen dos de las principales y más graves complicaciones infecciosas en los pacientes diagnosticados de Diabetes Mellitus (DM) con mal control glucémico y enfermedad vascular periférica (1). La mayoría de las infecciones del pie diabético son polimicrobianas (2), siendo su etiología variable en función del grado de afectación: las infecciones superficiales suelen ser causadas por cocos GRAM positivos (principalmente *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus pyogenes*), mientras que las úlceras profundas incluyen microorganismos GRAM negativos como *Pseudomonas aeruginosa* (hasta en el 20% de las infecciones de pie diabético (3)) y *Enterobacteriae*.

Los principales factores de riesgo de desarrollo de osteomielitis sobre pie diabético son un tamaño de la úlcera mayor de 2 cm² así como profundidad hasta planos óseos y duración de la úlcera mayor de 2 semanas (4). En estudios de imagen (RM) los principales hallazgos son destrucción cortical, de médula ósea e inflamación de tejidos blandos adyacentes (5).

El interés del caso clínico previamente descrito se centra en la importancia de una acción combinada entre un tratamiento antimicrobiano con cobertura frente a los principales microorganismos implicados en la etiopatogenia de las infecciones del pie diabético así como de las intervenciones quirúrgicas disponibles en caso necesario (derivaciones, injertos cutáneos, revascularizaciones y amputaciones en casos extremos) (6), dado el elevado riesgo de mortalidad que presenta esta patología.

Bibliografía

1. *Assessment and management of foot disease in patients with diabetes.* Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW. *N Engl J Med.* 1994;331(13):854.
2. *Diagnóstico y tratamiento de infecciones del pie diabético.* Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.* 2004; 39 (7): 885.
3. *Cambio del perfil microbiológico de las bacterias patógenas en las infecciones del pie diabético: ¿es hora de repensar qué terapia empírica elegir?.* Ramakant P, Verma AK, Misra R, Prasad KN, Chand G, Mishra A, Agarwal G, Agarwal A, Mishra SK. *Diabetologia.* 2011 enero; 54 (1): 58-64. Epub 2010 11 de septiembre.
4. *Exactitud diagnóstica del examen físico y pruebas de imagen para osteomielitis subyacente a las úlceras del pie diabético: metaanálisis.* Dinh MT, Abad CL, Safdar N. *Clin Infect Dis.* 2008; 47 (4): 519.
5. *¿Este paciente con diabetes tiene osteomielitis de la extremidad inferior?.* Butalia S, Palda VA, Sargento RJ, Detsky AS, Mourad O. *JAMA* 2008; 299 (7): 806.



6. 2012 *Guía de práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América para el diagnóstico y tratamiento de infecciones del pie diabético.* Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, Pinzur MS, Senneville E, Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012; 54 (12): e132.

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

CC-19 LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

A. M. Castillo Fernández¹, I. Poyato Ayuso¹, M. De Damas Medina², C. Arraiza Irigoyen²

¹Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario de Jaén

Resumen

Paciente de 44 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 1, hipertensión arterial, dislipemia y obesidad, que se somete a cirugía bariátrica (bypass biliopancreático técnica restrictiva y malabsortiva) y sufre tras la misma episodio de brote psicótico y trastorno por dependencia alcohólica. En este contexto presenta episodio de cetoacidosis diabética que requiere hospitalización e hipoglucemias de forma reiterada con mal control metabólico y dificultad en el ajuste de insulina. Exponemos este caso con objeto de sacar a relucir los efectos adversos que se producen en un paciente con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) al realizar una técnica de cirugía bariátrica y la importancia, por ello, de que las indicaciones de la misma sean en estos casos individualizadas.

Introducción

La diabetes es una enfermedad muy prevalente en nuestro medio y que conlleva gran importancia en la salud de nuestros pacientes. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que la prevalencia de diabetes en global ha aumentado del 4,7% en el año 1980 al 8,5% en 2014. En el caso de la diabetes tipo 1 la incidencia es del 0,02% en nuestro medio. Sin embargo, con las elevadas tasas de obesidad que afectan a nuestra población nos encontramos cada vez más con DM tipo 1 en los que coinciden ambos mecanismos fisiopatológicos: destrucción autoinmune de islotes pancreáticos y por tanto insulinopenia, pero también el resto de alteraciones propias del síndrome metabólico: insulinorresistencia, HTA y dislipemia aterogénica.(1)

En los últimos años, han aparecido nuevos fármacos y estrategias terapéuticas para conseguir un mejor control metabólico y a pesar de que los puntos más importantes del tratamiento residen sobre el estilo de vida (llevando una dieta saludable, baja en calorías y realizando ejercicio físico de forma regular) la obesidad y la diabetes siguen coexistiendo en muchos de nuestros pacientes, aproximadamente el 30% de los diabéticos tipo 1 presentan sobrepeso u obesidad (2), y producen un aumento importante del riesgo cardiometabólico en estos pacientes que suelen además, tener una edad joven por lo que se ha estudiado de forma reiterada el beneficio de la cirugía bariátrica en este tipo de pacientes y se ha visto que hay un efecto diferente entre diabéticos tipo 1 y diabéticos tipo 2, que es predecible en parte, por la fisiopatología de cada tipo.



A grandes rasgos, en el caso de la diabetes tipo 2 los requerimientos de insulina son mayores a la cantidad que se produce por el páncreas (actividad insuficiente) y además, hay un mecanismo de aumento de resistencia a la insulina. Por el contrario, en el caso de la diabetes tipo 1, existe una deficiencia absoluta de insulina, por destrucción de las células beta pancreáticas, por lo que la secreción es nula.

Aunque la utilidad de la cirugía bariátrica ha sido demostrada para DM2 con obesidad (3) su efectividad en la DM1 es controvertida.

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis muestran que pacientes obesos con DM1 consiguen marcados descensos del peso así como mejoras importantes en el control glucémico, que se ve reflejado en un descenso de los requerimientos de insulina y en las mejoras de la HbA1c tras la cirugía bariátrica (4) it remains a persistent worldwide source of morbidity and mortality. Increasingly, its sufferers are afflicted by obesity and its complications. The objective of the study is to quantify the effects of bariatric surgery on T1DM by appraising the primary outcomes of glycosylated haemoglobin (HbA1c).

Además, la cirugía bariátrica ha demostrado mejorar las cifras de TA, el metabolismo lipídico y el síndrome de apnea del sueño en pacientes con DM1 (5).

En contraposición, otro metaanálisis reciente no encuentra significativa la mejora en el control glicémico tras la cirugía en pacientes diabéticos obesos tipo 1 (6).

Esta discrepancia se podría atribuir a la gran diversidad en la patogénesis de la DM1.

Caso Clínico

Paciente varón de 44 años con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 1 desde los 7 años, hipertensión arterial, dislipemia, obesidad (140 kg con IMC 49 kg/m²) y síndrome de apnea obstructiva del sueño con necesidad de uso de CPAP.

Inicia su seguimiento en el Servicio de Endocrinología en el año 2007, con mediano control glucémico. Durante este período se intenta manejo con sistema de infusión continua subcutánea de insulina, pero se retira a voluntad del paciente sin haber logrado un control óptimo. Durante el seguimiento, se realiza despistaje periódico de complicaciones crónicas por parte de oftalmología y nefrología, detectando así datos de nefropatía diabética.

Entre 2010 y 2017, perdemos el seguimiento del paciente.

Durante este período, se somete a un bypass biliopancreático en un centro privado como técnica malabsortiva de cirugía bariátrica, tras lo cual pierde 64 kg de peso (IMC 26 kg/m²) y comienza con cuadro de vómitos y alteración del hábito intestinal con diarreas frecuentes.

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

En este contexto, sufre crisis psicótica aguda que requiere ingreso hospitalario en salud mental y se diagnostica de trastorno de enolismo, tras el cual presenta descompensación diabética en forma de cetoacidosis diabética que requiere ingreso hospitalario en medicina interna.

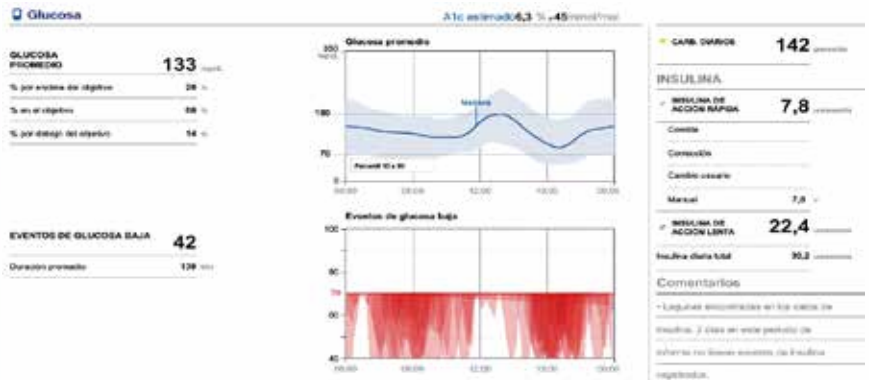
Se recupera el seguimiento en 2017, con un peso de 79kg y un IMC de 23 kg/m². Destaca muy mal control diabético con HbA1c de 11% y apareciendo datos de neuropatía sensitivo motora en MID, complicaciones añadidas a la diabetes de mal control. En este momento el paciente usaba Glargina 50UI + Actrapid 5/6U si glucemias por encima de 250mg/dl, pauta con la cual el paciente presenta múltiples hipoglucemias. Se ajusta la pauta de insulina y se vuelve a instruir al paciente en la educación diabetológica de conteo de raciones y ajuste de insulina en función de ello. Con esto, se consigue mejor control glucémico (HbA1c 8%) con disminución de los requerimientos de insulina, pero con persistencia de hipoglucemias y vómitos diarios tras las comidas, por lo que se le realiza endoscopia digestiva alta que revela retención gástrica por gastroparesia, que posteriormente y tras la administración de múltiples procinéticos no mejora. Se inicia Degludec 30U + Faster Aspart, pero a pesar del cambio de insulino terapia sigue presentando hipoglucemias 3 – 4 h tras las comidas y algunas graves con aparición de convulsiones (neuroglucopenia), por lo que se intenta mejorar el control con sistema de monitorización flash de glucosa (free style), ya que la mayoría de las hipoglucemias son inadvertidas. Al inicio se aprecia un 30% de hipoglucemias, por lo que se intenta nuevo cambio de insulina indicando uso de insulina Lispro junior (descenso muy brusco de glucemias con faster aspart); con ello se consigue disminuir el porcentaje de hipoglucemias al 25%, la mayoría de ellas postprandiales, por lo que finalmente se prueba tolerancia de nuevo a actrapid como insulina rápida de uso habitual con lo que se consigue mejor control y reducción marcada de hipoglucemias por el perfil de absorción más lento.

A continuación, se expone la gráfica de control del paciente del mes de noviembre.

Podemos observar que a pesar de la persistencia de episodios de hipoglucemias, se evidencia un descenso de 30% de tiempo en hipoglucemias que presentaba al inicio, a un 14% en el momento actual.



Imagen



Se puede apreciar que la mayoría de las hipoglucemias siguen siendo postprandiales, tras el almuerzo, explicadas por retraso del vaciamiento gástrico y el decalaje con la absorción de insulina, con lo que predecir la absorción y la fisiología de este paciente es muy complejo.

En los últimos años y dado el gran deterioro de la ingesta y de la situación nutricional, se deriva para control conjunto con la unidad de nutrición. Se diagnostica de desnutrición mixta severa, con déficit de vitamina A y D, ferropenia severa que condiciona anemia y que precisa de administración de hierro intravenoso, además de reposición con colecalciferol y optovite B12. Tras unos meses de tratamiento y siguiendo las pautas nutricionales recomendadas, ha remitido la anemia y se han repuesto los déficits vitamínicos.

Conclusiones

La pérdida de peso y el mantenimiento de esa pérdida de peso en pacientes con DM1 suele ser un reto, en primer lugar porque el tratamiento intensivo de la diabetes está asociado a un aumento del peso por la acción lipogénica y anabólica de la insulina y, en segundo lugar, porque las hipoglucemias están asociadas a hiperfagia. Por todo ello, no es descabellado pensar en la cirugía bariátrica como una opción terapéutica en este tipo de pacientes.

Debido a los cambios en la alimentación y en la absorción tras la cirugía bariátrica, los diabéticos tipo 1 necesitan un control especial para ajustar de forma precisa la dosis de insulina necesaria y prevenir a corto plazo complicaciones como cetoacidosis diabética e hipoglucemias severas (ambas asociadas a un aumento importante de la mortalidad). (2)

En el estudio de Landau et al, se comparan dos cohortes de pacientes con DM1, uno de ellos sometido a cirugía bariátrica y el otro con tratamiento habitual, y se valoran las complicaciones a corto y largo plazo derivadas

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

de las mismas. Del mismo, se deduce que en el grupo sometido a cirugía bariátrica hubo una proporción considerable de pacientes que tuvieron episodios de cetoacidosis diabética relacionada con la cirugía, hipoglucemias recurrentes u hospitalizaciones por complicaciones quirúrgicas. Comparando los datos con los pacientes que no se intervinieron, se observa que el ratio de hospitalizaciones fue de, al menos, el doble, entre los pacientes intervenidos contra los no intervenidos. Aunque sí se observó una marcada pérdida de peso entre los intervenidos en los 6 meses siguientes (máxima reducción del peso a los 2 años), frente a los no intervenidos entre los que hubo un pequeño aumento del IMC basal durante el mismo período.

Paralela a la reducción del peso, hubo una reducción de la hemoglobina glicada (HbA1c) posiblemente debida a la restricción calórica postoperatoria. Sin embargo, a los 12 meses tras la cirugía los niveles de HbA1C no fueron significativamente diferentes a los del nivel previo a la cirugía ni tampoco fueron diferentes a los niveles de los pacientes del grupo no intervenido. La literatura previa, es inconsistente con respecto a la mejoría de los niveles de HbA1c tras la cirugía bariátrica, algunos apoyan la mejoría (7)(8) mientras que otros niegan una mejoría significativa (9)(10)(5).

No se conoce por qué la disminución del peso no se asocia a un beneficio paralelo en valores de HbA1c a largo plazo, pero algunos autores apuntan que la causa puede ser problemas con el comportamiento y el estilo de vida de los pacientes que les impiden cumplir las pautas que deben seguir por ser diabéticos, más que con el peso. También se observó que había factores psicosociales como depresión o falta de apoyo familiar relacionados con la visión del propio paciente sobre su imagen corporal que pueden estar en relación a un control glucémico deficiente. El estudio concluye con un beneficio en la disminución del peso, una mejora de la presión arterial y del perfil lipídico entre los pacientes que se sometieron a cirugía bariátrica pero sin mejora del control glucémico y, además, con la aparición de efectos adversos tales como episodios de cetoacidosis diabética graves e hipoglucemias recurrentes por la dificultad del ajuste de dosis de la insulina, al igual que sucede en el caso del paciente que presentamos.

Por tanto, el beneficio de la cirugía bariátrica en pacientes con DM tipo 1 que se puede esperar sería derivado de la pérdida de peso, y por tanto, de las complicaciones asociadas al mismo (HTA y dislipemia). No se debe esperar mejoría del control glucémico del paciente ya que se ha visto que a pesar de que puede haber una disminución de la resistencia a la insulina en estos pacientes, el mecanismo patogénico en los diabéticos tipo 1 se basa en la insulinopenia (normalmente no presentan reserva pancreática más allá de los 2 años tras el diagnóstico) y no en la resistencia periférica, por lo que no debemos esperar una mejoría en el control metabólico.



Además, en todos ellos, es necesario mantener una vigilancia extrema sobre todo en los primeros meses post intervención, por el riesgo de complicaciones como cetoacidosis diabética e hipoglucemias, además de los múltiples déficits vitamínicos que se derivan de la malabsorción generada por la intervención. Por ello, en este paciente fue de vital importancia poder disponer de la monitorización continua de glucosa.

La monitorización continua de glucosa ha supuesto un cambio en el manejo de los pacientes con DM, tanto por la información que nos ofrece de manera retrospectiva como por la flexibilidad que ofrece a los pacientes para tomar decisiones inmediatas en cuanto a la dosificación de la insulina. La glucometría aporta datos como el tiempo en rango (relacionado directamente con la HbA1c y en algunos estudios se ha visto que también se relaciona con complicaciones microvasculares a largo plazo), tiempo en hipo e hiperglucemia y datos sobre variabilidad glucémica, expresada como el coeficiente de variación.

Esta nueva información disponible está condicionando un cambio en los objetivos de control de la DM que van más allá de la clásica HbA1c: aumentar el tiempo en rango, disminuyendo al máximo el tiempo en hipoglucemia y como consecuencia directa reducir la variabilidad glucémica a la que se ven expuestos los pacientes.(11)

Bibliografía

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. Samet J, editor. *PLoS Med.* 2006 Nov 28;3(11):e442.
2. Landau Z, Kowen-Sandbank G, Jakubowicz D, Raziell A, Sakran N, Zaslavsky-Paltiel I, et al. Bariatric surgery in patients with type 1 diabetes: special considerations are warranted. *Therapeutic Advances in Endocrinology.* 2019 Jan;10:204201881882220.
3. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 3-Year Outcomes. *N Engl J Med.* 2014 May 22;370(21):2002–13.
4. Ashrafian H, Harling L, Toma T, Athanasiou C, Nikiteas N, Efthimiou E, et al. Type 1 Diabetes Mellitus and Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *OBES SURG.* 2016 Aug;26(8):1697–704.
5. Vilarrasa N, Rubio MA, Miñambres I, Flores L, Caixàs A, Ciudín A, et al. Long-Term Outcomes in Patients with Morbid Obesity and Type 1 Diabetes Undergoing Bariatric Surgery. *OBES SURG.* 2017 Apr;27(4):856–63.
6. Hussain A. The effect of metabolic surgery on type 1 diabetes: meta-analysis. *Archives of Endocrinology and Metabolism [Internet].* 2018 Mar 23 [cited 2019 Dec 13]; Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-39972018000200172

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

7. *Brethauer SA, Aminian A, Rosenthal RJ, Kirwan JP, Kashyap SR, Schauer PR. Bariatric Surgery Improves the Metabolic Profile of Morbidly Obese Patients With Type 1 Diabetes: Table 1. Dia Care. 2014 Mar;37(3):e51–2.*
8. *Faucher P, Poitou C, Carette C, Tezenas du Montcel S, Barsamian C, Touati E, et al. Bariatric Surgery in Obese Patients with Type 1 Diabetes: Effects on Weight Loss and Metabolic Control. OBES SURG. 2016 Oct;26(10):2370–8.*
9. *Rottenstreich A, Keidar A, Yuval JB, Abu-gazala M, Khalailleh A, Elazary R. Outcome of bariatric surgery in patients with type 1 diabetes mellitus: our experience and review of the literature. Surg Endosc. 2016 Dec;30(12):5428–33.*
10. *Jans G, Matthys C, Bel S, Ameye L, Lannoo M, Van der Schueren B, et al. AURORA: bariatric surgery registration in women of reproductive age - a multicenter prospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2016 Dec;16(1):195.*
11. *Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Dia Care. 2019 Aug;42(8):1593–603.*



CC-23 COMBINACIÓN DE INHIBIDORES DE SGLT-2 Y AGONISTAS DE GLP-1, UNA ALTERNATIVA DURADERA EN PACIENTES CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR

J. M. García de Lomas Guerrero, J. Luque del Pino,
N. Jiménez García, V. Agustín Bandera, J. García Alegría,
M. D. García de Lucas
*Servicio de Medicina Interna, Hospital Costa del Sol, Marbella,
Málaga*

Resumen

Los inhibidores de SGLT-2 y los agonistas de GLP1 son dos grupos terapéuticos que se han demostrado muy útiles en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2. Estos fármacos, no solo ayudan al control glucémico de los pacientes, sino que, además, tienen efecto sobre comorbilidades muy frecuentes en la población diabética como son la obesidad o la hipertensión. Algunos de estos fármacos han demostrado tener un efecto beneficioso duradero en el tiempo sobre la aparición de eventos cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca y tener un evento nefroprotector.

Presentamos el caso de un paciente de un paciente de 53 años con diabetes mellitus tipo 2, obesidad y enfermedad renal crónica con mal control metabólico. En el paciente, dicha combinación provoca un beneficio sostenido en el tiempo durante más de tres años, sobre el peso, la reducción de la hemoglobina glicosilada, y una mejoría del filtrado glomerular.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 es una de las enfermedades con mayor impacto en morbimortalidad en el mundo, dado que es una de las principales causas de enfermedad cardiovascular, enfermedad renal terminal y ceguera. Para evitar la aparición de dichas complicaciones, es clave el manejo de la situación de hiperglucemia y la optimización de otros factores de riesgo cardiovascular. Para ellos, la combinación de distintos fármacos es una estrategia útil en el manejo de pacientes con mal control metabólico(1).

La aparición de nuevas opciones terapéuticas como son los agonistas de GLP-1 o los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT-2); nos permiten tener no solo un efecto hipoglucemiante; sino, además, se han demostrado útiles a la hora de disminuir el peso, disminuir la incidencia tanto de eventos cardiovasculares, como de progresión de la enfermedad renal.

Ambos fármacos tienen distintos mecanismos de acción sobre la fisiopatología de la diabetes tipo 2. Los agonistas de GLP1 tienen un efecto incretínico que promueve la formación de insulina dependiente de glucosa y reduce la secreción de glucagón y glucosa hepática. Por otro lado, los inhibidores del SGLT-2 impiden la reabsorción renal de glucosa en el túbulo proximal,

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

aumentando la excreción renal de glucosa y teniendo un efecto diurético. Ambas familias de fármacos nos permiten un buen control glucémico y la disminución de peso, aunque con mecanismos complementarios y diferentes. Por tanto, el efecto de ambos fármacos, puede tener una acción sinérgica tanto en el control glucémico del paciente como en el beneficio cardiovascular y renal de los mismos, y en la reducción de peso.

Caso Clínico

Presentamos el caso de un paciente de 53 años con diabetes mellitus tipo 2 desde hace 20 años. Como comorbilidades presentaba obesidad grado I según la escala de la OMS desde la adolescencia, dislipemia e hipertensión arterial. Desde hace dos años estaba diagnosticado de enfermedad renal crónica estadio 3 A3 según KDIGO, por nefropatía diabética; y de retinopatía diabética no proliferativa leve.

El paciente acude a la consulta de Medicina Interna en mayo de 2017 remitido por su médico de atención primaria para control de sus factores de riesgo cardiovasculares. El paciente presentaba controles glucémicos elevados con mal control metabólico, presentaba glucemias tanto en ayunas como postprandiales en torno a 200 mg/dL. Reconocía un mal cumplimiento de las recomendaciones dietéticas que le había hecho su médico de atención primaria y que consumía productos ricos en hidratos de carbono.

Se encontraba en tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2 con 74 UI de insulina glargina a concentración 300 UI/mL en la cena, insulina asparta con 12 UI en cada comida según los controles glucémicos, y metformina 850 mg cada 12 horas. Además, tenía como tratamiento ácido acetil salicílico de 100 mg como prevención primaria cardiovascular, tratamiento con valsartan 160 mg cada 12 hora, y tratamiento hipolipemiente con simvastatina 20 mg y fenofibrato 160 mg diarios.

Analíticamente presentaba una creatinina de 1,5 mg/dL con un filtrado glomerular estimado según CKD-EPI de 52 mL/min, con un cociente de albumina/creatinina en orina de 656 mg/g; y una hemoglobina glicosilada (HbA1c) del 8,7%. A la exploración destacaba un peso de 100 Kg, con una talla de 176 cm, lo que establece el índice de masa corporal en 32,3 Kg/m². Además, presentaba un déficit de sensibilidad distal en calcetín, que en la prueba del monofilamento de Semmes - Weinstein solo conserva 1 sobre 6.

En este paciente se optó por insistir en las recomendaciones sobre el estilo de vida y añadir al tratamiento liraglutida en dosis creciente, inicialmente 6 mg/ml y posteriormente 1,2 mg/mL; y añadir canagliflozina a dosis de 100 mg diarios. Se le instruyó para disminuir la dosis de insulina tanto basal como la dosis rápida que se administraba en las comidas; y se suspendió la metformina.

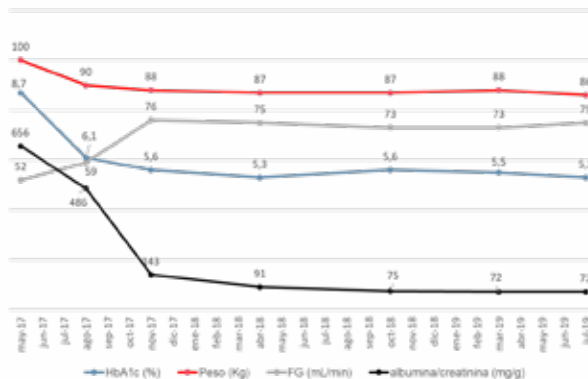


En la siguiente consulta en agosto de 2017, a los 3 meses el paciente había disminuido la dosis de insulina que precisaba, necesitando únicamente 54 UI de insulina glargina, y apenas necesitaba entre 2-4 UI de insulina rápida en la comida principal del día. Toleraba bien la medicación, sin notar efectos adversos. Había cambiado sus hábitos dietéticos y había comenzado a realizar ejercicio aeróbico en piscina. El peso había disminuido a 90 Kg, disminuyendo así el índice de masa corporal hasta 29 Kg/m² abandonando así la categoría de obesidad de la OMS. Analíticamente la hemoglobina glicosilada disminuyó 6,1 %, la creatinina era de 1,35 mg/dL con un filtrado glomerular estimado según CKD-EPI de 59 mL/min, con un cociente de albumina/creatinina en orina de 486 mg/g. Se aumentó la dosis de liraglutida a 1,8 mg, mL, se le instó a continuar con su nuevo estilo de vida más cardiosaludable se aumentó la dosis de canagliflozina a 300 mg al día y se recomendó seguir reduciendo la dosis de insulina; reduciendo la insulina lenta y eliminando la insulina rápida si mantenías buenos controles glucémicos preprandiales.

En la visita de noviembre de ese mismo año, a los 6 meses de seguimiento, el paciente ha mejorado su control metabólico. No precisa del uso de insulina rápida y ha disminuido la insulina lenta que se administra a 36 UI de glargina 300 UI/mL. El peso a disminuido a 88 Kg, La hemoglobina glicosilada es 5,6%, la creatinina de 1,09, con un filtrado estimado de 76 mL/min y la albuminuria de 140,37 mg/g.

En el seguimiento posterior del caso, el consumo de insulina glargina fue disminuyendo y la mejoría observada en los parámetros de peso, hemoglobina glicosilada, función renal y albuminuria se mantuvieron estables a lo largo del mismo. Los datos se expresan en la figura 1.

Figura 1. Evolución de los parámetros clínicos y analíticos de la paciente durante el seguimiento



Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

En la última consulta realizada por el paciente en julio de 2019 el paciente presenta una hemoglobina glicosilada de 5,3 %, usa 24 UI de glargina 300 UI/mL, y continua en tratamiento concomitante con liraglutida 1,8 mg/mL y canagliflozina 300 mg, El paciente pesa 86 Kg, y presenta una creatinina de 1,1 con un filtrado glomerular estimado de 75 mL/min, y una albuminuria de 72.37 mg/g.

Conclusiones

La canagliflozina es un fármaco que pertenece a la familia de los inhibidores SGLT-2. Este fármaco, demostró en los estudios CANVAS, no solo una mejora en los niveles de hemoglobina glicosilada, también una disminución en el peso de los pacientes y una disminución del número de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio y accidente vasculocerebral no fatal)(2)body weight, and albuminuria in people with diabetes. We report the effects of treatment with canagliflozin on cardiovascular, renal, and safety outcomes. Methods The CANVAS Program integrated data from two trials involving a total of 10,142 participants with type 2 diabetes and high cardiovascular risk. Participants in each trial were randomly assigned to receive canagliflozin or placebo and were followed for a mean of 188.2 weeks. The primary outcome was a composite of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke. Results The mean age of the participants was 63.3 years, 35.8% were women, the mean duration of diabetes was 13.5 years, and 65.6% had a history of cardiovascular disease. The rate of the primary outcome was lower with canagliflozin than with placebo (occurring in 26.9 vs. 31.5 participants per 1000 patient-years; hazard ratio, 0.86; 95% confidence interval [CI], 0.75 to 0.97; $P < 0.001$ for noninferiority; $P = 0.02$ for superiority. La liraglutida, que pertenece al grupo de los análogos de GLP-1, también ha demostrado mejoría en el control glucémico y la disminución sostenida en el tiempo del peso. En el estudio LEADER, demostró una reducción de la mortalidad de los pacientes diabéticos con alto riesgo cardiovascular en los que se administraba liraglutida. Esos pacientes, presentaban menos eventos cardiovasculares como son el infarto agudo de miocardio y el ictus no fatal.(3)

Así mismo, la canagliflozina, en el estudio CRENDENCE, demostró un beneficio renal sobre pacientes diabéticos con nefropatía diabética ya instaurada. Se observó que era útil evitando la muerte por causas renales, la necesidad de tratamiento renal sustitutivo o el empeoramiento de los niveles de creatinina sérica(4). Por otro lado, en un subanálisis de los resultados renales secundarios del estudio LEADER se analizaron los parámetros de macroalbuminuria de nueva aparición, la duplicación persistente del nivel de creatinina sérica, la progresión a enfermedad renal terminal o la muerte por enfermedad renal(5). Aunque el resultado conjunto si era favorable para los



pacientes que habían recibido liraglutida, parece que estos resultados fueron impulsados principalmente por el nuevo inicio de macroalbuminuria, dado que la tasa de efectos adversos renales fue similar en los dos grupos. La liraglutida previene la aparición de nefropatía diabética pero no tiene un efecto nefroprotector sobre la nefroangioesclerosis, como si parece que existen en los inhibidores de SGLT-2.

Sin embargo, aunque con ambas familias observemos beneficios tanto cardiovasculares como renales; parece que el mecanismo por el que lo hacen es distinto. Mientras que los inhibidores de SGLT-2 parecen que proporcionan su efecto protector cardiovascular por mecanismos hemodinámicos dado su efecto pleiotropo, los análogos de los GLP-1 parece que lo hacen por mecanismos antiaterogénicos o antiinflamatorios.

Dado que el mecanismo es distinto, el efecto que pueden tener ambos fármacos puede complementarse sinérgicamente, sin embargo, existe menos nivel de evidencia en el uso de la combinación de ambas familias, que con los distintos fármacos por separado. En un metaanálisis reciente (6), se comparan los resultados de los distintos ensayos clínicos que estudian los efectos a nivel de eficacia y seguridad de la combinación de estas dos familias. Solo encuentran cuatro ensayos clínicos que estudien estas combinaciones (AWARD-10, DUAL IX, DURATION-8 y SUSTAIN 9). En dicho metaanálisis, se observan los beneficios de estos regímenes, sobre el control de la hemoglobina glicosilada, así como otros factores de riesgo cardiovasculares clásicos como el peso, el perfil lipídico o la tensión arterial. Así mismo, existe un análisis post-hoc del estudio CANVAS(7), donde analizaban a pacientes que utilizaban canagliflozina junto a un fármaco incretínico (bien inhibidores de DPP-4 o análogos de GLP-1) y mostraban resultados congruentes en lo que a control glucémico y peso se refiere.

En estos estudios sobre la combinación de análogos de GLP-1 e inhibidores de SGLT-2, el beneficio observado no se ha estudiado más allá de las 48-52 semanas. En el caso que presentamos, los beneficios de dicho régimen terapéutico son observados durante más de tres años de seguimiento.

En conclusión, en los objetivos del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, no solo debemos incluir el control del estado hiperglucémico de los pacientes; también intentar incidir en el riesgo aumentado que presentan de patología cardiovasculares, de enfermedad renal crónica y el elevado de riesgo de mortalidad. Para ello existen nuevos fármacos antidiabéticos que nos permiten incidir en la historia natural de la enfermedad y frenar dicha evolución. Dado que los análogos de GLP-1 y los inhibidores de SGLT-2 funcionan por mecanismos distintos; su combinación puede ser una alternativa eficaz en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con resultados duraderos en el tiempo.

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

Bibliografía

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018;41(12):2669-701.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 17 de 2017;377(7):644-57.
3. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28 de 2016;375(4):311-22.
4. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 13 de 2019;380(24):2295-306.
5. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 31 de 2017;377(9):839-48.
6. Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Perrini S, Natalicchio A, Laviola L, et al. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists as add-on to SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Sci Rep*. 18 de diciembre de 2019;9(1):19351.
7. Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Mathieu C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. enero de 2016;18(1):82-91.



CC-24 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA COMBINADA CON DAPAGLIFOZINA / SEMAGLUTIDE / GLARGINA300 EN PACIENTE DIABÉTICA CON OBESIDAD Y PROTEINURIA

J. Luque del Pino, N. Jiménez García, V. Agustín Bandera,
J. M. García de Lomas Guerrero, M. D. García de Lucas,
J. García Alegría
*Servicio de Medicina Interna, Hospital Costa del Sol, Marbella,
Málaga*

Resumen

El presente caso versa sobre una paciente de 46 años, con diabetes mellitus tipo 2 de cinco años de evolución. Además presenta obesidad (IMC 31 Kg/m²) e hipertensión arterial esencial diagnosticada hace 5 años en tratamiento actual con ramipril 5 mg cada 24 horas. No practica deporte con regularidad. Sin otras enfermedades médicas asociadas ni otros antecedentes quirúrgicos de interés. Inicialmente realizó tratamiento antidiabético con metformina y sulfonilurea (gliclazida), pero dado el inadecuado control glucémico (HbA1c 12.6%), la persistencia de proteinuria en sucesivos controles, así como la presencia de síndrome metabólico (colestasis, LDL>116 mg/dl) fue remitida a la consulta de Medicina Interna, iniciando tratamiento con insulina glargina 300 (Toujeo) y un iSGLT2 (dapaglifozina), y suspendiendo la gliclazida. Con ello se consiguió reducción significativa de la HbA1c a 8.7% y se redujo a la mitad la proteinuria. Sin embargo, pese a la buena evolución la paciente incrementó su IMC a 32 Kg/m², decidiéndose asociar al tratamiento un aGLP-1 (semaglutide), lo cual permitió que perdiera peso y ahorrar dosis total de insulina. La paciente tuvo buena adherencia al tratamiento, sin registrar hipoglucemias ni ningún otro efecto secundario de la terapia combinada, desapareciendo por completo la proteinuria y disminuyendo el LDL a <116 mg/dl. Además consiguió reducir la HbA1c a 7.2% y perdió 6 kg de peso, obteniendo un IMC de 28.5 Kg/m²; con lo cual se pudo prescindir de continuar tratamiento con insulina. Todo ello manteniendo buen control metabólico, con función renal estable y sin hipoglucemias.

Introducción

La diabetes mellitus es una de las patologías más prevalentes, que afecta a más del 10% de la población, y se asocia tanto a enfermedad cardiovascular como a numerosas comorbilidades. Los principales objetivos del tratamiento persiguen evitar las complicaciones garantizando una adecuada calidad de vida. Para conseguirlo es fundamental conseguir un control glucémico óptimo y el abordaje de los diferentes factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, sobrepeso/obesidad, tabaquismo, sedentarismo, dieta rica en grasas, etc.) [1]. A día de hoy disponemos de nuevos tratamientos con

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

demostrado beneficio en prevención cardiovascular y que consiguen un adecuado control metabólico de la diabetes con escasos efectos secundarios asociados [2]. El caso que se expone sirve de ejemplo de cómo la terapia combinada con dapaglifozina, semaglutide e insulina glargina 300 representa una combinación eficaz en pacientes con inadecuado control glucémico, obesidad y síndrome metabólico; garantizando la pérdida de peso, el control metabólico y conservando un adecuado perfil de seguridad, sin registrar efectos adversos, hipoglucemias, ni deterioro de la función renal.

Caso Clínico

Se trata de una mujer de 46 años, sin alergias conocidas. Diagnosticada de diabetes mellitus tipo 2 hace 5 años con control deficiente y con albuminuria durante los últimos dos años, sin otras complicaciones microvasculares asociadas. Además presenta obesidad, esteatosis hepática e hipertensión arterial esencial de 5 años de evolución en tratamiento con ramipril 5 mg cada 24 horas. Sin hábitos tóxicos asociados. No practica deporte ni realiza ejercicio físico con regularidad.

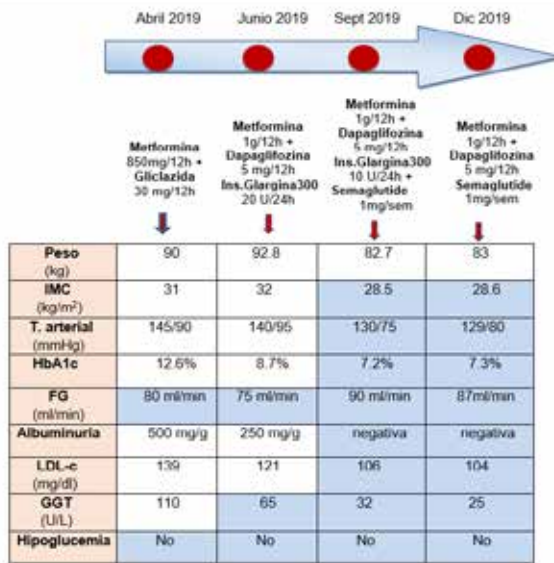
Inicialmente realizó tratamiento antidiabético con metformina 850 mg/12 horas y gliclazida 30 mg/12h, pero dado el inadecuado control glucémico (HbA1c 12.6%), la proteinuria (albumina/creatinina >500 mg/g) en sucesivos controles con función renal conservada (Cr 0.67 mg/dl y FG 80 ml/min), así como presencia de alteración del perfil hepático (GGT 110 U/L, FA 114 U/L, GOT 50 U/L, GPT 42 U/L) e hipercolesterolemia fue remitida a la consulta de Medicina Interna en junio de 2019. La paciente presentaba un peso de 90 kg e IMC de 31 IMC 31 Kg/m², así como una tensión arterial de 145/90 mmHg. En consulta se inició tratamiento con insulina glargina 300 (Toujeo) 20 unidades cada 24 horas y con dapaglifozina 10 mg/24 horas y se aumentó la dosis de metformina a 1gr/12horas, suspendiendo la gliclazida.

Con ello se consiguió una reducción significativa de la HbA1c a 8.7% en tres meses y se redujo a la mitad la macroalbuminuria (albumina/creatinina=250 mg/g) manteniendo un adecuado filtrado glomerular. La paciente no presentó ningún tipo de efecto adverso al tratamiento. Sin embargo, pese a la buena evolución la paciente incrementó su peso en 2.8 kg y el IMC a 32 Kg/m², decidiéndose asociar al tratamiento un aGLP-1 (semaglutide) de administración subcutánea semanal y se redujo la dosis total de insulina glargina 300 a 10 U cada 24 horas, manteniendo sin cambios el resto de tratamiento antidiabético. La paciente aportó registros de tensión arterial >140/90 mmHg de los últimos tres meses, decidiéndose incrementar la dosis de ramipril a 10 mg/24h, con el objetivo también de mejorar el control de la proteinuria.

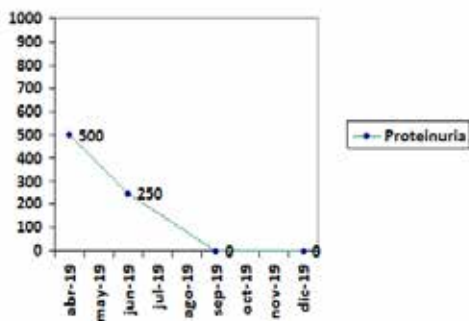
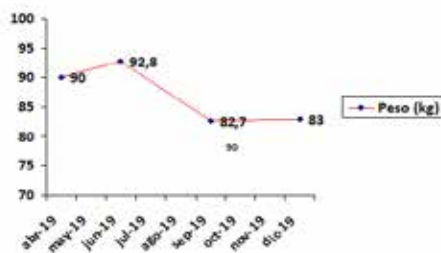
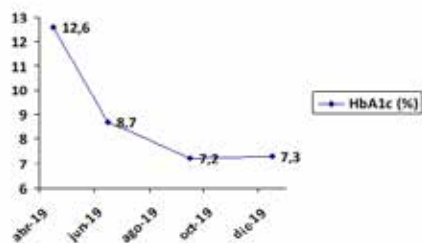
La paciente tuvo buena adherencia al tratamiento, sin registrar hipoglucemia ni dolor abdominal o dispepsia con la dosis máxima de semaglutide (1mg/semana) ni ningún otro efecto secundario de la terapia combinada. En la



siguiente revisión en 3 meses había desaparecido por completo la proteinuria y la alteración del perfil hepático, y había disminuido el LDL < 116 mg/dl (objetivo para prevención primaria según la nueva guía ESC/EAS 2019). Además se consiguió reducir la HbA1c a 7.2% y la paciente perdió 10 kg de peso, obteniendo un IMC de 28.5 Kg/m²; con lo cual se pudo prescindir de continuar tratamiento con insulina glargina 300. La terapia combinada permitió conseguir un excelente control glucémico, corrección de la obesidad a sobrepeso, con buena tolerancia y sin registrar efectos secundarios.



Libro de casos clínicos XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición



Conclusiones

Hoy en día el tratamiento y abordaje de la diabetes continúa siendo complejo, ya que no sólo se continúa persiguiendo el adecuado control glucémico, sino que también se debe dirigir e individualizar dicho tratamiento priorizando la prevención cardiovascular, la pérdida de peso, la nefroprotección y prevenir complicaciones, principalmente las hipoglucemias [2].

Actualmente disponemos de numerosos estudios con nuevos fármacos que sí han demostrado evidencia en prevención cardiovascular (eventos coronarios, ictus y reingresos por insuficiencia cardiaca): los inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (iSGLT-2) y los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1) [2,10].

En lo referente al grupo de los iSGLT-2 todos ellos han mostrado beneficios a nivel cardiovascular: Empaglifozina, gracias al EMPA-REG se determinó una RAR de 1.6% de eventos cardiovasculares y una RAR del 2.2% en mortalidad cardiovascular [3]. Canaglifozina, con el CANVAS, en el que el 66% de los participantes presentaba antecedentes de enfermedad cardiovascular establecida, también mostró reducción en la aparición de nuevos eventos cardiovasculares (tanto infarto de miocardio como ictus) y reducción de la mortalidad por cualquier causa cardiovascular [4]. Dapaglifozina, con el DECLARE, no se observó descenso de la mortalidad cardiovascular pero sí se objetivó disminución de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca [8]. Por otro lado, del grupo de aGLP-1, liraglutide y semaglutide son los únicos fármacos con beneficio a nivel cardiovascular [9]. Liraglutide, gracias al estudio LEADER con casi 10.000 participantes se observó una RAR del 1.9% en cuanto a infartos agudos de miocardio e ictus, así como descenso de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas [12]. Por otro lado, semaglutide, en el estudio SUSTAIN 6, también se observó una RAR del 2.3% de eventos cardiovasculares y reducción de la mortalidad [5]. Los otros aGLP-1 (exenatide, lixisenatide, dulaglutide) fueron neutros respecto al beneficio a nivel cardiovascular [2]. Así mismo, los iSGLT-2 y aGLP-1 han demostrado beneficios renales aminorando la progresión del descenso del filtrado glomerular y la progresión de albuminuria [2].

Otras de las ventajas que ofrecen los iSGLT-2 son la pérdida de peso [20] y el descenso de la tensión arterial. Como efectos secundarios relevantes figuran las infecciones genitales y urinarias, y en menor medida las cetoacidosis normoglucémicas [2].

Por otro lado los a-GLP1 ofrecen las ventajas de estimular la secreción de insulina, y disminuir la de glucagón, así como incrementar la sensación de plenitud postprandial, evitando la aparición de hipoglucemias y disminuyendo de forma notable tanto el peso como la glucemia [10]. Además, se ha visto que la adición de liraglutide a pacientes tratados previamente con insulina

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

glargina proporcionó mejor control glucémico, sin incrementar el riesgo de hipoglucemias y permitiendo ahorrar dosis de insulina [9, 13]. En cuanto a sus principales desventajas son síntomas gastrointestinales [2]. Semaglutide ofrece la ventaja de ser de administración semanal, consiguiendo reducir la HbA1c 1.4-1.6%, con reducción de muerte cardiovascular un 26% riesgo cardiovascular y permitiendo disminuir los niveles de presión arterial [1]. En cuanto a la insulina glargina 300 se trata una insulina de liberación ultraprolongada, con menor tasa de hipoglucemias severas nocturnas comparada con insulina degludec durante las primeras 12 semanas de inicio de tratamiento y manteniendo un adecuado perfil de seguridad cardiovascular [6].

Como conclusión, el tratamiento con iSGLT-2 y aGLP-1 representa una combinación terapéutica segura y eficaz en pacientes con mal control metabólico, proteinuria y obesidad. Del mismo modo, la asociación de insulina glargina300 a aGLP-1 o iSGLT-2, o en forma de triple terapia se asocia a excelente control metabólico, minimizando el riesgo de hipoglucemias y pudiendo ahorrar dosificación diaria de insulina.

Bibliografía

1. *Uptodate.com*.(2018). *UpToDate*. [online] Available at: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-medical-care-in-adults-with-diabetes-mellitus> [Accessed 8 Dec. 2018].
2. Davies, M., D'Alessio, D., Fradkin, J., et al. (2018). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 61(12), pp.2461-2498.
3. Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J., et al. (2015). Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 373(22), pp.2117-2128.
4. Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. et al (2017). Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 377(7), pp.644-657.
5. Marso, S., Bain, S., Consoli, A. et al. (2016). Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 375(19), pp.1834-1844.
6. Rosenstock, J, Cheng A, Ritzel R et al. (2018). More similarities than differences testing insulin glargina 300 units/ml versus insulin degludec 100 Units/ml in insulin-naive type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT Trial. *Diabetes Care* 2018;41:2147-2154.
7. Zheng, S., Roddick, A., Aghar-Jaffar, R., et al. (2018). Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*, 319(15), p.1580.



8. Halawi, H., Khemani, D., Eckert et al. (2017). *Effects of liraglutide on weight, satiation, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo-controlled pilot trial. The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2(12), pp.890-899.
9. Meier, J., Rosenstock, J., Hincelin-Méry et al. (2015). *Contrasting Effects of Lixisenatide and Liraglutide on Postprandial Glycemic Control, Gastric Emptying, and Safety Parameters in Patients With Type 2 Diabetes on Optimized Insulin Glargine With or Without Metformin: A Randomized, Open-Label Trial. Diabetes Care*, 38(7), pp.1263-1273.
10. Schernthaner, G., Khunti, K., Lotan et al. (2017). *Relevance of positive cardiovascular outcome trial results in clinical practice: perspectives from the Academy for Cardiovascular Risk, Outcomes and Safety Studies in Type 2 Diabetes (ACROSS T2D). Therapeutics and Clinical Risk Management, Volume 13*, pp.1569-1576.
11. S.D. Wiviott, I Raz, M.P. Bonaca et al. (2018). *Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. The New England Journal of Medicine*. DOI:10.1056/NEJMoal812389.
12. Marso, S., Daniels, G., Brown-Frandsen, K et al. (2016). *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine*, 375(4), pp.311-322.
13. Pokala, N., Adams-Huet, B., Li, X., et al (2017). *The effect of baseline characteristics on clinical efficacy of liraglutide in patients treated with high-dose insulin. Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(10), pp.1454-1457.
14. Cho, H., Jung, Y., Lee, Y., et al (2017). *Efficacy of Body Weight Reduction on the SGLT2 Inhibitor in People with Type 2 Diabetes Mellitus. Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 26(2), pp.107-113.

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

CC-26 CETOACIDOSIS DIABÉTICA COMO COMPLICACIÓN EN DIABETES TIPO 2...¿O HAY ALGO MÁS?

L. Meijide Rodríguez, S. Suárez Díaz, A. Fidalgo Navarro,
M. Folgueras Gómez, C. Yllera Gutiérrez, L. Suárez Pérez,
C. Morán Castaño, S. Rodríguez Suárez
Hospital Universitario Central de Asturias

Resumen

Mujer de 73 años, diabética tipo 2, que ingresa en Cirugía Plástica por escara necrótica sobreinfectada en miembro inferior derecho con mala evolución. Durante el ingreso, es valorada por Medicina Interna por deterioro del estado general en el contexto de una cetoacidosis diabética, iniciándose tratamiento. Además, ante sospecha de cuadro de isquemia arterial aguda con lividesces en miembros inferiores, se realiza AngioTAC que descarta dicho proceso pero que muestra una agenesia pancreática no conocida previamente, con ausencia de cuerpo y cola del páncreas. Este hallazgo explicaría que la paciente presentase como complicación de su diabetes una cetoacidosis diabética, siendo en realidad una diabetes tipo 1 como consecuencia de la agenesia pancreática.

Introducción

La cetoacidosis diabética es una complicación que típicamente se presenta en pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 1. La causa es un déficit de insulina, generalmente precipitado por un inadecuado tratamiento, un proceso infeccioso o como forma de debut de la enfermedad.²

Ocurre con menor frecuencia en pacientes con diabetes tipo 2, en estos casos siendo normalmente secundaria a situaciones de estrés como una infección grave, traumatismos, descompensaciones cardiacas u otra serie de emergencias.¹

Caso Clínico

Motivo de ingreso:

Escara necrótica en miembro inferior derecho.

Antecedentes personales:

- Mujer, 73 años.
- Maestra y secretaria jubilada.
- Independiente para las actividades de la vida diaria.
- Hábitos tóxicos: exfumadora de 20 paquetes/año.
- Diabetes mellitus tipo 2 (se desconoce tiempo de evolución) a tratamiento con antidiabético oral e insulinoterapia. Mal control glucémico.
- Hipertensión arterial. Retinopatía hipertensiva, no retinopatía diabética.
- Dislipemia.
- Hiperuricemia sin crisis de gota.



- Enfermedad renal crónica estadio 4 A2 con albuminuria moderada. Historia de pielonefritis en la infancia (probable glomerulonefritis postinfecciosa). Hiperparatiroidismo secundario.
- Artropatía psoriásica a seguimiento por Reumatología. Estuvo a tratamiento con Metotrexato (ya retirado), actualmente en ensayo clínico con Ustekinumab.
- Portadora de marcapasos desde 2013 por disfunción sinusal con bloqueo auriculo-ventricular avanzado.

Medicación habitual:

Seguril, ezetimiba/simvastatina, Urbason 16mg (1/4 comprimido al desayuno), Adiro, Esomeprazol, Adenuric, Irbesartán, Barnix, Linagliptina 5mg (1 comprimido al desayuno) y Lantus (no sabe precisar con seguridad la dosis y no se dispone de receta electrónica).

Historia actual:

Mujer de 73 años que ingresa a cargo del Servicio de Cirugía Plástica por escara necrótica en miembro inferior derecho con importante pérdida de sustancia y exposición de tejido celular subcutáneo, precisando limpieza y desbridamientos.

Evolución del caso:

Tras unos días de ingreso, la paciente es valorada de manera urgente por nuestro servicio de Medicina Interna ante deterioro del estado general.

A la exploración la paciente se encuentra inquieta, taquipneica, con palidez mucocutánea, impresionando de gravedad. Se encuentra afebril y hemodinámicamente estable, taquicárdica, con saturación basal de 100%.

A la auscultación cardiopulmonar se aprecian ruidos cardiacos arrítmicos sin soplos y crepitantes bibasales. Abdomen anodino. Livideces en miembros inferiores. Escara conocida con sospecha de sobreinfección.

Teniendo en cuenta la mala evolución clínica y las livideces presentes en miembros inferiores, se solicita valoración urgente por Cirugía Vascolar los cuales solicitan a su vez la realización urgente de un AngioTAC para descartar una isquemia arterial aguda.

Por nuestra parte se solicita una analítica urgente, en la que destaca una acidosis metabólica con ph de 7,01 y bicarbonato de 7, además de una hiperglucemia de 212 y una cetonemia de 6. Por lo tanto, ante sospecha de cetoacidosis diabética se inicia protocolo de tratamiento con sueroterapia e insulina.

Posteriormente, se obtiene informe del AngioTAC, en el cual se descarta una isquemia arterial aguda y en el que se describe como hallazgo no conocido una ausencia de cuerpo y cola del páncreas.

Teniendo en cuenta lo descrito, parece que se trata de una cetoacidosis diabética en probable contexto de un proceso infeccioso de foco cutáneo

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

con mala evolución y una agenesia pancreática como posible causa de su enfermedad diabetológica, en un principio catalogada como tipo 2 pero ante el nuevo diagnóstico reconsiderada como tipo 1, lo cual justificaría una cetoacidosis diabética como descompensación más frecuente.

Ante la evolución tórpida del caso la paciente es trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos, intensificándose el tratamiento de soporte, con mala evolución de las lesiones cutáneas. Tras deterioro progresivo de probable origen multifactorial a pesar de tratamientos suministrados y de acuerdo con sus familiares, se decide retirar medidas agresivas y priorizar el confort, siendo finalmente éxitus.

Conclusiones

Se presenta el caso de una paciente previamente diagnosticada de diabetes tipo 2, a tratamiento con antidiabético oral e insulino terapia, que durante un ingreso por una úlcera necrótica con mala evolución presenta como consecuencia de su enfermedad de base una cetoacidosis diabética, siendo esta una complicación que se asocia más típicamente con la diabetes tipo 1. Tras la realización de una prueba de imagen por otros motivos, se detecta como hallazgo casual una agenesia pancreática de cuerpo y cola del páncreas, siendo esta una malformación muy poco frecuente derivada por un mal desarrollo del endodermo dorsal. Fue descrita en 1911 y solo 53 casos fueron diagnosticados hasta 2008. El dolor abdominal y la diabetes son las manifestaciones clínicas más frecuentes, secundarias a la insuficiencia exocrina y endocrina pancreática, ya que la mayoría de los islotes de Langerhans se encuentran en la cola del páncreas. Sin embargo, el diagnóstico suele ser incidental tras cirugía o prueba de imagen.³

Por lo tanto, tras el nuevo diagnóstico de la paciente nos replanteamos el tipo de diabetes, siendo esta una diabetes tipo 1 por déficit de insulina secundario a la agenesia pancreática.

Bibliografía

1. Irl B Hirsch, Michael Emmett. *Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Clinical features, evaluation, and diagnosis. Up to Date* Noviembre 2019.
2. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T115027, Diabetic Ketoacidosis (DKA) in Adults; [updated 2018 Nov 30]
3. Javier A. Cienfuegos¹, Fernando Rotellar¹, Joseba Salguero¹, Alberto Benito², José Luis Solórzano³ and Bruno Sangro⁴. *Agenesis of the dorsal pancreas: systematic review of a clinical challenge. Revista Española de Enfermedades Digestivas. 2016, Vol. 108, N.º 8, pp. 479-484*



CC-27 GESTACIÓN NO PLANIFICADA EN MUJER SUPEROBESA DE 41 AÑOS

J. Mora Delgado¹, M. Cayón Blanco², C. Bocanegra Muñoz¹,
C. García-Figueras Mateos¹, J. Rosal Obrador¹

¹Servicio de Medicina Interna, ²Unidad de Endocrinología y Nutrición,
Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cádiz

Resumen

Se presenta el caso de una mujer de 41 años con antecedentes de superobesidad (talla 181cm, peso 198kg, IMC 60.44), Diabetes Mellitus tipo 2 de 10 años de evolución con grave afectación de órganos diana (retinopatía diabética, pie diabético, insuficiencia renal crónica con nefropatía diabética y angioesclerótica en rango nefrótico), cardiopatía hipertensiva con fracción de eyección preservada con disfunción diastólica moderada e hipotiroidismo subclínico. Fue trasladada al servicio de Urgencias por astenia, disnea de ínfimos esfuerzos desde hace varias semanas, aumento de edematización de miembros inferiores y dolor en ambos hipocondrios y epigastrio irradiado a dorso de 3 días de evolución, acompañado de amenorrea desde hace al menos 2 meses. Se realizó, entre otras pruebas complementarias, coriogonadotropina humana positiva (18472,1 mUI/mL) así como ecografía vaginal objetivándose gestación con biometría acorde de 19+4 semanas. En situación de preeclampsia con muy alto riesgo, insertada sobre hipertensión arterial previa y nefropatía diabética en rango nefrótico se decidió ingreso en el servicio de Medicina Interna de nuestro hospital. Se le informó a la paciente de los riesgos que suponía continuar con la gestación tanto para ella como para el feto, decidiendo continuar con la misma. Así, se creó un comité multidisciplinar por lo excepcional del caso y se realizó un abordaje integral de la paciente en todas sus esferas con especial énfasis en su síndrome metabólico avanzado, realizándose cesárea programada a las 30 semanas por crecimiento intrauterino restringido (CIR) severo con evolución satisfactoria tanto de la madre como del recién nacido.

Introducción

La súper obesidad, definida como índice de masa corporal (IMC) ≥ 50 kg/m² o 225% por encima del peso corporal ideal, se está convirtiendo en una comorbilidad del embarazo cada vez más frecuente, llegando en algunos países desarrollados hasta el 2% y siendo el grupo de obesidad de más rápido crecimiento. Las mujeres embarazadas con obesidad clase III (IMC ≥ 40 kg/m²) tienen un mayor riesgo de hemorragia periparto, complicaciones de la herida y anestésicas. La súper obesidad materna se asocia a un exponencial incremento de la morbilidad materna, incluyendo un mayor riesgo de cesárea, trastornos hipertensivos del embarazo y diabetes gestacional. Las principales

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

causas de ingreso en UCI son trastornos hipertensivos, hemorragia, sepsis y enfermedad cardíaca. Existe escasa evidencia sobre el manejo óptimo de la superobesidad durante el embarazo y el puerperio en ensayos aleatorios. Así, la vigilancia clínica y la detección precoz de situaciones potencialmente modificables son particularmente importantes en este grupo de mujeres, como son tanto la macrosomía fetal como el CIR, preeclampsia, diabetes gestacional, mayor riesgo de eventos tromboembólicos e incluso salud mental, entre otros.

La gran mayoría de aspectos descritos en los párrafos previos quedan reflejados en el siguiente caso clínico, exponiendo el manejo multidisciplinar realizado con el fin de que sea de utilidad en casos similares.

Caso Clínico

Se presenta el caso de una mujer de 41 años, sin alergias medicamentosas conocidas, fumadora desde los 15 años (índice de paquetes año de 25), ex consumidora de cocaína. Negaba ingesta de alcohol. Sus padres eran diabéticos. Presentaba limitación para la deambulaci3n, súper obesidad (talla 181cm, peso 198kg, IMC 60.44). Se le propuso para cirugía bariátrica en abril de 2018 pero no acudió. Diabetes mellitus tipo 2 de unos 10 años de evoluci3n insulínrequiriente con grave afectaci3n de 3rganos diana, con retinopatía diabética severa de ambos ojos asociado a neuritis óptica del ojo derecho con gran p3rdida visual, pie diabético con amputaci3n de 5º dedo de pie derecho por osteomielitis, insuficiencia renal cr3nica estadio IV con nefropatía diabética estadio y angioescler3tica en rango nefr3tico, cardiopatía hipertensiva con fracci3n de eyecci3n preservada con disfunci3n diast3lica moderada e hipotiroidismo subclínico. Ha sido intervenida de fractura de 3rbita derecha y peron3 izquierdo y p3lipo de cuerda vocal izquierda. Tuvo una gestaci3n previa y ning3n aborto. Su tratamiento domiciliario era Liraglutida 1,8U c/24h, no seguía correctamente la pauta de insulina y únicamente utilizaba insulina r3pida seg3n cifras de glucemia, furosemida 40 mg c/24h, bromazepam 3 mg c/24h, enalapril 20mg/lercanidipino 20 mg c/24h y omeprazol 20mg c/24h.

Fue trasladada al servicio de Urgencias de nuestro hospital por astenia, disnea de ínfimos esfuerzos desde hace varias semanas, edematizaci3n (destacando edemas palpebrales de predominio matutino) y dolor en ambos hipocondrios y epigastrio irradiado a dorso de 3 días de evoluci3n. Realizando una anamnesis más exhaustiva refería amenorrea de al menos 2 meses de evoluci3n. No sensaci3n distérmica termometrada.

A la exploraci3n destacaba TA 190/80 mmHg. Glucemia capilar 170 mg/dL. Palidez cutánea. Sin trabajo ventilatorio en reposo, aunque sí hipoventilaci3n y sibilantes aislados. Coraz3n rítmico con soplo sist3lico II-III/VI de predominio en base e irradiado a cuello, a 75 latidos por minuto. Anasarca. Dolor a la



palpación a nivel de ambos costados y con cambios posturales sin signos de peritonismo. Sin signos de trombosis venosa profunda. Incontinencia vesical. En los análisis extraídos en Urgencias destacaba creatinina de 2,31 mg/dL (0,57-1,11), con iones en rango de normalidad, anemia normocítica normocrómica con hemoglobina de 8,2 g/dL (12-15,6), leucocitosis de $14,6 \times 10^9/L$ con 77% de neutrófilos, plaquetas y coagulación normales, urianálisis con proteinuria de 1136,4 mg/dL y Glucosa de 448 mg/dL, y Coriogonadotropina de 18472,1 mUI/mL (0-5).

Se solicitó valoración obstétrica con ecografía vaginal, objetivando feto en transversa con placenta normoinserta en cara anterior y biometría acorde con gestación de 19+4 semanas. En el contexto de gestación no planificada con probable preeclampsia con muy alto riesgo, insertada sobre hipertensión previa y nefropatía diabética nefrótica unido al resto de sus antecedentes, se decidió ingreso en Medicina Interna. Al ingreso se solicitó nueva ecocardiografía transtorácica en la que se evidenció un ventrículo izquierdo no dilatado con fracción de eyección conservada (64%) con hipertrofia de ventrículo izquierdo moderada y disfunción diastólica severa. Ante las elevadas cifras tensionales al ingreso se inició de perfusión de labetalol con buena respuesta. Se reforzó el tratamiento diurético logrando balance negativo. Durante el resto de su estancia mantuvieron cifras estables gran parte del mismo con labetalol (400mg/8h), alfametildopa (500mg/6h) y nifedipino (10mg/6h).

Uno de los problemas clínicos fue la anemia multifactorial de la paciente (diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, hipotiroidismo, gestación, déficit de vitamina B12 en análisis reciente previo al ingreso...). Al inicio presentó cifras de hemoglobina en torno a 7,5-8 g/dL. Se realizó suplementación de ácido fólico y vitamina B12 parenteral. Sufrió anemia progresiva semanas más tarde hasta 7,3mg/dl, con ferritina 179 ng/mL (4,6-204), vitamina B12 155 pg/mL (187-883), ácido fólico >20 ng/mL (3,1-20), hierro 196 mcg/dL (50-170) con una capacidad de fijación de 188 mcg/dL (250-410), transferrina 152 mg/dL (180-382) e índice de saturación del 104% (20-50). Tras nueva transfusión, se valoró de forma conjunta con Hematología y Nefrología el balance riesgo/beneficio para la madre y el feto del uso de eritropoyetina (EPO) acordándose su inicio (en caso de usar alguna se recomendó epoetina theta en la que no se había observado toxicidad reproductiva en modelos animales) siendo suplementando con hierro oral/parenteral si precisase para mantener ferritina >100 ng/mL. Durante su estancia hospitalaria requirió transfusión de hasta 8 concentrados de hemáties.

Respecto a la función tiroidea, presentaba tirotrópina de 6,57 microUI/mL (0,35-4,94) con tiroxina libre de 0,83 ng/dL y anticuerpos anti peroxidasa tiroidea negativos, por lo que se inició tratamiento con Levotiroxina 50mg repitiéndose control a las 4 semanas para lograr objetivos de 2-2,5 microUI/l en el primer trimestre y <3 microUI/l en el segundo y tercero.

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

Respecto al control glucémico durante el ingreso, presentó cifras aceptables durante todo el ingreso, requiriendo inicialmente controles de glucemia preprandiales y postprandiales (a las 2 horas) logrando objetivos de glucemia (glucosa en sangre en ayunas <95 mg/dL, posprandial de una hora <140 mg/dL y posprandial de dos horas <120 mg/dL) con 28 UI de insulina glargina al día y Novorapid 3-4-2 UI al inicio, reduciéndose las necesidades de las mismas posteriormente hasta 8UI de insulina glargina. Se solicitó nueva determinación de hemoglobina glicosilada que fue de 5,7% (que puede estar infraestimada en el embarazo), y se solicitó valoración por Oftalmología evidenciando retinopatía diabética proliferativa bilateral con proliferaciones vítreoretinianas extensa activas con hemorragias en arcadas temporales y en ojo izquierdo restos de hemovítreo fibrosado inferior con impactos de laser en retina nasal y superior. Se remitió a consultas de forma muy preferente para continuar panfotocoagulación. A nivel nutricional se proporcionó consejo nutricional para favorecer la normoglucemia y prevenir la cetosis según el peso gestacional basado en el IMC materno contribuyendo también al bienestar fetal.

Respecto a la profilaxis para la enfermedad tromboembólica venosa, fueron necesarias determinaciones periódicas del factor anti-Xa para lograr una profilaxis adecuada, requiriendo hasta 40mg/12h de enoxaparina.

Desde el punto de vista obstétrico y en relación a su comorbilidad se evidenció detención del crecimiento fetal (percentil 0) en la semana 29 en comparación con la fecha estimada de gestación. En el estudio doppler se apreciaban unas arterias uterinas con índices de pulsatilidad muy altos (sugestivos de vasculopatía, probablemente debidas a su diabetes). También, en el estudio fetal, se apreciaba redistribución, con ausencia de flujo diastólico en arterias uterinas de forma intermitente (con asimetría entre ambas arterias umbilicales). Todo ello llevó a catalogar el crecimiento fetal como un CIR tipo I/II. Debido a las condiciones maternas, se realizó sesión clínica conjunta al objeto de discutir el momento y forma de finalización del embarazo. En esta reunión se decidió, que si bien los corticoides podrían descompensar el estado clínico materno, serían una opción para acelerar la maduración fetal en el caso de tener que finalizarla antes de la semana 34. También se decidió que la vía de finalización fuera mediante cesárea, pues las condiciones fetales y de sus arterias uterinas no tolerarían un parto vaginal. Por tanto la propuesta aceptada por todos los asistentes fue su traslado a la UCI con objeto de mantener una monitorización estrecha y detectar signos de descompensación precozmente y administración de Dexametasona 6 mg/12 horas/IM, durante 2 días. Finalmente se realizó cesárea segmentaria transversa en la semana 30 de gestación, requiriendo anestesia epidural y raquídea, sin incidencias. El recién nacido se trasladó a la UCI neonatal en el contexto de CIR severo



pretérmino evolucionando favorablemente. El segundo día post-cesárea comenzó con febrícula decidiéndose retirada de catéter central colocado por vía periférica por posible infección, además de tos pertinaz con expectoración blanquecina y diarreas acuosas abundantes con coprocultivo y detección de toxina de *C. difficile* negativo. A pesar de estas medidas permaneció con fiebre los días posteriores con drenaje de líquido serohemático por cicatriz de laparotomía. Se pautó piperacilina/tazobactam al existir elevación marcada de reactantes de fase aguda con mejoría progresiva de la clínica y los parámetros analíticos. Clínica y hemodinámicamente estable fue alta hospitalaria en el vigésimo día post-cesárea.

Conclusiones

En primer lugar este caso ilustra que, como se ha demostrado en diversos estudios¹, las mujeres obesas (con mayor frecuencia de períodos irregulares) pueden no reconocer signos de embarazo hasta más tarde que sus contrapartes de peso ideal. Era necesario informar de los riesgos tanto para la gestante como para el feto antes de continuar con el proceso. Estudios con más de 700.000 gestantes² han demostrado una morbilidad mayor en mujeres con IMC >40 (203 de cada 10.000 frente a 143 con IMC normal), acentuándose exponencialmente en mujeres con IMC >50 en otros estudios internacionales³.

La preeclampsia en nuestra gestante requería un manejo precoz, intensivo y flexible teniendo en cuenta que cumplía criterios para clasificarla como severa⁴ (TA sistólica ≥ 160 mmHg y/o TA diastólica ≥ 110 mmHg, creatinina sérica $>1,2$ mg/dl, edema de pulmón...). Por ello, entre otras medidas, se optó inicialmente por la perfusión de labetalol, descrita en la literatura como uno de los tratamientos de elección con mayor seguridad en la gestante⁵. Conviene recordar que según las guías la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO), están contraindicados el atenolol, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueantes de los receptores de angiotensina y los diuréticos con un grado de recomendación B⁴.

Estableciendo un nexo con la diabetes, una revisión sistemática de 2013 y un metaanálisis de ensayos aleatorios para el Equipo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE.UU. demostró que el manejo adecuado de la diabetes disminuye el riesgo de aparición de preeclampsia y favorece su control⁶, reduce la incidencia de macrosomía y distocia de hombreo. A nivel nutricional, tal como se recomienda en pacientes obesas⁷, se establecieron como objetivos una ganancia ponderal no mayor a 6,8kg así como un aporte calórico de 23-25kcal/kg junto al objetivo de mantener glucemias en sangre en ayunas <95 mg/dL, posprandial de una hora <140 mg/dL y posprandial de dos horas <120 mg/dL).

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

Se realizó una ecocardiografía precozmente al ingreso ya que, tal como sugiere Gunatilake et al⁸, las mujeres con IMC >40 pueden beneficiarse de un ecocardiograma para evaluar la miocardiopatía subyacente no diagnosticada para su posterior manejo clínico, tal como fue el caso de nuestra paciente, que presentaba una disfunción diastólica severa.

No hay datos suficientes para respaldar el uso rutinario de tromboprofilaxis en la mujer hospitalizada durante el embarazo o el posparto pero sí en el caso de nuestra paciente la cual, tal como sugieren diversos estudios de cohortes⁹, presentaba un riesgo muy elevado de tromboembolismo pulmonar (obesidad, >40 años, encamamiento, etc.) utilizando el factor anti-Xa de forma periódica para titular la dosis adecuada.

Tal como sugieren múltiples guías de práctica clínica¹⁰, teniendo en cuenta los niveles de TSH descritos en nuestra provincia, se trató el hipotiroidismo subclínico, estableciéndonos objetivos de TSH entre 2-2,5 microU/l en el primer trimestre y <3 microU/l en el segundo y tercero en el caso de nuestra paciente.

Fue fundamental garantizar las instalaciones que pudiesen acomodar a la paciente, a menudo con capacidad limitada de, lo que comprometía en gran medida su necesidad de llegar rápidamente en caso de emergencia propiciando ingresos prolongados.

Bibliografía

1. Sebire N, Jolly M, Harrie J, Wadsworth J, Joffe M, Beard R et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes.* 2001; 25(1): 1175-1182.
2. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, et al. Association Between Prepregnancy Body Mass Index and Severe Maternal Morbidity. *JAMA.* 2017; 318:1777.
3. McCall SJ, Li Z, Kurinczuk JJ, et al. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with BMI >50: An international collaborative study. *PLoS One* 2019; 14:e0211278.
4. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología. *Trastornos hipertensivos del embarazo. Guía práctica de asistencia actualizada en 2006.*
5. Odigboegwu O, Pan LJ, Chatterjee P. Use of Antihypertensive Drugs During Preeclampsia. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:50.
6. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, et al. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med.* 2013; 159:123.
7. Forcada-Falcón, M et al. *Diabetes mellitus gestacional. Documento de apoyo. Junta de Andalucía. Consejería de Salud, 2017.*



8. *Gunatilake R, Perlow J. Obesity and pregnancy: clinical management of the obese gravida. Am J Obstet Gynecol 2011; 204(2): 106-119.*
9. *Abdul Sultan A, West J, Tata LJ, et al. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. BMJ. 2013; 347:f6099.*
10. *Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017; 27:315.*

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

CC-28 DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON DEBUT EXPLOSIVO: INSULINIZACIÓN TRANSITORIA Y USO DEL SEMAGLUTIDE

M. Pérez-Aguilera, A. Sánchez de Alcázar, E. Concejo Martínez,
A. Espinar Rubio
*UGC Medicina Interna, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez,
Huelva*

Resumen

Presentamos el caso de un varón de 45 años con debut de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con síntomas cardinales severos y mal control metabólico. Aunque el uso de insulina basal es obligatorio en caso de síntomas cardinales de hiperglucemia, los nuevos hipoglucemiantes orales junto a la metformina permiten un abordaje inicial de los pacientes sin pauta basal-bolo. Presentamos un caso de tratamiento combinado con insulina y semaglutida, análogo de GLP1 semanal.

Introducción

En pacientes con diagnóstico reciente de DM2 sintomáticos y/o con hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 10\%$ o que presente niveles de glucosa en sangre $>300\text{mg/dl}$, las guías siguen recomendando el uso inicial de la insulina^{1,2,3}. Además, se recomienda no retrasar la intensificación del tratamiento para pacientes con DM2 que no cumplan con los objetivos de tratamiento¹.

Antes se recomendaba el régimen de insulina basal-bolo, pero actualmente los nuevos hipoglucemiantes permiten el uso de insulinización transitoria con insulina basal, más antidiabéticos orales¹⁻². Las recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la DM2 del Grupo de trabajo de diabetes, obesidad y nutrición de la sociedad española de medicina interna también recomiendan esta posibilidad³.

Varios meta-análisis^{1,2}, demuestran la asociación de dos antidiabéticos orales como terapia inicial generalmente disminuye la HbA1c aproximadamente en un 0.7–1.0% en 3 meses. La Asociación Americana de Diabetes (ADA)¹ recomienda en pacientes con DM2 sin enfermedad cardiovascular asociada, considerar la combinación de metformina y cualquiera los siguientes antidiabéticos orales: sulfonilureas, tiazolidindionas, inhibidores de la dipeptidil dipeptidasa-4 (DPP-4), inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y análogos del receptor del péptido relacionado con el glucagón (arGLP-1).

El uso de la triple terapia con antidiabético oral, se plantea como una opción terapéutica en un paciente que con tratamiento de inicio en monoterapia o con terapia dual, no ha conseguido el objetivo de HbA1c. El paciente no debe permanecer más de 3 a 6 meses con una HbA1c por encima del objetivo



antes de agregar un tercer antidiabético oral. Los arGLP1 es una alternativa a la insulina rápida para control de las postprandiales,^{1,3} en particular en pacientes obesos y clínicamente estables.

Caso Clínico

Presentamos el caso de un paciente de 45 años, sin alergias medicamentosas. Fumador de 20 cigarrillos al día, no presentaba otros hábitos tóxicos. Como factores de riesgo cardiovascular, tenía hipertensión arterial y obesidad tipo 1. No tenía diagnóstico de diabetes, ni dislipemia. Realizaba tratamiento con enalapril 20 mg y lecardinipino 10 mg en desayuno.

El paciente es derivado a urgencias para ingreso en Medicina Interna por presentar síntomas cardinales como sudoración importante sin esfuerzo, poliuria, polidipsia y pérdida de más de 10Kg de peso. Además de glucemias elevadas y una HbA1c de 15.6%.

A la exploración física presenta una presión arterial de 148/86 mmHg, peso 95 Kg, talla 175 cm, índice de masa corporal 31 Kg/m². A la auscultación presentaba ruidos cardíacos rítmicos sin soplos y un murmullo vesicular conservado. Tenía un abdomen blando, depresible, no doloroso a la palpación y unos miembros inferiores sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda.

Analíticamente presentaba un hemograma con hemoglobina 19.5 g/dl, hematocrito 54%, volumen corpuscular medio 89.3 fL, leucocitos 9210 μ L con formula normal, plaquetas 202000 μ L. Bioquímica con una glucosa de 430 mg/dl, creatinina 1.20 mg/dl, Na⁺ 138 meq/L, K⁺ 4.18 meq/L, colesterol 197mg/dl (HDL 26, LDL 115.9), triglicéridos 457 mg/dl, índice aterogénico 7.4, lipoproteína A normal, tirotrópina 1.06 μ UI/mL, tiroxina 1.53 μ UI/mL, albúmina de g/dL, proteínas g/dl, con un perfil hepático con valores normales. En relación con parámetros analíticos relacionados con la diabetes presentaba una HbA1c de 15.7%, un péptido-C 1.59 ng/mL, Ac anti insulina 6.94 U/mL (negativo), Ac anti islotes de Lagerhans negativos y Ac anti GAD/64K 5.65 U/mL (indeterminado). Orina con glucosuria (100mg/dl) sin cetonuria, ni microalbuminuria.

Ante estos resultados diagnosticamos al paciente de una diabetes mellitus tipo 2 de inicio en paciente obeso tipo I, hipertensión arterial e hipertrigliceridemia. Dada la ausencia de signos de alarma, tras valoración inicial del paciente en planta, se procede a alta hospitalaria para seguimiento en consultas de alto riesgo cardiovascular.

El paciente presentaba tendencia a la hipertensión, obesidad e inicio de diabetes con síntomas muy exacerbados y con una determinación de HbA1c de 15.6%, se inicia terapia combinada, con insulina basal, glargina U100, 20 UI en la cena para control de síntomas cardinales, junto con 2 hipoglucemiantes orales, metformina 1g cada 12h, y arGLP1, semaglutida)

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

0.25mg subcutáneos semanales durante 4 semanas, para aumentar a 0.5mg semanales posteriormente. Intensificando tratamiento hipotensor con losartán 100mg en desayuno, amlodipino 10mg en la cena, y añadiendo fenofibrato 145 mg en cena. Nuestro objetivo por tanto es mejorar el control metabólico, reduciendo HbA1c, la tensión arterial y bajada de peso, teniendo que comenzar de inicio con insulina, dados los síntomas cardinales severos que presentaba nuestro paciente y las cifras elevadas de HbA1c.

A las dos semanas de iniciar tratamiento el paciente esta asintomático con unos controles de glucemia basal normalizados. No aparecen efectos secundarios de ninguno de los fármacos prescritos. Se dan las instrucciones para titular semaglutida.

Reevaluamos al paciente a las 6 semanas, presentaba una mejoría analítica en las cifras de colesterol 127 mg/dl, HDL 40 mg/dl, LDL 79 mg/dl, TG 41 mg/dl, se objetiva una reducción importante de la HbA1c de 5%, superando en menos de 3 meses el objetivo de control. No presentaba efectos secundarios ni hipoglucemias constatadas, había perdido 6 Kg de peso y presentaba mejor control de cifras tensionales (TA 120/82 mmHg). Se realizó además un fondo de ojo sin presentar retinopatía diabética.

Ante esa mejora significativa de la HbA1c y desaparición de los síntomas B, decidimos suspender insulina manteniendo tratamiento con triple terapia de antidiabéticos orales con metformina, dapagliflozina y semaglutida.

El paciente mantiene revisiones semestrales, una estabilización de la HbA1c de 5%, presión arterial 120/80mmHg, y 90Kg de peso. A pesar de tratarse de un paciente joven con diagnóstico reciente de DM2 y con descenso importante de la HbA1c, decidimos alargar la terapia con tres antidiabéticos orales para potenciar la pérdida ponderal, la cual nos plantemos como objetivo control para próximas consultas.

Conclusiones

La terapia combinada en pacientes obesos con debut explosivo tras haber pasado el periodo de insulinización tras control de los síntomas cardinales, es el tratamiento de elección. El paciente consigue en breve periodo de tiempo salir de la glucotoxicidad, pérdida ponderal y mejoría de la presión arterial. La evidencia de esta combinación es cada vez de reciente interés, sobre todo para intensificación del tratamiento.

La llegada del semaglutida ha demostrado una gran reducción del nivel de glucosa en sangre, ayudando a controlar el peso y reducir el riesgo de eventos cardiovasculares⁴.

Los arGLP1, como semaglutida, son muy prometedores y consideramos que se podría extrapolar tanto a pacientes que precisan intensificación del tratamiento como en situaciones de debut de diabetes en pacientes con obesidad añadida.



Bibliografía

1. American Diabetes Association. 2. *Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2020*. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S98–S110.
2. Maruthur NM, Tseng E, Hutless S, et al. *Diabetes medications as monotherapy or metforminbased combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *Ann Intern Med* 2016;164:740–751.
3. *Algoritmo de las recomendaciones en el tratamiento farmacológico de la DM2 del Grupo de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la SEMI 2019*. Disponible en: <https://www.fesemi.org/publicaciones/semi/consensos/algoritmo-manejo-diabetes-2019>
4. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, et al. *Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo controlled trial*. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 356-367.

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

CC-30 LOS GLP1 COMO EJE VERTEBRADOR DEL TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO EN EL PACIENTE CON OBESIDAD MÓRBIDA

H. S. Rosario Mendoza, J. A. Martín Armas, J. J. Ruiz Hernández,
I. Ramos Gómez, E. Sáez Martínez, J. M. García Vallejo,
D. Godoy Díaz, A. Conde Martel

*Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Gran Canaria
Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria*

Resumen

En la actualidad, el aumento de la esperanza de vida hace que los pacientes diabéticos asocien mucha comorbilidad. Esta comorbilidad aumenta de manera significativa si se acompaña de obesidad mórbida. Se presenta el caso de una paciente joven con obesidad mórbida y diabetes Mellitus tipo 2 con necesidades de grandes cantidades de insulina (110 UI/día), insuficiencia cardíaca descompensada en situación de anasarca, hipertensión arterial, síndrome de hipoventilación-obesidad, dislipemia y nefropatía diabética en la que, tras ingreso hospitalario donde se objetivan zonas de lipodistrofia, se inicia análogo de GLP1 y se consigue disminuir la insulina a 28 UI/día. Se logra durante la hospitalización una pérdida de 35 kg de peso y se reinician medidas educativas de la enfermedad. Se realiza un enfoque global de las comorbilidades de la paciente y una optimización terapéutica de todas sus patologías con buen resultado durante el seguimiento.

Introducción

En nuestro medio, los pacientes con obesidad tienen una alta prevalencia de diabetes Mellitus tipo 2 secundaria a la resistencia que se produce a la insulina. Es por ello, que para mejorar el control de la diabetes debemos insistir en la pérdida de peso como objetivo fundamental.

Las guías de práctica clínica, son unas herramientas útiles y necesarias para el manejo de nuestros pacientes, basadas en la evidencia clínica. En la actualidad, el aumento de las comorbilidades y la esperanza de vida, hacen que hoy más que nunca, el trabajo del médico internista, con una visión global de las patologías del enfermo tenga un papel protagonista. Papel que compartirá necesariamente con el enfermo, que en última instancia con su adhesión al tratamiento, tanto farmacológico como educativo, será participe de los resultados obtenidos.

El conjunto de las enfermedades y las características del paciente nos obligará a individualizar el tratamiento. Además, y a diferencia de otras patologías, la diabetes Mellitus nos obliga a un seguimiento y reevaluación continua del paciente, con intención de obtener un adecuado control metabólico y evitar las complicaciones asociadas a ésta, tanto micro como macrovasculares.

En el abordaje de la Diabetes mellitus tipo II no debemos olvidar, junto con



la adherencia al tratamiento farmacológico, los cambios en el estilo de vida, insistiendo en la realización de ejercicio físico, dieta saludable y abandono de los hábitos tóxicos.

Se presenta el caso de una paciente de 48 años con obesidad mórbida y Diabetes Mellitus tipo 2, asociada a mucha comorbilidad, con el fin de optimizar el manejo integral de la enferma.

Caso Clínico

Se presenta el caso de una mujer de 48 años que ingresa a cargo de Medicina Interna por cuadro de anasarca.

Entre los antecedentes personales se encuentran la Hipertensión arterial en tratamiento con Olmesartan/Amlodipino, con lesión de órgano diana (hipertrofia de ventrículo izquierdo y retinopatía); la Diabetes Mellitus tipo 2, de larga data, con complicaciones metadiabéticas (nefropatía, retinopatía, arteriopatía periférica y neuropatía), en tratamiento con pauta bolo-basal de insulina (Insulina Glargina 50 UI en la noche, Insulina Aspart 20 UI en cada comida) e intolerancia a la Metformina; la Obesidad mórbida (IMC 62,1 kg/m²); la Enfermedad renal crónica estadio IIIB; la Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; la Dislipemia en tratamiento con Atorvastatina 40 mg; el Síndrome de apnea-obesidad con necesidad de VMNI (BiPAP nocturna) y oxigenoterapia crónica domiciliaria. La paciente no presenta hábitos tóxicos. Refiere alergia al ácido acetilsalicílico.

La paciente ingresa de forma programada por insuficiencia cardíaca de predominio derecho y úlceras cutáneas en miembros inferiores desde hace tres meses con mala evolución y seguimiento por Dermatología. Además refiere edematización, disnea progresiva hasta hacerse de reposo, ortopnea de 1 mes de evolución y picos febriles intermitentes (hasta 38,5°C) de predominio vespertino. En relación con esto último, inicio tratamiento empírico con Ciprofloxacino por sobreinfección de las úlceras cutáneas. Ha presentado hiperglucemias de difícil control con aumentos de insulina bolo-basal hasta las cifras descritas previamente, con hipoglucemias diarias, algunas de ellas graves, con mayor frecuencia en la mañana.

En la exploración física se constata cifras de TA de 153/83 mmHg, peso de 167 kg y talla de 164 cm (IMC 62,1 Kg/m²). Se encuentra en situación de anasarca con áreas de lipodistrofias en ambos brazos, donde se administraba la insulina (tanto rápida, como lenta). En las pruebas de laboratorio se objetiva una HbA1c de 5,8% hace un mes, Cr de 1,9 mg/dL, Filtrado Glomerular Estimado (CKD-EPI) 30,74 mL/min/1 con proteinuria 0,62 g/24h, ProBNP 1573 pg/mL, LDL 81 mg/dL, HDL 29 mg/dL, triglicéridos 72,8 mg/dL y anemia ferropénica (Hb 9,78 g/dL) sin exteriorización de sangrado.

Durante su hospitalización comienza con tratamiento diurético intensivo. De acuerdo con la paciente se decide iniciar Semaglutide SC semanal durante el

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

ingreso y se administra la insulina fuera de las áreas de lipodistrofia, con lo que inicialmente se consigue disminuir la terapia insulínica bolo-basal de la paciente desde Insulina Glargina U300 50 UI en la cena e Insulina Aspart 20 UI en cada comida a Insulina Glargina U300 28 UI en la cena, sin necesidad de bolos. Con esto la paciente presenta unas glucemias en torno a 120 mg/dL. Se evidencia durante el ingreso una Fibrilación auricular paroxística con un CHA2DS2-VASc 4 iniciándose Edoxaban 30 mg una vez al día. Además se abordan el resto de patologías, optimizándose el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la hipertensión arterial y la nefropatía diabética acorde con los objetivos dispuestos en las guías.

En el momento del alta, la paciente tiene un peso de 132,4 Kg (pérdida de 35 kg) y un IMC de 49,2 kg/m². Se decide seguimiento estrecho por Unidad de Insuficiencia cardíaca y aumento progresivo de dosis de análogo de GLP1.

2 meses más tarde, la paciente ha alcanzado las dosis máximas de Semaglutide (1 mg/semanal), mantiene la misma pauta de insulina basal del alta y no ha presentado hipoglucemias. Sigue presentando glucemias basales en torno a 115 mg/dl y una HbA1c de 7,2%.

En noviembre de 2019 ingresa nuevamente en Medicina Interna por insuficiencia cardíaca descompensada secundaria a anemia aguda por metrorragias por miomas uterinos. Al alta mantiene Cr 1,3 mg/dL, Hb 9,3 g/dL y peso de 128 kg.

Conclusiones

El paciente diabético con obesidad sigue siendo por su prevalencia, un paciente “tipo” de Medicina Interna. Esto se debe principalmente a las comorbilidades que acompañan a esta patología. La enfermedad renal, la insuficiencia cardíaca, la arteriopatía y la neuropatía son ejemplos de la necesidad de un abordaje integral de estos pacientes.

En el caso de nuestra paciente, las hipoglucemias diarias y las complicaciones asociadas a las mismas deben ser nuestro objetivo, para esto deberíamos iniciar tratamientos con bajo riesgo de hipoglucemias, que disminuyan el riesgo vascular y que ayuden a controlar el peso. En el momento actual, estos fármacos son los GLP-1. Con la pérdida de peso conseguiremos una menor resistencia insulínica, una disminución de la hipertensión arterial, una mejor oxigenación al disminuir la restricción pulmonar ocasionada por el diámetro abdominal y con todo ello, una supresión de factores descompensadores de su insuficiencia cardíaca. Con ello podrá iniciar ejercicio físico progresivo.

En este punto, y de acuerdo con las Guías de la ADA, los análogos de GLP-1 son la piedra angular que debe orquestar el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2.

No podemos olvidar la importancia en las mejoras higiénico-dietéticas, el seguimiento estrecho por enfermería y la educación sobre la enfermedad y la



necesidad de cambiar las zonas de administración de la insulina, con el fin de evitar las lipodistrofias y la absorción errática de la insulina.

Además, y con vista a mejorar el tratamiento de las comorbilidades se podría iniciar canaglifozina como fármaco que ha demostrado mejorías de la función renal y de la mortalidad en estos pacientes.

Bibliografía

1. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes Care January 2018 vol. 42. Supplement 1.*
2. European Society of Cardiology. *2019 Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes and Cardiovascular Diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal. 31 August 2019.*
3. Deborah J Wexler, David M Nathan, Jean E Mulder, *Initial management of blood glucose in adults with type 2 diabetes mellitus. In: UpToDate. Nov 2019.*
4. Ralph A. DeFronzo. *From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Banting lecture. Diabetes, VOL. 58, April 2009.*
5. SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.seen.es/herramientasClinicas/guias/seen/guiaSeen>.
6. Estudio CREDENCE. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. *Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744*

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

CC-33 OBESIDAD EN PACIENTE VIH POSITIVO. NO TODO ES POR RECUPERACIÓN DE LA SALUD

G. Zapico Aldea, C. Dueñas Gutiérrez, L. Rodríguez Fernández, P. Tellería Gómez, S. Gutiérrez González, C. Novoa Fernández, X. T. Egües Torres, E. Tapia Moral
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Resumen

Varón de 31 años diagnosticado de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en 2008 que acude en 2018 a revisión después de haber abandonado el seguimiento y el tratamiento en 2011. Partiendo de un peso de 60.4 Kg, tras el ingreso por sarcoma de Kaposi avanzado e inmunodepresión grave (55/ul linfocitos CD4), se reinicia terapia antirretroviral (TAR) con emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato y raltegravir (RAL+ TDF/FTC). Presenta buena adherencia y tolerancia, con recuperación de cifras de CD4 y negativización de carga viral. En revisiones posteriores se observa una ganancia de peso progresiva de hasta 40Kg en el plazo de año y medio, sin trasgresiones dietéticas, realizando ejercicio regular y sin alteraciones analíticas. Además de la parte de aumento de peso debida a recuperación de la salud, el inhibidor de integrasa, contribuye en gran parte a dicho incremento.

Introducción

El tratamiento antirretroviral ha reducido de manera significativa el número de muertes y las enfermedades definitorias de SIDA. A pesar del aumento de la esperanza de vida de estos pacientes, las comorbilidades, y en especial, las enfermedades metabólicas y cardiovasculares siguen siendo las dos principales causas de morbimortalidad.

La ganancia de peso asociada al TAR incluye el fenómeno de retorno a la salud, especialmente en aquellos pacientes con inmunodepresión severa, en la que normalmente recuperan un peso similar al basal previo a la infección. Aunque el mecanismo no está del todo aclarado, parte parece subyacer en la disminución de la inflamación y el catabolismo asociado a la infección VIH, así como la disminución de las enfermedades oportunistas que pudieran suponer un cuadro de malabsorción. [1].

Cada vez hay más evidencia de que los inhibidores de integrasa contribuyen a una ganancia de peso estadísticamente significativa, especialmente si se compara con aquellos en tratamiento con análogos no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Aunque parece existir variabilidad en cuanto a género y raza (más en mujeres de raza negra), el mecanismo de producción se encuentra pendiente de aclarar. En estudios en ratones, dolutegravir (DTG), un fármaco de la familia de los inhibidores de la integrasa, inhibe la unión de la hormona alfa-



melanoestimulante al receptor recombinante de melanocortina humano 4 (MC4R). Este receptor es responsable de la regulación de la homeostasis y de la ingesta de comida y su deficiencia se relaciona con obesidad monogénica. [2] Aunque no hay datos concretos, estudios recientes informan que el incremento de peso relacionado con el TAR es generalizado, con incremento de grasa subcutánea, grasa visceral y masa magra. [3]. El meta-análisis de la guía de tratamiento de 2019 de la Organización Mundial de la Salud, describe un potencial incremento de entre 3 y 5 kg de peso a las 48 semanas de haber iniciado tratamiento con DTG, especialmente en aquellos pacientes en coformulación con tenofovir alafenamida/ emtricitabina (TAF/FTC). Por ello, en pacientes que inicien esta terapia, hay que insistir especialmente en la importancia de una dieta saludable, el ejercicio físico regular y la abstención del hábito tabáquico. La obesidad (IMC >30 kg/m²), conlleva unas implicaciones clínicas como son la diabetes tipo 2, las enfermedades cardiovasculares, sedentarismo o problemas laborales por limitación funcional.

Caso Clínico

Presentamos el caso de un varón de 31 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas y con antecedente de infección VIH conocida desde 2008 en tratamiento hasta 2011 con lamivudina/ tenofovir disoproxil fumarato/ efavirenz. En 2010 presentaba un peso de 85 Kg para una talla de 173 cm (IMC 28.4 kg/m²). A principios de 2018 consulta para valoración y reinicio del tratamiento antirretroviral, a raíz de una pérdida de unos 15 Kg de peso y la aparición de lesiones cutáneas rojo vinosas por todo el cuerpo.

A la exploración física, en la primera consulta presenta un peso de 60.5Kg (IMC 20.2 kg/m²), pápulas y placas sobreelevadas rojo vinosas, algunas de ellas hiperqueratósicas, en tronco, extremidades, frente, área genital y en paladar que sugieren como primera posibilidad sarcoma de Kaposi. Ante sospecha de inmunodepresión severa, se decide ingreso hospitalario para estadiaje y estudio de dichas lesiones cutáneas.

Analíticamente presenta anemia de 11.8 g/dl, trombopenia de 77.000/ul, albúmina de 3.6 g/dl, PCR 6.6 mg/l, con normalidad de función renal, hepática e iones. Respecto al grado de inmunosupresión, presenta 4200 leucocitos/ul, siendo 504/ul (12%) los linfocitos y, de los cuales, 55/ul linfocitos CD4 (11%). Se solicita biopsia cutánea de una de las lesiones con resultado positivo para virus herpes 8 (sarcoma de Kaposi). Se amplía estudio mediante TAC toracoabdominal con presencia de adenopatías mediastínicas, axilares e inguinales, junto con engrosamiento pleural e imágenes pseudonodulares bibasales, todo ello compatible con afectación visceral del sarcoma de Kaposi, por lo que se solicita interconsulta a Oncología para tratamiento con quimio/radioterapia. Se inicia al alta TAR con RAL+ TDF/FTC para evitar interacciones con tratamientos oncológicos, junto con cotrimoxazol lunes, miércoles y viernes como profilaxis de toxoplasmosis y pneumocistosis.

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

Se revisa al paciente en consultas externas, inicialmente al mes, a los tres meses y posteriormente cada 6 meses. Como complicaciones presenta a los 3 meses de inicio de tratamiento disnea y febrícula, con estudios radiológicos, analíticos y microbiológicos negativos, que mejora con la administración de corticoterapia a dosis bajas, por lo que se sospecha un síndrome de reconstitución inmune.

Se trata de un paciente con buena adherencia al TAR y buena tolerancia, en el que se observa una ganancia progresiva de peso desde el ingreso. El paciente niega trasgresiones dietéticas y realiza ejercicio físico regular, a pesar de lo cual, ha ganado 40 kg lo que supone un IMC de 33.4 kg/m².

Se adjunta tabla con la evolución inmune, de carga viral y de peso:

Fecha	2-2018	3-2018	6-2018	9-2018	3-2019	9-2019
CD4	55 (11%)	343 (15%)	347 (21%)	140 (9%)	333 (11%)	366 (17%)
CV	260.300	242	277	<20 (ND)	<20 (ND)	<20 (ND)
Peso (Kg)	60.5	66.5	85.5	94.0	102.0	100.0
IMC (kg/m ²)	20.2	22.2	28.6	31.4	34.1	33.4

En el último estudio analítico del que disponemos, en septiembre de 2019, presenta hemograma normal, glucemia basal 82 mg/dl, triglicéridos de 87 mg/d y colesterol total de 121 mg/dl (colesterol LDL 48 mg/dl).

Conclusiones

La ganancia de peso es una complicación descrita en los pacientes VIH positivos en TAR, que generalmente, se atribuía a la recuperación de la salud por la medicación y control de la enfermedad. Sin embargo, la magnitud de dicho incremento y el riesgo que conlleva respecto al riesgo cardiovascular, aún no está bien definido. Los eventos no relacionados con SIDA son la principal causa de morbimortalidad en pacientes con infección VIH. La prevalencia de obesidad antes y después del inicio del TAR está aumentando a nivel mundial. La obesidad tiene una etiología multifactorial: sedentarismo, dietas hipercalóricas (con exceso de grasas saturadas o azúcares refinados, alcohol...), junto con factores genéticos, el envejecimiento o las comorbilidades. Todo ello favorece la redistribución grasa, la senescencia de los adipocitos y favorece la inflamación crónica, que se ve incrementada en los pacientes VIH. [4] Parte del aumento de peso relacionado con el TAR puede deberse a la disminución de efectos secundarios que favorecen su tolerabilidad como la menor toxicidad gastrointestinal, o a efectos del propio fármaco. En estudios realizado de cohortes de pacientes como el ensayo ACTG 5257, se observó que aquellos pacientes tratados con raltegravir presentaban más tendencia a desarrollar sobrepeso que aquellos que tratados con atazanavir o darunavir. [5].



Posteriormente, el estudio NEAT 001, también objetivó mayor aumento de grasa abdominal en aquellos pacientes tratados con las pautas que incluían raltegravir. [6]. A parte de los estudios con inhibidores de la integrasa, también se ha visto incremento de peso en aquellos pacientes con cambio de TDF a TAF [7].

La obesidad es factor de riesgo para diabetes, hipertensión, enfermedad renal, esteatohepatitis no alcohólica, eventos cardiovasculares y cáncer. Por ello, dado que la infección VIH se ha convertido en una enfermedad crónica, que de por sí conduce a mayor número de comorbilidades y de polifarmacia, debemos insistir principalmente en aquellos factores modificables como puede ser el TAR. Con los inhibidores de la integrasa y el TAF, deberían hacerse una vigilancia estrecha del peso, de la hiperglucemia, de la aparición de diabetes mellitus o de hipercolesterolemia, entre otras, e insistir en las medidas higiénico-dietéticas y el ejercicio para disminuir los posibles eventos cardiovasculares, ya de sobra conocidos, asociados a la obesidad.

Bibliografía

1. Sax, P. E., Erlandson, K. M., Lake, J. E., McComsey, et al. *Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. Clinical Infectious Diseases* (2019).
2. Hill A, Waters L, Pozniak A. Are new antiretroviral treatments increasing the risks of clinical obesity? *J Virus Erad* 2019; 5:41–3
3. McComsey GA, Moser C, Currier J, et al. Body composition changes after initiation of raltegravir or protease inhibitors: ACTG A5260s. *Clin Infect Dis* 2016; 62:853–62.
4. Lake JE, Stanley TL, Apovian CM, et al. Practical review of recognition and management of obesity and lipohypertrophy in human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2017; 64:1422–9.
5. Bhagwat P, Ofotokun I, MComsey G et al. Predictors of severe weight/body mass index gain following antiretroviral therapy initiation. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 2017. Seattle, WA, USA. Abstract 695*
6. Bernardino, J. I., Mocroft, A., Wallet, C., de Wit, S., Kattlama, C., Reiss, P. (2019). Body composition and adipokines changes after initial treatment with darunavir-ritonavir plus either raltegravir or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine: A substudy of the NEAT001/ANRS143 randomised trial. *PLOS ONE*, 14(1), e0209911.
7. Martin A, Bloch M, Amin J et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomised, 96-week trial. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1591–1601.

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

CC-34 DIABETES E HIPOACUSIA, CUANDO LAS MITOCONDRIAS TIENEN LA RESPUESTA

P. Esquerdo Ramis¹, L. Ramón Múgica¹, S. Pérez Martín¹,
R. Navarro Soler¹, D. De Haedo Sánchez¹, I. Sellés Sirera¹,
J. Ena Muñoz¹, C. R. Argente Villaplana²

¹Servicio de Medicina Interna, ²Unidad de Endocrinología, Hospital Marina Baixa, La Vila Joiosa, Alicante

Resumen

La diabetes mitocondrial es una forma de diabetes monogénica producida por defectos del ADN mitocondrial, con el patrón de herencia materna característico de este tipo de patologías. En este contexto, se ha descrito el síndrome MIDD (“Maternally Inherited Diabetes and Deafness”) en diabéticos con hipoacusia, causado por la mutación m.3243A>G. Exponemos el caso de una paciente a la que se diagnosticó diabetes a los 24 años, sin presentar las características típicas de la DM tipo 1 ni 2 que, además, presentaba hipoacusia neurosensorial desde algunos años antes así como múltiples manifestaciones clínicas que aparecieron gradualmente, difíciles de enmarcar en un cuadro concreto. Entre sus antecedentes familiares destaca un primo materno con la citada mutación. Aprovechamos este caso para repasar algunos aspectos importantes de estos trastornos.

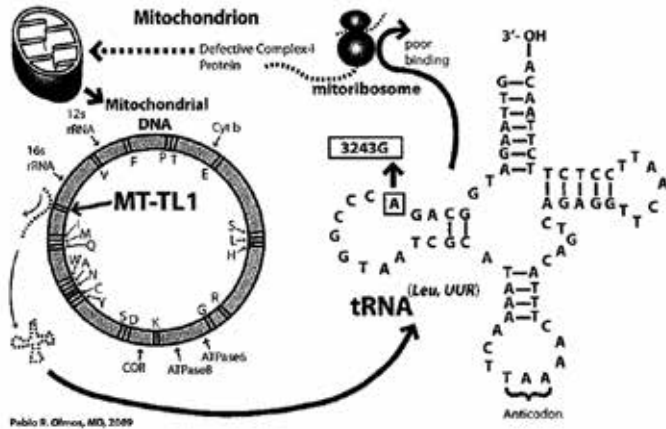
Introducción

Aunque los criterios para el diagnóstico sindrómico de la diabetes mellitus (DM) están definidos, el protocolo de identificación de su etiología, clave para la planificación del tratamiento, no está tan establecido. Además de los tipos clásicos definidos por la ADA de diabetes tipo 1, 2 y la gestacional, que suponen la mayoría de los casos, se establece un grupo etiológico que enmarca otros tipos de diabetes. Dentro de este grupo vamos a centrarnos en las diabetes monogénicas, que suponen un 1-2% de los casos ⁽¹⁵⁾. Entre las formas monogénicas se incluyen la DM neonatal, la MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young), las asociadas a lipodistrofias congénitas y la DM mitocondrial.

El trastorno caracterizado por diabetes y sordera heredadas por vía materna (MIDD por sus siglas en inglés) es un trastorno mitocondrial raro causado por una mutación genética en la posición 3243 en el ARN de transferencia mitocondrial (ARNtm). Dicha asociación fue descrita por primera vez en 1994 por Kadowaki y sus colaboradores.



Imagen



En esta ilustración ⁽⁵⁾ se trata de explicar el inicio de la patogenia asociada a la mutación m.3243A>G en el ADN mitocondrial (ADNmt). Dentro de la mitocondria hay varias copias de ADNmt circular. En dicha molécula se encuentra el gen “MT-TL1” que codifica el ARN de transferencia de leucina (ARNt Leu, UUR). La unión defectuosa del ARNt (Leu, UUR) como consecuencia de la mutación m.3243A>G dificulta la correcta síntesis proteica del Complejo I mitocondrial, lo que supone el inicio de todos los trastornos asociados a esta mutación, especialmente evidentes en aquellos sistemas con mayor requerimiento energético derivado del metabolismo oxidativo.

Aunque la expresión fenotípica de esta mutación es variable, los sujetos que presentan DM suelen tener un defecto en la secreción de insulina, que acostumbra a progresar a dependencia de insulina. Además, como hemos dicho, es característica la pérdida auditiva neurosensorial por la afectación de las células marginales del oído interno. La edad media descrita de aparición clínica del fenotipo MIDD es de entre 30 y 40 años.

Como es típico también en otras mutaciones del ADN mitocondrial, asociado a esta misma mutación m.3243A>G en el gen MT-TL1, además del fenotipo MIDD, se describió en 1990 el síndrome MELAS, caracterizado por la asociación típica de encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a cuadros cerebrovasculares (“stroke-like”) en el que también se ha descrito la diabetes (en el 25-50 % de los casos) y la sordera (en el 75-90 %) del MIDD. También asociada a esta mutación se ha descrito la oftalmoplejia externa progresiva (PEO) y otros trastornos mitocondriales

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

incluyendo el MERRF. Muchos de estos cuadros fenotípicos característicos incluyen entre sus manifestaciones las cardiomiopatías ⁽⁶⁾. Así pues, según las manifestaciones predominantes en cada familia se suele clasificar de una u otra forma el síndrome que les provoca la mutación ⁽⁷⁾. Un concepto importante a tener en cuenta para entender la diferente afectación de los distintos órganos implicados en cada paciente es el de la heteroplasmia mitocondrial, es decir, la coexistencia en una célula de mitocondrias con el ADNmt alterado y normal en distinta proporción (15).

Caso Clínico

Presentamos el caso de una mujer atendida a lo largo de 24 años en nuestro departamento a la que se diagnosticó DM a los 25 años de edad, planteándose inicialmente la posibilidad de DM tipo 2 o DM tipo LADA como diagnóstico diferencial. La paciente pesaba 47 kg y medía 150 cm. Los anticuerpos anti-GAD, anti-IA2 y anti-insulina fueron negativos. Revisando la historia a posteriori llama la atención que la paciente padecía hipoacusia neurosensorial bilateral progresiva desde los 20 años, con mala adaptación a audioprótesis. Para tratar la diabetes, se prescribió metformina en un primer momento, añadiendo después repaglinida. Dado el mal control de la diabetes, a los 27 años se añadió insulina al tratamiento.

A los 33 años, se le diagnosticó un carcinoma papilar de tiroides multifocal, que fue intervenido quirúrgicamente y tratado después con I131, siendo los rastreos posteriores negativos, siempre con anticuerpos negativos.

Siete años más tarde, la paciente acudió al control anual en la consulta de Endocrinología refiriendo parestesias en ambos miembros inferiores, para lo cual recibió tratamiento con pregabalina, con discreta mejoría de la clínica. Después de cierto tiempo, puesto que las parestesias referidas persistían, se derivó a la paciente a Neurología para su estudio, siendo diagnosticada por su parte de polineuropatía diabética.

En los siguientes controles, dada la persistencia de cifras de tiroglobulina ligeramente elevadas, se realizó un PET-TAC de control, hallando captación aumentada de FDG en ambas glándulas suprarrenales, por lo que se decidió completar estudio de hiperfuncionalidad suprarrenal, que reveló probable hiperaldosteronismo. Además, se realizó un TAC toraco-abdomino-pélvico. En este último se objetivó un derrame pericárdico de 10 mm, lo que motivó solicitar una ecocardiografía, diagnosticando una miocardiopatía hipertrófica con la FEVI en el límite bajo, hallazgos que también se vieron en una RMN cardíaca.

Tras este estudio consta en la historia clínica que se rehistorió a la paciente acerca de sus antecedentes familiares, destacando la presencia de un primo materno que, al igual que ella, tenía diabetes e hipoacusia, además de bocio y síndrome nefrótico. A este último se le había realizado un estudio genético



en su lugar de residencia, donde se halló una mutación m.3243A>G en el gen MT-TL1. Por otro lado, la hermana de la paciente padecía un cáncer de tiroides. Además de otros familiares con dolencias cardíacas no especificadas. Ante la presencia de diabetes, hipoacusia, miocardiopatía, polineuropatía, anemia y los antecedentes familiares se sospechó patología mitocondrial. Como parte del estudio inicial ante dicha sospecha destacó, en la RMN cerebral, atrofia corticosubcortical discreta con alteración de la señal a distintos niveles de los ganglios de la base.

En este momento se está a la espera de los resultados del estudio genético, aunque en cualquier caso, todo parece indicar que confirmará la mutación característica del MIDD que también presenta su primo.

Conclusiones

Habitualmente, surge la duda de cuándo deberíamos sospechar una diabetes monogénica. En cuanto a los pacientes con clínica de insulinopenia (pérdida de peso, cetosis, cetoacidosis, etc.), deberíamos sospecharlo cuando el estudio de autoinmunidad (Anti-GAD, anti-IA2 y anti-insulina) ha resultado negativo. Respecto a aquellos sin clínica de insulinopenia, la mayoría de los pacientes diagnosticados de DM tienen sobrepeso u obesidad y presentan rasgos sugestivos de resistencia a la insulina; en estos casos, en general, se puede establecer el diagnóstico de DM tipo 2 sin realizar estudios adicionales. Deberían descartarse otras causas cuando el diagnóstico se produce en individuos sin sobrepeso. Además, tanto en aquellos pacientes con clínica de insulinopenia como en aquellos que no la presentan, la sospecha debe ser máxima cuando se asocian varios casos en su familia y/o cuando, además, se unan otros trastornos, como la sordera, comúnmente asociada a la diabetes mitocondrial.

En el caso expuesto, la paciente presenta diabetes de inicio en la juventud y mal control con antidiabéticos orales. Se trata de una paciente con bajo peso, sin otra clínica de insulinopenia como cetosis o cetoacidosis, con estudio de autoinmunidad negativo, que no se adapta al perfil clásico de la DM tipo 1 ni tipo 2, por lo que se deberían descartar otras causas como la diabetes mitocondrial. La paciente presentaba desde antes de su debut diabético una hipoacusia neurosensorial que no se relacionó en un primer momento con la diabetes. Es cierto que en aquel momento dicha asociación no estaba bien establecida en la bibliografía. Una vez se ha conocido la existencia de un primo materno que también padecía diabetes y sordera, y al que, además, se le había diagnosticado la mutación característica del MIDD, fue altamente sugestivo de enfermedad de herencia mitocondrial. Ante todo nuevo diagnóstico de diabetes no debemos olvidar indagar entre los antecedentes personales y familiares para orientar el diagnóstico etiológico diferencial.

También queremos comentar la amplia variedad de expresiones fenotípicas asociadas a este tipo de mutaciones así como su aparición gradual y los

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

distintos estados de gravedad, lo que en ocasiones supone otra causa en la demora de la sospecha. Que el ADN mitocondrial pueda ser heteroplásmico, como hemos comentado anteriormente, conteniendo una misma célula mitocondrias con ADNmt mutado y no mutado en distinta proporción, también juega un papel en cuanto a las diferentes expresiones fenotípicas y explica el hecho de que no toda la descendencia materna herede la mutación ⁽¹²⁾. Por todo esto, el hecho de encontrar un amplio espectro de manifestaciones fenotípicas es habitual en las patologías de herencia mitocondrial. En este caso, además de la diabetes y la sordera características del fenotipo MIDD nuestra paciente también presentó otras manifestaciones, como miocardiopatía, la polineuropatía y las lesiones cerebrales en RM, más difíciles de encuadrar en un perfil concreto pero descritas en otros fenotipos asociados a esta mutación como el MELAS. Aunque la polineuropatía se atribuyó a las consecuencias propias de la diabetes, es probable que influyeran también otros factores relacionados con la patología mitocondrial.

Con respecto a la patología tiroidea, si bien la manifestación más frecuentemente asociada a las mutaciones del ADN mitocondrial es el hipotiroidismo, hay estudios que tratan de relacionar el cáncer papilar de tiroides con algunas mutaciones somáticas del ADN mitocondrial ⁽¹³⁾. Sin embargo, el papel de la herencia mitocondrial en el cáncer de tiroides es controvertido y la relación con estos cuadros fenotípicos no está bien definida ⁽¹⁴⁾.

Con todo esto, pese a la dificultad que a veces supone, lograr un diagnóstico preciso puede resultar de gran utilidad en el manejo terapéutico de este tipo de casos, a continuación, exponemos algunas de las consideraciones a tener en cuenta.

Los pacientes con patología mitocondrial tienen tendencia a desarrollar niveles de ácido láctico elevados incluso en reposo, que suelen aumentar en situaciones de estrés y se agravan al utilizar tratamiento con metformina, pues esta inhibe el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. Por tanto, en estos pacientes no se recomienda la utilización de metformina como antidiabético oral. Así pues, los antidiabéticos orales indicados en estos casos serían aquellos con un perfil secretagogo más puro. En el seguimiento de los pacientes habría que identificar signos de insulinopenia para iniciar tratamiento exógeno con esta. Existen otros fármacos que se deberían evitar dado su efecto perjudicial sobre la función mitocondrial, como las tetraciclinas, el cloranfenicol, el valproato, la fenitoína y el fenobarbital. ⁽¹⁵⁾

Estos pacientes deben ser seguidos por Otorrinolaringología para realizar un adecuado seguimiento de la hipoacusia, recomendando el uso de audioprótesis si es preciso y valorando la necesidad de implantes cocleares. Se debe evitar la exposición a niveles elevados y prolongados de ruido, así como los fármacos potencialmente ototóxicos. Igualmente, estos pacientes



deberían ser valorados por cardiología para realizar un estudio completo. La principal manifestación a nivel cardiaco, como sucede en el caso de nuestra paciente, es la miocardiopatía hipertrófica, con riesgo de arritmias graves, por lo que la prevención de estas patologías y su tratamiento debería ser inmediato. Asimismo, debería realizarse un examen muscular de forma periódica, pues el diagnóstico de miopatía mitocondrial en muchas ocasiones se retrasa. También es importante vigilar la función renal, siendo frecuente la proteinuria. En estas circunstancias, la lesión típica es la glomeruloesclerosis focal y segmentaria o la enfermedad tubulointersticial. La utilización precoz de IECAs y el control estricto de la tensión arterial pueden ser beneficiosos ⁽¹²⁾. La coenzima Q10 también podría tener un papel como protector de las proteínas de membrana ⁽²⁾.

Otro aspecto a contemplar en estos casos es la importancia del consejo genético, permitiendo a los pacientes mayor libertad en la toma de decisiones en lo referente a su descendencia. Además, se debería ofrecer la realización del estudio genético a los familiares de primer grado de un paciente con diagnóstico de MIDD.

En resumen, la complejidad de estos casos supone un reto que obliga a un manejo diagnóstico-terapéutico multidisciplinar, con un grado elevado de coordinación entre los distintos profesionales implicados para evitar demoras, repetición de estudios o interpretaciones fuera del contexto de ciertos hallazgos. Ante un caso de diabetes con características difíciles de enmarcar en los perfiles típicos de la DM tipo 1 y tipo 2, se debería incluir la diabetes monogénica en el diagnóstico diferencial. Más aún habría que sospechar patología de herencia mitocondrial ante patrones de transmisión materna que presenten otro tipo de manifestaciones típicamente asociadas como la hipoacusia neurosensorial.

Bibliografía

1. Kadowaki T, Kadowaki H, et al. A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med.* 1994;330(14):962–8.
2. Donovan LE, Severin NE. Maternally inherited diabetes and deafness in a North American kindred: Tips for making the diagnosis and review of unique management issues. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4737–42.
3. Cho YM, Park KS, Lee HK. Genetic factors related to mitochondrial function and risk of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(3 SUPPL.):172–7.
4. Vervy C, Amati-Bonneau P, et al. Mitochondrial DNA A3243G mutation involved in familial diabetes, chronic intestinal pseudo-obstruction and recurrent pancreatitis. *Diabetes Metab.* 2008;34(6):620–6.

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

5. Olmos PR, Borzone GR, Olmos JP, Diez A, Santos JL, Serrano V, et al. Mitochondrial diabetes and deafness: Possible dysfunction of stria marginal cells of the inner ear. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2011;40(2):93–103.
6. Lorenzoni PJ, Werneck LC, Kay CSK, Silvado CES, Scola RH. Quando o diagnóstico deveria ser melas (Miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose láctica, e episódios semelhantes a acidente vascular cerebral)? *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73(11):959–67.
7. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab.* 2015;116(1–2):4–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.06.004>
8. Hsu YHR, Yogasundaram H, Parajuli N, Valtuille L, Sergi C, Oudit GY. MELAS syndrome and cardiomyopathy: linking mitochondrial function to heart failure pathogenesis. *Heart Fail Rev.* 2016;21(1):103–16.
9. Rovira-Llopis S, Bañuls C, Díaz-Morales N, Hernandez-Mijares A, Rocha M, Victor VM. Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: Pathophysiological implications. *Redox Biol [Internet].* 2017;11(November 2016):637–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2017.01.013>
10. Kumari T, Vachher M, Bansal S, Bamezai RNK, Kumar B. Meta-analysis of mitochondrial T16189C polymorphism for cancer and Type 2 diabetes risk. *Clin Chim Acta [Internet].* 2018;482:136–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.03.041>
11. Fealy CE, Mulya A, Axelrod CL, Kirwan JP. Mitochondrial dynamics in skeletal muscle insulin resistance and type 2 diabetes. *Transl Res [Internet].* 2018;202:69–82.
12. Katie Nahay Robinson, Sari Terrazas, Samantha Giordano-Mooga, and Neena A. Xavier (2019). The role of heteroplasmy in the diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness.
13. Khaled K Abu-Amero, Ali S Alzahrani, Minjing Zon and Yufei Shi. High frequency of somatic mitochondrial DNA mutations in human thyroid carcinomas and complex I respiratory defect in thyroid cancer cell lines. *Oncogene (2005) 24, 1455-1460.*
14. Lv F, Qian G, You W, Lin H, Wang XF, Qiu GS, Jiang YS, Pang LX, Kang YM, Jia BF, Xu JZ, Ya Y. Variants in mitochondrial tRNA gene may not be associated with thyroid carcinoma. *BJMG* 18 (2), 2015. 59-64.
15. Cataldo Luis Rodrigo, Olmos Pablo, Valerie Smalley Susan, Díez Alberto, Parada Alejandra, Gejman Roger, et al. Heteroplasma de la mutación del ADN mitocondrial m.3243A>G en la diabetes y sordera de herencia materna. *Rev. méd. Chile.* 2013; 141 (3): 305-312.



CC-35 DEBUT DIABÉTICO EN MUJER DE 36 AÑOS DE RAZA NEGRA. NI DIABETES TIPO UNO NI DOS ¿LAS DOS A LA VEZ?

M. Folgueras Gómez¹, C. Yllera Gutierrez¹, L. Meijide Rodríguez¹,
S. Lanes Iglesias², L. Suárez Pérez¹, C. Alonso Felgueroso²,
S. Rodríguez Suárez¹, C. Sánchez Ragnarsson²

¹Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna, ²Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Central de Asturias

Resumen

Se describe un caso de una paciente de 36 años, natural de Senegal, no obesa y con antecedente de diabetes gestacional que ingresa en el servicio de endocrinología por debut diabético franco, con clínica cardinal y cetosis sin acidosis asociada que precisa hospitalización para control con insulino terapia y educación diabetológica.

De manera ambulatoria se mantiene tratamiento con insulino terapia teniendo en cuenta que presenta niveles de reserva pancreática (medido mediante péptido C) muy bajos al ingreso. Sin embargo, tras 6 meses desde el debut diabético, la paciente comienza a poder hacer un descenso paulatino de las necesidades de insulina por lo que, al descartar autoinmunidad, se plantea control exclusivo con antidiabéticos, manteniendo niveles glucémicos adecuados y permitiendo la suspensión del aporte insulínico exógeno.

Introducción

Tradicionalmente la diabetes mellitus (DM) se ha clasificado, de acuerdo con la edad al diagnóstico y la necesidad de insulino terapia, en tipo 1 (insulino dependientes, niños, asociación con autoanticuerpos) y tipo 2 (no insulino dependientes, adultos). Ahora, se sabe que esto es una simplificación de la realidad. Desde la década de 1980 se ha visto que algunos pacientes con debut diabético en forma de cetoacidosis diabética (CAD) presentan un curso clínico posterior similar a pacientes diabéticos tipo 2 no cumpliendo características de diabetes autoinmune.

Se han utilizado términos como “Flatbush diabetes”, “diabetes atípica”, “diabetes tipo 2 con tendencia a la cetosis o Ketone-prone diabetes (KPD)” y se caracterizan por pacientes que suelen presentar un debut diabético en forma de CAD precisando insulino terapia de inicio pero, que tras semanas o meses disminuyen sus necesidades de insulina hasta poder controlarse con dieta o antidiabéticos orales exclusivamente. Este tipo de presentación se ha relacionado, prácticamente en exclusiva con pacientes no caucásicos y sobre todo en pacientes de raza negra, más frecuentemente varones y obesos y con niveles muy elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c) generalmente entre 12-14% al menos. Se ve también un aumento de incidencia de HLA DR3 y DR4 frente a población de raza negra no diabética permitiendo cierta

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

asociación familiar. Pueden presentar autoinmunidad positiva (más frecuente anticuerpos anti-glutamato decarboxilasa, anti-GAD) y niveles de reserva de células beta pancreáticas variables (medido mediante péptido C) pudiendo describir 4 grupos en función de estas dos características siendo el grupo más prevalente aquel con pacientes con autoinmunidad negativa y reserva pancreática presente.

Caso Clínico

Presentamos un caso de una mujer de 36 años que acude al servicio de urgencias por malestar general de 3 días de evolución.

Como antecedentes, la paciente es natural de Senegal, sin hábitos tóxicos, anemia ferropénica y presentó una diabetes gestacional en su último embarazo (hace 2 años) que precisó tratamiento antidiabético con insulina. Como antecedentes familiares, una prima y sus tíos son diabéticos sin saber precisar tipo por barrera idiomática. No otros antecedentes de interés.

Acude a urgencias tras 3 días de malestar general junto con sensación de mareo inespecífico, pérdida de peso no cuantificada de tiempo de evolución sin causa justificada así como poliuria y polidipsia. No presentaba otra clínica acompañante. Pese a la recomendación, tras su última gestación, no se realizó más controles glucémicos.

A su llegada al servicio de urgencias, se encuentra hemodinámicamente estable con tensión arterial y frecuencia cardíaca normales. Está afebril y con saturación de oxígeno normal. En la exploración física destaca un índice de masa corporal de 22 kg/m², siendo el resto de la exploración totalmente anodina sin datos de deshidratación ni alteraciones neurológicas.

En cuanto a las pruebas complementarias solicitadas únicamente destaca una glucemia no basal de 358 mg/dl con función renal, pruebas de función hepática e iones normales, hemograma con anemia microcítica conocida y con una gasometría venosa con pH 7,39. Se realiza cetonemia capilar con resultado de 1,8 mg/dl. Ante la posibilidad de embarazo y dado el antecedente de diabetes gestacional, se solicita test que resulta negativo.

Se decide ingreso en planta de hospitalización de endocrinología ante diagnóstico de debut diabético con cetonemia positiva pero sin acidosis dada la dificultad de control ambulatorio por barrera idiomática. Se inicia insulino terapia al ingreso con pauta bolo-basal.

En cuanto a las pruebas durante la hospitalización, es destacable una HbA1c de 16,6% con autoinmunidad negativa salvo antiGAD mínimamente elevados y HLA DR3 positivo con péptido C bajo.

Durante el ingreso recibe educación diabetológica y es dada de alta tras 3 días de ingreso con pauta de insulina bolo-basal con dosis moderadas (insulina glargina 26 unidades al desayuno e insulina ultrarrápida aspart) entre 7 y 9 unidades.



Tras 6 meses desde el ingreso, la paciente aporta controles glucémicos muy buenos, pudiendo descender las necesidades de insulina y, dado que no cumple claros criterios de autoinmunidad y que se repite la determinación de péptido C siendo esta normal, se decide iniciar tratamiento con metformina y sitagliptina y supresión paulatina de la insulina con descenso de la hemoglobina glicosilada de hasta 6,8%.

Conclusiones

Los pacientes con KPD suelen ser diagnosticados a raíz de un episodio de CAD que precisa insulino terapia intensiva para corregir la hiperglucemia. Sin embargo, estos pacientes pueden disminuir sus necesidades de insulina hasta poder controlarse con dieta o antidiabéticos orales exclusivamente. Este tipo de presentación se ha relacionado, prácticamente en exclusiva con pacientes no caucásicos y sobre todo en pacientes de raza negra.

Se sabe que la insulina tiene múltiples acciones en el cuerpo, promueve la absorción de glucosa y su utilización a nivel de tejido graso y muscular inhibiendo la gluconeogénesis así como la glucogenólisis. Además, tiene efecto antilipolítico, previniendo la liberación de ácidos grasos libres. Estudios muestran que los requerimientos de insulina para prevenir la lipólisis son aproximadamente una décima parte de la utilización de glucosa. Es por esto que, se cree, que los pacientes con DM tipo 2 raras veces experimentan CAD, ya que mantienen suficiente reserva de células beta pancreáticas para prevenir la lipólisis y por tanto la liberación de cuerpos cetónicos. Los estudios muestran que en la KPD se ve una deficiencia insulínica en respuesta a la constante hiperglucemia que ocasiona la resistencia a la insulina que se produce. La hiperglucemia es tal que supera el límite de secreción de insulina además de producirse en ocasiones una reducción de la producción de insulina por inhibición, por factores genéticos implicados, de la transcripción de proteínas implicadas en este proceso por lo que aumenta la lipólisis y por tanto hay mayor riesgo de cetosis. Por otra parte, los pacientes con KPD pueden presentar un catabolismo acelerado de determinados aminoácidos cetogénicos así como fallos en la oxidación de cetonas a nivel del ciclo de Krebs.

El aumento de lipólisis junto con el daño a nivel del metabolismo en el ciclo de Krebs simula la fisiopatología de la CAD en pacientes con DM tipo 1, sin embargo, suelen persistir niveles bajos de insulina en estos pacientes.

Una vez se produce cetosis, el cuadro clínico puede ser muy similar a los pacientes con DM tipo 1. Niveles bajos de insulina de manera continuada estimularán la gluconeogénesis a nivel del hígado eliminando glucógeno, que aumentará los niveles de glucemia. Es entonces cuando el paciente comienza a experimentar clínica cardinal y requerirá atención médica.

En nuestra paciente, es destacable que debuta con clínica cardinal con

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

una HbA1c muy elevada con discreta cetosis pero sin acidosis asociada precisando insulino terapia de inicio para control glucémico. Ante esta situación, el diagnóstico de sospecha inicial, teniendo en cuenta que se trata de una paciente joven y delgada, es una diabetes de tipo autoinmune sin embargo, únicamente presenta HLA DR3 positivo, que se ha visto aumentado en pacientes de raza negra con diabetes, y antiGAD mínimamente elevados sin poder cumplir criterios para tal diagnóstico. Además, tras varios meses, sus necesidades de insulina van disminuyendo hasta poder ser suspendida precisando tratamiento únicamente con antidiabéticos orales con un adecuado control glucémico, pasando en 6 meses de HbA1c de 16,6% al ingreso a 6,8%.

Por otro lado destaca, que la paciente presentaba al ingreso un péptido C bajo demostrando una baja producción de insulina endógena. Sin embargo, tras varios meses de tratamiento este se normaliza, normalizándose por tanto la secreción de insulina endógena que permitirá el descenso del aporte exógeno.

Todo esto, nos hace pensar que esta paciente pueda presentar una KPD sin poder clasificarla en ninguno de los grupos convencionales de pacientes diabéticos, de hecho, podríamos clasificarla en el grupo de pacientes con autoinmunidad positiva (AntiGAD débiles) y reserva pancreática negativa (péptido C al inicio bajo).

Se trata de una entidad poco conocida para la mayoría de los profesionales, sin embargo, es importante considerar este diagnóstico, en pacientes no caucásicos ya que su manejo a medio plazo va a ser muy distinto que pacientes con DM tipo 1 pudiendo incluso a mantener cifras de glucemia con dieta o mínimo tratamiento con antidiabéticos orales.

Bibliografía

1. *Ketosis-Prone Diabetes (Flatbush diabetes): An emerging worldwide clinically important entity. Current diabetes reports. 2018. 18 (120): 1-8.*
2. *Smolenski S, George NM. Management of ketosis-prone type 2 diabetes mellitus. JAANP. 2018; 31 (7): 430-436*
3. *Hussain S, Keat S, Gelding SV. Ketosis-prone diabetes and SLE co-presenting in an African lady with previous gestational diabetes. Edmcasereports. 2017. 1-5*
4. *Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, D'Amico S, Iyer D, Hammerle LP et al. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and beta-cell unctional classification, prospective analysis, and clinical outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88 (11): 5090.*



CC-36 LA DIABETES MELLITUS DE MI PACIENTE, UN COMPLEJO TRATAMIENTO BASADO EN LA ALIANZA

L. Sánchez Gómez¹, J. Monroy Sánchez², M. Álvarez Llabrés¹,
N. Gómez Manero¹

¹Servicio de Medicina Interna, ²Servicio de Endocrinología y Nutrición,
Hospital Universitario de Burgos

Resumen

Presentamos el caso clínico de una paciente de 64 años con diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2 de casi diez años de evolución. Entre los antecedentes personales figuran como factores de riesgo cardiovascular la hipertensión arterial, dislipemia y obesidad mórbida (IMC 47 kg/m²). Destaca un mal control metabólico crónico con una insulinización precoz y altas necesidades de dosis.

La relevancia de este caso intenta reflejar la necesidad de evitar la inercia terapéutica con una insulinización precoz, abandonar un esquema terapéutico glucocéntrico así como identificar los factores de riesgo cardiovasculares de nuestros pacientes y centrarnos en las dianas terapéuticas de las que disponemos hoy en día para optimizar en control metabólico con la debida seguridad cardiovascular y renal. Fueron iniciadas diferentes pautas de tratamiento con mejoría variable dependiendo de la adherencia terapéutica y las medidas higienicodietéticas. Inicialmente se añade un aGLP-1 (Liraglutide), con el que presentó una ligera mejoría clínica y mejor control metabólico aunque sin perdurar en el tiempo. Posteriormente se varió la pauta a un iSGLT-2 (Empagliflozina), con el objetivo de actuar de manera conjunta en el control glucémico y la comorbilidad cardiovascular de la paciente. Finalmente se decide sustituir el tratamiento de aGLP-1 con Semaglutide con intención de mejora del control metabólico con bajo riesgo de hipoglucemia, reducción de dosis insulínica, pérdida ponderal y seguridad cardiovascular.

Introducción

La Diabetes mellitus (DM) es una compleja patología metabólica asociada con un alto riesgo cardiovascular per se (dada la alta prevalencia, incidencia, mortalidad y morbilidad de esta enfermedad, despierta un elevado interés entre todos los profesionales involucrados por lo que es objeto de estudio continuo y fruto de ello tenemos mejoras anualmente en las herramientas terapéuticas). En la actualidad es un campo de avances continuos en base a nuevos estudios de investigación, tecnologías y tratamientos.

El principal objetivo es optimizar la salud y la calidad de vida de los pacientes con diabetes. La base del éxito es la relación médico-paciente con una adecuada y adaptada información de la patología tratada, siendo entonces la persona capaz de conocer la influencia de sus hábitos de vida en la

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

enfermedad. Apoyándonos en ello, es fundamental una terapia multidisciplinar en la que se engloben diferentes medidas siendo esencial un correcto análisis de partida. Conocer a nuestros pacientes nos ayuda a identificar los objetivos que nos tenemos que marcar. Resulta de suma importancia una identificación de las conductas dietéticas y de actividad física de nuestros pacientes. La base de toda terapia en diabetes debe ser una dieta mediterránea y adaptada a las necesidades calóricas individuales; abandono de consumo de tóxicos así como un asesoramiento de una actividad física de calidad.

A lo largo de los últimos 5 años, se ha producido una importante renovación en el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. Esto permite realizar un arte en la pauta del tratamiento de estos pacientes, considerando las comorbilidades, seguridad cardiovascular, renal y su situación clínica en primer lugar.

En los pacientes con patología arteriosclerótica, HbA1c elevada y necesidad de pérdida de peso los agonistas del receptor glucagón-like péptido 1 (aGLP-1) son los fármacos de elección. Han demostrado un beneficio en el control metabólico asociado a una reducción compuesta de eventos cardiovasculares adversos mayores duros (MACE): primer infarto de miocardio, ictus o muerte cardiovascular con significación estadística. Ejemplos de ello son los estudios LEADER (Liraglutide), SUSTAIN-6 (Semaglutide), HARMONY (Albiglutida) o REWIND (Dulaglutida).

En aquellos pacientes que presenten insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida o enfermedad renal crónica optamos como segunda línea terapéutica un iSGLT-2. Este grupo farmacológico ha demostrado igualmente un beneficio en el control metabólico asociado a una reducción compuesta de eventos cardiovasculares adversos mayores duros (MACE): primer infarto de miocardio, ictus o muerte cardiovascular con significación estadística. Ejemplos de esta evidencia son el EMPAREG (Empagliflozina) y CANVAS (Canagliflozina). También han demostrado una reducción en hospitalización por insuficiencia cardiaca los anteriores además del DAPA -HF (Dapagliflozina). El beneficio clínico en la protección renal es sumamente relevante, ya que la nefropatía en diabetes es una comorbilidad frecuente y limitante en el manejo farmacológico así como gran determinante de mortalidad. El aval científico nos lo aportan ensayos como CREDENCE (Canagliflozina), EMPAREG (Empagliflozina) o DECLAIR TIMI (Dapagliflozina).

Caso Clínico

Paciente mujer de 64 años exfumadora con un consumo acumulado de 40 años-paquete. Alergia a penicilinas. Como antecedentes personales de interés destaca una obesidad mórbida exógena (IMC 47 kg/m²), hipertensión arterial esencial en tratamiento con ARA II y diurético (tiazida), dislipemia aterogénica



en tratamiento con atorvastatina, hipotiroidismo subclínico autoinmune con tratamiento sustitutivo y síndrome de hipoventilación-obesidad en seguimiento por el servicio de neumología.

El diagnóstico de diabetes se realizó en su centro de salud a los 55 años a través de una analítica de rutina en la que destacaba una hiperglucemia >200 mg/dl además de HbA1c 10.3% sin clínica cardinal acompañante. Desde entonces, siguió controles con diferente periodicidad y seguimiento errático en Atención primaria. Al inicio de su enfermedad comienza tratamiento farmacológico con biguanidas (Metformina) con buena tolerancia sin efectos adversos notificados pero insuficiente para el control metabólico con el consiguiente inicio de iDPP-4 e insulina basal. Posteriormente, se intensifica tratamiento con terapia basal-plus con mejoría transitoria pero sin llegar al objetivo metabólico adaptado a la edad de la paciente por lo que se opta por terapia bolo-basal.

Tras 7 años de evolución de enfermedad y la terapia comentada es derivada a las consultas externas de Medicina Interna del Hospital Universitario de Burgos para valoración y mejora del control glucémico. En la primera visita, a finales de 2015, la paciente presenta tensión arterial sistólica con cifras en torno 150-160 mmHg, IMC 49 kg/m² (siendo su peso máximo) y una hemoglobina glicosilada de (HA1c) de 8%. Según refiere, realiza una dieta equilibrada, libre de grasas saturadas aunque con transgresiones ocasionales así como una vida sedentaria. Dado el perfil metabólico y las altas necesidades insulínicas (1.7 UI/kg) se descartan otras endocrinopatías que justificasen esta insulinoresistencia como el síndrome de Cushing. La dietista del servicio se encargó de realizar una primera valoración y asesoramiento nutricional. Así mismo se llevó a cabo un primer ajuste de tratamiento añadiendo aGLP-1 (Liraglutide) con ascenso progresivo de dosis hasta 1.8 mg, retirando el iDPP-4, manteniendo Metformina y pudiendo disminuir la dosis de insulina.

En los controles posteriores, a lo largo del 2016 se suspendió el tratamiento con Liraglutide así como Metformina por mala tolerancia gastrointestinal. Se comenzó una terapia combinada con iSGLT-2 (Empagliflozina) y reducción de dosis insulínica. La paciente mantiene una actitud hostil en la consulta. Rechazó de manera categórica el cambio a insulina Glargina U300 por lo que se mantiene Glargina U100 e insulina Aspart. Las revisiones posteriores durante el año 2017 y 2018 fueron erráticas. Continuaba con un control metabólico crónico deficiente presente en las cifras de glucemias capilares preprandiales que aportaba en consulta en torno a 140-160 mg/dL sin referir hipoglucemias. Estas cifras suponen una mejoría respecto a la visita inicial pero lejos del objetivo que nos tenemos que marcar por la edad y comorbilidades de la paciente. Continúa con algunas irregularidades en la dieta, además de no variar en gran medida su grado de actividad física. A

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

pesar de esto consigue una reducción ponderal de 3 kg/m² lo que se traduce en una reducción de necesidades insulínicas, mejor control lipídico así como glucémico (HbA1c 7.9%) y menor variabilidad.

En 2019, la paciente presenta frecuentes oscilaciones en el peso por abandono del tratamiento dietético. Admite un consumo enólico social y a pesar de las insistencias en la necesidad de un buen control de la alimentación, no queda claro que realice una dieta estricta de manera sostenida en el tiempo. Las glucemias capilares que mantiene se encuentran en torno 200-250 mg/dL. En Julio de 2019 la HbA1c es de 9,2%. Dada la evolución y la cronicidad de la situación realizamos una búsqueda y análisis de las terapias realizadas hasta la fecha así como repaso de la técnica insulínica. Tras una anamnesis detallada, la paciente muestra una reducida fuerza de voluntad y marcado miedo a efectos adversos a los fármacos. Comenta la dificultad y limitación que tiene su peso actual en su vida diaria. Realizamos un recuento dietético para conocer y trasladar a la paciente las diferencias en cuanto a las necesidades calóricas, dieta actual y objetivos adaptados. Dado la necesidad de optimizar el peso reintroducimos Metformina con iSGLT-2 (Empagliflozina) además de añadir Semaglutida a dosis ascendente progresiva hasta 1 mg. Tres meses después la paciente mantiene un buen estado general, se muestra más confiada y relajada en la consulta. Apreciamos una buena alianza médico-paciente. Realiza un buen cumplimiento del tratamiento. Ha descendido cuatro kilos de peso, reducido el perímetro abdominal así como dosis insulínica (1.3 UI/kg). Afirma encontrarse muy contenta por notar una reducción del volumen en cadera y extremidades inferiores. Aporta controles glucémicos capilares en torno a 130-140 mg/dL. Analíticamente se objetiva una disminución de la cifra de HbA1c hasta 7,4%. A los 6 meses continúa el descenso ponderal progresivo con buen cumplimiento dietético y farmacológico, buen control glucémico, inicio de ejercicio físico adaptado, reducción progresiva de dosis insulínica (1.1 UI/kg).

Entre las complicaciones secundarias de su enfermedad, la paciente presentaba desarrollo de polineuropatía moderada en ambos pies, sin modificación, lesiones, úlceras ni pie diabético. Fueron realizados controles periódicos por Oftalmología sin objetivarse afectación microvascular.

Discusión

Las opciones terapéuticas en diabetes mellitus han sido muy limitadas durante muchos años. El buen control glucémico obligaba en ocasiones a realizarse a través de fármacos potentes pero con alto riesgo hipoglucemiante por lo que los objetivos metabólicos eran difíciles de conseguir y con notables efectos adversos. Además la visión ha permanecido de una forma glucocéntrica durante muchos años, limitada en parte por las terapias del momento. Gracias a la investigación en los últimos años poseemos numerosas moléculas nuevas



que han pasado a un primer plano dejando la insulino terapia como casi última protagonista. La edad, comorbilidades de nuestros pacientes y fragilidad son los máximos determinantes en la decisión molecular del tratamiento hoy día. La evaluación de las complicaciones micro y macrovasculares, enfermedad cardiovascular, renal y el peso juegan un papel fundamental aunque sin olvidar los pilares básicos del éxito en el control metabólico: educación diabetológica, dieta y ejercicio físico.

En el caso de nuestra paciente, se han iniciado diferentes pautas de tratamiento con el objetivo de mejorar el control metabólico, disminuir el peso y mejorar el perfil cardiovascular. Hay que destacar que el regular efecto de todas las medidas terapéuticas viene acentuado por el irregular cumplimiento dietético y el sedentarismo. Consideramos fundamental la empatía y confianza que transmitimos como médicos a nuestro paciente, para con ello conseguir una alianza terapéutica que nos ayudará a potenciar sin duda cualquier terapia. Es esto lo que ha ocurrido con la paciente de nuestro caso en la última parte de las valoraciones en consulta y a partir de donde estamos notando una clara mejoría global.

Por otra parte, Semaglutide, la última incorporación aprobada al grupo de aGLP-1 ha demostrado en el estudio SUSTAIN, doble ciego, de no inferioridad que tanto en su dosis de 0,5 mg como de 1 mg consigue mejorar el control glucémico (HbA1c) y reducción ponderal de forma significativa siendo el más potente hasta la fecha. Además estos fármacos muestran un perfil de seguridad cardiovascular demostrado en tres estudios con agonistas del receptor de GLP-1, el estudio LEADER, los resultados del estudio HARMONY y el estudio SUSTAIN-6. A destacar la vía de administración subcutánea de estos fármacos, sólo Semaglutide ha presentado una forma oral con el mismo perfil de efectividad y seguridad, estudio PIONEER 4.

Conclusiones

En este caso clínico participan diferentes factores limitantes. Destacamos el manejo de la diabetes mellitus a nivel farmacológico con las diferentes opciones y dianas terapéuticas que permiten conseguir un adecuado control metabólico y optimizar los factores de riesgo cardiovascular. No debemos olvidar la necesidad del asesoramiento de dietistas, las valoraciones periódicas por Oftalmología y la Unidad de Pie Diabético (equipo multidisciplinar). Como conclusión, se refleja la necesidad de mantener una visión global del paciente, característica fundamental de todo médico internista.

Libro de casos clínicos XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

Bibliografía

1. Zinman et al. *Empaglifozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*. November 26, 2015. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128.
2. Marso et al. *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*. *N. ENGL. J. MED* 375;4 July 28, 2016.
3. Husain et al. *PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med* 381;9 nejm.org August 29, 2019.
4. *Standards of Medical Care in Diabetes 2020 Diabetes Care* 2020 Jan; 43(Supplement 1): S1-S2
5. Marso et al. *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*. *n engl j med* 375;19 nejm.org November 10, 2016.



CC-37 UN CASO DE VALORACIÓN NUTRICIONAL

A. T. Marques Afonso¹, N. Vázquez Agra¹, L. Pérez Sánchez²,
P. Borque Sanz², E. Montero Ruiz², I. Fernández Castro¹,
C. Casar Cochetoux¹, L. Barrera López¹

¹Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela

²Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Resumen

La nutrición es una parte importante de la valoración perquirúrgica de los pacientes, sobretodo en pacientes oncológicos. Contamos el caso de un paciente con antecedentes de cáncer de cabeza y cuello, con varios factores de riesgo para desnutrición. Se realiza estudio nutricional y la correspondiente intervención.

Introducción

Una parte importante de la labor del médico internista es la detección del riesgo nutricional y la actuación en función de los resultados. La malnutrición debe considerarse un desbalance entre la ingesta de energía y nutrientes y los requerimientos de los mismos¹. La dificultad para cumplir los requerimientos nutricionales resulta en la pérdida de grasa, musculo, entre otros, llevando a pérdida de peso y expansión de compartimento extracelular².

La desnutrición se asocia a peores resultados, con mayor tendencia a infección, cicatrización, sobrecrecimiento bacteriano y alteración inmunológica².

Caso

Presentamos el caso de un paciente de 50 años de edad fumador y ex-bebedor que ha sido diagnosticado de carcinoma de maxilar hace un año. En ese momento se realizó maxilectomía con colgajo anterolateral de muslo y disección cervical funcional, desarrollando como complicación una dehiscencia intraoral fistulizada hacia región cutánea cervical. Posteriormente recibió radioterapia.

El paciente acude a urgencias por dolor y tumefacción a nivel de hemicara derecha, con imposibilidad para masticación y ligera secreción submentoniana. Es valorado por Cirugía Maxilofacial que decide ingresar el paciente para realización de estudios, entre los cuales, intervención para descubrir la naturaleza del proceso. La resonancia magnética informa de extensa recidiva tumoral y la biopsia confirma carcinoma epidermoide infiltrante. El paciente es valorado conjuntamente por Medicina Interna. Durante la valoración, el paciente reconoce importante pérdida de peso, disminución de ingesta por la dificultad para masticación. En la exploración destaca la delgadez y la pérdida de grasa subcutánea. Pesaba 52Kg (siendo su peso habitual 63Kg), talla de 1,70 cm, siendo su IMC de 17.9 kg/m². Pliegue tricipital 4mm y circunferencia braquial 22,5cm. Se inicia una valoración nutricional,

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

utilizando como método de cribado, la escala Nutricional Risk Screening 2002 (NRS-2002), obteniéndose la puntuación de 4, compatible con riesgo de malnutrición y necesidad de iniciar plan de soporte nutricional. También se realiza la escala Valoración Global Subjetiva, generada por el paciente (VGS-GP), con la clasificación C, severamente desnutrido. A nivel analítico destaca albúmina de 2.6 g/ml, hierro de 26 µg/dl, vitamina D de 13 ng/mL, proteína-C-reactiva 3.2 mg/dl, 870/µ linfocitos, colesterol de 113 mg/dl, triglicéridos de 47 mg/dl y hemoglobina de 12,7 g/dl. Utilizando la escala de CONUT, se obtiene una puntuación de 8. Para la valoración de la ingesta del paciente se recurrió al recordatorio de 24horas, en el cual el paciente recordaba consumo de: galletas y café al desayuno; yogurt a media mañana; sopa de leguminosas con garbanzos, yogurt y café con leche a la comida; café con leche, magdalenas e yogurt a la merienda; y finalmente puré de calabacín en la cena. Para valorar fuerza muscular fue utilizada la medición de fuerza de presión manual con dinamómetro, la fuerza en la mano derecha fue de 33Kg. Finalmente se realiza intervención a nivel de tres puntos fundamentales: consejo dietético, suplementos nutricionales orales y ejercicio físico. Recomendaciones para enriquecer la dieta, cambiar la textura, aporte hídrico adecuado y fraccionar las tomas. Se receta un suplemento hiperproteico e hipercalórico.

Discusión

Se describe el caso de valoración nutricional de un paciente con el antecedente de neoplasia de cabeza y cuello que acude a urgencias por dolor y dificultad de masticación, siendo posteriormente diagnosticado de recidiva tumoral. Se pueden identificar varios factores de riesgo para la desnutrición en este paciente, por su propia enfermedad y por tratamientos aplicados. Tanto los antecedentes como el diagnóstico pueden jugar un papel en un estado de proinflamatorio acompañante.

Llama la atención los datos antropométricos, como el IMC de 17.9 kg/m². Los puntos de corte para definir la malnutrición según el IMC serían valores inferiores a 20 kg/m² en menores de 70 años³. La medición de los pliegues cutáneos nos ayuda a valorar la grasa subcutánea, y la circunferencia braquial sobre la masa libre de grasa¹. Comparando los valores obtenidos en este paciente con las tablas de referencia, se puede objetivar que este presenta niveles inferiores, indicando pérdida severa de la grasa subcutánea. Es importante también contabilizar la pérdida de peso, en este caso, el peso habitual del paciente es de 63Kg, y a la llegada al hospital presenta 53Kg, o sea, una pérdida de 18%, indicando una malnutrición severa.

Actualmente se emplean testes de cribado para detectar rápidamente el riesgo de desnutrición.

En el medio hospitalario, es recomendable utilizar el test de cribado Nutricional



Risk Screening 2002 (NRS-2002), incluye cuatro preguntas como un “pre-cribado” y posteriormente una valoración que contempla la severidad de la enfermedad⁴.

Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente (VGS-GP) es un método de cribado fácil y rápido, validado en pacientes oncológicos, que evalúa datos de la historia del paciente y de la exploración física y califica el estado nutricional como normal, moderadamente o gravemente malnutrido⁵⁻⁶. El resultado en este caso ha sido de malnutrición, correspondiendo con los resultados en los otros testes.

Mediante la escala CONUT podemos detectar a través de los parámetros analíticos (linfocitos totales, colesterol total y albúmina) el riesgo de malnutrición⁷, en el caso del paciente comentado, 8 indicaría un riesgo moderado.

Para saber el componente corporal, la obtención de datos morfológicos de tamaño puede ser insuficiente por lo que se evalúa también el funcionalismo (músculo-fuerza)¹. En el caso fue posible recurrir a la dinamometría para estudiar este aspecto.

La valoración de la ingesta dietética nos aporta información sobre la frecuencia y la distribución de las posibles alteraciones dietéticas y/o nutricionales más frecuentes⁸. Para conocer la ingesta del paciente, entre los varios métodos posibles, se utilizó el recordatorio de 24 horas debido a la factibilidad.

Conclusión

Se presenta este caso como ejemplo de estudio nutricional de un paciente con datos de alarma de malnutrición. Consideramos importante la realización de este tipo de intervención en todos los pacientes oncológicos y sobretodo en los pacientes oncológicos de cabeza y cuello.

Bibliografía

1. *Nutrición Hospitalaria. Nuevo enfoque de la nutrición. Valoración del estado nutricional del paciente: función y composición corporal. Volumen 35. N.º Extraordinario 3 - 2018. Páginas 1-14. ISSN (versión papel): 0212-1611*
2. *Elwyn DH, Bryan-Brown CW, Shoemaker WC. Nutritional aspects of body water dislocations in postoperative and depleted patients. Ann Surg. 1975;182(1):76.*
3. *Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition – an ESPEN consensus statement. Clin Nutr 2015;34:335-40.*
4. *J.Kondrup, S.P. Allison, M. Elia, B. Vellas, M. Plauth. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. Clinical Nutrition (2003) 22(4): 415–421*
5. *Baker JP et al. N Engl J Med 1982; 306: 969-72. Detsky AS, et al. JPEN 1987; 11: 8-13*

Libro de casos clínicos

XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición

6. Miguel Seguí Palmer. *Valoración del Estado Nutricional en Cáncer: Cuándo y Cómo. Simposio SEOM Madrid 2014.*
7. J. I. de Ulíbarri Pérez, A. González-Madroño Giménez, P. González Pérez, G. Fernández, F. Rodríguez Salvanés, A. Mancha Álvarez-Estrada, et al. *Nuevo procedimiento para la detección precoz y control de la desnutrición hospitalaria. Nutr. Hosp. (2002) XVII (4) 179-188*
8. José M. Martín-Moreno, Lydia Gorgojo. *Valoración de la ingesta dietética a nivel poblacional mediante cuestionarios individuales: sombras y luces metodológicas. Rev. Esp. Salud Publica vol.81 no.5 Madrid sep./oct. 2007*





30 y 31 Enero 2020
Palacio de Congresos de Valencia

© 2020 Obra: **XIV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición:
Casos Clínicos**

Grupo de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la Fundación
Española de Medicina Interna

Todos los derechos reservados.

Editado por S&H Medical Science Service, S.L.

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: 978-84-09-17840-7



S&H Medical Science Service, S.L.
C/ Espronceda, 27 - Entreplanta. 28003 Madrid
Tfno.: 91 535 71 83 • Fax: 91 535 70 52
E-mail: congresos@shmedical.es
Página Web: www.shmedical.es