



# Libro de Casos Clínicos XII REUNIÓN DIABETES Y OBESIDAD

25 y 26 de enero de 2018  
Palacio de Congresos Fira  
Barcelona



Libro de Casos Clínicos

# XII REUNIÓN

## DIABETES Y OBESIDAD

### ÍNDICE DE CASOS

<b>CC-01</b>	<b>LA MACRO Y LA MICRO SE RINDEN ANTE LA DAPA</b>	<b>4</b>
<b>CC-02</b>	<b>COMPLEJIDAD TERAPEÚTICA DEL SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTE EN EDAD FÉRTIL</b>	<b>12</b>
<b>CC-06</b>	<b>¿PUEDEN LOS NUEVOS FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS SUSTITUIR A LA CIRUGÍA BARIÁTRICA?</b>	<b>18</b>
<b>CC-09</b>	<b>TRATAMIENTO COMBINADO CON UN AGONISTA DEL RECEPTOR DE GLP1 (aGLP1) Y UN INHIBIDOR DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (iSGLT2): A PROPÓSITO DE UN CASO</b>	<b>24</b>
<b>CC-10</b>	<b>¿RETIRAR LA INSULINA ES POSIBLE?</b>	<b>28</b>
<b>CC-11</b>	<b>CETOACIDOSIS DIABÉTICA DE CAUSA INUSUAL</b>	<b>32</b>
<b>CC-12</b>	<b>TRATAMIENTOS "ALTERNATIVOS" DE LA DIABETES MELLITUS</b>	<b>39</b>
<b>CC-13</b>	<b>MUJER DE 55 AÑOS CON DIABETES TIPO 2 DE DIFÍCIL CONTROL METABÓLICO Y FENOTIPO INSULINORESISTENTE</b>	<b>43</b>
<b>CC-14</b>	<b>"EL BENEFICIO DE LA DUDA"</b>	<b>46</b>
<b>CC-15</b>	<b>PIE DIABÉTICO: IMPORTANCIA DEL ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR</b>	<b>52</b>
<b>CC-17</b>	<b>EFFECTO SINÉRGICO SOBRE LA PÉRDIDA DE PESO Y EL CONTROL GLUCÉMICO DE CANAGLIFLOZINA, INSULINA Y METFORMINA</b>	<b>60</b>
<b>CC-19</b>	<b>GASOMETRÍA ARTERIAL EN PACIENTES DIABÉTICOS: GUÍA EN DECISIONES TERAPÉUTICAS</b>	<b>66</b>
<b>CC-20</b>	<b>ASOCIACIÓN DE DIABETES TIPO LADA E HIPOTIROIDISMO</b>	<b>71</b>

<b>CC-21</b>	<b>NEUMONÍA GRAVE COMO DEBUT DE DIABETES EN MUJER DE 23 AÑOS DE RAZA ÁRABE</b>	<b>75</b>
<b>CC-23</b>	<b>DIABETES MELLITUS E INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA, UNA CIRCUNSTANCIA ESPECIAL</b>	<b>80</b>
<b>CC-24</b>	<b>VARÓN CON DIABETES TIPO 2 Y SAOS. UNA ASOCIACIÓN MUY FRECUENTE</b>	<b>84</b>
<b>CC-25</b>	<b>“NO ES EL PESO QUE PIERDES, SINO LA VIDA QUE GANAS”</b>	<b>88</b>
<b>CC-26</b>	<b>ACIDOSIS METABÓLICA DE ORIGEN NO ACLARADO: UN RETO DIAGNÓSTICO DE IMPORTANCIA CRECIENTE</b>	<b>94</b>
<b>CC-29</b>	<b>LA INSPECCIÓN ME ENFERMA</b>	<b>101</b>
<b>CC-30</b>	<b>INERCIA CERO. INTENSIFICACIÓN TERAPÉUTICA CON GLP-1 E ISLGLT2</b>	<b>105</b>

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### CC-01 LA MACRO Y LA MICRO SE RINDEN ANTE LA DAPA

I. Moreno García<sup>1</sup>, F. Moreno Obregón<sup>2</sup>, D. León Jiménez<sup>3</sup>,  
S. M. Cruz Muñoz<sup>4</sup>, J. A. Girón Ortega<sup>1</sup>, S. Pérez Galera<sup>1</sup>,  
M. Á. Rico Corral<sup>3</sup>, J. P. Miramontes González<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, <sup>3</sup>Unidad Riesgo Vascular, Hospital Universitario Virgen Macarena (HUVVM). Sevilla

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Cartaya. Huelva.

<sup>4</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

<sup>5</sup>Servicio de Medicina Interna. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Hospital Universitario de Salamanca

#### Resumen

Los fármacos inhibidores del receptor sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) han demostrado tener muchos efectos beneficiosos tanto sistémicos como a nivel renal. Los beneficios renales parecen estar en relación con la reconstitución del feed-back túbulo glomerular. Sus beneficios se suman al de los fármacos inhibidores de la vía renina y pueden mejorar la albuminuria, ejerciendo una acción nefroprotectora. Presentamos su efecto en vida real y su aplicabilidad.

#### Introducción

Presentamos dos casos reales de pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 con diferente grado de albuminuria a pesar de un control óptimo de su DM y en tratamiento con fármacos antiproteinúricos. Tras recibir dapagliflozina presentan mejoría de su albuminuria de manera muy notable independientemente de su efecto hipoglucemiante. Explicamos los mecanismos nefroprotectores de los fármacos glucosúricos y su posible utilidad añadidos a los fármacos nefroprotectores clásicos.

#### Primer Caso Clínico

Mujer de 58 años de edad que consulta para valoración metabólica. Antecedentes Personales: Hipertensión arterial (HTA), fumadora habitual con un consumo acumulado de 365 paquetes/año; dislipemia; síndrome ansioso depresivo y con DM tipo 2 diagnosticada en el año 2006 e insulinizada desde mayo 2015. Revisiones oftalmológicas y podológicas normales. Toma tratamiento con metformina 850 mg/12h, insulina glargina 10UI en la cena, dulaglutida 1.5 mg semanales, valsartán 80/hidroclorotiazida 12.5 mg cada 24h y simvastatina 20 mg/24h.

Aporta cifras tensionales ambulantes con valores sistólicos máximos de 120 mm/Hg. Camina a diario media hora aproximadamente. Aporta glucemias digitales normales tanto basales como postpandriales.

Exploración Física: Peso: 64 Kg, talla: 150 cm, Índice de masa corporal (IMC): 27 kg/m<sup>2</sup>; perímetro abdominal (PA): 83 cm. Tensión arterial brazo derecho: 120/60 mm/Hg. Frecuencia cardíaca: 99 lpm. Resto normal. Índice Tobillo/Brazo = 1.

Pruebas Complementarias:

-Hemograma normal.

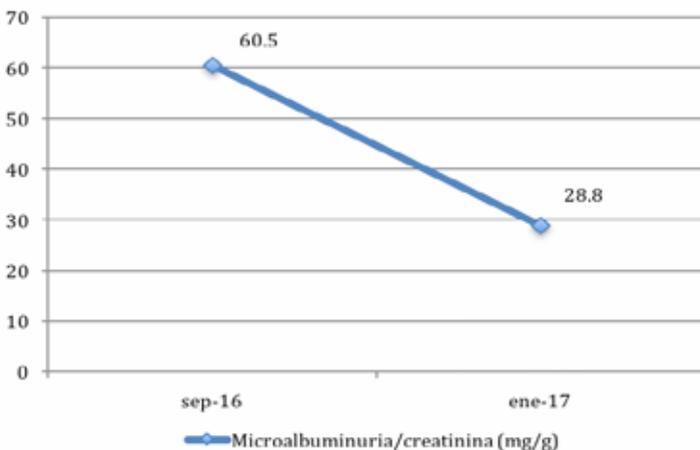
-Bioquímica general: Glucosa 127 mg/dL (76-100); urea 32 mg/dL (10-50); creatinina 0.71 mg/dL (0.7-1.3); filtrado glomerular estimado MDRD 4=90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; ácido úrico 6.4 mg/dL (3.7-7.4); colesterol total: 227 mg/dL (120-200), HDL 33 mg/dL (35-60); LDL 117 mg/dL (<100), triglicéridos 384 mg/dL (50-200), GGT 13 U/L (8-61) y la Hba1c 6.5% (4-6).

-Orina: índice microalbuminuria/creatinina 60.5 mg/g creatinina (3-30).

Evolución: Se añadió dapagliflozina a dosis de 10 mg al día. También se le cambió simvastatina por atorvastatina 40 mg/ezetimiba 10 mg para conseguir cifras de LDL <70 mg/dL, al ser paciente con muy alto riesgo vascular. No se modificaron las dosis de valsartán debido a que presentaba tensiones arteriales normales. Se le recomendó abandonar el hábito tabáquico. En la revisión siguiente, a los cuatro meses, seguía fumando y no había tomado el nuevo tratamiento hipolipemiente. En la exploración destacaba un peso de 60 kg (-4 kg) y un PA: 83 cm (=). La tensión arterial se mantuvo similar. Los valores analíticos más destacados fueron:

Glucosa: 133 mg/dL (76-100); urea: 42.7 mg/dL (10-50); creatinina: 0.78 mg/dL (0.7-1.3); ácido úrico: 5.7 mg/dL (3.7-7.4); colesterol total: 241 mg/dL (120-200); HDL: 52 mg/dL (35-60); LDL: 138 mg/dL (<100), triglicéridos: 252 mg/dL (50-200) y la Hba1c: 7.0%. En el análisis de orina no presentaba cetonuria y el índice microalbuminuria/creatinina era de 28.8 mg/g creatinina (ver Fig. 1).

Fig.: 1. Valor analítico orina y relación temporal



# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### Segundo Caso Clínico

Varón de 64 años que consulta para valoración de proteinuria. Antecedentes Personales: Conductor de autobuses. Fumador desde la infancia de 365 paquetes/año. Vida sedentaria. Sobrepeso. HTA diagnosticada desde 2005. Dislipemia. DM tipo 2 diagnosticado en 1998. Último fondo de ojo sin retinopatía. Nefropatía Diabética (ND) diagnosticada por biopsia en diciembre 2015. Cardiopatía isquémica inferoapical diagnosticado a raíz de una gammagrafía cardiaca. Estudiado por el S° de Urología por patología prostática e impotencia sexual funcional. Hallux valgus pie izquierdo. Tendinitis calcificada intervenida en hombro derecho. Hernia lumbosacra (RNM columna). Realiza tratamiento con metformina 850 mg cada 8h; repaglinida 2 mg en desayuno y cena; sitagliptina 100 mg/día; AAS 100 mg/día; ivabradina 5 mg/12h; simvastatina 20 mg/día y olmesartan/amlodipino 40/10 mg/día.

Es derivado a nuestra consulta para valoración de proteinuria. Picotea mucho entre horas (pan y dulces). No realiza actividad física. No desea tratamiento inyectable. No presenta hipoglucemias. Exploración Física (febrero 2016): Peso 88.8 Kg. Talla 168 cm. IMC 31.17 Kg/m<sup>2</sup>. PA: 111 cm. TA 132/74 mm/Hg; fc 79 lpm.

Pruebas Complementarias: -Hemograma: normal.

-Bioquímica general: Glucosa: 89 mg/dL (76-100); urea: 53 mg/dL (10-50); creatinina: 1.45 mg/dL (0.7-1.2); Filtrado glomerular estimado MDRD 4= 52.2 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; colesterol total: 161 mg/dL (120-200); HDL: 43 mg/dL (35-60); LDL: 74 mg/dL (<100); triglicéridos: 218 mg/dL (50-200); ácido úrico: 7.40 mg/dL (3.4-7.4); GPT(ALT): 20 U/L (5-41); GOT(AST): 12 U/L (5-37); GGT: 31U/L (8-61); fosfatasa alcalina 73 U/L (40-129); sodio 141 mEq/L (135-150); potasio 5.1 mEq/L (3.5-5). Hba1c 6.8% (4-6). Proteína C reactiva 0.32 mg/dL (0-0.8). Índice resistencia insulina (homa test): 4.15 (0-3.8).

-Bioquímica de Orina: Diuresis 1500 mL (300-6000); creatinina en orina 1603 mg/24h (1040-2350); aclaramiento de creatinina 77 mL/min (54-98); microalbuminuria 4271 mg/d (0-20); proteínas en orina 4578 mg/24h (10- 150) microalbuminuria 2847 mg/L (0-20); índice microalbuminuria/creatinina 2663.5 mg/g creatinina (3-30); proteína total orina aislada 3052 mg/L (40-150). (Ver Fig. 2)

Evolución: Se decide añadir dapagliflozina 10 mg/día como antiproteinúrico debido a que ya estaba en tratamiento con inhibidores de los receptores de angiotensina 2 (ARA II) y a que su aclaramiento de creatinina era > 60 mL/min. Se le recomendaron medidas con la dieta y el tabaco.

Revisión en junio 2016. Sigue sin hacer dieta ni ejercicio y sigue fumando. Exploración Física: Peso 83 kg (-5); Talla 168 cm. IMC 29.04 Kg/m<sup>2</sup>; PA: 108 cm (-3). TA 136/75 mm/Hg; fc 79 lpm.

Pruebas Complementarias: -Bioquímica general: Glucosa: 96 mg/dL (76-100); urea 45.7 mg/dL (10-50); creatinina 1.47 mg/dL (0.7-1.2); ácido úrico 6.7 mg/dL (3.4-7.4); filtrado glomerular estimado MDRD 4= 51.3 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (10-70). Hba1c 6.6% (4-6). -Bioquímica de Orina: proteína total (orina aislada) 2546 mg/L (40- 150); proteína excreción (orina 24h) 3819 mg/24h (0-150); albumina 2150 mg/L (0-20). (Ver Fig. 2)

Debido a la mejoría se decide mantener el tratamiento y revisar en los siguientes 6 meses. Acude en enero 2017.

Pruebas Complementarias:

-Bioquímica general: Creatinina 1.64 mg/dL (0.7-1.2). Hba1c 6.6% (4-6).

-Bioquímica de Orina: Albumina 1430.6 mg/L (0-20); proteína total orina 1860 mg/L (0-150); índice microalbuminuria/creatinina 1394.3 mg/g creatinina (0-30). (Ver Fig. 2)

A pesar de haber empeorado la función renal, al aumentar la creatinina, ha mejorado notablemente la proteinuria por lo que mantenemos el tratamiento. Acude en mayo 2017.

Exploración Física: Peso 87 Kg (+4); IMC 30.82 Kg/m<sup>2</sup>. TA 130/70 mm/Hg; fc 79 lpm.

Pruebas Complementarias: -Bioquímica general: Creatinina 1.77 mg/dL (0.7-1.2); Hba1c 6.8% (4-6)-; filtrado glomerular estimado MDRD 4= 41.4 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (10-70).

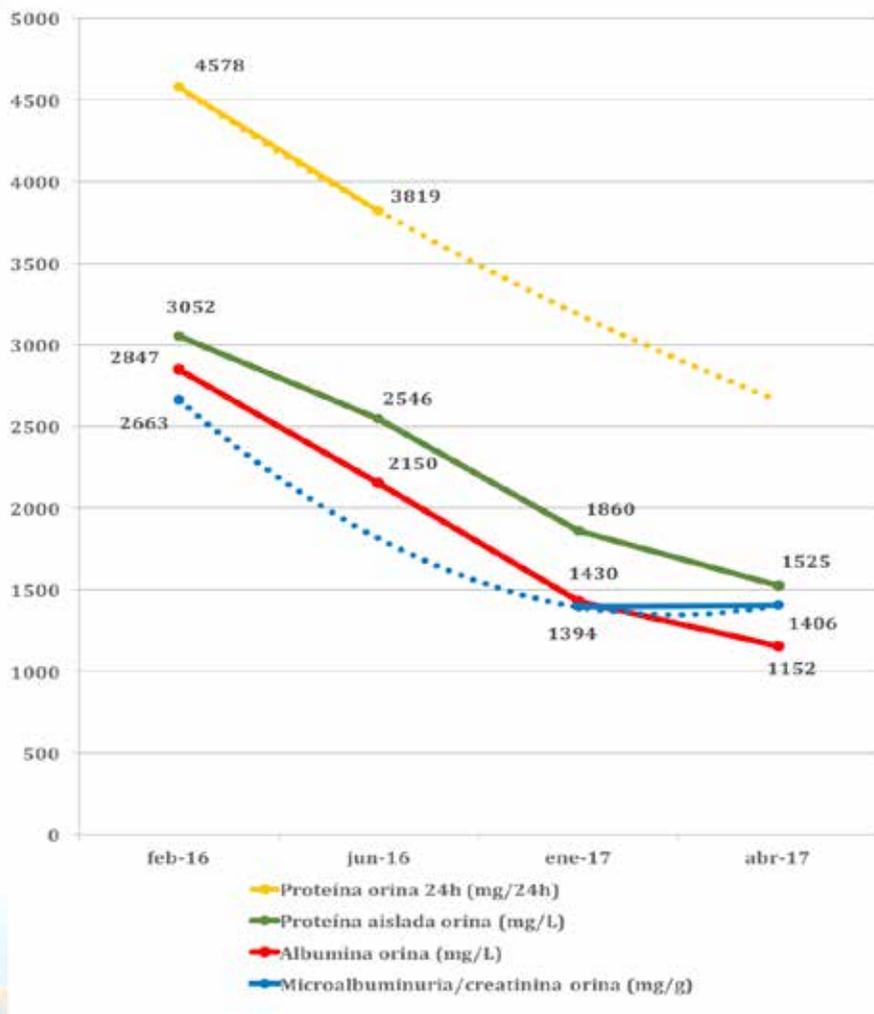
-Bioquímica de Orina: Albumina 1152.9 mg/L (0-20); proteína total orina 1525 mg/L (0-150); índice microalbuminuria/creatinina 1406 mg/g creatinina (0-30).

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

Fig.: 2. Valores analíticos orina y relación temporal



## Discusión

La DM es una enfermedad muy prevalente a nivel mundial y presenta complicaciones que conllevan mucha morbilidad y mortalidad siendo la ND una de las más importantes. Cerca del 20% de los pacientes con diabetes la desarrollarán durante la evolución de la enfermedad. En España se ha estimado que casi el 30% de los pacientes con DM tipo 2 presentan algún grado de enfermedad renal crónica.<sup>1</sup> La ND, entendida como enfermedad renal diabética, implica que en un paciente diabético aparezca albuminuria y/o un empeoramiento de la función renal definida por un filtrado estimado glomerular  $<60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>.<sup>2</sup>

Los SGLT2 situados en el túbulo contorneado proximal (TCP) reabsorben más del 90% de la glucosa excretada en condiciones normales. En los pacientes diabéticos evolucionados existe un aumento de la capacidad de absorción de la glucosa debido a un aumento del número de receptores del SGLT2. El SGLT2 asocia sodio a la reabsorción de glucosa. En los diabéticos al haber un aumento de la reabsorción de glucosa-sodio en el TCP llega mucha menos cantidad de sodio a la mácula densa y no se activa el feed-back túbulo-glomerular. Es lo que se define como la teoría tubuloglomerular.<sup>3</sup> La disminución del feed-back conlleva una vasodilatación de la Arteriola Aferente (AA) y una liberación local de renina con una constricción de la Arteriola Eferente (AE) provocando un aumento de la presión intraglomerular. Este aumento de presión en el glomérulo conlleva a la lesión de los podocitos y la consiguiente micro-macroproteinuria.<sup>4,5</sup>

Las medidas más eficaces para prevenir o frenar la evolución de la ND son múltiples y complementarias: abordan los factores de estilo de vida (como el control de la dieta o el tabaquismo) y los factores farmacológicos como las medidas de control de la tensión arterial, de los niveles de glucemia y la pérdida de peso.<sup>2</sup>

Los fármacos que inhiben la vía renina-angiotensina-aldosterona son los que más han demostrado prevenir o retrasar la progresión de la ND. Los más utilizados son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina 1 (IECA) y los ARAlI. Ejercen su efecto sobre la AE provocando una vasodilatación de la misma, actuando positivamente sobre la albuminuria y de manera independiente de la tensión arterial.

A pesar de tratar todos estos factores en los pacientes con ND existe un riesgo residual no controlado. Esto se ha comprobado, por ejemplo, en el ensayo STENO-2 donde el tratamiento intensivo multifactorial, incluido el uso de IECAS o ARAlI, no eliminó el riesgo de progresión de la ND en 160 pacientes (25%) de la cohorte estudiada con DM tipo 2 y microalbuminuria persistente.

Esta posibilidad de desarrollar ND a pesar de tratamiento óptimo hace que se busquen nuevos abordajes terapéuticos. En los últimos años están tomando protagonismo los inhibidores de SGLT2. Su efecto nefroprotector se debe precisamente a su mecanismo de acción. Al inhibir el SGLT2 se produce una natriuresis y una glucosuria. La natriuresis activa el feed-back túbulo-glomerular

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

al aumentar la cantidad de sodio que alcanza la mácula densa provocando una vasoconstricción de la AA, disminuyendo la presión de filtrado glomerular, y a su vez la albuminuria, consiguiendo así los efectos nefroprotectores.<sup>7</sup>

Precisamente esta acción sobre la AA puede conducir a un empeoramiento leve de la función renal tras la introducción de los inhibidores de SGLT2, que se suele ir normalizando tras varias semanas y que se recupera tras la retirada de estos fármacos.

Debido a su acción en la AA algunos autores están defendiendo su uso conjuntamente con los IECAS o ARAlI por su efecto sobre la AE. Ambos mecanismos serían sinérgicos y condicionarían la disminución de la presión en el glomérulo.<sup>4,7</sup> La presentación de estos dos casos viene a demostrar lo explicado previamente. En ninguno se modifican los factores del estilo de vida (ambos siguen fumando y no hacen dieta). Ambos están con ARAlI, tienen buen control tensional y a pesar de eso desarrollan albuminuria. Tampoco hay cambios en la HbA1c tras añadir dapagliflozina lo que apoya su efecto nefroprotector independiente de su efecto sobre la glucemia. En ambos pacientes existe una pérdida de peso discreta que quizás haya ayudado a la mejoría de la albuminuria. El efecto sobre la AA se puede comprobar en el segundo paciente pues empeora la creatinina cerca de un 12% y mejora la albuminuria cerca de un 40%.

Como conclusión final los inhibidores de SGLT2 pueden ser fármacos a considerar en el tratamiento de los pacientes con DM tipo 2 y albuminuria. Añadido a los fármacos como los IECAS o ARAlI, permiten un “doble bloqueo” al actuar sobre ambas arteriolas del glomérulo, disminuyendo la presión en el mismo y restituyendo el feed-back túbulo-glomerular debido a la natriuresis y su efecto sobre la mácula densa.

#### **Bibliografía**

1. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E. *Treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease. Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica*. *Med Clin* 2014;142:85.e1-10.
2. Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, Kramer MHH, Heerspink HJL, van Raalte DH. *Pleiotropic effects of type 2 diabetes management strategies on renal risk factors*. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:367–81.
3. Cherney D, Perkins B a, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. *Renal Hemodynamic Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus*. *Circulation* 2014;129:587–97.
4. León Jiménez D, Castilla Guerra L, López Chozas JM, Miramontes González JP. *Update concept of the dual blocking of the renin-angiotensin-aldosterone system. A new therapeutic option?* *Med Clin (Barc)* 2017.

5. Vallon V, Thomson SC. Renal Function in Diabetic Disease Models: The Tubular System in the Pathophysiology of the Diabetic Kidney. *Annu Rev Physiol* 2012;74:351–75.
6. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580–91.
7. Perico N, Ruggenenti P, Remuzzi G. ACE and SGLT2 inhibitors: the future for non-diabetic and diabetic proteinuric renal disease. *Curr Opin Pharmacol* 2017;33:34–40.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### CC-02 COMPLEJIDAD TERAPEÚTICA DEL SÍNDROME METABÓLICO EN PACIENTE EN EDAD FÉRTIL

C. Hernando Martín<sup>1</sup>, L. San Martín Barrio<sup>1</sup>, V. Pardo Gutiérrez<sup>2</sup>,  
C. Hernando Zapatero<sup>3</sup>, P. Sánchez Oliva<sup>1</sup>, M. Pereira de Miguel<sup>1</sup>,  
I. Andronic<sup>1</sup>, M. J. Redondo Urda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio Medicina Interna del Hospital Santa Bárbara, Soria

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna del Hospital Santos Reyes Aranda de Duero, Burgos

<sup>3</sup>Servicio de Aranda Rural en Aranda de Duero, Burgos

#### Resumen

En el caso clínico que nos ocupa, se nos presenta una paciente con obesidad mórbida, diabetes mellitus que debutó durante uno de sus anteriores embarazos, y varias comorbilidades. Como previamente había presentado un aborto, Ginecología nos realiza una consulta, con el objetivo de adecuar a la paciente para una nueva gestación. Tras el embarazo, continúa bajo nuestro seguimiento, ya que padece síndrome metabólico de difícil control glucémico, así como una importante resistencia a disminuir de peso, a pesar de las medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas adoptadas. En este contexto, se opta por preparar a la paciente para llevar a cabo cirugía bariátrica, tras años de tratamiento conservador. Los resultados son óptimos, ya que ha resuelto su problema ponderal y han desaparecido las alteraciones metabólicas.

#### Introducción

La diabetes mellitus es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, y la diabetes gestacional (DG) es uno de los grupos dentro de esta patología. Se trata de cualquier grado de intolerancia a los hidratos de carbono de conocimiento o de primer reconocimiento durante la gestación, independientemente de la necesidad o no de tratamiento insulínico, grado de trastorno metabólico, o persistencia una vez finalizado el embarazo.

La diabetes gestacional es la complicación metabólica más frecuente durante el embarazo. En nuestro medio se estima una prevalencia entre el 3 y 5%, que se incrementa hasta el 10-14% en el caso de que esté presente algún trastorno metabólico extra.

En fundamental establecer un control glucémico tras el parto, y adaptar de manera individualizada, si es necesario, el tratamiento antidiabético. Para ello, los profesionales debemos estar a la orden del día de los avances constantes en esta materia; sin olvidar las comorbilidades y preferencias que presentan nuestros enfermos; y los recursos de los que disponemos en nuestra consulta.

En el seguimiento de éstas, se deben tener en cuenta la lactancia, la aparición de nuevas comorbilidades tras la gestación y las posibilidades de un nuevo embarazo, ya que tenemos que encontrar el fármaco o combinación de los mismos que cumplan criterios tanto de efectividad como de seguridad.

La cirugía bariátrica es el tratamiento de elección en obesos en los que el tratamiento conservador no ha funcionado y presenten un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> con alguna comorbilidad asociada; o > 40 kg/m<sup>2</sup> independientemente de que tengan otras patologías.

### **Caso Clínico**

Mujer 29 años remitida al Servicio de Endocrinología desde Ginecología para optimizar control metabólico previo a nueva gestación.

Como antecedentes familiares destacan: abuela materna con DMII y madre con DMII y obesidad.

Se trata de una paciente dependiente de un comercio, con un tipo de vida activo (acude con frecuencia al gimnasio y camina en torno a una hora al día). Ex fumadora hasta hace 10 años de 2,5 paquetes/año, sin hábito alcohólico. Como antecedentes personales destacan obesidad (grado III/IV), hipertransaminasemia secundaria a esteatosis hepática, y colecistectomía por coledocolitiasis de repetición. Sin HTA ni dislipemia.

En su primer embarazo fue diagnosticada de diabetes gestacional, recibiendo tratamiento con insulina glargina (Lantus®) sc, y rescates con insulina de acción corta sc. Tras el parto se realizó un test de sobrecarga oral de glucosa (SOG) que confirmó la presencia de diabetes crónica, por lo que la paciente siguió acudiendo a Consulta de Endocrinología. Terminado el periodo de lactancia, se suspendió tratamiento insulínico, para sustituirlo por metformina 850 mg/8 horas vía oral. No tomaba ninguna otra medicación en ese momento.

Posteriormente tuvo una gestación no programada, abortando a las 6 semanas espontáneamente, sin haberse detectado causa.

Tras esa circunstancia, y atendiendo al deseo de la paciente de tener un segundo hijo, el ginecólogo decide realizar interconsulta preferente a nuestro servicio con el objetivo de optimizar el tratamiento nutricional y diabético, y de esta manera cumplir con las expectativas de lograr una nueva gestación, y posterior, buena evolución.

En consulta, la paciente se encuentra asintomática. Y en la exploración no se objetivan nuevos hallazgos a los conocidos previamente:

- Parámetros antropométricos: Peso: 121,600; Talla: 170,5 cm; IMC: 41.93 kg/m<sup>2</sup>.
- TA: 140/95.
- Bioquímica: Glucosa 130 mg/dL, Urea 34 mg/dl; Creatinina 0.78 mg/dl, Sodio 139 mEq/L, Potasio 4,1 mEq/L; Hb glicosilada 8.6%; HDL 55 mg/dl; LDL 129 mg/dl; TSH 3,01; colesterol total: 217mg/dl; TGC 166 mg/dl.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

En esta primera consulta, se decidió suspender la metformina, y retomar de nuevo el tratamiento insulínico con Lantus® (40 UI diarias sc) y Novorapid® (4-4-0 UI sc), en previsión de que iba a tolerar la administración subcutánea, y dada la ausencia de efectos teratogénos conocidos. Se ha demostrado que los antidiabéticos orales atraviesan la barrera placentaria y pueden incrementar el hiperinsulinismo fetal, favoreciendo al desarrollo de macrosomía fetal y el riesgo de hipoglucemias neonatales. Asimismo, en esta visita se recalcaron las recomendaciones sobre hábitos de vida saludable: realización de ejercicio físico aeróbico de forma regular como venía haciendo, ingesta de dieta rica en frutas y verduras, alimentos ricos en ácidos omega-3 y proteicos, toma de medicación nutricional complementaria propia de embarazadas o en intención de estarlo, y disminución, en la medida de lo posible, de hidratos de carbono complejos y grasas.

Como ya era diabética conocida se llevaron a cabo la exploración del fondo de ojo y el índice tobillo-brazo, sin detectarse alteraciones en ese momento.

Por tanto, tenemos a una paciente con obesidad mórbida crónica, diabetes mellitus tipo II con buen control glucémico sin lesiones en órganos diana, habiendo debutado como diabetes gestacional e hipertransaminasemia secundaria a esteatosis hepática.

Tras unos meses, queda por tercera vez embarazada. Se modifican tanto el tratamiento dietético de manera estricta a 1250 kcal/día acorde a su actividad física diaria; como el antidiabético, incrementándose paulatinamente las unidades tanto de insulina basal como de rápida, según sus necesidades metabólicas y ganancia ponderal secundaria al periodo gestacional. Las visitas a nuestra consulta se suceden con una periodicidad en torno a las tres semanas.

Durante la gestación la paciente llega a pesar 135,6 kg. No presenta ninguna hipoglucemia sintomática, hipertensión inducida por el embarazo ni infecciones relevantes; y en la analítica del tercer trimestre se determinó una Hb glicada de 5,7% sin signos de microalbuminuria ni proteinuria.

Tras el parto por cesárea (a las 40 semanas + 3 días) de un recién nacido sano; la paciente comienza con hipoglucemias frecuentes. En ese momento, tiene un peso de 125,3 kg (IMC: 43,1 kg/m<sup>2</sup>). Se retira la insulina, reiniciando metformina 850 mg/12 horas vía oral y optamos por emplear un segundo escalón, asociando liraglutide (Victoza®): 0,6 mg sc, suspendida a la semana por reacción alérgica en el punto de la inyección; por lo que es sustituido por lixisenatide (Lyxumia®): 10 mcg/día sc antes del desayuno durante 14 días, incrementando a 20 mcg/día posteriormente. Es decir; decidimos añadir a la metformina un GLP-1; puesto que se trata de una paciente que tiene un IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup>, con hipoglucemias frecuentes con tratamiento insulínico postgestación, y una ganancia de peso excesiva que no ha disminuido significativamente en el puerperio. En este caso, no se optó por añadir un inhibidor DPP-4 ya que tiene efecto neutro sobre el peso; a pesar de que el perfil de seguridad es excelente.

Tras 4 meses tras el parto y habiendo alcanzado la dosis máxima de lixisenatide, se realiza una nueva revisión. La paciente no ha presentado ningún efecto secundario a la nueva medicación (nauseas, vómitos ni diarrea). Tiene un peso de 122 kg (IMC 41,11 kg/m<sup>2</sup>), sigue con buen control glucémico, función renal en parámetros normales, Hb glicada 6,1%, TA normal y sin retinopatía.

Al año de inicio de tratamiento con GLP-1, y dado que existe un estancamiento ponderal al que se añaden dolores osteomusculares generalizados, (llegando a ser diagnosticada por el servicio de Reumatología de fibromialgia); se decide aconsejar y sugerir la posibilidad de llevar a cabo cirugía bariátrica. La paciente accede a esta terapia y se solicita valoración por parte del servicio de Cirugía referente. Mientras tanto, se continúa con metformina, se suspende lixisenatide y se comienza con exenatide (Bydureon®) sc en dosis semanal; para facilitar el cumplimiento terapéutico, puesto que los controles analíticos se encontraban dentro de la normalidad.

El exenatide, al igual que los fármacos del grupo GLP-1, se asocia a una mejoría en la hemoglobina glicada de hasta un punto, y enlentece el vaciamiento gástrico; por lo que el centro de saciedad hipotalámica se satura, y la ingesta disminuye por sí sola.

Los resultados son muy favorables ya que, en apenas un año, se consigue llegar a un peso de 110,1 kg con metformina cada 12 horas vía oral y Bydureon® sc semanal. En el control analítico: Hb glicada 6,3%, colesterol total 160 mg/dl; c-LDL 81 mg/dl; permaneciendo todavía en lista de espera para la intervención quirúrgica y habiendo mejorado ostensiblemente de sus dolencias musculares.

Es avisada tras año y medio de espera para la cirugía bariátrica, con un considerable pérdida ponderal en torno a los 20 kg (Peso 106,200 kg; IMC 36,68 kg/m<sup>2</sup>). Se realiza gastroplastia con reconstrucción en Y de Roux.

En primera consulta tras la operación se encuentra asintomática, no refiere molestias abdominales ni padece esteatorrea. Presenta un IMC 33,51 kg/m<sup>2</sup> y un peso de 97,200 kg, con una analítica de control que descarta alteraciones nutricionales y/o metabólicas (LDL 114 mg/dl; PT/alb normal. Hb glicada 5,4% HDL 33 mg/dl; LDL106 mg/dl; fósforo 3,5 pg/dl; calcio 8,9 mg/dl; proteínas totales 7 mg/dl; albumina 4,4 mg/dl; colesterol 182 mg/dl; TGC 86 mg/dl; GOT y GPT normales). Continúa con dieta de transición, calcio con vitamina D 600mg/400UI vía oral, colecalciferol (Deltius®) 25000UI/2,5ml vía oral, omeprazol vía oral y se ha retirado medicación antidiabética. Se pauta complejo polivitamínico.

En el caso expuesto hemos conseguido una reducción muy significativa del peso corporal antes de llevar a cabo la cirugía bariátrica a partir de la intensificación del tratamiento dietético y la optimización de la terapia antidiabética en un plazo de casi cuatro años, con una disminución significativa de los niveles de colesterol a expensas del c-LDL y una estabilidad tanto del nivel de triglicéridos como de transaminasas.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### **Conclusiones**

La Diabetes Gestacional es una entidad que genera riesgo feto-neonatal. Por esta razón es importante el conocimiento de los factores de riesgo maternos para realizar una detección y diagnóstico prematuro de DG, y así poder instaurar el tratamiento y seguimiento multidisciplinario de la mujer embarazada.

Es indispensable la reclasificación posparto a través de SOG, puesto que un porcentaje de mujeres tienen mayor probabilidad a desarrollar diabetes gestacional en el próximo embarazo, y predisposición en el futuro de desarrollar diabetes mellitus tipo II.

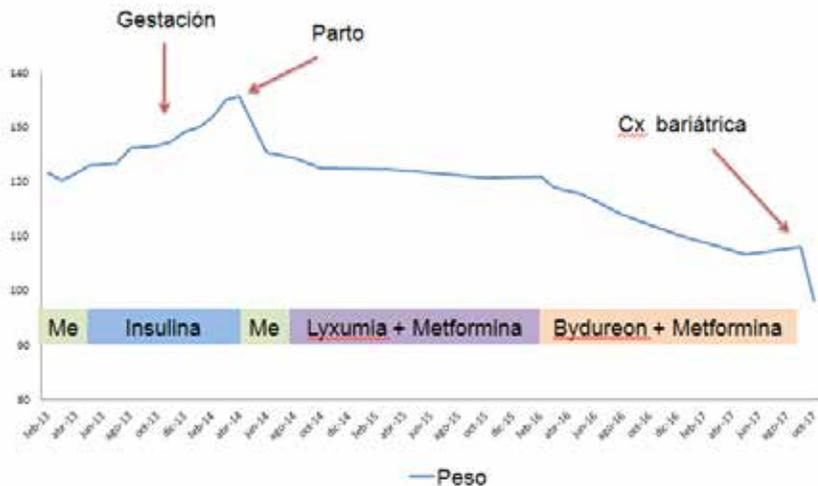
El abordaje terapéutico en cuanto al peso en pacientes que presentan obesidad importante y crónica, es una ardua tarea. La mayoría de ellas, están abocadas al tratamiento quirúrgico, a pesar de probar en un primer momento multitud de medidas conservadoras y durante un extenso periodo de tiempo.

En el tratamiento de mujeres en edad fértil con obesidad y diabetes mellitus es importante tener en cuenta el conjunto de comorbilidades que suelen presentar a pesar su juventud; ya que son éstas últimas las que nos van a determinar el pronóstico a largo plazo en la mayoría de estas pacientes. De la misma forma, resulta fundamental comprobar la adherencia al tratamiento, así como su eficacia y seguridad, de cara obtener los mejores resultados.

#### **Bibliografía**

1. Victoza® Ficha Técnica. Disponible en: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) (CIMA).
2. Bydureon®, Ficha Técnica. Disponible en: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) (CIMA).
3. Lyxumia®: Ficha Técnica. Disponible en: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es) (CIMA).
4. Barba Martín R. y al. *Práctica clínica en Medicina Interna Ed. Grupo CTO. SEMI. 2016; Volumen II, 463-505.*
5. *Prevalencia de diabetes mellitus gestacional. Un estudio de base poblacional. J.J. Jiménez- Moleón y otros. Universidad de Granada. Toco Gin Pract 2002;61 255-63,*
6. *Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. 2018. Diabetes Care 2018; Enero 2018. 41(Suppl. 1):S73–S85.*

Gráfica



Tabla

Parámetros/Fecha	mar-13	ene-14	jul-13	ago-14	ago-16	sep-17
Colesterol	217	187	165	227	160	192
TGC	155	128	113	158	145	202
Hb A1C	6,8	6,1	6,3	5,9	6,3	6,1
HDL	55	53	35	50	50	48
LDL	129	115	107	145	81	104
Peso	120,2	129,8	123,4	124,3	113,8	107,9

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### CC-06 ¿PUEDEN LOS NUEVOS FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS SUSTITUIR A LA CIRUGÍA BARIÁTRICA?

M. R. Molina León, M. Gandullo Moro, E. Carmona Nimo,  
M. Á. Rico Corral, D. León Jiménez, L. Castilla Fernández,  
M. Á. Colmenero Camacho  
*Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla*

#### Resumen

Hombre de 58 años que es remitido a nuestras consultas por diabetes mellitus tipo 2 así como por obesidad mórbida. No presenta un control glucémico en objetivo, pero tampoco lejos de un aceptable control.

En el control analítico destacaba una HbA1c de 7,3 %. Perfil lipídico: colesterol total 228 mg/dl, HDL 32 mg/dl, LDL 143 mg/dl, triglicéridos 333 mg/dl.

En la exploración física llama la atención que el paciente presenta obesidad mórbida (IMC 44; Peso 140 kg; Talla 178 cm) con sintomatología respiratoria asociada así como hipertensión arterial de difícil control.

Cuando acude a consultas está en tratamiento con metformina 850 mg. 1 comprimido cada 8 horas, así como glicazida 30 mg. 2 comprimidos al día.

Otros tratamientos: AAS 100 mg. al día. Enalapril 20 mg. con hidroclorotiazida 25 mg. por la mañana y amlodipino 5 mg. por la noche.

Se plantean varios cambios del tratamiento, así como consejos higiénico dietéticos y por último, la posibilidad de cirugía bariátrica.

En cuanto al tratamiento se modifica de la siguiente forma: metformina 850 mg. cada 12 en combinación fija con empaglizocina 12,5 mg. cada 12 horas. Dulaglutide 1,5 mcg. Semanal s.c.

Para el control de tensión arterial de inicia tratamiento con ramipril 5mg en combinación fija con felodipino 5 mg. por la mañana y espironolactona 50 mg. con clortalidona 50 mg.

Se inicia dieta hipocalórica y se dan instrucciones de ejercicio diario.

Por último, se propone cirugía bariátrica que acepta. Es valorado por el servicio de Cirugía General de nuestro servicio siendo aceptado para dicha intervención entrando en la lista de espera.

#### Introducción

La incidencia y la prevalencia de la obesidad han aumentado en las últimas dos décadas hasta convertirse en un problema grave de salud pública. La prevalencia de obesidad (IMC > 30) en Europa se sitúa en el 10%-20% en varones y el 15%-25% de mujeres. Globalmente, casi el 50% de la población europea se puede considerar con sobrepeso u obesa (IMC > 25). En España, según datos de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), el 19,4% de los individuos de 25 a 60 años tienen un IMC entre 27 y 30 y el 13,4% de la población alcanza un IMC mayor que 30.

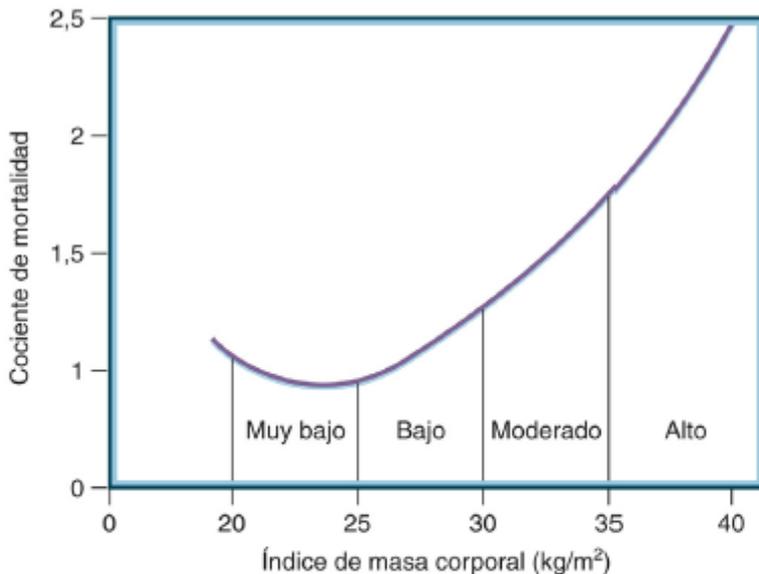
Aunque la obesidad no es sino una acumulación de una cantidad excesiva de grasa corporal, la definición de la misma que se utiliza en la actualidad se basa en el denominado IMC. El IMC se calcula dividiendo el peso de una persona (expresado en kilogramos) entre su estatura (en metros al cuadrado).

Los datos obtenidos en extensos estudios epidemiológicos muestran una relación en forma de J entre el IMC y la tasa de mortalidad (fig. 1). Se considera que los hombres y las mujeres con un IMC comprendido entre 25 y 29,9 kg/m<sup>2</sup> presentan sobrepeso, y que los que tienen un IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup> son obesos. A su vez, la gravedad de la obesidad se estratifica mediante la creación de subgrupos: obesidad de clase I (IMC 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>), obesidad de clase II (IMC 35-39,9 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad de clase III (IMC  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>). Además, se utiliza el término obesidad mórbida para hacer referencia a los pacientes que satisfacen los criterios para ser sometidos a cirugía bariátrica (IMC  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup>) o IMC 35-39,9 kg/m<sup>2</sup> y una o más complicaciones graves relacionadas con la obesidad, como hipertensión, diabetes mellitus de tipo 2 [DM2], insuficiencia cardíaca o apnea de sueño).

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD



**Figura 1** Relación entre el índice de masa corporal y el riesgo de mortalidad cardiovascular en hombres y mujeres de EE. UU. que nunca habían fumado y no presentaban ninguna enfermedad preexistente. Las líneas verticales agrupan a los individuos con peso excesivamente bajo y delgados (*izquierda*) y a los individuos con sobrepeso y obesos (*derecha*) según el índice de masa corporal. (Basado en datos de Les EA, Garfunkel L. Variation in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chron Dis.* 1987;32:563, adaptado por Bray GA. Obesity: basic considerations and clinical approaches. *Dis Mon.* 1989;18:449.)

La obesidad suele ir asociada a alteraciones metabólicas, como la resistencia a la insulina, diabetes, dislipidemia (aumento de la concentración sérica de triglicéridos y disminución de la de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad [HDL-C]) e hipertensión arterial. No obstante, entre un 2 y un 50% de los adultos obesos se pueden clasificar como metabólicamente normales.

El acusado aumento de la prevalencia de la obesidad ha sido una de las causas más importantes del aumento del 25% de la prevalencia de diabetes que se ha observado en EE. UU. a lo largo de los últimos 25 años. Además, el riesgo de diabetes aumenta al aumentar la masa de grasa abdominal, la circunferencia abdominal, la relación entre la cintura y la cadera, la relación entre la cintura y el muslo, y la relación entre la cintura y la estatura, sea cual sea el valor del IMC.

Muchas personas obesas pueden conseguir perder peso a corto plazo mediante la utilización exclusiva de dietas, pero el mantenimiento del peso a largo plazo es mucho más difícil de conseguir. Entre los tratamientos disponibles en la actualidad para promover la pérdida de peso se encuentran las intervenciones dietéticas, el incremento de la actividad física, la modificación de la conducta, la farmacoterapia y la cirugía.

El tratamiento de la diabetes suele traer consigo un aumento de peso. No obstante, ciertos medicamentos utilizados para el tratamiento de la diabetes, como la metformina, los agonistas GLP-1 y los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2) inducen pérdida de peso.

La cirugía gastrointestinal es el tratamiento más eficaz para conseguir pérdidas de peso importantes en pacientes con obesidad extrema. En 1991, en una NIH Consensus Conference se establecieron unas directrices para el tratamiento quirúrgico de la obesidad. Según estas directrices, la intervención quirúrgica está recomendada para los pacientes con un IMC igual o superior a 40 kg/m<sup>2</sup>, así como para los que tienen un IMC comprendido entre 35 y 39,9 kg/m<sup>2</sup> y una o más complicaciones graves debidas a la obesidad.

La pérdida de peso inducida por la cirugía bariátrica es extraordinariamente eficaz a la hora de prevenir y tratar la diabetes mellitus tipo 2. Además, la cirugía bariátrica induce una remisión de la DM2 en la mayoría de los pacientes.

### **Caso Clínico**

Hombre de 58 años que es remitida a nuestras consultas por diabetes mellitus tipo 2 así como por obesidad mórbida. No presenta un control glucémico en objetivo, aunque tampoco está lejos de un aceptable control.

En el control analítico destacaba una HbA1c de 7,3 % y un perfil lipídico con cifras de colesterol total 228 mg/dl, HDL 32 mg/dl, LDL 143 mg/dl, triglicéridos 333 mg/dl. En la exploración física, destacar IMC 44 (Peso 140 kg. Talla 178 cm).

Llama por tanto la atención la obesidad mórbida que presenta, ocasionando sintomatología respiratoria, así como hipertensión arterial de difícil control.

Cuando acude a consultas está en tratamiento con metformina 850 mg. 1 comprimido cada 8 horas, así como glicazida 30 mg. 2 comprimidos al día.

Otros tratamientos que realiza con AAS 100 mg. al día. Enalapril 20 mg. con hidroclorotiazida 25 mg. por la mañana y amlodipino 5 mg. por la noche.

Se plantea varios cambios del tratamiento, así como en el estilo de vida y por último, proponemos la posibilidad de cirugía bariátrica.

En cuanto al tratamiento, se modifica de la siguiente forma: metformina 850 mg. cada 12 en combinación fija con empaglifozina 12,5 mg. cada 12 horas. Dulaglutide 1,5 mcg. Semanal s.c. Para el control de tensión arterial se inicia tratamiento con ramipril 5mg en combinación fija con felodipino 5 mg. por la mañana y espironolactona 50 mg. con clortalidona 50 mg.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

Se inicia dieta y se dan instrucciones de ejercicio diario.

Por último, se propone cirugía bariátrica que acepta. Es valorado por el servicio de Cirugía General de nuestro servicio siendo aceptado para dicha intervención entrando en la lista de espera.

Acude a los dos meses a nuestra consulta para revisión. Presenta una excelente respuesta al tratamiento con el análogo de GLP1 objetivándose una pérdida de peso de 12 kg. Durante este periodo de tiempo. Excelente control de glucemias y tensión arterial siendo necesario rebajar la dosis diurética a la mitad.

Posteriormente es revisado a los tres meses de la anterior cita. En este caso la respuesta es muy superior a la media con pérdida de 45 kg. Es necesario suprimir el tratamiento diurético hipotensor, así como rebajar a la mitad la otra combinación de ramipril y felodipino. Continúa en la lista de espera para la cirugía.

Por último, es revisado nuevamente. Esta vez a los nueve meses de la primera consulta. Se encuentra bien pero ha perdido otros 10 kg (peso 85 Kg, IMC 27). Llegando a perder en total 55 kg desde el inicio del seguimiento.

Ante esta evolución, nos plantemos dos interrogantes. ¿Es necesaria la cirugía pendiente? y, ¿existe algún proceso intercurrente que haya ocasionado, o colaborado, a perder este peso? ¿Un posible síndrome constitucional?

El perfil analítico es excelente. Función tiroidea normal y el paciente no refiere sintomatología por aparatos.

Ante esta disyuntiva, se decide retirar un mes el tratamiento incretínico y ver la evolución. Al mes, ha ganado 4 kg. de peso y no hay nuevos signos o síntomas que hagan sospechar de enfermedad maligna subyacente que haya podido contribuir a la pérdida ponderal.

#### **Conclusiones**

En pacientes hiperrespondedores, los análogos de GLP1 pueden llegar a sustituir a la cirugía bariátrica, con mucho menor riesgo vital y con mejor aceptación por parte de los enfermos. El porcentaje de estos pacientes es bajo, pero claramente descrito como es nuestro caso y podría plantearse como un paso previo antes de encaminarnos hacia una intervención quirúrgica.

Por otro lado, podríamos plantarnos los siguientes interrogantes, ¿es el beneficio clínico y sobre todo metabólico de los pacientes intervenidos de cirugía bariátrica igual al de estos pacientes hiperrespondedores? A corto plazo parece que sí, pero ¿y a medio-largo plazo?.

¿Se pueden identificar a priori a estos pacientes? La revisión y metaanálisis de los múltiples ensayos de los análogos de GLP1 nos puede ayudar a descifrar esto último.

Podríamos plantear que todo paciente previo a una intervención quirúrgica de este tipo, debieran recibir tratamiento con estos análogos como forma menos invasiva y de menor riesgo.

Por último, ¿cuándo debemos sospechar que existe un proceso intercurrente, en forma de neoplasia o en general cualquier síndrome constitucional, en estos pacientes? No queda claro actualmente la necesidad de screening concretos en estos pacientes o de mayor periodicidad en las revisiones. Probablemente el poco tiempo aún de evolución de estos fármacos puede ser la causa de al menos, algunas de estas interrogantes.

### **Bibliografía**

1. Melmed S, Polonsky KS, Reed LP. Williams Tratado de Endocrinología. In.; 2017. Cap. 36
2. Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2012;367: 695-704.
3. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366:1567-1576.
4. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366:1577-1585.
5. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309:2240-2249.
6. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122:248-256.
7. American Diabetes association. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017; 40:supplement 1.x

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### CC-09 **TRATAMIENTO COMBINADO CON UN AGONISTA DEL RECEPTOR DE GLP1 (aGLP1) Y UN INHIBIDOR DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (iSGLT2): A PROPÓSITO DE UN CASO**

C. Yllera Gutiérrez<sup>1</sup>, S. Suárez Díaz<sup>1</sup>, R. Rodríguez Escobedo<sup>2</sup>,  
J. Rugeles Niño<sup>1</sup>, C. Argüello Martín<sup>1</sup>, M. Rodríguez Junquera<sup>1</sup>,  
J. Ares Blanco<sup>2</sup>, A. Martín Nieto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición,  
Hospital Universitario Central de Asturias

#### **Resumen**

Mujer de 57 años que acude a la consulta de Endocrinología por mal control metabólico de diabetes mellitus con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) capilar de 12,4%, en tratamiento con metformina e insulina premezclada a dosis de 0,75UI/Kg. Entre sus antecedentes destaca una obesidad grado II (IMC 38,41), hipertensión arterial a tratamiento con un fármaco y complicaciones macroangiopáticas derivadas de la diabetes en forma de angina estable. Su endocrinólogo decide asociar un tratamiento combinado con dulaglutida semanal y empagliflozina. Durante las siguientes semanas, la paciente acude a la consulta de enfermería para educación diabetológica en la que se dan recomendaciones respecto al estilo de vida y se realiza ajuste de la pauta de insulina.

A los 3 meses de la primera visita, la paciente realiza ejercicio a diario, una dieta de 1400Kcal y presenta una mejoría notable del control metabólico con una HbA1c del 7,4%, un descenso en el peso de 10 kilogramos (IMC 34,43) y un descenso en los requerimientos de insulina hasta 0,44 UI/Kg.

#### **Introducción**

La diabetes es una enfermedad de elevada prevalencia en los países desarrollados que se asocia a otras comorbilidades dentro del llamado síndrome metabólico y cuyas complicaciones vasculares derivan en una alta morbi-mortalidad.

En los últimos años se han desarrollado dos nuevos grupos farmacológicos: los análogos del receptor de GLP1 (aGLP1) y los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo 2 (iSGLT2). Estos fármacos, además de conseguir un adecuado control glucémico, tienen efecto a nivel de comorbilidades asociadas a la diabetes como la hipertensión, la obesidad o el perfil lipídico y, algunos de los principios activos de estas clases farmacológicas, han demostrado disminución del riesgo cardiovascular y efecto beneficioso a nivel renal, como principales complicaciones macroangiopáticas en los pacientes diabéticos (1,2,3,4).

El beneficio teórico del uso de ambos tipos de fármacos juntos reside en que su acción combinada se da a nivel de todos los componentes del octeto ominoso de la diabetes. Además, su efecto resulta complementario de modo que, en el uso de los iSGLT2, la pérdida calórica favorecida por la glucosuria podría estar en relación

con aumento del apetito, que sería contrarrestado por el efecto incretínico del aGLP1 debido a su efecto sobre el vaciamiento gástrico y el centro de la saciedad a nivel central. De forma similar ocurre respecto al aumento de la secreción de glucagón que se observa en los pacientes tratados con iSGLT2 y que ha sido relacionado con la incidencia de cetoacidosis normoglucémica. Cuando existe un tratamiento combinado con aGLP1, su efecto supresor sobre el glucagón haría que se recobrara el equilibrio entre los niveles de insulina y glucagón (5,6).

Los estudios publicados refieren una mayor eficacia de la combinación de estos dos grupos a nivel de descenso de HbA1c y pérdida de peso, respecto al efecto que consiguen por separado, además de tener un buen perfil de seguridad, sin observarse aumento de los efectos adversos descritos en ambos grupos al asociarse y manteniendo un bajo riesgo de hipoglucemia, excepto cuando los paciente se encuentran en tratamiento con insulina o sulfonilureas (7,8,9).

### **Caso Clínico**

Mujer de 57 años que acude a la consulta externa de endocrinología por mal control glucémico. Presenta diabetes mellitus de 15 años de evolución asociada a obesidad, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y varios episodios de angina.

En el momento de la primera visita realiza tratamiento con metformina (850mg cada 12 horas) e insulina premezclada 30:70 en 2 dosis (0,75UI/kg al día). Se evidencia obesidad grado II con un peso de 96,5 Kg (IMC 38,41) y una HbA1c de 12,4%. La paciente niega clínica cardinal y refiere cifras de glucemia capilar en torno a 200mg/dl aunque realiza escasos autocontroles. Reconoce transgresiones dietéticas habituales (no mide cantidades de alimentos ni carbohidratos) y no realiza ejercicio de forma habitual.

Dado el mal control crónico asociado a obesidad y la presencia de angina como complicación macroangiopática se decide inicio de tratamiento asociado con dulaglutida 1,5mg semanal y empagliflozina 10mg asociados a metformina (1000mg cada 12 horas). Además, se remite a consulta de enfermería para educación diabetológica.

Por parte de enfermería, se informa a la paciente sobre la necesidad realizar una dieta de 1400Kcal diarias así como ejercicio diario en forma de paseos. Se insiste en la recogida de al menos 4 autocontroles diarios alternando las determinaciones basales, pre y post-prandiales.

Durante los siguientes 3 meses a la modificación del tratamiento y con una periodicidad quincenal, en la consulta de enfermería se evidencia modificación en los hábitos de vida, realizando ejercicio a diario y la dieta de forma adecuada, así como un descenso progresivo en el peso. De forma paralela, de acuerdo a las cifras de autocontrol, se va disminuyendo la dosis de insulina, por la aparición de hipoglucemias (Imagen1).

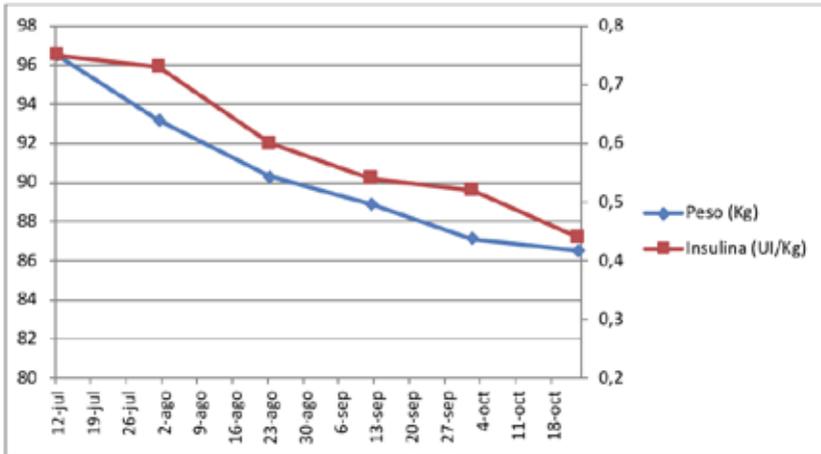
# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

En la consulta médica, tras 3 meses de tratamiento asociado con aGLP1 e iSGLT2, la paciente refiere ejercicio físico habitual en forma de paseos diarios y buen seguimiento del tratamiento dietético. La HbA1c es de 7,4% (descenso del 5%) y se objetiva una pérdida de peso total de 10Kgs lo que supone en ese momento un IMC de 34,43 (Obesidad grado I). La paciente no refiere efectos adversos gastrointestinales, en relación con la inyección subcutánea, ortostatismo o infecciones urinarias o genitales. Dado el mejor control glucémico y la pérdida de peso se ha ido descendiendo progresivamente la dosis de insulina hasta 0,44UI/Kg al día, con intención de seguir disminuyendo la dosis si continúa la mejoría, hasta suspender.

Imagen 1



### Conclusiones

El tratamiento combinado con aGLP1 e iSGLT2 supone un importante beneficio en los pacientes diabéticos ya que, además de mejorar el control glucémico tienen efecto a nivel del peso y la disminución de las ingestas, como se ha objetivado en el caso descrito.

Esta asociación presenta un perfil seguro, con baja tasa de efectos adversos asociados a estos fármacos y bajo riesgo de hipoglucemia si bien, como en el caso que aquí se presenta, en los pacientes tratados con insulina se observa mayor incidencia de hipoglucemias. Esto se debe a que, al mejorar el control glucémico y disminuir la resistencia a la insulina por la bajada de peso, disminuyen también los requerimientos de insulina exógena.

Tanto en los estudios pivotaes como de seguridad cardiovascular de estos grupos de fármacos se evidencia una alta eficacia de los mismos en pacientes diabéticos con presencia de comorbilidades (hipertensión arterial, obesidad, dislipemia...) y/o macroangiopatía (cardiopatía o nefropatía) asociadas, donde la combinación de aGLP1 e iSGLT2 debería ser una opción terapéutica a tener en cuenta.

### **Bibliografía**

1. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–1844.
2. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311–322.
3. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644–657.
4. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–2128.
5. Busch RS, Kane MP. Combination SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonist therapy: a complementary approach to the treatment of type 2 diabetes. *Postgrad Med.* 2017;129(7):686–697.
6. Nauck MA, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors: a couple at last? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:963–964.
7. Frías JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:1004–1016.
8. Fulcher G, Matthews DR, Perkovic V, et al. Efficacy and safety of canagliflozin when used in conjunction with incretin-mimetic therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18:82–91.
9. Saroka RM, Kane MP, Busch RS, et al. SGLT-2 inhibitor therapy added to GLP-1 agonist therapy in the management of T2DM. *Endocr Pract.* 2015;21:1315–1322.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### CC-10 ¿RETIRAR LA INSULINA ES POSIBLE?

I. Ramos Gómez, A. Merlán Hermida, I. Pulido González,  
J. M. García Vallejo, H. S. Rosario Mendoza, J. A. Martín Armas,  
A. Conde Martel

*Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Gran Canaria  
Doctor Negrín*

#### Resumen

El objetivo del caso clínico que se expone a continuación es demostrar que la retirada de insulina en un paciente diabético tipo 2 es posible con la aparición de nuevos fármacos antidiabéticos como los análogos de GLP-1, entre otros. Presentamos el caso de una mujer con múltiples factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus tipo 2, obesidad, dislipemia e hipertensión arterial) en tratamiento con insulina a dosis crecientes, debido a la resistencia insulínica generada, y mal control metabólico previo al ingreso, con hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) del 8,6%. Se decidió iniciar tratamiento con análogos de GLP-1, dulaglutida, con muy buena respuesta tras 16 meses de tratamiento. La paciente perdió 10 Kg de peso, se objetivó una disminución de la Hb1Ac al 6,8% y se pudo retirar por completo el tratamiento insulínico (108 unidades). Además, se ajustó el tratamiento antihipertensivo debido a un mejor control de la presión arterial y se apreció una mejoría del perfil lipídico sin realizar cambios de tratamiento dirigido.

#### Introducción

Presentamos el caso de una mujer de 59 años con múltiples factores de riesgo cardiovascular y criterios de síndrome metabólico (obesidad mórbida, dislipemia, hipertensión arterial con regular control a pesar de politerapia y diabetes mellitus tipo 2 con complicaciones metadiabéticas). ¿Podríamos hacer algo más por nuestra paciente desde el punto de vista terapéutico teniendo en cuenta que vivimos en una época de múltiples avances farmacológicos en este campo? ¿Seguimos anclados al pasado y consideramos que una vez que insulinizamos a un paciente ya no hay marcha atrás? El objetivo de este caso es plantear una reflexión acerca de la inercia terapéutica que existe de forma frecuente en nuestra práctica clínica diaria.

#### Caso Clínico

Mujer de 59 años con antecedentes personales de obesidad mórbida (peso 105 Kg, talla 160 cm, IMC 41 kg/m<sup>2</sup>), diabetes Mellitus tipo 2 en seguimiento desde el año 2000, con mal control metabólico crónico (HbA1c superior al 8% desde al menos el año 2008) y complicaciones metadiabéticas en tratamiento combinado con antidiabéticos orales (metformina 850mg 1-1-1) e insulina en dosis crecientes hasta la actual (Humalog mix 25 Kwipen 36-36-36), cardiopatía isquémica crónica con infarto anterior en 2012 con colocación de dos stent, insuficiencia cardíaca con

fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada desde 2012, hipertensión arterial en tratamiento con politerapia (Atenolol 50mg 1-0-1, Olmesartán 40mg / Amlodipino 10 mg / Hidroclorotiazida 25 mg: 1-0-0 y Doxazosina 2mg 0-0-1), fibrilación auricular paroxística (CHADS-VASc: 4; HASBLED: 1) anticoagulada con acenocumarol, asma y bacteriuria asintomática recurrente. La paciente ingresa en nuestro servicio en Junio de 2016 por un cuadro de descompensación de insuficiencia cardíaca en contexto de infección de origen respiratorio. En la analítica de ingreso destacó una buena función renal (Cr 0,79 mg/dL, FG CKD-EPI 82,2 mL/min), ionograma normal, Hb1Ac 8,6%, colesterol total 149 mg/dL (HDL 44 mg/dL, LDL estimado 72 mg/dL), triglicéridos 163 mg/dL, anemia normocítica y normocrómica (Hb 10,6 g/dL) y un INR de 2,07 (controles previos dentro de rango 2-3 de INR). Se completó el estudio con un ecocardiograma (aurícula izquierda dilatada y buena función biventricular), una radiografía de tórax (congestión hilar y signos marcados de redistribución vascular) y un electrocardiograma (fibrilación auricular sin datos de isquemia aguda). Tras la buena evolución clínica se decidió alta hospitalaria, realizando previamente un ajuste de su tratamiento anti diabético debido al mal control de éste hasta el momento, a pesar de un aumento progresivo de insulina por su médico de atención primaria los meses previos. Dados sus antecedentes, la paciente cumplía criterios para la inclusión en su medicación de un análogo de GLP-1 por lo que iniciamos tratamiento con dulaglutide 1,5 mg semanal, continuamos tratamiento con Metformina a dosis de 850mg 3 veces al día y redujimos la pauta de insulina Humalog mix 25 a 20-20-14; estableciendo en un mes la primera fecha de revisión en consultas externas.

En la primera visita a consultas externas la paciente refirió náuseas y vómitos ocasionales que no interferían en su vida diaria, sin otra sintomatología asociada, por lo que decidimos continuar con dulaglutida semanal y continuar seguimiento en los meses sucesivos.

A los 4 meses desde el ingreso hospitalario (octubre 2016) la paciente refirió ausencia de náuseas y vómitos, tolerando perfectamente el fármaco prescrito. En la exploración física llamaba la atención un peso 96 Kg, 9 Kg menos que el primer día de ingreso en nuestro servicio. Según nuestra paciente, el perfil glucémico había sido bueno en los últimos meses, teniendo incluso que reducir una unidad de insulina en cada comida para evitar hipoglucemias (Humalog mix 25; 19-19-13). El buen control de glucemias lo pudimos constatar analíticamente, objetivando un descenso de Hb1Ac hasta 6,1%.

En diciembre de 2016 la paciente nos contó que había presentado episodios aislados de hipoglucemia leve sintomática, corregible mediante dieta. En la analítica destacaba una Hb1Ac del 5,8%, y una mejoría leve del perfil lipídico, con colesterol total de 140mg/dL, siendo la fracción LDL de 56 mg/dL (72 mg/dL previamente) y triglicéridos de 188 mg/dL. Redujimos dosis de insulina (16-16-10) y le indicamos cómo realizar ajustes de glucemias según los controles para evitar hipoglucemias

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

posteriores. En una revisión un mes después (enero de 2017) la paciente refirió una disminución de 4 unidades de insulina en cada comida desde entonces (12-12-6), presentando perfiles glucémicos adecuados.

Dada la buena evolución, acordamos un seguimiento más estrecho por parte de Atención Primaria combinado con nuestras revisiones. Así, en octubre de 2017 acudió a nuestra consulta refiriendo que la mayoría de las veces no se inyectaba insulina porque las cifras de glucemias preprandiales y postprandiales eran excelentes. En los últimos meses, además, había presentado episodios frecuentes de hipotensión, por lo que fue necesario bajar la dosis de olmesartán (20mg). En este momento la paciente pesaba 95,5kg y la Hb1Ac de control era del 6,8%. El perfil lipídico no había experimentado cambios. Decidimos suspender la hidroclorotiazida, manteniendo la reducción del olmesartán. Así mismo, durante el año se había suspendido atenolol y ahora se encontraba con betabloqueantes a dosis bajas (bisoprolol 2,5mg/12h).

A los 16 meses del ingreso hospitalario en nuestro servicio, durante el cual se introdujo un análogo de GLP-1, la paciente ha presentado una reducción de 10Kg de peso, ha precisado una disminución progresiva de las dosis de insulina necesarias para mantener adecuados controles glucémicos, hasta su retirada final, con Hb1Ac actual en valores objetivo (6,8%), se ha beneficiado de un reajuste a la baja del tratamiento antihipertensivo gracias al buen control del resto de factores de riesgo cardiovascular y ha presentado una reducción de cifras de LDL, estando éstas en objetivo tras el evento coronario previo. Además, nuestra paciente está muy contenta y motivada para continuar con hábitos de vida saludable.

#### **Conclusiones**

La resistencia insulínica traduce una respuesta subóptima de insulina a elevaciones de glucosa en plasma debido a múltiples causas, entre las que se encuentran el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2. En este contexto, y hasta hace unos años, pacientes con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico con mal control glucémico requerían muy frecuentemente insulino terapia asociada a metformina de forma temprana debido a la marcada resistencia insulínica que caracteriza a este tipo de pacientes y a la ausencia de otros fármacos eficaces en estas situaciones, requiriendo dosis crecientes de insulina para lograr alcanzar los objetivos establecidos.

En los últimos años se ha desarrollado un arsenal terapéutico en este campo, destacando la introducción de los análogos de GLP-1 e inhibidores de SGLT-2 en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Según las últimas guías de la ADA (2018), ambos deben considerarse en el segundo escalón terapéutico (combinados con metformina) en casos como el de nuestra paciente (obesidad y enfermedad cardiovascular asociada), debido a la acción que tienen sobre el peso y la reducción de mortalidad cardiovascular demostrada (liraglutida en el estudio LEADER y empaglifozina en el estudio EMPA-REG).

Nuestra paciente requirió insulina durante varios años debido a la ausencia de otros fármacos indicados para ello, pero la revolución farmacológica de los últimos años hace que en este caso el tratamiento de elección, previo a la insulinización, sean los fármacos descritos previamente. Decidimos la introducción de dulaglutida pudiendo reducir paulatinamente la dosis de insulina hasta su retirada, dejando la insulino terapia para fases más avanzadas de la enfermedad.

Finalmente, queremos destacar el mejor control de la dislipemia y de la presión arterial objetivado durante el seguimiento, coincidiendo con el mejor control glucémico y la reducción moderada de peso. Esto nos sirve para resaltar la importancia de la visión global del paciente enfermo, pues mejorando ciertos factores podemos lograr un mejor control y pronóstico del resto.

### **Bibliografía**

1. Moller DE, Flier JS. *Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications.* *N Engl J Med* 1991; 325:938.
2. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. *Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes.* *N Engl J Med.* 2016;375:311-22.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. *Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes.* *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.
4. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes 2018.* *Diabetes Care* January 2018 vol. 41. Supplement 1.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### CC-11 CETOACIDOSIS DIABETICA DE CAUSA INUSUAL

M. Santos Peña, M. Cayón Blanco, C. Bocanegra Muñoz,  
C. García-Figueras Mateos, P. Rubio Marín, A. Michán Doña  
*Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Jerez de la Frontera, Cádiz*

#### Resumen

La cetoacidosis diabética es una complicación aguda de la diabetes mellitus ampliamente reconocida y caracterizada en cuanto a etiología, curso clínico y pautas de tratamiento. Describimos el caso de un paciente que fue atendido en nuestro hospital por un cuadro de cetoacidosis diabética que cursó de forma anómala tanto por lo atípico de su presentación, curso clínico y respuesta al tratamiento. El alto grado de sospecha, unido a la realización de las pruebas diagnósticas oportunas, permitió finalmente identificar etiológicamente el cuadro y guiar la actitud terapéutica. Discutimos posteriormente los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que explicarían lo inusual de las manifestaciones clínicas del caso.

#### Introducción

La cetoacidosis diabética, excluyendo la hipoglucemia, es la complicación metabólica aguda más frecuente de la diabetes.<sup>1</sup> El mecanismo fisiopatológico subyacente es siempre o bien un déficit absoluto de la secreción de insulina, o bien un déficit relativo en relación con el aumento de las hormonas contrarreguladoras, principalmente glucagón. El resultado final es un menor consumo periférico de glucosa y un aumento de la neoglucogénesis, glucogenólisis y lipólisis, con el consiguiente aumento de producción de cuerpos cetónicos a partir de los ácidos grasos libres a nivel hepático.<sup>2</sup> Se presenta característicamente en la diabetes mellitus tipo 1, ya sea en pacientes previamente diagnosticados o como debut. Con menos frecuencia se observa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con reserva pancreática comprometida en situaciones de abandono del tratamiento, estrés importante o incluso como primera manifestación de la enfermedad. La etiología de la cetoacidosis diabética, así como los procesos precipitantes y el curso clínico, suelen ser fácilmente identificables y predecibles. Datos anómalos en los antecedentes, características e historial clínico del paciente, curso, presentación o evolución de la descompensación, nos deben alertar hacia otras posibilidades etiológicas menos habituales.

#### Caso Clínico

Varón de 47 años de edad sin ningún antecedente clínico que acudió a su Centro de Salud por malestar general de inicio repentino mientras realizaba un esfuerzo físico (apartar leña). En la exploración física, el médico de Atención Primaria que le atendió destacó la existencia de sequedad de mucosas y discreto fetor cetósico. En

dicho centro se le realizaron pruebas básicas iniciales que mostraron cifras elevadas de tensión arterial, pulso taquicárdico en torno a 130-150 latidos por minuto y una glucemia capilar que mostraba niveles por encima del límite superior de detección del glucómetro ("high"). El paciente no tenía antecedentes familiares de diabetes ni refería clínica cardinal en los meses previos.

A pesar de las medidas iniciales de tratamiento realizadas en el puesto de urgencias ambulatorias, se decidió traslado urgente a nuestro hospital por rápido deterioro de su situación clínica con importante compromiso respiratorio.

Ya en el Servicio de Urgencias, se objetivó hipoxemia severa y disminución del nivel de consciencia requiriendo intubación orotraqueal en la misma sala de Urgencias con posterior ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Una vez allí su presión arterial era de 165/110 mmHg y su temperatura corporal de 39,9°C. El electrocardiograma mostró un trazado en flutter auricular 2:1 a 150 lpm y analíticamente se constató hiperglucemia (585 mg/dL) con acidemia metabólica (pH: 7 y bicarbonato 13,5 mmol/L) y elevación de ácido láctico (10,1 mmol/L; rango normal de laboratorio: 0,5-2 mmol/L) asociando insuficiencia renal y hepática graves y rabdomiólisis.

Rápidamente el paciente evolucionó a situación de colapso circulatorio con hipotensión añadiéndose soporte hemodinámico a las medidas iniciadas para tratar la descompensación metabólica. Se descartaron otras opciones concurrentes como causantes de la situación de shock tales como sepsis, miocardiopatías o tóxicas. A las 24-36 horas el paciente experimenta una rápida resolución de la hiperglucemia que permitió la retirada de la insulino terapia que de hecho, no fue requerida posteriormente.

La especial presentación de cetoacidosis diabética asociado a la intensa, desproporcionada y no justificada respuesta hemodinámica, hizo sospechar que el cuadro pudiera tener una causa secundaria. Entre la batería de pruebas realizadas, una determinación de catecolaminas en plasma mostró niveles elevados de noradrenalina (>758 pg/mL; normal <370 pg/mL) con adrenalina y dopamina normales. Una TC abdominal reveló la existencia de una masa en glándula suprarrenal derecha de 3 cm de diámetro (figura 1). Se realizó una gammagrafía-MIBG que mostró hipercaptación del radiotrazador a dicho nivel. Tras estabilización hemodinámica del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos se programó adrenalectomía laparoscópica. De forma ambulatoria, se realizó 'bloqueo con doxazosina (8 mg/día) durante los 14 días previos a la intervención, sin volver a presentar cifras glucémicas elevadas.

El examen anatomopatológico fue diagnóstico de feocromocitoma sin datos sugestivos de malignidad (figuras 2 y 3). Cuatro años después, el paciente continúa asintomático con nivel de catecolaminas y glucemias normales. El estudio genético y el despistaje de síndromes de neoplasia endocrina múltiple del paciente resultaron negativos.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### Conclusiones

Los feocromocitomas son tumores secretores de catecolaminas derivados de las células cromafines de la glándula adrenal. Su forma de presentación clínica es muy variable por lo que esta enfermedad es denominada "la gran simuladora". Así, se puede manifestar según un amplio abanico de posibilidades, desde presentarse de forma silente hasta conformar un cuadro de hipertensión arterial refractaria a tratamiento pasando por síntomas locales como dolor abdominal o la típica triada de sudoración, cefalea y taquicardia paroxísticas.

La existencia de una moderada alteración de la tolerancia hidrocarbonada es un hecho clínico que a menudo puede encontrarse dentro del contexto clínico general de los pacientes con feocromocitoma y suele cifrarse su prevalencia en torno al 33%.<sup>3</sup>

Entre los mecanismos implicados en su aparición destacan, por una parte, la existencia de una secreción disminuida de insulina desde la célula beta pancreática y por otra, un descenso en la captación tisular periférica por un aumento de la resistencia insulínica mediadas por el aumento circulante de catecolaminas.<sup>4</sup>

La hiperglucemia puede presentarse desde formas leves, en forma de intolerancia hidrocarbonada, hasta incluso como una diabetes manifiesta. No obstante, la aparición de una hiperglucemia grave que conlleve descompensación metabólica aguda como una cetoacidosis diabética es extremadamente inusual siendo anecdóticos los casos comunicados en la literatura.<sup>5</sup> La mayoría de esos casos han sido documentados en población asiática, exclusivamente japonesa, identificándose la menor capacidad de secreción insulínica de dicha población como principal causa de aparición de cetoacidosis diabética en el contexto de la evolución clínica de un feocromocitoma.<sup>6</sup>

Aún más escasos aquellos casos de feocromocitoma cuya presentación clínica inicial es la de una cetoacidosis diabética acompañante a una emergencia hipertensiva.

En nuestro caso, al igual que en la experiencia reportada por Shedayi et al,<sup>7</sup> la curiosa evolución clínica de la cetoacidosis acompañada de inestabilidad hemodinámica así como la excelente respuesta al tratamiento insulínico con una rápida resolución del cuadro sin necesidad de aporte insulínico posterior nos permitió establecer la clara sospecha de causa metabólica subyacente a la descompensación metabólica. Por todo esto planteamos la hipótesis de que una brusca y transitoria elevación de niveles de noradrenalina en sangre ocasionó la puesta en marcha de mecanismos fisiopatológicos desencadenantes causantes de la descompensación metabólica aguda de nuestro paciente, manifestada de forma explosiva dados los altos niveles plasmáticos de catecolaminas detectados. En este sentido, Edelman et al describieron que la intensidad de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa es dependiente del nivel de catecolaminas circulantes siendo esta afectación muy intensa con niveles de catecolaminas superiores a 400 pg/ml con independencia del tipo de catecolamina predominantemente liberada por el tumor.<sup>8</sup>

De igual manera, desde hace décadas, se han identificado valores umbrales a partir de los cuales las catecolaminas inducen diferentes mecanismos desfavorables en el metabolismo hidrocarbonado. Así, niveles de catecolaminas superiores a 100 pg/ml tienen capacidad de promover y la lipólisis y cuando se supera el umbral de 150-200 pg/ml se favorece la aparición de efectos hiperglucemiantes e inducción de la cetogénesis.<sup>9</sup>

En este paciente consideramos que predominó el efecto de la noradrenalina sobre la resistencia tisular periférica a la acción de la insulina más que el componente de déficit de la secreción de insulina tanto por la transitoriedad del efecto, la rápida reversibilidad de del cuadro metabólico y la escasa (prácticamente testimonial) necesidad de insulina para la normalización glucémica, muy cercanas todas temporalmente con el restablecimiento de la perfusión tisular.

Otra entidad que comparte mecanismos fisiopatológicos comunes es la hiperglucemia de estrés, también denominada diabetes del estrés o diabetes por lesión aguda, definida como aquella hiperglucemia (nivel de glucosa sanguínea >126 mg/dl en ayuno o un valor superior a 200 mg/dl medido en cualquier momento) que aparece en un paciente crítico u hospitalizado por enfermedad no crítica sin antecedentes previos de diabetes mellitus tipo 1 o 2 con resolución posterior de la hiperglucemia tras el evento agudo.<sup>10</sup>

Consideramos, al igual que en la experiencia descrita por otros autores,<sup>6,7,10</sup> la descompensación sufrida por nuestro paciente tiene rasgos claramente diferenciadores con dicha entidad no sólo por la etiología de ésta sino además por el elevado nivel de glucemia acompañado de desarrollo de cetosis y curso evolutivo rápidamente reversible, que no corresponden con las características propias y habituales de la hiperglucemia de estrés.<sup>11</sup>

Como conclusión, destacamos la extraña forma de presentación inicial de un feocromocitoma como un cuadro de cetoacidosis diabética en el paciente de nuestro caso. Aunque extremadamente poco frecuente, los clínicos deben mantener un alto índice de sospecha, ampliando las opciones de diagnóstico diferencial, ante cuadros de cetoacidosis diabética que curse con datos clínicos, respuesta al tratamiento y/o resolución distintos a los habituales.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### **Bibliografía**

1. Kalscheuer H, Serfling G, Schmid S, et al. Diabetic emergencies: Hypoglycemia, ketoacidotic and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma. *Internist (Berl)*. 2017;58(10):1020-1028
2. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med Clin North Am*. 2017;101(3):587-606
3. La Batide-Alanore A, Chatellier G; Plouin PF. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients *Journal of Hypertension*. 2003; 21(9): 1703-1707
4. Mesmar B, Poola-Kella S, Malek R. The physiology behind diabetes mellitus in patients with pheochromocytoma: a review of the literature. *Endocr Pract*. 2017;23(8):999-1005.
5. Ishii C, Inoue K, Negishi K, et al. Diabetic ketoacidosis in a case of pheochromocytoma. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2001; 54:137-142
6. Fukushima M, Usami M, Ikeda M, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity at different stages of glucose tolerance: a cross-sectional study of Japanese type 2 diabetes. *Metabolism*. 2004; 53 (7): 831-835
7. Sedhai YR, Reddy K, Patel D, et al. Unusual case of pheochromocytoma presenting with diabetic ketoacidosis. *BMJ Case Rep*. 2016. Published online: (consultado 14 Dic 2017) doi: 10.1136/bcr-2016-216961
8. Edelman ER, Stuenkel CA, Rutherford JD, et al. Diabetic ketoacidosis associated with pheochromocytoma, *Cleve. Clin. J. Med*. 1992;59: 423-427
9. Clutter WE, Bier DM, Shah SD, et al. Epinephrine plasma metabolic clearance rate and physiological thresholds for metabolic and hemodynamic actions in man, *J. Clin. Invest*. 1980;66: 94-101
10. Manzanares W, Aramendi I. Hiperglucemia de estrés y su control con insulina en el paciente crítico: evidencia actual. *Med Intensiva*. 2010;34(4):273-281
11. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359-67.

Figura 1: TAC suprarrenal: Imagen de masa de 3 cm de diámetro mayor localizada en glándula adrenal derecha (flecha)

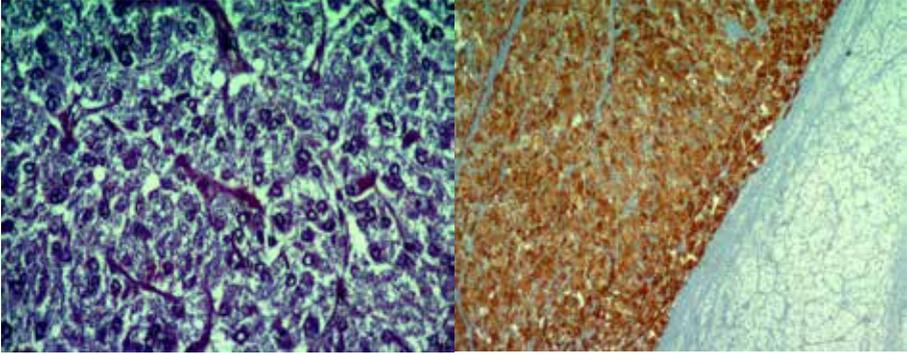


Figura 2: Pieza de suprarrenalectomía derecha. Tumor encapsulado de coloración parduzco-marronácea de 3 cm de diámetro.



Libro de Casos Clínicos  
XII REUNIÓN  
DIABETES Y OBESIDAD

Figura 3: Examen patológico de la pieza quirúrgica. Hallazgos histológicos de feocromocitoma bajo tinciones con hematoxilina-eosina (a) y cromogranina (b)



a

b

## CC-12 TRATAMIENTOS "ALTERNATIVOS" DE LA DIABETES MELLITUS

L. Rodríguez Fernández, G. Zapico Aldea, E. Martínez Velado,  
E. Tapia Moral, S. Gutiérrez González, M. Martín Asenjo,  
H. K. Silvagni, J. Gallego Gil

*Servicio Medicina Interna Hospital Clínico Universitario Valladolid*

### Resumen

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 es una enfermedad con una elevada prevalencia en todo el mundo que a su vez ha visto incrementada su prevalencia en los últimos años representando un desafío para los servicios sanitarios. Esto es debido fundamentalmente al aumento que supone en el incremento del riesgo de morbilidad y mortalidad, junto con su asociación a factores genéticos no bien precisados y sobre todo con estilos de vida insanos, como las dietas hipercalóricas, el sedentarismo y la obesidad.

Nuestro paciente, un hombre de mediana edad, diabético de varios años de evolución y obeso, acude a la consulta de Medicina Interna para estudio de cuadro constitucional que a lo largo de su seguimiento se evidencia estar íntimamente correlacionado con complicaciones que, como la isquemia intestinal, conlleva en ocasiones el padecimiento de DM.

### Introducción

La DM es una de las primeras causas de mortalidad en nuestra sociedad. En el último informe de la Organización Mundial de la Salud sobre los balances epidemiológicos del 2016 en la población española, destacan los datos de un 9,4% de diabetes, 65,6% de sobrepeso, 26,5% de obesidad y 33,4% de inactividad física. Todo esto nos hace pensar como ya suponíamos, que estos tres últimos factores están claramente relacionados con el aumento que ha supuesto en estos últimos años la incidencia de DM, no solo en nuestra población española sino a nivel mundial, considerándose como "la nueva epidemia del siglo XXI".

### Caso Clínico

Varón de 63 años sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes personales de: hipertensión arterial, DM tipo 2 (tratada con metformina asociada a sulfonilurea), dislipemia, obesidad grado I, fumador activo (20 cigarrillos diarios), arteriopatía periférica (isquemia crónica en extremidad inferior izquierda hace nueve años tratada con trombendarterectomía femoral común izquierda y parche de Dacron).

El paciente es remitido desde Atención Primaria a consulta de Medicina Interna por cuadro de deshechos diarreicos de unos siete meses de evolución, junto con deposiciones de consistencia normal y dolor abdominal más pronunciado post-ingesta. Pérdida de peso de más de 12Kg durante el mismo periodo, astenia y

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

aumento de niveles de marcador tumoral CEA. No otra sintomatología significativa. En la exploración física destacaba IMC de 30 Kg/m<sup>2</sup> y hepatomegalia de 2cm, con resto de exploración dentro de la normalidad.

Se cita al paciente para realización de analítica, sangre oculta en heces, calprotectina y colonoscopia en sospecha de síndrome constitucional a descartar patología tumoral vs isquémica.

En la analítica se apreciaba HbA1c 4,7%, VSG 27 mm, ácido fólico 3,3 ng/mL, hierro 47 ug/dL, colesterol 117 mg/dL, Hb10, 7 gr/dL, VCM y HCM normales, CEA 8,13 ng/mL, perfil hepático y renal dentro de la normalidad. Hormonas tiroideas normales.

Colonoscopia: úlcera de 5mm con fibrina y pólipos en sigma y recto los cuales se extirpan para analizar. Resultados de anatomía patológica: adenomas tubulares con displasia de bajo grado.

Ante presencia de déficit de ácido fólico, excesivo control de DM con episodios clínicos de mareo y aumento de sudoración compatibles con hipoglucemia se decide inicio de tratamiento con ácido fólico y suspensión de metformina y sulfonilurea (en caso de descompensación diabética importante, glucemias >250mg/dL se reintroduciría de nuevo tratamiento antidiabético). Se programa nueva revisión con petición de angioTAC abdominal, perfil de autoinmunidad y analítica de control.

En angioTAC abdominal se visualizan asas intestinales de calibre normal con llamativa arteriopatía calcificada aortoiliaca difusa y de ramas principales con placas calcificadas en origen de vasos principales. En analítica de control: Hb10, 8 gr/dL, Hierro 32ug/dL, glucosa 114 mg/dL, HbA1c 5,1%, ferritina 18,6 ng/mL. Estudio de autoinmunidad: anticuerpos anti-gliadina desaminada IgA y autoanticuerpos negativos, ENAs negativos.

Con estos hallazgos podríamos estar ante un posible síndrome constitucional con cuadro malabsortivo asociado a enfermedad vascular intestinal de tipo isquémico por lo que se cita al paciente para consulta de cirugía vascular.

Tres meses después, el paciente es intervenido de manera urgente por un cuadro de isquemia mesentérica crónica agudizada tras dolor abdominal agudo de tres días de evolución con empeoramiento de claudicación intestinal postprandial presentando dolor abdominal de reposo. Se realiza una recanalización retrógrada de arteria mesentérica superior con colocación de stent.

Tras la cirugía el paciente acude de nuevo a nuestra consulta observándose no solo recuperación clínica sino asimismo analítica, tras superar un proceso de pérdida nutricional secundaria a cuadro malabsortivo generado por isquemia intestinal. Se constata estabilidad glucémica, desapareciendo tanto hiper- como hipoglucemias sin necesidad de nueva reintroducción de tratamiento antidiabético.

## **Conclusiones**

La DM incrementa el riesgo de muerte en hombres y mujeres entre 1,5 y 2 veces con respecto a la población general.

Entre sus manifestaciones destacan la macroangiopatía o enfermedad macrovascular y la microangiopatía o enfermedad microvascular.

La macroangiopatía incluye fundamentalmente a las enfermedades cerebrovasculares y a la insuficiencia arterial periférica. En esta última, podemos encuadrar nuestro caso clínico, dado que su patología vascular tiene una localización predominantemente a nivel intestinal.

Las manifestaciones que supone este déficit de flujo sanguíneo ocasionan complicaciones muy variadas, pudiendo llegar a confundirse con otras muchas patologías, por lo que una buena anamnesis y exploración física se convierten en los pilares básicos de su diagnóstico.

En este caso, el paciente presenta una clínica concisa, por lo que fijándonos en su sintomatología, la orientación diagnóstica nos sugiere una patología isquémica con mal control diabético, ya que detrás de sus manifestaciones referidas se presentan síntomas compatibles con posibles hipoglucemias. Estas últimas fueron comprobadas finalmente a través del control glucémico.

Las hipoglucemias son menos frecuentes en la DM tipo 2 que en la tipo 1. Sin embargo, con el tiempo, la frecuencia de hipoglucemia en pacientes con DM tipo 2 se acerca a la tipo 1. Ello se debe a que este tipo de pacientes comienzan a incluirse en el espectro de enfermedad diabética con deficiencia de insulina requiriendo un tratamiento agresivo con la misma. Esto nos hace pensar que la supervisión del tratamiento diabético y su correcta revisión, tanto clínica como analítica en el paciente diabético, pasen a considerarse un punto imprescindible y de vital importancia.

En relación a la isquemia intestinal, hay que destacar la vinculación que se encuentra entre ésta y el síndrome malabsortivo que presenta el paciente, dada la carencia de nutrientes tales como el ácido fólico o el hierro, habiéndose descartado previamente enfermedad celiaca y realizado estudio de anemias.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### **Bibliografía**

1. Laslett LJ, Alagona P Jr, Clark BA 3rd, et al. *The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology.* *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:S1.
2. American Diabetes Association (ADA). *Standards of Medical Care in Diabetes.* *Diabetes Care.* 2011; 34(1):11-61.
3. *Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions.* *Diabetes Care* 2017; 40:S4.
4. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. *Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.* *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:709.

**CC-13 MUJER DE 55 AÑOS CON DIABETES TIPO 2 DE DIFÍCIL CONTROL METABÓLICO Y FENOTIPO INSULINORESISTENTE**

E. Gutiérrez Jiménez<sup>1</sup>, P. Rodríguez Ortega<sup>2</sup>, M. J. López Pérez<sup>2</sup>,  
M. Lainez López<sup>2</sup>, E. Roldán Maryoga<sup>2</sup>, I. González Navarro<sup>2</sup>,  
I. Rebollo Pérez<sup>2</sup>, C. Borrachero Garro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.G.C. Medicina Interna, <sup>2</sup>U.G.C. Endocrinología y Nutrición, Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

### Resumen

Presentamos el caso de una paciente de 55 años, diabética e hipertensa en seguimiento por Atención Primaria, remitida a Consultas Externas para optimización del control metabólico (cifras de HbA1c de 8.3%) y valoración de obesidad grado I. La paciente presenta fenotipo característico con distribución de la grasa de predominio troncular y disminución de grasa a nivel de extremidades inferiores; por lo que se inicia un despistaje de causas secundarias de Obesidad y diabetes insulino pélica. Se realizan pruebas complementarias para el diagnóstico diferencial de síndromes de lipodistrofia y causas secundarias de obesidad y diabetes tipo 2 como el hipercortisolismo endógeno. Además se procede a intensificación de tratamiento con fármacos insulinosensibilizadores.

### Introducción

En el caso clínico que vamos a exponer se recoge la evolución de una paciente con diabetes mellitus mal controlada y obesa con distribución característica de la masa corporal.

### Caso Clínico

Paciente de 55 años con los siguientes antecedentes personales: No alergias medicamentosas conocidas. No hábitos tóxicos. Menopáusica desde los 51 años. No ha tenido gestaciones ni abortos. HTA de larga evolución con buen control en la actualidad, DM2 diagnosticada en 2010 e insulinizada desde el inicio (con insulina basal y posteriormente bolo-basal) sin afectación de órganos diana con mal control metabólico junto a dislipemia. Hernia de hiato sin tratamiento en la actualidad y útero miomatoso.

Como tratamiento habitual toma fenofibrato 145 mg al día, ramipril 5mg/24h, atorvastatina de 40 mg, dulaglutide 1,5mg semanal, insulina glulisina 38-34-44, merformina 875mg/8h e insulina glargina 80 UI por la noche.

La paciente es remitida desde atención primaria por mala evolución con ganancia de peso y empeoramiento del control metabólico, a pesar de intensificación de tratamiento anti diabético y excelente cumplimiento por parte de la paciente. En los últimos meses ha necesitado aumento de las unidades de insulina, tanto glulisina como glargina, además de incorporar tratamiento con agonistas de GLP1

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

(dulaglutide) sin alcanzar objetivos ópticos de control (HbA1c 8.3%). Subjetivamente la paciente se encuentra bien, refiere ganancia de peso y en la anamnesis dirigida se evidencian cambios progresivos en su fenotipo.

A la exploración, presentaba buen estado general, estaba bien hidratada y perfundida, normocoloreada y eupneica en reposo. Tenía una TA antes de la consulta de 139/82 mmHg, FC 99 lpm, un peso de 74,900 kg con una talla de 156 cm. Se calcula un IMC de 30,78 kg/m<sup>2</sup>.

En la exploración física se evidencia un aspecto cushingoide, con pérdida de grasa en EEII y aumento de la grasa a nivel troncular, en sotobarba, región cervical y región superior de la espalda, junto a importantes signos de resistencia a la insulina, a nivel de pliegues del cuello, axilas e ingles, compatible con acantosis nigricans. No tenía estrías rojo vinosas. No edemas ni hematomas, fragilidad capilar ligera.

Por tanto, nos encontramos ante una paciente con DM tipo 2 mal controlada, estigmas de resistencia a insulina y distribución anormal de la grasa, con aumento de la misma en cara y región cervical junto a obesidad troncular y atrofia en EEII.

Se optimiza el tratamiento con pioglitazona para ayudar al control de la diabetes y se aumentan las unidades de insulina, tanto glulisina como glargina. Con estos cambios se consigue un mejor control de HbA1c, consiguiendo en 3 meses un descenso de 8.3% a 6.4%.

Ante los hallazgos de la exploración física nos planteamos dos entidades como posibles causas de la patología de la paciente: se podría tratar de un síndrome lipodistrófico, aunque la ausencia de historia familiar lo hacía poco probable, o un síndrome de Cushing. Se plantea la posibilidad ante la duda de realizar estudio genético, pero previamente se opta por realizar las siguientes pruebas complementarias y poder descartar o confirmar un síndrome de Cushing:

- Bioquímica: Glucosa 128 mg/dl, creatinina 1,24 md/dL, urea 53,4 mg/dL, filtrado glomerular estimado 48 mL/min, Na 145 mmol/L, K 4,36 mmol/L, fósforo 2,40 mg/dL, colesterol 227 mg/dL, triglicéridos 173 mg/dL, GGT 19 U/L, AST 25 U/L, ALT 37,4 U/L, CK 41 U/L. Ferritina 10,4 ng/mL, Hb A1c 5,7%.

- Hormonas: Corticotropina 67 pg/mL, cortisol 25 ug/dL.

- Bioquímica de orina: Excreción de cadenas kappa y lambda en orina de 24 horas normales. Excreción de cortisol 72,08 nmol/24h.

Tras ver estos análisis, y con la sospecha de que nos encontráramos ante un hipercortisolismo endógeno, se hace test de Nugent, administrando ocho horas antes de la extracción de la analítica 1 mg de dexametasona oral. Los resultados obtenidos fueron de 13,7 ug/dL por lo que no había frenación tras la administración de corticoides.

Para confirmarlo, se realizó un segundo test (Liddle corto) administrando en este caso 2 mgr de dexametasona oral, obteniendo un valor de corticotropina de 45,7 pg/mL y de cortisol 12,6 ng/dL.

Simultáneamente a los análisis se realizó una ecografía de abdomen en la que, como únicos hallazgos, aparecen una esteatosis hepática y una litiasis biliar, estando el resto de las estructuras dentro de la normalidad.

Por tanto, nos encontramos ante un síndrome de Cushing ACTH dependiente. Se le solicita a la paciente una RMN hipofisaria, encontrándose en ella un macroadenoma hipofisario, con una lesión hipofisaria quístico-necrótica de 10x14x10 mm que asciende por la cisterna supraselar y llega justo al quiasma, con el que podría contactar. La neurohipófisis presentaba una señal normal y no había afectación de senos cavernosos.

Con este diagnóstico, se remite a la paciente a oftalmología para realización de campimetría y a neurocirugía, estando en la actualidad pendiente de intervención después de plantear el caso en sesión conjunta.

### **Conclusiones**

Con este caso clínico queremos reseñar la importancia ante una clínica de obesidad y diabetes mal controlada de realizar una exploración física detallada que nos pueda orientar hacia una causa secundaria.

Ante un fenotipo característico como el que presentaba nuestra paciente debemos hacer un diagnóstico diferencial en el que diferenciamos por una parte los síndromes lipodistróficos y por otra parte el síndrome de Cushing como entidades más frecuentes de resistencia a la insulina.

### **Bibliografía**

1. Christos Mantzoros, MD, DSc. *Lipodystrophic syndromes*. Ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Acceso el 13 de Diciembre de 2017.).
2. Christos Mantzoros, MD, DSc. *Insulin resistance: Definition and clinical spectrum*. Ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Acceso el 12 de Diciembre de 2017.).
3. Lynnette K Nieman, MD. *Establishing the diagnosis of Cushing's síndrome*. Ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Acceso el 13 de Diciembre de 2017.).

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### CC-14 "EL BENEFICIO DE LA DUDA"

R. Navarro Soler, A. Pujades Tàrraga, D. De Haedo Sánchez,  
M. Pucciarelli Saccomandi, S. Pérez Martín, I. Sellés Sirera,  
C. Argente Villaplana, J. Ena Muñoz  
*Servicio de Medicina Interna. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante*

#### Resumen

La diabetes monogénica tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) supone sólo 1-2% de las causas de diabetes mellitus. Hasta la fecha se han descrito más de 25 mutaciones genéticas causantes de diabetes tipo MODY, siendo la MODY3 (mutación en el gen del factor nuclear alfa1 del hepatocito) y la MODY 2 (mutación en el gen de la glucoquinasa) las más frecuentes. Presentamos una paciente con diabetes tipo MODY12, causado por la mutación en el gen que codifica la subfamilia C del transportador de casetes de unión a ATP 8 (ABCC8), que codifica el receptor 1 de sulfonilurea. La diabetes se presentó en una niña de 12 años de edad no obesa, sin evidencia de cetosis, con valores de péptido C en el rango normal y con autoinmunidad negativa. No se detectó diabetes neonatal durante el primer año de vida. La paciente había sido tratada como diabetes tipo 1 con insulina hasta los 27 años de edad. Dada la presencia de diabetes en 3 generaciones se realizó un estudio genético en la madre, que mostró de forma sorprendente una diabetes tipo MODY3 y en el probando una diabetes tipo MODY12. Aunque la diabetes tipo MODY es una forma hereditaria de diabetes de transmisión autosómica dominante, en nuestro caso existe en la misma familia la expresión de 2 tipos diferentes de mutaciones genéticas. La diabetes tipo MODY12 generalmente responde a tratamiento con sulfonilureas. El diagnóstico molecular correcto de MODY predice mejor el curso clínico y facilita el tratamiento individualizado.

#### Introducción

La diabetes mellitus se clasifica clásicamente en dos tipos principales: la diabetes mellitus tipo 1 y la diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, hay algunas formas de diabetes que no se ajustan fácilmente a estas dos categorías, entre ellas, la diabetes neonatal y la diabetes del adulto de inicio en la juventud (tipo MODY) que asocia un conjunto de entidades causadas por mutaciones genéticas que conllevan a la disfunción de células pancreáticas.

La Asociación Americana de Diabetes clasifica la diabetes mellitus en cuatro grupos: diabetes mellitus tipo 1, tipo 2, diabetes gestacional y tipos específicos de diabetes debido a otras causas, en los que engloba a los síndromes de diabetes monogénica, enfermedades del páncreas exocrino y las diabetes secundarias a fármacos (1). Dentro de las diabetes monogénica, la mayoría de expertos en este subgrupo de diabetes están de acuerdo en la sustitución del término obsoleto

MODY por la denominación específica de cada una de las formas que hoy engloba el nuevo término “diabetes monogénica con fallo en el funcionamiento de la célula beta” (DMCB), que incluiría como grupos principales a la diabetes diagnosticada antes de los 6 meses de vida, la hiperglucemia en ayunas leve de carácter familiar, la diabetes familiar de debut en la juventud y las diabetes con manifestaciones extrapancreáticas. No obstante, frecuentemente se mantiene la denominación MODY para facilitar su clasificación y comprensión (2).

Para su diagnóstico se necesita un alto índice de sospecha, y resulta fundamental tener en cuenta la historia familiar, la edad de aparición, el grado de hiperglucemia y la ausencia de autoanticuerpos pancreáticos (3).

Además, se ha observado que la prevalencia relativa de los diferentes subtipos de MODY varía considerablemente en los estudios de familias con MODY de distintas poblaciones (4).

A raíz de este caso excepcional repasamos la complejidad del diagnóstico, fenotipo clínico, y características genéticas de las diabetes monogénicas detectadas.

### **Caso Clínico**

Se trata de una mujer de 25 años, remitida a los 17 años desde atención primaria a consultas de endocrinología para seguimiento de diabetes mellitus tipo 1 diagnosticada a los 12 años, en seguimiento por pediatría hasta el momento de su derivación a consultas. El debut a los 12 años fue por clínica cardinal e hiperglucemia sin haber sufrido episodios de cetoacidosis diabética.

Entre sus antecedentes personales, no presenta alergias conocidas ni refiere antecedentes médico-quirúrgicos de interés. No presentó retraso de crecimiento intrauterino y el peso al nacer fue de 4 Kg, y no se registraron hiperglucemias durante el primer año de vida. El crecimiento y desarrollo durante la primera infancia fue normal. No refiere hábitos tóxicos. En el primer contacto durante su seguimiento en consulta de endocrinología de adultos la paciente estaba en tratamiento con pauta bolo-basal con insulina detemir e insulina lispro prandial (dosis total 1,62 UI/kg).

Como antecedentes familiares relevantes, su abuela y su madre tienen diabetes, en tratamiento con insulina la primera y sulfonilureas la segunda.

A la exploración física inicial: peso 55 kg. Talla 1,60 m. Índice de masa corporal: 21,5 Kg/m<sup>2</sup>. Buen estado general, normocoloreada y normohidratada. No se palpa bocio ni adenopatías. Resto de la exploración sin hallazgos relevantes.

Inicialmente en el año 2009 presentaba cifras de HbA1c de 7,4%, pero posteriormente en visitas sucesivas durante los años 2010-2013, se van deteriorando los resultados analíticos a pesar de múltiples ajustes de la pauta de insulina y educación diabetológica avanzada. Además, la paciente presenta poca adherencia al seguimiento en consultas con largos periodos sin seguimiento.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

Durante una de sus visitas a consultas en el año 2014 la paciente refiere que su madre presenta diabetes tipo MODY 3 por mutación HNF1alfa (test genético realizado en el Hospital Clinic de Barcelona), dato no conocido previamente, por lo que se decide nuevamente reevaluar el diagnóstico.

Se solicitó determinación de anticuerpos anti-GAD, anticuerpos anti-IA2, que resultaron ambos negativos. La determinación de péptido C mostró un valor de 1,1 ng/mL (0,9-2,2 ng/mL).

Dadas las características clínicas de la paciente, los antecedentes comentados y los resultados bioquímicos se decide solicitar estudio genético.

Los resultados genéticos muestran un estudio MODY positivo con una variante en heterocigosis en el gen ABCC8 (gen que codifica la subfamilia C del transportador de casetes de unión a ATP 8) (Test Genético realizado en el Instituto Valenciano de Microbiología).

Tras conocer los resultados de los test genéticos se decide tratamiento de la paciente con sulfonilurea, comenzando tratamiento con glimepirida durante el año 2015 a una dosis de 4 mg al día. El tratamiento con glimepirida permitió reducir la dosis de insulina con mejoría del control glucémico, pero sin lograr su retirada definitiva.

#### **Conclusiones**

El caso presentado se trata de una paciente joven diagnosticada inicialmente como diabetes tipo 1, que presenta criterios de diabetes monogénica y en la que finalmente el estudio genético resulta positivo para Diabetes tipo MODY12 por mutación en gen ABCC8. La diabetes tipo MODY se refiere a formas hereditarias de diabetes, causadas por mutaciones monogénicas de transmisión autosómica dominante, que resultan en un daño en la secreción de insulina. Afecta aproximadamente del 2 al 5 % de las personas con diabetes, y es frecuentemente mal diagnosticada como una diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 (1).

La diabetes monogénica está causada por mutaciones únicas en los genes implicados en controlar el desarrollo, la función y la regulación de las células pancreáticas, produciéndose una alteración de la detección de glucosa o en la secreción de insulina que puede ser moderada o grave, dependiendo del gen mutado. El control metabólico dependerá de la magnitud del defecto secretor, por lo que en ocasiones pueden requerir la administración de insulina de manera similar a los diabéticos tipo 1 (5). Cuando la diabetes se manifiesta antes de los 6 meses de vida, cuya incidencia se estima en torno a 1 caso cada 200.000 recién nacidos (6), la investigación de su causa ha permitido conocer que la inmensa mayoría son casos secundarios a alteraciones monogénicas de las células.

Aunque la historia natural de la enfermedad no ha sido bien definida y varía dependiendo de la mutación existente, este tipo de diabetes se suele caracterizar por (7):

- A) Aparición antes de los 25 años.
- B) Herencia autosómica dominante. Generalmente una de las ramas familiares del paciente estará afectada en, al menos, dos generaciones.
- C) No suele asociarse con obesidad o sobrepeso.
- D) Suele tener una evolución lenta y progresiva.
- E) No suele iniciarse con cetonurias, y la autoinmunidad es negativa.
- F) No suele requerir tratamiento con insulina al menos al inicio de la enfermedad y dependiendo de la variante MODY que se presente.
- G) Presenta unos niveles de péptido C dentro del rango de referencia durante años (8).

En cuanto a la herencia, es el resultado de mutaciones en distintos genes, cuya frecuencia relativa varía según el grupo étnico. En la actualidad, se han descrito 29 mutaciones diferentes que pueden causar un cierto subtipo de la enfermedad. Una sola mutación en un único gen es suficiente para que la enfermedad se exprese, lo que se traduce en que puede observarse herencia de una sola rama paterna o materna con aproximadamente el 50 % de individuos afectados en 2 generaciones o más (9).

Los subtipos genéticos de MODY presentan una notable heterogeneidad clínica en cuanto a su modo de presentación, gravedad del déficit insulínico, evolución, grado de hiperglucemia, frecuencia de complicaciones microvasculares y existencia de otras anomalías asociadas con la diabetes (10). Los más frecuentes y mejor caracterizados son los subtipos del 1 al 6 (ver tabla): los subtipos 1, 3, 4, 5 y 6 afectan a genes que codifican factores nucleares de transcripción implicados en el desarrollo y la función del páncreas, mientras que el subtipo 2 es consecuencia de una mutación en el gen que codifica a la enzima glucoquinasa, considerada el sensor glucémico de las células pancreáticas.

*Tabla 1: Tipos más frecuente de diabetes MODY*

Tipos	Alteración
MODY 1	Mutación en el gen de HNF-4 alfa
MODY 2	Glucoquinasa GK
MODY 3	Mutación en el HNF-1 alfa
MODY 4	Mutación en el factor 1 promotor de insulina
MODY 5	Mutación en el factor de transcripción hepático nuclear 1beta
MODY 6	NEURO D1/ Beta 2

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

Sin embargo, en nuestro caso, la paciente presenta una mutación muy infrecuente en el gen ABCC8 (MODY subtipo 12), con fenotipo de diabetes MODY3. Respecto a la discrepancia del resultado del test genético de la madre y de la hija probando, este hecho puede deberse a diferente técnica según el laboratorio de referencia que realizó los test o a una diferente expresión de la alteración genética. Se ha descrito que las mutaciones en el gen ABCC8 pueden dar lugar a diabetes con características similares a diabetes tipo MODY3 o MODY4 (11), a diabetes neonatal con hiperinsulinismo e hipoglucemia (12) o a diabetes infantil asociada a epilepsia (8).

La identificación de un subtipo MODY es crucial para la elección del tratamiento adecuado y para el pronóstico. Los pacientes diabéticos con mutaciones en ABCC8 generalmente responden al tratamiento con sulfonilurea (13) aunque en ocasiones es necesario adicionar fármacos como inhibidores del cotransportador sodio glucosa 2 (8) o aporte exógeno de insulina para el control glucémico.

Por tanto, es importante en todos los pacientes obtener una historia detallada de la diabetes en el momento del diagnóstico, incluida la edad, el índice de masa corporal y la presentación de los síntomas, así como, los antecedentes familiares de diabetes. Es fundamental registrar el peso al nacer y la presencia de hiperglucemia en el primer año de vida. La determinación de los valores de péptido C y autoinmunidad ayudarán a clasificar el tipo de diabetes. En cuanto al tratamiento la mayoría de casos son exitosos con sulfonilurea, aunque en algunos pacientes será necesario añadir medicación oral adicional o insulina.

Son necesarios más estudios para establecer la etiopatogenia, evolución y mejores alternativas terapéuticas en este tipo de diabetes. Además, el conocimiento de estas enfermedades y la relación entre ellas puede llevarnos a un diagnóstico más temprano y con ello a seleccionar el mejor tratamiento.

#### **Bibliografía**

1. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018 Jan; 41(Supplement 1): S13-S27. <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>
2. Gimenez M, Conget I. *Otros tipos de diabetes Mellitus. Capítulo 59. Manual de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Noviembre 2015. ISBN 978-84-606-8570-8*
3. Casamitjana R, Oriol J. *Exploración clínica, funcional y molecular de la diabetes tipo MODY en la práctica clínica. Endocrinol Nutr* 2004;51(Supl 2):16-21
4. Velho G, Beilannechantelot C, Timsit J. *Heterogeneidad de MODY y conducta clínica. ¿Diferentes genes como guía de distintos enfoques? Endocrinol Nutr* 2004;51(Supl 2):22-30

5. Stride A, Ellard S, Clark P, Shakespeare L, Salzmann M, Shepherd M, Hattersley AT. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care*. 2005 Jul;28(7):1751-6.
6. Shield JP. Neonatal diabetes: how research unravelling the genetic puzzle has both widened our understanding of pancreatic development whilst improving children's quality of life. *Horm Res*. 2007;67:77-83.
7. L. Tapia Ceballos, E. Córdoba Borrás, B. Picazo Angélin, P. Ranchal Pérez. Diabetes MODY. Una causa frecuente de hiperglucemia. Maturity Onset Diabetes of the Young (Mody). *An Pediatr (Barc)* 2008; 69:565-7 - Vol. 69 Núm.6 DOI: 10.1016/S1695-4033(08)75240-8
4. Ovsyannikova AK, Rymar OD, Shakhtshneider EV, Klimontov VV, Koroleva EA, Myakina NE, Voevoda MI. ABCC8-Related Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY12): Clinical Features and Treatment Perspective. *Diabetes Ther*. 2016 Sep;7(3):591-600.
5. Şıklar Z, de Franco E, Johnson MB, Flanagan SE, Ellard S, Ceylaner S, Boztuğ K, Doğu F, İkinçioğulları A, Kuloğlu Z, Kansu A, Berberoğlu M. Monogenic Diabetes Not Caused By Mutations in Mody Genes: A Very Heterogenous Group of Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017 Nov 28. doi: 10.1055/s-0043-120571. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29183106.
6. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003;362:1275-81
7. Bowman P, Flanagan SE, Edghill EL, Damhuis A, Shepherd MH, Paisey R, Hattersley AT, Ellard S. Heterozygous ABCC8 mutations are a cause of MODY. *Diabetologia*. 2012 Jan;55(1):123-7.
8. Haghverdizadeh P, Sadat Haerian M, Haghverdizadeh P, Sadat Haerian B. ABCC8 genetic variants and risk of diabetes mellitus. *Gene*. 2014;545(2):198-204.
9. Riveline JP, Rousseau E, Reznik Y, Fetita S, Philippe J, Dechaume A, et al. Clinical and metabolic features of adult-onset diabetes caused by ABCC8 mutations. *Diabetes Care*. 2012;35(2):248-251.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### CC-15 **PIE DIABÉTICO: IMPORTANCIA DEL ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR**

A. Pujades Tàrraga, C. Gil Anguita, A. Garijo Sáiz,  
M. Pucciarelli Saccomandi, S. Pérez Martín, R. Navarro Soler,  
D. De Haedo Sánchez, J. Ena Muñoz  
*Servicio de Medicina Interna. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante*

#### **Resumen**

Presentamos el caso de un hombre de 58 años con diabetes mellitus tipo 2 de de largo tiempo de evolución con afectación micro y macrovascular, destacando principalmente un pie diabético de evolución tórpida.

La entidad conocida como "pie diabético" es el resultado del efecto combinado de la angiopatía, la neuropatía y el mayor riesgo de infecciones, junto con el efecto de las deformaciones óseas en los pies. La prevalencia estimada del pie diabético está situada en torno al 8-13% de los pacientes con diabetes mellitus, afectando mayormente a la población diabética entre 45 y 65 años. De todas las complicaciones de esta enfermedad las afecciones del pie son probablemente las más prevenibles.

La complejidad progresiva de los pacientes hace que cada vez sea más necesaria la colaboración entre distintas especialidades sanitarias para asegurar un abordaje integral del paciente en cada una de sus vertientes.

#### Introducción

La diabetes mellitus (DM) constituye un problema de salud pública a nivel mundial y se caracteriza por su alta tasa de morbilidad, altos costes y complicaciones crónicas (1). Dentro de las complicaciones crónicas, destaca el pie diabético, que es definido como una alteración de base etiopatogénica neuropática e inducida por la hiperglucemia sostenida, con o sin isquemia y previo desencadenante traumático que produce una lesión o ulceración en el pie, que tiende a infectarse (2).

Se ha estimado que el 20% de las hospitalizaciones atribuidas a DM son el resultado de úlceras e infección del pie. El riesgo que tiene un diabético de desarrollar una lesión de este tipo en el transcurso de su vida se estima en alrededor del 25%. Se calcula que alrededor del 80% de las amputaciones no traumáticas tienen como antecedente la úlcera diabética. La incidencia de amputaciones en pacientes diabéticos se sitúa entre 2,5-6/1000 pacientes/año y conlleva una importante disminución de la calidad de nuestros pacientes (1)(3).

El 66% de los pacientes con diabetes presentan criterios de neuropatía periférica en el momento del diagnóstico. Por tanto, se considera a la misma la complicación más prevalente de la diabetes y se ha objetivado su enorme importancia en relación con la fisiopatología del pie diabético.

Los factores de riesgo para la aparición de una úlcera de pie en este tipo de pacientes pueden ser clasificados en dos grupos: factores locales y factores sistémicos (4).

- Factores locales: Neuropatía periférica, deformidades en los pies, presión anormal en el pie, limitación de la movilidad articular, traumatismos, uso de calzado inadecuado, callosidades y antecedentes de úlceras o de amputación.
- Factores sistémicos: Control incorrecto de la glucemia, diabetes de larga duración, enfermedad vascular periférica, edad avanzada, enfermedad renal crónica.

Todavía las unidades de pie diabético no se han establecido de forma rutinaria en los hospitales de la red pública. Hasta la fecha en muchos de estos hospitales está patología es manejada de forma independiente por especialistas aislados y con falta de comunicación entre profesionales.

Presentamos el caso de un paciente que requirió una asistencia multidisciplinar: medicina interna-infecciosas, enfermería, cirugía vascular, cirugía general y podología. Con este caso, pretendemos ofrecer a los internistas una herramienta de actualización en las causas y el manejo de las lesiones del pie diabético.

### **Caso Clínico**

Se trata de un hombre de 58 años, remitido desde Atención Primaria a la Unidad de Pie Diabético por presencia de úlceras en ambos talones desde hace 6 meses que no cicatrizan a pesar de curas locales.

Entre sus antecedentes destaca, diabetes mellitus tipo 2 de 20 años de evolución en tratamiento con glibemipirida 2 mg en comida desde el 2014. Hipertensión arterial sistólica sin tratamiento activo. Hepatopatía crónica enólica. Ex bebedor desde hacía 2 años y fumador activo 20 cigarrillos/día desde los 15 años. No había presentado ingresos previos.

Cuando es valorado por primera vez en la consulta, presenta complicaciones macro y microvasculares ya establecidas: ulceración en ambos talones y polineuropatía diabética con ortostatismo asociado (confirmada con electromiografía) además de una maculopatía isquémica con neovasos. En la anamnesis dirigía refería claudicación cuando andaba unos 30 metros.

A nivel del talón izquierdo presentaba una úlcera de 4 cm de diámetro mayor, con bordes sobreelevados, no exudativa ni otros signos inflamatorios; localizada a nivel superficial (Wagner grado 1). Otra en el talón derecho más pequeña y sin signos evidentes de complicación (Wagner grado 1 ). El pulso pedio derecho positivo, poplíteo izquierdo positivo y los distales no presentes. A la exploración del Monofilamento de Semmes-Weinstein: 2 puntos de 4 eran positivos por pérdida de sensibilidad. Respecto al índice tobillo-brazo se obtuvo un valor  $< 0.9$ .

En el último control analítico destacaba: HbA1c 9.2%, glucemia basal 250 mg/dL, creatinina 0.5 mg/dL, microalbuminuria 300 mg/dL, colesterol total 204 mg/dL (HDL 42mg/dL, LDL 143 mg/dL), perfil iónico, hepático y amilasa dentro de la normalidad.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

Ante dichos hallazgos se inició insulización con insulina glargina (10 UI) y metformina 1000 mg cada 12 horas en combinación con sitagliptina 50 mg cada 12 horas. Además se derivó el paciente a cirugía vascular para valoración.

Un mes después el paciente es ingresado en Medicina Interna por gangrena seca del segundo dedo del pie derecho, con zona fluctuante húmeda que se extiende hacia región plantar en la cabeza de los primeros metatarsianos y dolor intenso a la presión superficial con salida de material purulento a nivel subcutáneo (Wagner grado 4) con importante área de celulitis, signos clínicos de sepsis y osteomielitis del 2° dedo del pie derecho confirmada por radiografía simple.

Se inicia antibioterapia de amplio espectro así como tratamiento de soporte y se procede a exéresis del 2° dedo del pie derecho y de la cabeza del metatarso junto con drenaje y desbridamiento de la zona circundante.

Tras estabilización del paciente se realiza arteriografía y tratamiento endovascular de miembros inferiores con colocación de endoprótesis a nivel de estenosis de iliaca común de MID y dilatación con balón medicado a nivel de estenosis suboclusiva en femoral superficial de MII.

Tras la amputación, desbridamiento de la zona y revascularización permanece una herida muy profunda con lenta cicatrización, iniciando terapia PICO con mejoría franca en las siguientes dos semanas.



A



B



C



D



E

A: Gangrena seca del segundo dedo de pie izquierdo (Wagner grado 4).  
(Corresponde a otro paciente)

B-C: Tras la amputación presenta herida muy profunda en la zona del segundo  
dedo

D: Terapia PICO

E: Tras 2 semanas de curas, revascularización y terapia PICO, se aprecia una mejoría  
franca de la herida quirúrgica con descenso en la profundidad de la misma.

Para la óptima recuperación del paciente, fue fundamental un control glucémico  
adecuado y de los otros factores de riesgo cardiovascular clásicos.

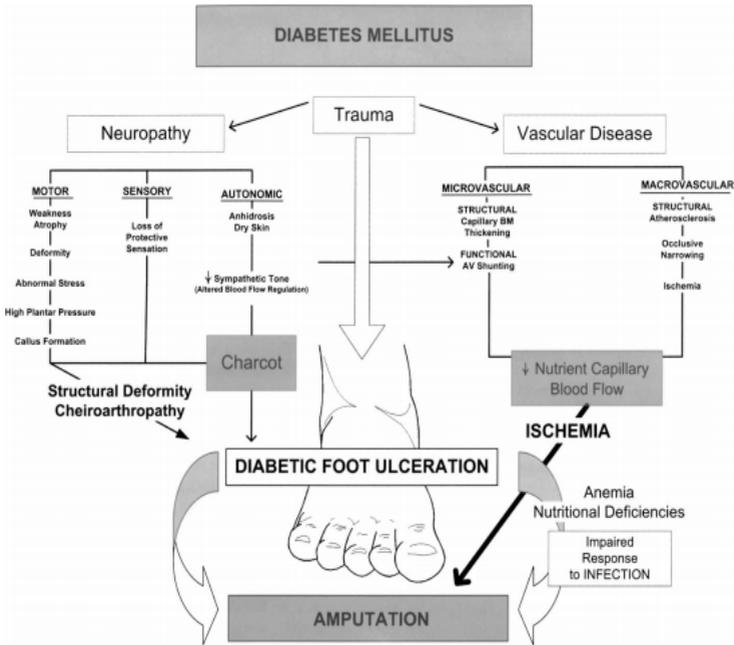
### **Discusión**

Hay tres componentes de la neuropatía que están involucrados en la génesis de las  
úlceras. En las etapas iniciales la primera afectación se produce en la sensibilidad  
profunda (neuropatía sensitiva) que conduce a la pérdida de la sensación protectora,  
razón por la cual los traumatismos del pie pasan desapercibidos hasta la aparición  
de la úlcera. La neuropatía motora puede producir atrofia muscular, deformidad  
del pie y alteración de la biomecánica, ocasionando áreas de alta presión que  
suelen provocar úlceras. La neuropatía autonómica se asocia con reducción de la  
transpiración y piel seca, y en consecuencia, con la formación de fisuras cutáneas  
que se comportan como puerta de entrada para las infecciones (5)(6).

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD



Existen dos tipos principales de úlceras: neuropática y neuroisquémica. Las úlceras isquémicas puras son menos frecuentes. De hecho, la mayoría de las úlceras son neuropáticas puras o úlceras mixtas (neuroisquémicas). Las úlceras neuropáticas se localizan con mayor frecuencia en el antepié, por debajo de una de las cabezas de los metatarsianos o de la articulación interfalángica del hallux. Las úlceras isquémicas suelen aparecer en los bordes del pie o de los dedos (5).

Las personas que presentan uno o más factores de riesgo, deben ser controladas cada seis meses ya que la detección temprana y el tratamiento de los factores de riesgo resultan de suma importancia para reducir la morbilidad de la ulceración del pie (7)(8).

Al evaluar al paciente con pie diabético es fundamental obtener una historia clínica detallada que incluya: Duración de la diabetes, control glucémico, evaluación cardiovascular, renal y oftálmica, estado nutricional, medicación habitual, antecedentes de cirugía y hospitalizaciones, presencia de comorbilidades y no debe faltar información respecto a la lesión del pie.

El examen físico consiste en la inspección; la palpación del pie; la evaluación neurológica (con especial atención a signos y síntomas de neuropatía, evaluación

de la sensibilidad, fuerza y reflejos); evaluación vascular (signos y síntomas de enfermedad vascular periférica, presencia de claudicación intermitente, palpación de pulsos arteriales); evaluación dermatológica (buscar lesiones cutáneas, cambios tróficos, revisión de las uñas) y evaluación musculoesquelética (deformidades como dedos en martillo, hallux valgus, pie de Charcot o contractura del tendón de Aquiles). Así mismo, es fundamental determinar el rango de movilidad del pie y del tobillo e inspeccionar el calzado del paciente para determinar si existen potenciales áreas de presión (9).

La evaluación de la neuropatía debe incluir la presencia de síntomas: hormigueos, entumecimiento, sensación urente y dolor. La sensibilidad a la presión suele evaluarse mediante Monofilamento de Semmes-Weinstein. Esta prueba identifica el riesgo de úlcera del pie con una sensibilidad de hasta 91%. La sensibilidad vibratoria se examina con diapasón de 128Hz aplicado en la prominencia ósea del hallux. Con respecto al examen vascular, además de lo mencionado anteriormente, los estudios vasculares incluyen: ecografía doppler e índice tobillo-brazo (ITB). El ITB se emplea para detectar la presencia de enfermedad vascular periférica (EVP). Mientras que un resultado de 0.90 sugiere la presencia de EVP, un valor mayor 1.1 puede representar una presión falsamente elevada por calcificación de la capa media de la pared arterial (10).

Interpretación de Índice tobillo-brazo:

- 0,9-1,4 Normal
- 0,7-0,9 Enfermedad arterial obstructiva periférica leve.
- 0,5-0,7 Enfermedad arterial obstructiva periférica moderada.
- <0,5 Enfermedad arterial obstructiva periférica grave.
- >1,4 Calcificación arterial, indica alto riesgo cardiovascular

La evaluación de las lesiones determina el tipo de tratamiento que se deberá implementar. En la práctica clínica es muy utilizada la clasificación propuesta por Wagner (1).

Wagner grado 0: Pie con riesgo de desarrollar una úlcera (deformidad, callosidades, neuropatía).

- Tratamiento: Lavado correcto con jabón neutro, aclarado abundante y secado exhaustivo. Uso de cremas de urea o de lanolina. Utilizar piedra pómez para eliminar durezas. Retirada de callos por podólogos. Uso de prótesis de silicona, plantillas-ortesis para las deformidades óseas. Evitar humedad del pie.

Wagner grado 1: La lesión solo afecta a la piel (úlceras superficiales).

- Tratamiento: Reposo absoluto del pie afectado. Lavado abundante de la lesión con solución salina al 0'9 %. Desbridamiento de las flictenas (ampollas). Curas cada 24-48 horas. La piel periluceral hay que mantenerla hidratada mediante ácidos grasos hiperoxigenados.

Wagner grado 2: La lesión afecta a los tejidos subyacentes (ligamentos y músculo), sin formación de abscesos ni afectación del hueso.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

- Tratamiento: Vigilancia exhaustiva de la aparición de signos locales de infección: celulitis, exudado purulento, mal olor. Exploración interna de la úlcera valorando la tunelización con un estilete. Desbridamiento quirúrgico y/o cortante de esfácelos y del tejido necrótico. En aquellos en que no salgan se usarán productos con enzimas proteolíticas o hidrogeles. Tratamiento antibiótico según el antibiograma. Ante signos de infección estaría indicado el uso de sulfadiacina argéntica o los apósitos de plata. En lesiones muy exudativa usaríamos apósitos absorbentes tales como los alginatos e hidrocoloides

Wagner grado 3: Presencia de absceso u osteomielitis.

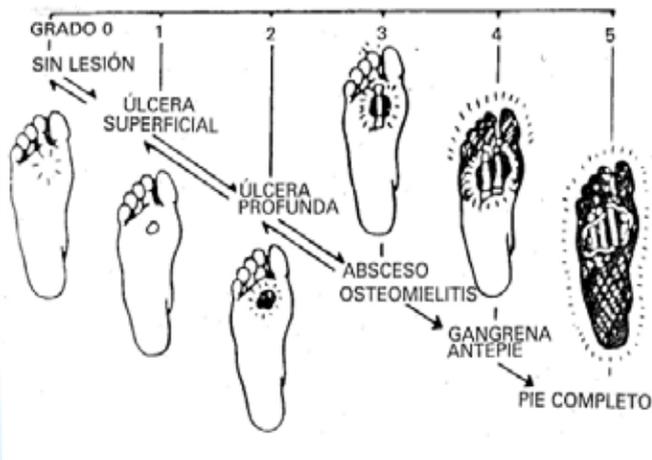
- Tratamiento: Desbridamiento quirúrgico en las zonas donde halla celulitis, abscesos y osteomielitis. Antibioterapia.

Wagner grado 4: Presencia gangrena localizada (antepié o talón).

- Tratamiento: Debe ser hospitalizado para estudiar su circulación periférica y valorar tratamiento quirúrgico por parte del servicio de Cirugía Vasculat (técnicas intervencionistas como by-pass, angioplastia, amputación, entre otros).

Wagner grado 5: Presencia de gangrena extensa.

- Tratamiento: Debe ser hospitalizado para amputación.



Hay que destacar que el desbridamiento del tejido necrótico es la base del tratamiento de las úlceras del pie diabético, y aquí el papel de la enfermería es fundamental. Del mismo modo, después de la limpieza local de la herida, y antes del inicio del tratamiento antibiótico (en caso que lo precise), se deben tomar muestra para el cultivo; evitar las torundas para la obtención del mismo.

Por otra parte, es de vital importancia reconocer aquellos pacientes que requieren

hospitalización inmediata, antibioterapia empírica parenteral y una evaluación diagnóstica así como consulta quirúrgica rápida. En estos casos los estudios de imagen como radiografía o resonancia magnética pueden ser muy útiles para evaluar complicaciones.

Finalmente, destacar que la educación del cuidado de los pies de los pacientes diabéticos es de vital importancia para prevenir el desarrollo de ulceración y sus complicaciones. Sin olvidar, el control de la glucemia y del resto de los factores de riesgo cardiovascular.

### Conclusiones

- El pie diabético puede ser prevenible con un abordaje precoz y herramientas sencillas.
- En muchos casos, la complejidad del pie diabético justifica un abordaje multidisciplinar.
- Se ha observado que los centros que están dotados de unidades específicas presentan mejores resultados en salud, que aquellos en los que el abordaje está menos sistematizado o recae en un único especialista.

### Bibliografía

1. Tirado R-A del C, López JAF, Tirado FJ del C. *Guía de práctica clínica en el pie diabético*. Arch Med;10(2).
2. Brownlee M. *The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism*. Diabetes. 2005 Jun 1;54(6):1615–25.
3. PLAN MUNDIAL CONTRA LA DIABETES 2011-2021 - International
4. Edwards K, Borthwick A, McCulloch L, Redmond A, Pinedo-Villanueva R, Prieto-Alhambra D, et al. *Evidence for current recommendations concerning the management of foot health for people with chronic long-term conditions: a systematic review*. J Foot Ankle Res. 2017 Dec 22;10(1):51.
5. Andersen CA, Roukis TS. *The Diabetic Foot*. Surg Clin North Am. 2007 Oct 1;87(5):1149–77.
6. *Diabetic Foot Disorders: A Clinical Practice Guideline (2006 Revision)*. J Foot Ankle Surg. 2006 Sep 1;45(5):S1–66.
7. Boulton AJM, Kirsner RS, Vileikyte L. *Neuropathic Diabetic Foot Ulcers*. N Engl J Med. 2004 Jul 8;351(1):48–55.
8. Jeffcoate WJ, Harding KG. *Diabetic foot ulcers*. Lancet. 2003 May 3;361(9368):1545–51.
9. Farber DC, Farber JS. *Office-Based Screening, Prevention, and Management of Diabetic Foot Disorders*. Prim Care Clin Off Pract. 2007 Dec 1;34(4):873–85.
10. Khanolkar MP, Bain SC, Stephens JW. *The diabetic foot*. QJM. 2008 Mar 18;101(9):685–95.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### **CC-17 EFECTO SINÉRGICO SOBRE LA PÉRDIDA DE PESO Y EL CONTROL GLUCÉMICO DE CANAGLIFLOZINA, INSULINA Y METFORMINA**

Y. Avellaneda López<sup>1</sup>, M. Tomé Fernández-Ladreda<sup>2</sup>, E. Alarcón Manoja<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>UGC de Medicina Interna del Área Sanitaria Campo de Gibraltar (Cádiz).

<sup>2</sup>Unidad Provincial de Endocrinología y Nutrición. Hospital Punta de Europa. Algeciras.

<sup>3</sup>Servicio de Urgencias de Hospital San Carlos, San Fernando (Cádiz).

#### **Resumen**

Paciente con diabetes tipo 2 de larga evolución en tratamiento con insulina basal y Metformina que acude a consultas por mal control glucémico. A la exploración se objetiva la existencia de obesidad grado 2. Se inicia tratamiento con canagliflocina observándose en el plazo de 5 meses pérdida de hasta un 9-10% del peso corporal y reducción de HbA1c hasta niveles normales. En el texto se realiza una breve revisión sobre los beneficios del tratamiento con los inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 en los pacientes con diabetes y obesidad.

#### **Introducción**

Hasta un 80% de los casos de diabetes tipo 2 pueden ser atribuidos a obesidad y el riesgo de padecer Diabetes Mellitus tipo 2 (DM-2) aumenta a medida que aumenta el grado de obesidad (IMC) (1,2).

Los inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) constituyen un grupo terapéutico para el tratamiento de la diabetes tipo 2 basados en excreción renal de glucosa disminuyendo los niveles plasmáticos de ésta. Además puede inducir pérdida acumulativa de calorías lo que se traduce en pérdida de peso (3). Las últimas guías clínicas de diabetes abogan por la elección de fármacos con efecto beneficioso sobre el peso en pacientes diabéticos con obesidad tanto en segunda como en tercera línea e incluso en combinación con insulina (4).

#### **Caso Clínico**

Antecedentes personales y familiares:

Paciente varón de 53 años de edad con antecedentes de DM-2 en familiares de primer y segundo grado. Entre sus antecedentes personales destaca Hipertensión Arterial Esencial (HTAE) en tratamiento con 2 fármacos (losartan 50 mg/hidroclorotiazida 12,5 mg/24h), Esteatosis hepática, DM-2 de 15 años de evolución (última HbA1c hace 1 año 7%) en tratamiento con Metformina 850 mg, 1 comprimido cada 8 horas e insulina glargina 52 UI cada 24 horas (insulinizado desde hace 5 años). Antiagregación con AAS 100 mg/24h.

Enfermedad actual:

Acude remitido desde su Centro de Salud por mal control glucémico. No cribado habitual de lesión de órgano diana.

Examen físico y otras pruebas diagnósticas:

Exploración física: peso: 127 Kg. Talla: 181 cm. IMC 38,77 kg/m<sup>2</sup>. TA:175/103 mmHg. Obesidad generalizada. Sin estrías abdominales, plétora facial ni otros estigmas cushingoides. No acantosis nigricans. Resto de exploración anodina.

Analítica inicial: glucemia 208 mg/dl, creatinina 1,12 mg/dl; Urea 60 mg/dl, colesterol total 177 mg/dl, triglicéridos 185 mg/dl, GOT 40 U/L, GPT 73 U/L, fosfatasa alcalina 38 U/L, péptido C 1,8 ng/ml. HbA1c 9,7%, cociente albúmina/creatinina 8,64 mg/g. FG por CKD-EPI 70 ml/min. Sedimento urinario negativo. Resto normal.

Diagnósticos:

- DM-2 de larga evolución y mal control glucémico.
- Obesidad grado 2.
- Hipertrigliceridemia leve.
- HTAE en tratamiento con 2 fármacos con control subóptimo.
- Esteatosis hepática con elevación leve de transaminasas.

Tratamiento y seguimiento:

Tras ver el resultado analítico se inicia canagliflozina 100 mg, 1 comprimido diario vía oral. Se suspende el diurético (hidroclorotiazida) y se aumenta la dosis de losartan a 100 mg al día. Se mantiene el tratamiento con metformina e insulina glargina a la misma dosis. Se remite a educación de diabetes donde se explica dieta hipocalórica por raciones de hidratos de carbono. Se indica ingesta de al menos 2 litros de agua al día. Es valorado por enfermera de Unidad de pie diabético que descarta neuropatía diabética.

Revisión (a los 5 meses): peso: 115,7 kg (-11,3), IMC 35,31 Kg/m<sup>2</sup> (-3.46). TA:145/82 mmHg. Supervisado por enfermería ha disminuido progresivamente la dosis de insulina glargina hasta 26 unidades (-26) A nivel analítico, mejoría evidente [glucemia 124 mg/dl, creatinina 1,07 mg/dl, Urea 72 mg/dl, colesterol total 170 mg/dl, LDL 113 mg/dl, HDL 34 mg/dl, Triglicéridos 112 mg/dl, GOT 18 U/L, GPT 23 U/L, fosfatasa alcalina 34 U/L, HbA1c 5,6% (- 4,1 %), FG por CKD-EPI 73 ml/min, sedimento y cultivo urinario negativo]. La valoración oftalmológica no muestra signos de retinopatía diabética.

Se mantiene el mismo tratamiento antidiabético. Se añade Amlodipino 10 mg cada 24 horas al tratamiento. Se insiste en la importancia de una adecuada ingesta de líquidos.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### Discusión

La epidemia de DM-2 se está extendiendo, principalmente, en los países desarrollados y en vías de desarrollo. Se estima que el número global de personas con diabetes aumente a 300 millones en 2025. La gran mayoría tendrá DM-2 en relación con la obesidad y el estilo de vida sedentario. Hasta un 80% de los casos de DM-2 pueden ser atribuidos a obesidad, y el riesgo de padecer DM-2 aumenta a medida que aumenta el grado de obesidad (IMC). Esta tendencia al aumento de prevalencia de la DM-2 y la obesidad supone en la actualidad un auténtico reto para los sistemas de salud pública de prácticamente todo el mundo (1,2).

Los iSGLT-2 constituyen un grupo terapéutico para el tratamiento de la DM-2 basados en excreción renal de glucosa. Actúan a nivel renal inhibiendo al cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 del túbulo proximal. Canagliflozina es un inhibidor del SGLT2 activo por vía oral. Al inhibir al SGLT2, canagliflozina hace que disminuya la reabsorción de la glucosa filtrada y reduce el umbral renal para la glucosa (URG), con lo que aumenta la excreción de glucosa en la orina (EUG) y disminuye las concentraciones plasmáticas de glucosa por este mecanismo independiente de la insulina en pacientes con DM-2. El aumento de la EUG con la inhibición del SGLT2 se traduce también en diuresis osmótica, de forma que el efecto diurético hace que descienda la presión arterial sistólica; además, el aumento de la EUG produce pérdida calórica y, por consiguiente, una reducción del peso. En estudios clínicos con este fármaco se ha observado una mejoría en la evaluación del modelo de homeostasis para la función de las células beta (HOMA en células beta) y en la respuesta de la secreción de insulina por las células beta ante una provocación con una comida variada (3).

Las últimas guías clínicas de diabetes abogan por la elección de fármacos con efecto beneficioso sobre el peso en pacientes diabéticos con obesidad, como son los iSGLT-2, tanto en segunda como en tercera línea e incluso en combinación con insulina (4).

La eficacia de la asociación de canagliflozina (CANA) junto con la insulina (INS), con respecto a descenso de glucemia, seguridad y tolerabilidad, como en el caso anteriormente expuesto, fue demostrada en el estudio Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS), ensayo clínico aleatorizado multicéntrico (386 centros de 24 países), realizado durante 52 semanas. En dicho estudio se observó como la asociación de INS ( $\approx 30$  UI/día)  $\pm$  antidiabéticos orales (ADOs) + CANA de 100 y de 300 mg frente a placebo (PBO), producía reducciones significativas en la HbA1c (Tabla 1), en el peso corporal total (Figura 1) y en la presión arterial sistólica (PAS) (Figura 2)(5).

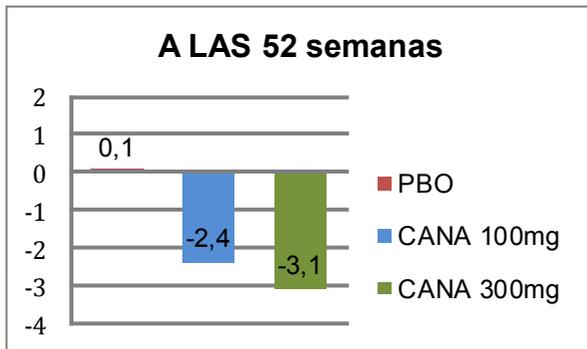
HbA1c

Estudio	INS ± ADOs+CANA vs INS ± ADOs+PBO		
Periodo de estudio	52 semanas		
Grupos de tratamiento	PBO	CANA 100mg	CANA 300mg
HbA1c (%): basal	8,2%	8,3%	8,3%
HbA1c (%): a las 52 semanas	+0,13%	-0,58%	-0,68%

Tabla 1. INS: insulina, ADOs: antiadiabéticos orales, CANA: canagliflozina, PBO:placebo.

Grupos de tratamiento	PBO	CANA 100mg	CANA 300mg
Situación basal (kg)	97,7	96,9	96,7
Reducción de peso a las 52 semanas (kg)	+0,1	-2,3	-3,0

Figura 1: Reducción de peso corporal



# Libro de Casos Clínicos

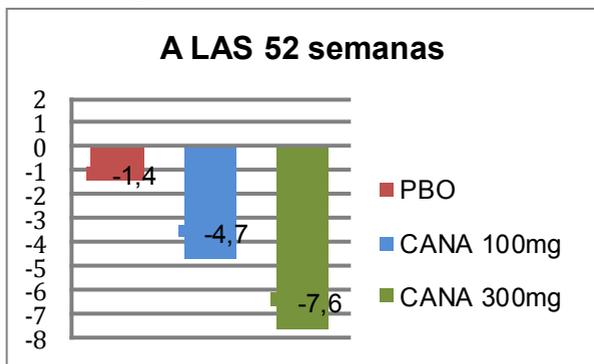
## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

Tabla 2

Grupos de tratamiento	PBO	CANA 100mg	CANA 300mg
PAS basal (mmHg)	138,2	137,0	138,2
Reducción de PAS a las 52 semanas (mmHg)	-1,4	-4,7	-7,6

Figura 2: Presión Arterial Sistólica



Además, en el estudio CANVAS también se apreció a las 52 semanas cambios en los requerimientos diarios de INS, desde el inicio fueron de +4,4 IU/día (11%) en el grupo placebo, de -2,0 IU/día (-1%) en la CANA de 100 mg y de -4,3 IU/día (-4%) en la de 300 mg, lo que indica que dicha asociación disminuye las necesidades de INS, y se objetivó un bajo riesgo de hipoglucemias (5).

En nuestro paciente se obtuvieron resultados excelentes en 5 meses con una reducción de HbA1c de 4,1%, reducción en los niveles de glucosa plasmática en ayunas, una pérdida de peso en dicho periodo de 11,3 kg, y disminución importante en la dosis de insulina diaria requerida (de 56 a 26 unidades de glargina/día). Además, también observamos mejoría tanto en el perfil hepático (normalización de transaminasas), como en el perfil lipídico (descenso de triglicéridos de 185 a 112 mg/dl).

En resumen, las novedosas terapias con iSGLT2 son una herramienta muy eficaz en pacientes obesos con DM-2, tanto en segunda como en tercera línea terapéutica, y su acción sinérgica junto a la insulina y la metformina, la han posicionado como una opción prioritaria en este grupo poblacional.

## Conclusiones

- Hasta un 80% de los casos de diabetes tipo 2 pueden ser atribuidos a obesidad, y el riesgo de padecer DM2 aumenta a medida que aumenta el grado de obesidad (IMC).
- Las últimas guías de práctica clínica apuestan por la elección de fármacos con efecto beneficioso sobre el peso en pacientes diabéticos con obesidad.
- Los iSGLT-2 basados en excreción renal de glucosa, como la CANA, actúan disminuyendo los niveles plasmáticos de ésta, y reducen el peso corporal total.
- La sinergia INS ± ADOs+ CANA produce reducciones significativas en la HbA1c, en el peso corporal total, en la presión arterial sistólica (PAS) y disminuye de forma importante los requerimientos de insulina diarios.

## Bibliografía

1. Zimmet P, Alberti KG, Shaw S. *Global and societal implications of diabetes epidemic*. *Nature*. 2001;414:782-7.
2. Alegría Ezquerro E, Castellano Vázquez JM, Alegría Barrero A. *Obesity, Metabolic Syndrome and Diabetes: Cardiovascular Implications and Therapy*. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:752-64.
3. *European Medicines Agency (EMA)*. Invokana®. *European Public Assessment Report (EPAR)*. EMA/744624/2013; EMEA/H/C/002649. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002649/WC500156457.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002649/WC500156457.pdf)
4. Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós JF; en nombre de la RedGDPS. *Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico*. *Diabetes Práctica*. 2014;5:18-21.
5. Seufert J. *SGLT2 inhibitors - an insulin-independent therapeutic approach for treatment of type 2 diabetes: focus on canagliflozin*. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015 Nov 9;8:543-54.
6. Rosenstock J, Davies M, Dumas R, Desai M, Alba M, Capuano G, Meininger G. *Canagliflozina añadida a insulina basal +/- otros antiadiabéticos en diabetes tipo 2*. *Rev Clin Esp*. 2015;215 (Espec Congr):164.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### CC-19 GASOMETRÍA ARTERIAL EN PACIENTES DIABÉTICOS: GUÍA EN DECISIONES TERAPÉUTICAS

M. Martín Asenjo, J. M. Martín Guerra, C. Rodríguez Martín,  
L. Rodríguez Fernández, D. Bóveda Ruiz, I. Usategui Martín,  
L. A. Sánchez Muñoz, J. M. Prieto de Paula  
*Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de Valladolid*

#### Resumen

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) son fármacos han demostrado mejorar el control glucémico, producir disminución de peso y control de la tensión arterial. Uno de sus efectos secundarios, infrecuente pero grave, son la cetoacidosis diabéticas (CAD). Dichas cetoacidosis se caracterizan por glucemias no muy elevadas.

Presentamos el caso de un paciente diabético que acude a urgencias por dolor abdominal y vómitos, objetivándose acidosis metabólica en la gasometría, un hallazgo difícilmente explicable en un contexto en el que debía de haber una alcalosis metabólica. Por lo que una correcta interpretación de la gasometría y la toma de iSGLT2 nos hicieron sospechar una CAD secundaria a dichos fármacos, con las consiguientes decisiones terapéuticas.

Dado que la CAD es un efecto adverso grave de los iSGLT2 es importante el conocimiento de la misma y de las distintas situaciones que la pueden desencadenar. La interpretación correcta de las gasometrías y su correlación con la clínica del paciente es importante para identificar estas entidades, cuya presentación es atípica con hiperglucemias leves.

#### Introducción

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) son un grupo de antidiabéticos orales que inhiben de forma selectiva y reversible el cotransportador sodio-glucosa tipo 2, lo cual reduce la reabsorción de glucosa a nivel renal y aumenta su eliminación en orina, disminuyendo así la glucemia. Esto produce una diuresis osmótica y, además, una pérdida de calorías, contribuyendo a la reducción del peso corporal. Actúan independientemente de los cambios en la concentración de insulina o de la resistencia periférica a la misma<sup>1</sup>.

Se trata por lo tanto de fármacos que además de mejorar el control glucémico producen una disminución del peso y efectos beneficiosos sobre la tensión arterial. Así mismo, los resultados del estudio Empaglifozin Cardiovascular Outcome – EMPA-REG-OUTCOME- han demostrado con la empaglifozina un descenso de los episodios cardiovasculares en pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida<sup>2</sup>.

Desde su aprobación para el uso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 por la Agencia de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) en el año 2013, han sido reportados varios casos de cetoacidosis diabética (CAD)<sup>3</sup>. En el 2015, la FDA publicó una advertencia sobre los iSGLT2, evidenciando que podían incrementar el riesgo de CAD<sup>4</sup>.

Estas CAD destacan por su presentación atípica con glicemias no muy elevadas, incluso inferiores a 200 mg/dl, motivo por el que también se le ha denominado CAD euglicémica<sup>5</sup>.

La patogénesis de la CAD ha sido explicada por diversos mecanismos fisiopatológicos<sup>6</sup>:

- Se ha demostrado la presencia de receptores SGLT2 en las células alfa pancreáticas; la dapaglifozina induce un aumento en la secreción de glucagón a nivel pancreático.
- En estudios animales los iSGLT2 producen una mayor reabsorción tubular renal de cuerpos cetónicos.
- Los iSGLT2 incrementan la oxidación de grasas y la producción de cuerpos cetónicos en pacientes con DM2.

Aunque se desconoce el mecanismo exacto de esta entidad, la CAD euglicémica se ha asociado a factores desencadenantes como infecciones intercurrentes, dieta baja en hidratos de carbono, reducción en la ingesta calórica total, consumo de alcohol, disminución de la dosis de insulino terapia o déficit de volumen extracelular (vómitos). También se asocia con la edad avanzada y con la insuficiencia renal. La dificultad de reconocer este diagnóstico debido a las glucemias límite que presentan algunos de los pacientes, hace que las gasometrías arteriales y su correcta interpretación sean fundamentales a la hora de diagnosticar estas entidades, que suponen una suspensión temporal y en ocasiones definitiva de dichos fármacos.

Los trastornos acidobásicos pueden ser el hilo conductor en el proceso diagnóstico de muchas entidades. Por ello su correcta interpretación suele orientarnos en ocasiones hacia un proceso causal insospechado<sup>7</sup>.

La acidosis metabólica es un trastorno caracterizado primariamente por disminución de la concentración plasmática de bicarbonato, disminución de la PaCO<sub>2</sub> por hiperventilación compensatoria y tendencia a la disminución del pH arterial. Se clasifican según el hiato aniónico esté aumentado o normal. En el caso de CAD se trata de una acidosis metabólica con hiato aniónico aumentado.

Exponemos el caso de un paciente diabético en tratamiento con iSGLT2 que consulta por dolor abdominal y vómitos, que mostraba una acidosis metabólica- difícilmente explicable en un contexto en el que cabría esperar una alcalosis metabólica- cuyo estudio nos condujo a un diagnóstico insospechado por sus médicos.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### **Caso Clínico**

Varón de 75 años de edad, con antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia. En tratamiento crónico domiciliario con empaglifozina 25 mg cada 24 horas, enalapril 10 mg cada 12 horas y simvastatina 20 mg cada 24 horas.

Acudió a urgencias por intenso dolor abdominal y vómitos de 48 horas de evolución. El paciente niega alteraciones del tránsito intestinal.

En la exploración física destacaba defensa abdominal con intenso dolor a la palpación, sugerente de irritación peritoneal. El resto de la exploración es anodina. Analíticamente destacaba la elevación de reactantes de fase aguda (PCR 165 mg/dl) e hiperglicemia (180 mg/dl) con sodio, potasio y cloro normales. La gasometría arterial muestra acidosis metabólica grave (pH 7.21, pCO<sub>2</sub> 23 mmHg, pO<sub>2</sub> 65.3 mmHg, HCO<sub>3</sub> 9.10 mmol/L). Se realizó TC abdominal urgente que muestra gran masa de colon en ángulo esplénico que causa obstrucción completa.

El paciente fue intervenido quirúrgicamente de forma urgente, sin complicaciones durante el acto quirúrgico. Posteriormente permanece en dieta absoluta con control glucémico con insulina detemir e insulina rápida durante varios días. El paciente presenta buena evolución con normalización de los valores gasométricos (pH 7.43, pCO<sub>2</sub> 42.60 mmHg, pO<sub>2</sub> 74.4 mmHg, HCO<sub>3</sub> 27.60 mmol/l).

A la semana de la intervención y dada la buena evolución clínica se decidió iniciar tolerancia alimentaria con dieta blanda. El paciente tolera dicha dieta de forma aceptable, por lo que se inició su tratamiento domiciliario (empaglifozina, enalapril y simvastatina). A los tres días del inicio del mismo el paciente refiere empeoramiento progresivo de su estado general, sudoración profusa, sensación de mareo y náuseas. Se realiza gasometría arterial objetivándose acidosis metabólica con anión GAP elevado (pH 7.22, pCO<sub>2</sub> 23.0 mmHg, pO<sub>2</sub> 72.3 mmHg, HCO<sub>3</sub> 10 mmol/l), así como presencia de cuerpos cetónicos en orina. Ante la sospecha de cetoacidosis secundaria a empaglifocina se decide suspender el iSGLT-2.

#### **Evolución-Discusión**

Se trata de un paciente con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con iSGLT2, que acudió a urgencias por dolor abdominal y vómitos. En dicho contexto clínico lo razonable hubiera sido encontrar una alcalosis metabólica en la gasometría arterial, debido a la pérdida de H<sup>+</sup> secundaria a los vómitos. Esto se debe a que cuando el jugo gástrico (muy rico en H<sup>+</sup>) llega al duodeno, provoca una secreción equivalente de bicarbonato por parte del páncreas. En caso de vómitos, esta disminuye y se provoca la alcalosis metabólica que puede mantenerse por la hipovolemia y la hipopotasemia acompañantes.

El diagnóstico de los trastornos acidobásicos precisa no solo de los parámetros analíticos y la coherencia de los mecanismos compensatorios, sino también del conocimiento de la clínica del paciente. En el caso expuesto, se objetiva acidosis

metabólica con anión gap elevado en la que se descartaban razonablemente los tóxicos, la insuficiencia renal, la acidosis láctica y las cetoacidosis de ayuno y/o alcohólica. Dada la presencia de cuerpos cetónicos en orina, se trata de una CAD secundaria a iSGLT2, por lo que se decide suspender dicho tratamiento.

Probablemente los valores de glucemias (180 mg/dl) así como el desconocimiento de este efecto adverso por parte de sus médicos hacen que no se considere este diagnóstico inicialmente. En este caso, una correcta interpretación de la gasometría debería hacernos sospechar dicha entidad. Como se objetiva en la tabla 1, dicha acidosis desaparece tras la suspensión de fármaco antidiabético, tanto tras la intervención quirúrgica como tras la suspensión definitiva del mismo.

Tabla 1: Evolución de la gasometría arterial (Valor normal anión gap  $12 \pm 2$ ).

	Ingreso	Sin medicación oral	Reinicio empaglifozina	Tras suspensión empaglifozina
pH	7,21	7,43	7,22	7,41
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	23	42,6	23	41
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> (mmol/l)	9,1	25	10	23
Anión gap (mEq/l)	28	12	29	13

El caso expuesto ilustra por tanto la importancia de la interpretación de las gasometrías en los pacientes diabéticos, ya que aunque infrecuente la CAD es un efecto adverso grave de los iSGLT2, que nos obliga a actuar en consecuencia.

### Conclusiones

La CAD es un efecto secundario grave de los iSGLT2. Aunque es infrecuente, su conocimiento es esencial, ya que suele presentarse con hiperglucemias leves e incluso normoglucemia.

El correcto análisis e interpretación de la gasometría arterial y su correlación con la clínica del paciente, es de extrema importancia en pacientes diabéticos, dado las complicaciones de su enfermedad.

Hay que establecer cuáles son los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que más se pueden beneficiar del tratamiento con iSGLT2. El riesgo de desarrollar CAD parece estar aumentado en pacientes muy ancianos, con bajo índice de masa corporal, altos niveles de HbA1c, insuficiencia renal o diabetes de larga evolución.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

Debemos identificar aquellas situaciones de riesgo para desarrollar CAD (infecciones, vómitos, disminuciones de ingesta calórica, intervención quirúrgica...), con el objetivo de suspender temporalmente el fármaco.

Los iSGLT2 son fármacos novedosos y de uso reciente. Son necesarias más investigaciones que aclaren todos estos aspectos.

#### **Bibliografía**

1. Dalama B, Biagetti B, Mesa J. Eliminación renal de glucosa como tratamiento de la diabetes: de un antiguo método diagnóstico a una nueva forma de tratamiento. *Med Clin (Barc)*. 2016; 146:460–4.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373:2117–28.
3. López Medina JA, Harnández García C, Espíldora Hernández J. Cetoacidosis diabética en pacientes en tratamiento con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2. *Med Clin (Barc)*. 2017. *Med Clin (Barc)*. 2017 Oct 11;149(7):311-312
4. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood [consultado 26 dec 2017]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm>
5. Peters A, Buschur E, Buse J, Cohan P, Diner J, Hirsch I. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter Inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38: 1687-93.
6. Pfützner A, Klonoff D, Heinemann L, Ejksjaer N, Pickup J. Euglycemic ketosis in patients with type 2 diabetes on SGLT2-inhibitor therapy. An emerging problem and solutions offered by diabetes technology. *Endocrine*. 2017;56: 212–6.
7. Prieto de Paula, JM. Franco Hidalgo, S. Mayor Toranzo, E, Palomino Doza P y Prieto de Paula JF. Alteraciones del equilibrio ácido-base. *Dial Traspl*. 2012; 33: 25-34

**CC-20 ASOCIACIÓN DE DIABETES TIPO LADA E HIPOTIROIDISMO**

E. Concejo Martínez, A. I. Ostos Ruiz, F. J. Carrasco Sánchez,  
M. Soto Martín, M. Pérez Aguilera, F. J. Bejarano Luque  
*Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva*

**Resumen**

Presentamos un caso de una paciente de 47 años fumadora y bebedora habitual, sin otros antecedentes de interés; que debuta con una Diabetes Autoinmune Latente del Adulto (LADA). Esta forma de diabetes supone entre el 5-10% de la diabetes, debuta en la edad adulta y no suele precisar de tratamiento con insulina en el momento del diagnóstico.(1). Estas dos últimas características forman parte de los criterios en los que se basa el diagnóstico de LADA junto a un tercer criterio: la presencia de anticuerpos circulantes en suero (2). Nuestra paciente fue derivada desde su centro de salud por una glucemia basal de 405 mg/dL, HbA1c de 14.5%, sin cetoacidosis; junto a clínica de pérdida de peso, poliuria y polidipsia. A su ingreso se solicitó analítica completa con marcadores de autoinmunidad y péptido-C. El juicio clínico que se estableció en un primer momento fue de Diabetes tipo 2 de inicio. Los pacientes con LADA son un grupo heterogéneo de pacientes con títulos variables de anticuerpos, distintos IMC, y con distinta frecuencia de progresión a hacerse Insulin-dependientes,(3) lo que hace que se trate de una entidad intermedia entre la diabetes mellitus tipo 1 y la diabetes tipo 2 que se debe sospechar para poder llegar a su diagnóstico. Aproximadamente el 10% de las Diabetes Mellitus 2 diagnosticadas tienen anticuerpos ICA o GAD circulantes (4). Tras obtener los resultados analíticos y de autoinmunidad se llegó al diagnóstico de diabetes tipo LADA. Además se objetivó un hipotiroidismo, probablemente de origen autoinmune, dada la prevalencia más alta que presentan estos pacientes (5).

**Introducción**

Clásicamente la diabetes se clasifica en dos grandes grupos: diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2). La DM1 se caracteriza por la destrucción de las células beta del páncreas que conlleva a una deficiencia en la secreción de Insulina. Normalmente se debe a una respuesta autoinmune por lo que la titulación de anticuerpos contra los islotes del páncreas, los anticuerpos anti-GAD, y otros marcadores como la Tirosin fosfatasa, las proteínas IA2 y IA2b, y el transportador ZnT8 pueden ayudar al diagnóstico. Sin embargo, la negatividad de dichos anticuerpos no descarta la presencia de DM1 idiopática o diabetes tipo 1B que cursa con anticuerpos pancreáticos negativos (6).

La DM2 es la causa más frecuente de diabetes y se caracteriza por distintos grados de deficiencia y resistencia de insulina. Se asocia a tasas altas de obesidad y es de causa multifactorial. La patogénesis de la DM2 es compleja y se acompaña en muchas ocasiones de otras condiciones, como son la hipertensión arterial, la

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

dislipemia, y la hipertrigliceridemia. Aunque la forma de presentación, la edad de inicio, y la respuesta a antidiabéticos orales o insulina ayudan a diferenciar una DM1 de una DM2, en muchos casos puede ser complicado. La DM1 se caracteriza por la necesidad absoluta de insulina. Sin embargo, la DM2 podría requerirla cuando se pierde la función de las células beta del páncreas por completo. La cetoacidosis diabética suele ocurrir en ausencia de insulina DM1, pero existen situaciones clínicas, como las infecciones graves, en las que podría estar presente en la DM2 (6). La diabetes autoinmune latente es una forma de diabetes que plantea cierta dificultad diagnóstica. Hay estudios en los que se presentan porcentajes entre 7.5 y 10% de adultos diagnosticados de DM2 con anticuerpos positivos contra los islotes del páncreas o anti GAD y que se corresponden a pacientes con LADA. Debemos sospechar esta entidad en pacientes diagnosticados de DM2 cuando la edad del paciente sea menor a 50 años, su índice de masa corporal se menor de 25 Kg/m<sup>2</sup> y ante la presencia de antecedentes personales o familiares de enfermedades autoinmunes (7). En estos casos estaría indicado solicitar marcadores de autoinmunidad.

#### **Caso Clínico**

Se trata de una mujer de 47 años que con pérdida de peso que no sabría cuantificar, junto con clínica de poliuria y polidipsia de seis meses de evolución. Es derivada al hospital para estudio tras haber detectado glucemia basal de 400 mg/dl con HbA1c de 14.5% en analítica de control. Fumadora de dos paquetes diarios y bebedora de 1-2 litros de cerveza. No se conocían otros factores de riesgo cardiovascular, su vida era activa para su edad y trabajaba en una cooperativa agrícola.

A la exploración física se encontraba estable y afebril con presión arterial de 127/78 mmHg, frecuencia cardíaca de 86 lpm, frecuencia respiratoria 14 rpm, SatO<sub>2</sub>: 96% a aire ambiente, el estado general era bueno, estaba consciente, orientada y con ausencia de trabajo respiratorio. A la auscultación los ruidos cardiacos eran rítmicos, sin soplos. Buen murmullo vesicular sin ruidos añadidos. El abdomen era blando y depresible, no doloroso a la palpación y sin masas ni megalias. Los miembros inferiores no estaban edematosos y no presentaban signos de trombosis venosa. Tenía un peso de 63,4 Kg y talla 1,65 m; con IMC de 23,3kg/m<sup>2</sup>.

En la analítica completa convencional con estudio de tiroides y autoinmunidad destacó hiperglucemia (GBA 260 mg/dL) con HbA1c de 13.1%, TSH, 17 uU/mL; T4 libre, 0.78 ng/dL. El péptido C fue de 0.48 ng/mL. Otros parámetros: Hb 13.2 g/dL, Plaquetas 331000/uL, Leucocitos 11900/UL con fórmula sin alteraciones, Creatinina, 0.65 mg/dL, urea 37 mg/dL, Na 146 mmol/L, K 5.3 mmol/L, Colesterol total 146 mg/dL (HDL 52 mg/dL, LDL 78 mg/dL), Triglicéridos 81 mg/dL, Transaminasas normales. El sedimento de orina mostró glucosuria con ausencia de cetonuria.

Durante su estancia en planta se instauró pautas alimentarias de educación diabetológica y tratamiento con Insulina bolo-basal (glargina 18U en cena e

Insulina aspart 4U-8U-2U) + pauta correctora, y metformina 850mg ½ comprimido en almuerzo y cena. Además se comenzó tratamiento con levotiroxina 50mcg. La paciente presentó una buena respuesta metabólica con normalización de las glucemias basales y fue dada de alta pendiente de resultados analíticos y con juicio clínico de DM2 de inicio e Hipotiroidismo. Se indicó dieta diabética y tratamiento con insulina, metformina, y levotiroxina a las mismas dosis que se le administraba en la planta. Se le citó en consultas externas con resultados analíticos en lo que los Anticuerpos contra islotes del páncreas fueron negativos y los anticuerpos anti-GAD (Gad/64k) en suero fueron de 43.35 U/L resultando positivos. El diagnóstico definitivo fue de diabetes mellitus tipo LADA e hipotiroidismo autoinmune.

### **Conclusiones**

La paciente que se expone en el caso presentaba criterios para diagnóstico de diabetes latente del adulto (LADA) ya que debutó en la edad adulta y presentaba anticuerpos circulantes en suero. Otro de los criterios es la ausencia de requerimiento de insulina durante 6 meses tras el diagnóstico (2). En nuestro caso, la paciente presentaba clínica clásica de diabetes desde hacía unos siete meses, con una HbA1c muy elevada; por lo que aunque precisó de tratamiento con Insulina desde el inicio, podríamos considerar también este último criterio. Las últimas guías de la Sociedad Americana de Diabetes (ADA) incluyen la LADA en la DM1 aunque no se conoce bien la patogénesis. En algunos estudios europeos se vio que los fenotipos HLA de alto riesgo para DM1: DR3/4 y DQ2/8 eran más prevalentes en pacientes con LADA que en pacientes sanos. (4). En otro análisis, se observó que los pacientes con LADA compartían características genéticas con la DM1; riesgo aumentado con genotipo HLA-DQB1, y con la DM2; riesgo aumentado ante la presencia de una variante del factor de transcripción 7-like 2 (TCF7L2)(8). Por lo que, es una entidad que se encuentra en el espectro entre la DM1 y la DM2. En nuestra paciente se diagnosticó también hipotiroidismo, destacando que la asociación de la DM1 y otras enfermedades autoinmune está bien establecida, sobre todo con enfermedades tiroideas y la enfermedad celíaca. (9), Antes de que se definiera formalmente la diabetes latente del adulto ya se había descrito la asociación de enfermedades autoinmunes a una forma progresiva de DM1, considerada parte del síndrome poliendocrino tipo 2(10). Respecto al tratamiento de la LADA, los pacientes suelen responder pobremente a los hipoglucemiantes orales, y el uso de sulfonilureas como terapia inicial puede acelerar la necesidad de tratamiento con insulina en estos casos. La mejor estrategia terapéutica para la LADA no está clara y se necesitan estudios que determinen el tipo de tratamiento para prevenir la progresión de la enfermedad, si la terapia insulínica o el uso de inmunomoduladores (11).

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

La diabetes latente autoinmune es una forma importante de diabetes que debe ser reconocida, entendida y manejada de forma apropiada en la práctica clínica, por ello aun son necesarios más estudios que nos ayuden a clarificar la patogenia de esta enfermedad y que nos lleven a encontrar mejores estrategias terapéuticas.

#### **Bibliografía**

1. Laugesen E, Østergaard JA, Leslie RDG. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabet. Med.* 2015 ; 32: 843-52
2. Furlanos S; .Dotta F; Greenbaum CJ; Palmer JP; Rolandsson O; Colman PG; Harrison LC. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia.* 2005; 48: 2206–2212
3. Maruyama T, Nakagawa T, Kasuga A, Murata M. Heterogeneity among patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27:971.
4. Turner R, Stratton I, Horton V et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet.* 1997; 350: 1288–1293????
5. Gambelungho G, Forini F, Laureti S, Murdolo G, Toraldo G, Santeusano F et al. Increased risk for endocrine autoimmunity in Italian type 2 diabetic patients with GAD65 autoantibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 565–573.
6. David K; McCulloch MD. Classification of diabetes mellitus and genetic diabetic syndromes. Up to date. 2011 ??
7. Furlanos S, Perry C, Stein MS, et al. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2006; 29:970.
8. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57:1433.
9. Smith CM, Clarke CF, Porteous LE, Elson H, Cameron DJ. Prevalence of coeliac disease and longitudinal follow-up of antigliadin antibody status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2000; 1:199–203
10. Wagner R, Genovese S, Bosi E et al. Slow metabolic deterioration towards diabetes in islet cell antibody positive patients with autoimmune polyendocrine disease. *Diabetologia.* 1994; 37:365–371
11. (Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2115.

**CC-21 NEUMONÍA GRAVE COMO DEBUT DE DIABETES EN MUJER DE 23 AÑOS DE RAZA ÁRABE**

A. I. Ostos Ruiz, M. Soto Martín, F. J. Carrasco Sánchez,  
M. Pérez Aguilera, E. Concejo Martínez, F. J. Flor Barrios,  
R. Delgado Villa  
*Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva*

**Resumen**

Presentamos un caso clínico sobre una paciente de 24 años que acude por Neumonía neumocócica grave diagnosticándose en el ingreso de Diabetes Mellitus tipo 2 en mujer de raza árabe con sobrepeso e hipertrigliceridemia. La autoinmunidad fue negativa y el péptido C normal. Tras inicio de tratamiento con metformina y fibratos la paciente mejoró clínicamente y disminuyó significativamente la hemoglobina glicosilada. Pero evolutivamente precisó de inicio de un segundo fármaco, que en este caso dado el sobrepeso que presentaba, se eligió un iSGLT-2. Ante esta evolución se planteó la posibilidad de que se tratara de un MODY y se solicitaron los test genéticos.

Es de especial interés este caso dado la edad de debut de una diabetes tipo 2; aunque si se describe en la literatura su inicio en edades más tempranas en la raza árabe. Dado que la paciente no presentaba obesidad deberíamos de plantearnos la posibilidad que se tratara de un tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young). La afectación de los diferentes genes da lugar a los distintos subtipos de diabetes tipo MODY, que presentan características variables tanto en relación con la edad de aparición como con la severidad de la hiperglucemia o las características clínicas asociadas. El fenotipo que presentan los distintos subtipos de diabetes tipo MODY pueden orientar el diagnóstico genético molecular y, en función del gen afectado, se puede predecir la evolución y adecuar los tratamientos. Los casos de diabetes con criterios de MODY, pero sin alteración en alguno de los genes conocidos, se llaman MODY X.

**Introducción**

La diabetes mellitus (DM) está considerada como uno de los principales problemas de salud mundial con cifras que mantiene un crecimiento continuado año tras año. Por otro lado el creciente número de inmigrantes en nuestro país supone un reto para los profesionales de la salud debido a las implicaciones culturales, socioeconómicas y lingüísticas que conlleva. Cada vez más se hace patente la necesidad de adaptar los cuidados a unas necesidades cada vez menos homogéneas debido a la variedad de realidades culturales existentes hoy día. Una de estas realidades culturales más importantes en nuestro país la conforman los marroquíes. Presentan una mayor prevalencia de DM y un peor control de la enfermedad que la población española. Además de factores genéticos y socio económicos, los aspectos culturales juegan

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

un importante papel en el manejo de la DM. La vivencia y el conocimiento que tengan sobre la enfermedad facilitará o no una adherencia adecuada y continuada a las pautas de autocuidado que requiere la DM.1

La diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) es un tipo de diabetes con características de diabetes tipo 2, que se presenta en edad joven, habitualmente antes de los 25 años. Es una diabetes monogénica, se debe a mutaciones en genes concretos y en un solo gen cada subtipo, que afectan la maduración de las células beta pancreáticas (células productoras de insulina) y por tanto, en la secreción de insulina.2,3

Menos del 5% de todos los diabéticos lo son por esta causa, y frecuentemente son diagnosticados erróneamente como diabetes de tipo 1 o tipo 2. A grandes rasgos, sus características principales son: la herencia autosómica dominante (se transmite fuertemente de padres a hijos), el diagnóstico se realiza antes de los 25 años de edad, no se detecta autoinmunidad contra las células beta pancreáticas, no hay resistencia a la insulina y el páncreas conserva cierta capacidad de secreción de insulina.4

La diabetes tipo MODY puede estar ocasionada por mutaciones en varios genes encargados del desarrollo de las células pancreáticas y/o de la secreción de insulina, se han descrito al menos 13 subtipos, siendo los más frecuentes el 3 y el 2. Es muy importante sospechar, pues el tratamiento es específico para los subtipos más frecuentes (1,2 y 3). MODY 1: gen de HNF4A. Disminuye la secreción de insulina. Sólo un 10% de los casos de MODY son debidos a una mutación en ese gen. Suele aparecer entre los 9-25 años de edad. Similar a MODY 3 pero menos prevalente. MODY 2: gen de la glucokinasa (GK). La más frecuente junto con MODY 3. Disminuye la capacidad de detectar los niveles de glucosa, por lo que los niveles de insulina secretados no son adecuados para compensar la glucemia. Entre el 30-50% de MODY son debidos a esta mutación. Se caracteriza por unos valores de glucosa en ayunas ligeramente elevados sin presencia de síntomas.5

Es un tipo de diabetes muy leve, los valores de glucosa no están muy elevados y sólo un 4-6% de las personas con MODY 2 presentan complicaciones crónicas de la diabetes. El diagnóstico de MODY 2 suele realizarse en la infancia, en niños que tienen padres y/o abuelos con diabetes tipo 2. A veces se diagnostica como diabetes gestacional. Es fundamental sospecharse en estos casos para que el tratamiento dietético como es habitual en la diabetes gestacional pudiera suponer un riesgo para el crecimiento fetal adecuado si el feto presenta la misma mutación. Hay que sospechar cuando la historia familiar es compatible y el feto tiene retraso de crecimiento sin otra causa aparente. MODY 3: gen de HNF1A. Se caracteriza por un daño progresivo de las células productoras de insulina y una disminución de la secreción de insulina. Entre el 30-50% de MODY son debidos a esta mutación. La media de edad de diagnóstico de MODY3 es de 14 años, y no suele aparecer antes de los 10. A diferencia de MODY2, sí suelen haber niveles de glucosa elevados,

y la severidad de la hiperglucemia aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad. Se asocia a un riesgo aumentado de complicaciones crónicas de la diabetes.

Tanto MODY 1 como 3 se confunden muchas veces con diabetes tipo 1 y se tratan con insulina incorrectamente, pues estos pacientes responden muy bien y en general al menos durante 3 décadas a las sulfonilureas con mucho mejor control que con insulina.

El fenotipo que presentan los distintos subtipos de diabetes tipo MODY pueden orientar el diagnóstico genético molecular y, en función del gen afectado, se puede predecir la evolución y adecuar los tratamientos. Los casos de diabetes con criterios de MODY, pero sin alteración en alguno de los genes conocidos, se llaman MODY X.6

### **Caso Clínico**

Se trata de una mujer de 24 años de raza árabe sin antecedentes familiares de interés ni patología conocida, pero con polidipsia y polifagia de larga evolución, sin hiperfagia. Acude a urgencias por clínica respiratoria con dolor costal y fiebre de dos días de evolución. A su llegada se objetivó hipotensión, taquicardia, fiebre de 38,5°C e hipoventilación del tercio inferior del hemitórax derecho. Se realizó hemograma con anemia de 8,8 gr/dl de perfil microcítico hipocrómico; leucocitosis de 14.540 con neutrofilia del 83%; y coagulación alargada con TTPA de 1,89 y TP de 1,41. En la bioquímica de urgencia destaca hiperglucemia de 278 mg/dl, PCR de 332,81 mg/dl y láctico de 4,2 mmol/l; con función renal, hepática e iones normales. A continuación se solicitó radiografía de tórax donde se aprecia un infiltrado segmentario en lóbulo inferior derecho con cierto componente atelectásico y derrame pleural asociado. Ante estos resultados se realiza toracocentesis con líquido pleural de características infecciosas sin datos de empiema y sin crecimiento microbiológico en el cultivo del mismo. Se solicitan hemocultivos con posterior aislamiento de Neumococo sensible a amoxicilina, cefalosporinas y levofloxacino; además de antigenuria pneumococo positivo, iniciándose tratamiento antibiótico con ceftriaxona intravenosa.

Tras estabilización de la paciente sube a planta de Medicina Interna donde se realiza estudio analítico reglado con HbA1c de 7,9 %, péptido C 1,43 ng/ml, Anticuerpos anti Gad/64K, anti AI2 y anti islotes de Langerhans negativos. En el perfil lipídico tiene colesterol total de 114 mg/dL y triglicéridos de 539 mg/dl. En la exploración dirigida no se objetivan lesiones cutáneas y presenta talla de 1,57; peso de 64 Kg, con un IMC de 26 Kg/m<sup>2</sup>. Se completo análisis del metabolismo del hierro detectando ferropenia que se trató con suplementación.

Durante su ingreso fue tratada con insulina glargina 8 UI a las 23 horas e insulina regular 2 UI antes de cada comida más pauta correctora con buen control glucémico. Evolucionó favorablemente del cuadro infeccioso, quedando afebril tras 24 horas

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

de inicio de antibioterapia. En las pruebas complementarias se normalizó las cifras de leucocitos, la PCR descendió hasta 41 mg/dl y la anemia mejoró a 11,1 gr/dl. En la radiografía de control existía mejoría de la consolidación persistiendo discreto derrame pleural.

La paciente fue diagnosticada de Diabetes Mellitus tipo 2 de inicio (Péptico C normal, raza, hipertrigliceridemia y sobrepeso), como motivo de ingreso Neumonía neumocócica grave de la comunidad sobre lóbulo inferior derecho con derrame pleural asociado. Se inicio tratamiento con metformina 850 mg un comprimido en desayuno y medio comprimido en almuerzo, fenofibrato 145 mg en cena, hierro oral en ayunas, y levofloxacino 500 mg en desayuno para completar tratamiento antibiótico.

La paciente es revisada a los dos meses del alta con desaparición de la clínica cardinal, analíticamente presentaba HbA1c de 6,5%, con parámetros inflamatorios normalizados, al igual que adecuadas cifras de hemoglobina y ferritina; las alteraciones radiográficas se habían resuelto.

Se vuelve a citar tres meses más tarde con disminución de peso a 62,7 Kg (-1,3 Kg); pero con ascenso de la HbA1c a 7,1%. Dentro del perfil lipídico, los triglicéridos bajaron considerablemente estando en cifras de 113 mg/dl, colesterol total de 139 mg/dL, HDL 50 mg/dL, LDL 65 mg/dL. Ante este ascenso de las cifras de hemoglobina glicosilada, se intensifica tratamiento con metformina 850 mg/canagliflozina 50 mg un comprimido en desayuno y otro en cena; se insiste en la dieta y la importancia del ejercicio físico. Esta evolución, junto a que la paciente no presentaba obesidad nos hace plantearnos la posibilidad de que se trate de un tipo MODY. No tenemos disponibles los antecedentes familiares dado que la paciente desconocía si sus padres o hermanos tenían diagnóstico de diabetes; pero el hecho de que no haya respondido bien a la metformina y que no presentaba ni obesidad ni anticuerpos nos hizo plantearnos esta opción. Se comentó el caso con el servicio de Genética de nuestro hospital y se solicitaron los test genéticos correspondientes. Tiene pendiente ecografía abdominal, nueva valoración tras intensificación del tratamiento y recogida de resultados del análisis genético.

#### **Conclusiones**

Estamos ante un debut diabético en un adulto joven, sin claros datos de síndrome metabólico y con complicaciones propias de la misma como serían las infecciones de mayor agresividad. Se descarta en un primer lugar la posibilidad de un origen autoinmune dada la edad de presentación, pero siendo esta negativa nos hace plantearnos una diabetes tipo 2. Al inicio respondió muy bien tanto al tratamiento de la diabetes como de la hipertrigliceridemia, incluso con pérdida de peso. Pero es evolutivamente cuando comprobamos que a pesar de realizar correctamente el tratamiento no se consigue un adecuado control metabólico. Esto nos obliga a descartar un tipo MODY, a pesar de no disponer de los antecedentes familiares;

pero se trata de una paciente de menos de 25 años, no obesa y sin anticuerpos. Además debemos recordar que algunos subtipos de MODY responden mejor a secretagogos por lo que sería importante la realización de los test genéticos pertinentes, para el planteamiento terapéutico y el riesgo de complicaciones; así como un estudio precoz de otros miembros de la familia.

### **Bibliografía**

1. Ujcic-Voortman J, Schram M, Jacobs-van der Bruggen M, Verhieff A, Baan C. *Diabetes prevalence and risk factors among ethnic minorities. European Journal of Public Health. 2009;19(5):511–5.*
2. Radha V, Vimalaswaran K, Deepa R, Mohan V. *The genetics of diabetes mellitus. Indian J Med Res. 2003;(117):225–38.*
3. Naylor RN, John PM, Winn AN, et al. *Costeffectiveness of MODY genetic testing: translating genomic advances into practical health applications. Diabetes Care 2014;37:202–209*
4. *Standards of medical care in diabetes—2018. Diabetes Care 2018 Jan;41 Suppl 1.*
5. Ellard S, Bellanné-Chantelot C, Hattersley AT. *European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. Diabetol 2008;51:546-53.*
6. Adela-Emilia Gómez Ayala. *Diabetes tipo MODY: la diabetes del adulto en la etapa infanto-juvenil. Medwave 2010. Feb;10(02):e4415 doi: 10.5867/medwave.2010.02.4415.*

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### **CC-23** **DIABETES MELLITUS E INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA, UNA CIRCUNSTANCIA ESPECIAL**

J. M. Martín Guerra, M. Martín Asenjo, C. J. Dueñas Gutiérrez, I. Usategui Martín, C. Iglesias Pérez, L. Fernández Rodríguez, G. Zapico Aldea, E. Tapia Moral  
*Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de Valladolid*

#### **Resumen**

La prevalencia de diabetes mellitus (DM) en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) varía del 2-14%. Entre las posibles causas estarían el uso de fármacos antirretrovirales. En lo que al diagnóstico se refiere, los criterios de definición de la diabetes son los mismos que los empleados en la población general, aunque un aspecto a tener en cuenta en estos pacientes es que la hemoglobina glicada (HbA1c) puede subestimar la glucemia. El manejo y prevención de esta complicación debe ser igual al de la población general, si bien en el caso del tratamiento se debe prestar especial atención al riesgo de interacciones medicamentosas.

#### **Introducción**

La prevalencia de la DM sigue creciendo a un ritmo descontrolado, según la International Diabetes Federation (IDF), la prevalencia de DM en 2011 era de 366 millones y se prevé que en 2030, alcance los 552 millones de personas. La DM tipo 2 es la forma más frecuente de diabetes, representado aproximadamente el 80% del total de los casos.

La obesidad es el principal factor precipitante para la aparición de DM tipo 2, sin embargo existen circunstancias que son agentes principales o secundarios para la aparición de DM como son la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el tratamiento antirretroviral (TAR).

Debido al aumento de la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH la prevalencia de DM en este grupo poblacional aumentado significativamente, siendo en el momento actual cuatro veces mayor que en la población general.

La etiopatogenia de la DM en los pacientes VIH positivos suma los factores predisponentes clásicos de DM, al igual que sucede en la población general (edad índice de masa corporal (IMC), historia familiar, dislipemia) a los factores propios de la infección como es el estado proinflamatorio que genera el propio virus y las comorbilidades asociadas: coinfección por virus de la hepatitis C (VHC), estetaosis hepática y el TAR.

El diagnóstico de DM en pacientes VIH tiene grandes implicaciones clínicas como demostró la cohorte francesa HIV-HEART donde se encontró más riesgo de disfunción diastólica (marcador precoz de enfermedad coronaria) que en población general. Además del incremento del riesgo de enfermedad renal crónica y neuropatía.

Sin embargo, la confección con el VHC tiene un papel importante en el paciente diabético infectado por el VIH, pues la DM favorece la fibrosis hepática y la infección por virus de la hepatitis C (VHC) produce insulinoresistencia, progresión a DM y peor control metabólico.

El riesgo de DM aumenta en la población VIH en tratamiento con antiretroviral, en especial los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleosidos (ITIAN). Se estima que la DM de nueva aparición ocurre en más del 5% de los pacientes tratados con IP, mientras que más del 15% pueden tener prediabetes. Los IP aumentan la resistencia a la insulina a través del transductor GLUT-4 y disminuyen la secreción de la insulina al estar relacionados con la apoptosis de la células pancreáticas. Los ITIAN provocan alteraciones en la distribución de la grasa como la lipoatrofia que se relaciona con la resistencia a la insulina.

Los criterios diagnósticos de DM son similares a los de la población general, siguiendo las recomendaciones de la European AIDS Clinical Society (EACS). Una glucemia en ayunas repetida  $\geq 126$  mg/dl es diagnóstico de DM. También una hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ . En este grupo poblacional se debe hacer un screening de alteración del metabolismo hidrocarbonado antes de iniciar TAR, 3-6 meses después de iniciar el TAR y cada 6-12 meses después, según los factores de riesgo de paciente: historia familiar, confección por VHC y/o lipodistrofia.

Un aspecto a tener en cuenta en los pacientes VIH es que la HbA1c puede subestimar la glucemia en comparación con sujetos no infectados. Peter S. Kim et al. encontraron que las variables asociadas con una mayor discordancia en esta determinación era el tratamiento con ITIAN, especialmente abacavir, un menor recuento del linfocitos CD4 y la presencia de macrocitosis, efecto bien documentado del tratamiento con análogos de tímida. Por lo que la determinación aislada de HbA1c puede infraestimar los valores de glucemia plasmática en las circunstancias mencionadas. En este estudio se obtuvo una adecuada relación entre la glucosa y la fructosamina en pacientes VIH positivo. Las guías de la Asociación de Atención Primaria Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) plantean utilizar un punto de corte de A1c de 5,8% por su mayor sensibilidad y especificidad.

El tratamiento es similar al de la población general con las salvedades de que existen experiencia limitada con gran parte de antiabiético y que aquellos casos en los que exista una clara relación temporal entre el inicio del TAR y el deterioro del metabolismo hidrocarbonado, se puede intentar un cambio en el TAR, siempre y cuando no exista perjuicio en el control virológico.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### **Caso clínico**

Varón de 47 años con antecedentes personales de infección por VIH desde 2006 en tratamiento con Tenofovir disoproxil/Emtricitabina/Etravirina (TDF/FTC/ETR) desde 2012 con adecuado control viriológico e inmunológico, anteriormente había seguido tratamiento con Tenofovir disoproxil/Emtricitabina/Efavirenz (TDF/FTC/EFV). Acude a revisión rutinaria y refiere que ha perdido el trabajo y que en los últimos meses ha disminuido el ejercicio físico y ha descuidado un poco las comidas.

A la exploración presenta 93,500 kilogramos de peso (Kg) y una talla de 1,71 metros (m), lo que corresponde a un índice de masa corporal (IMC) de 31,80 kg/m<sup>2</sup>. La presión arterial (PA) era de 160/91 mmHg. El resto de exploración física resultó ser anodina.

En cuanto al análisis de sangre presentaba un hemograma normal, y en la bioquímica, se evidenció una función renal dentro de la normalidad, una HbA1c de 5,9 % y glucemia en ayunas de 117 mg/dl, así como un colesterol-LDL de 154 mg/dl (valor normal hasta 150) y unos triglicéridos (TG) de 154 mg/dl (valor normal hasta 165). No se detectó microalbuminuria. Carga viral < 37 copias y 510 CD4.

Se diagnóstico de Obesidad grado I, como plan diagnóstico y terapéutico se le cita nuevamente consulta en tres meses con analítica sanguínea y se le emplaza a realizar dieta de 1500 Kcal/día y a retomar el ejercicio físico que realizaba anteriormente.

Tres meses después acude a revisión y refiere que no ha seguido la dieta que se le indicó en la anterior consulta. En la exploración física destaca PA 163/91 mmHg e IMC similar al previo. En analítica de sangre presenta un hemograma y función renal normal, con HbA1c de 6,5 % y glucemia en ayunas de 140 mg/dl. Carga viral no detectable y CD4 de 586 cel. Se inicio tratamiento con Enalapril 5 mg y se insiste en el tratamiento dietético. Se le cita en 3 meses.

Acude a revisión 6 meses después, en la exploración física destaca 95 kilogramos de peso(Kg) y una talla de 1,81 metros (m), lo que corresponde a un índice de masa corporal (IMC) de 31,249 kg/m<sup>2</sup> y PA 145/70 mmHg. Resto de exploración resulto anodina. En analítica sanguínea se evidencia HbA1c de 6,5 % y glucemia plasmática de 150 mg/dl, hemograma y bioquímica normal. Se diagnosticó de diabetes mellitus tipo 2, Obesidad grado I e Hipertensión arterial esencial.

Se inició tratamiento con metformina 850 mg cada 12 horas y se insistió en la dieta de 1500 Kcal/día y ejercicio físico.

En última revisión, había perdido 10 kg de peso y presentaba IMC de 28,78 kg/m<sup>2</sup>. En cuanto al metabolismo hidrocarbonado, presentaba HbA1c de 6,0 % y glucemia en ayunas de 115 mg/dl.

### **Conclusiones**

1. La población VIH positiva presentan un mayor riesgo de sufrir alteración del metabolismo hidrocarbonado que la población general debido a distintos factores, donde cobra especial importancia la terapia antirretroviral.
2. La HbA1c subestima la glucemia en pacientes VIH positivos y puede plantear problemas en el diagnóstico y en la monitorización del tratamiento.
3. Se debe realizar exámenes de detección de alteración del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes antes de comenzar tratamiento antirretroviral y 3 meses después de comenzar el tratamiento. Si los resultados son normales, se realizará controlar la glucemia de manera anual. Sí el paciente presenta prediabetes, se realizarán controles cada 3-6 meses.
4. En los pacientes VIH positivo con hiperglucemia con clara relación temporal con TAR, se puede considerar sustituir los agentes implicados siempre que existan alternativas eficaces y seguras.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### **CC-24 VARÓN CON DIABETES TIPO 2 Y SAOS. UNA ASOCIACIÓN MUY FRECUENTE**

L. Alonso Casado<sup>1</sup>, J. M. Alonso Pardo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Elche, Alicante

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor, Murcia

#### **Resumen**

Presentamos un caso de un varón de edad media con varios factores de riesgo cardiovasculares, entre ellos diabetes tipo 2 mal controlada y obesidad. Presenta además, síndrome de apnea-hipoapnea en tratamiento con CPAP, el cual también es un factor de riesgo cardiovascular, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se realizó en consultas externas, estudio detallado de su patología y para observación nocturna de la utilización de su CPAP. Durante el estudio, no se objetivó causa neurológica, pero sí una mala tolerancia a CPAP, y un mal control de su diabetes. Al alta el tratamiento fue modificado y se objetivó una espectacular mejoría 4 meses después.

#### **Introducción**

Con la descripción del siguiente caso clínico queremos dibujar la múltiple comorbilidad que se presenta en pacientes con diabetes y obesidad, y la dificultad que existe tanto a la hora de ofrecer un adecuado diagnóstico ante el gran espectro de patologías posibles, como de otorgar una correcta respuesta terapéutica por nuestra parte.

#### **Caso Clínico**

Varón de 56 años con antecedentes personales de HTA en tratamiento con 2 fármacos con buen control, DM tipo 2 en tratamiento con Metformina e insulina preprandial con mal control glucémico, obesidad moderada con IMC 38%, Exfumador desde hace 2 años, síndrome de apnea-hipoapnea obstructiva del sueño severa en tratamiento con CPAP desde octubre de 2014 (aunque con mala tolerancia y seguimiento muy desigual), edemas crónicos de miembros inferiores multifactoriales (insuficiencia venosa, insuficiencia cardíaca derecha). Situación basal: paciente independiente para las actividades básicas de la vida diaria, con disnea de moderados esfuerzos, Su tratamiento habitual: Bromuro de tiotropio; amlodipino 5mg 1-0- 0; valsartan/hidroclorotiazida 320/12,5mg 1-0-0; Zolpidem 10mg 0-0-1; insulina Levemir 34 Ul/noche, Metformina 850mg 1-1-1.

Remitido a consultas de medicina interna desde cirugía general por edemas de miembros inferiores y deterioro del estado general consistente en episodios de hipersomnolencia con caídas frecuentes, polineuropatía simétrica distal en manos

y pies, disnea de mínimos esfuerzos con ortopnea, aumento de peso sin ascitis y descontrol glucémico.

El paciente refiere historia de hipersomnolencia diurna de más de un año de evolución, realizando sus actividades diarias, e incluso estando de pie que en ocasiones han producido alguna caída. Duerme 6-7 horas al día. Utiliza todas las noches CPAP con mascarilla buconasal sin claras fugas que dice tolerar, pero refiere retirársela en menos de una hora. No xerostomía con humidificador. Roncador, hace pausas y tiene despertares asfícticos en la noche. Sueño no reparador. Ha ganado 7 kg de peso en los últimos dos meses y ha notado aumento de edemas en miembros inferiores.

A la exploración TA: 155/86; FC: 80; afebril, saturación basal 95%, peso 89,2 kg; talla 1,56 m; IMC 38,01 kg/m<sup>2</sup>. Buen estado general, hidratado, nutrido, normocoloreado, normoperfundido. Obeso, aspecto congestivo. Consciente y orientado en las 3 esferas. No lesiones cutáneas, no adenopatías, no bocio, carótidas rítmicas y simétricas sin soplos, no ingurgitación yugular. Auscultación cardíaca rítmica sin soplos. Auscultación pulmonar con murmullo vesicular conservado con algún roncus disperso. Abdomen blando, depresible, no doloroso, ni signos de irritación peritoneal, no distendido, con ruidos hidroaéreos normales. Gran panículo adiposo. No visceromegalias ni masas. Puñopercusión renal bilateral negativa. Percusión en espinosas normales, sacroilíacas negativas. En miembros inferiores: edemas con foveas hasta tercio inferior tibial, pulsos pedios presentes y simétricos, no signos de trombosis profunda. Exploración neurológica sin hallazgos. En el diagnóstico diferencial de su hipersomnolencia la primera impresión diagnóstica es que el paciente, con un Síndrome de Apnea-Hipoapnea del sueño y en tratamiento con CPAP no esté siendo buen cumplidor. Pero dentro de esta clínica, a veces hay que pensar otra patología subyacente, sobre todo neurológica: narcolepsia, epilepsia, sangrados o masas intracraneales,... o patología pulmonar que favorezca la hipoxemia/hipercapnia: patología neuromuscular, ingesta exógena de depresores, lesiones ocupante de espacio pulmonar (neoplasias, derrame, edema...). Por todo ello, se realizaron una serie de pruebas complementarias. En las pruebas complementarias: Hemograma normal, coagulación con Act. Protrombina 123% y fibrinógeno derivado 556,1 mg/dl; gasometría arterial basal con insuficiencia respiratoria (pO<sub>2</sub> 59 mmHg) y bicarbonato 27,1 mmol/L con pH 7,46 y pCO<sub>2</sub> 41,7. Hiperglucemia de 233, perfil renal normal, lipidemia normal (colesterol total de 113 y triglicéridos 78), ionograma normal, albúmina normal, perfil hepático normal, Proteína C reactiva 24. HbA1c 6,6%. TSH 0,89 uU/ml. ECG normal, placa de tórax sin condensaciones ni cardiomegalia, TC craneal con discreta atrofia cortical, resto sin alteraciones, ENG/EMG sin poder descartar la presencia de polineuropatía por la presencia de importantes edemas en los pies (en miembros superiores: normal), ECO abdominopélvica con esteatosis hepática y barro biliar y ECO-Doppler de troncos supraaórticos sin hallazgos significativos.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

Visto por Neumología que revisa la CPAP: 8,5 cm de H<sub>2</sub>O con rampa de 30 minutos, con buena colocación de la mascarilla, sin fugas. Visto por neurología que sólo objetivan hipersomnolencia diurna en relación con SAHS severo y mala tolerancia a CPAP. En consulta se modificó tratamiento: la insulina pasó a basal (Lantus®) 32 UI, antidiabéticos (Dapaglifozina (Forxiga®) 10 mg/día, metformina 850 mg cada 8 h y Liraglutide (Victoza®) 1,2 mg/día) y antihipertensivos (Enalapril 20 mg). Además se añadió Omeprazol 20 mg/día, Ácido acetil salicílico 300 mg al día.

Juicio clínico en consulta: Síndrome de apnea hipopnea de intensidad muy severa (IAH 60) y mala tolerancia a CPAP como primera posibilidad de hipersomnolencia diurna, diabetes mellitus 2 descontrolada y descompensada, obesidad grado II (IMC 38), HTA secundaria a obesidad, edemas crónicos multifactoriales, deterioro del estado general progresivo a estudio.

Se valora en consulta al mes de tratamiento, objetivando pérdida de peso hasta 78,5 kg (previo de 89,2 kg) con mejoría clínica (mejora de su disnea, y somnolencia, con mejores cifras de TA y glucemia).

A los 2 meses se valora nuevamente en consultas con una franca mejoría clínica, habiendo perdido hasta 12,2 kg en 2 meses (peso de 77kg; IMC 31,7) con mejor control de glucemias y TA, se baja insulina basal a 20 UI, subiéndose la dosis de Victoza a 1,8 mg /día.

#### **Conclusiones**

- El mal control de su diabetes, así como de las cifras de TA.
- El mal uso y mala tolerancia de la CPAP como causa de su hipersomnolencia.
- La pérdida de peso como probable causa de su mejoría sintomática y mejor tolerancia a la CPAP.
- La estabilización y mejor control de su diabetes mediante insulina basal, antidiabéticos orales y la utilización de nuevas armas terapéuticas, así como un eficaz seguimiento son la causa de su pérdida de peso y consiguiente mejoría sintomática.

#### **Bibliografía**

1. *Avances en diabetología. Revista oficial de la sociedad española de diabetes. Volumen 26. Número 3. Mayo-Junio 2010*
2. *Martínez Martín FJ. Incretinas e incretinomiméticos: Actualización en liraglutida, una nueva opción terapéutica para pacientes con diabetes mellitus tipo 2. SEMG. 2010 Mayo. 127-179*
3. *Mezquita Raya P, Reyes García R. ¿Es eficiente el tratamiento con liraglutida? Endocrinología y Nutrición 2014, Volumen 61, Issue 4, Pages 202-208*

4. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Thomsen AB, During M, Shah N, Tankova T, Mitha L, Malthews DR. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Mar;15(3):204-12. doi: 10.1111/dom.12012. Epub 2012 Oct 11.
5. Diagnosis and clasiffication of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care.* 2010; 33 Supl 1: S62-69.
6. Hiperglucemias de causa farmacológica, Centro Andaluz de Doumentación e información de Medicamentos. 2013.
7. <http://www.cadime.es/es/noticia.cfm?iid=hiprglucemias-medicamentos>
8. Caso clínico de diabetes y obesidad. Xi Reunión de diabtes y Obesidad. Sevilla. 2015. A. Blanco Portillo Revista de casos clínicos de la Reunión. Enero 2015.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### CC-25 “NO ES EL PESO QUE PIERDES, SINO LA VIDA QUE GANAS”

C. Saval<sup>1</sup>, R. Salas<sup>1</sup>, N. Roca<sup>2</sup>, A. Pardo<sup>1</sup>, E. Bernabéu<sup>1</sup>, R. Coll<sup>1</sup>,  
C. Fornós<sup>1</sup>, C. Barnadas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, <sup>2</sup>Unidad de Cirugía Metabólica y de la Obesidad Mórbida (UCMOM) del Hospital Universitario Sagrat Cor, Barcelona

#### Resumen

La obesidad es el primer factor de riesgo para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el riesgo relativo de desarrollar DM2 en las personas obesas, frente a las de peso moderado, oscila entre en 3 y el 11%. Este riesgo aumenta a partir de un IMC de 24Kg/m<sup>2</sup>.

Dada esta importante y frecuente asociación, y el aumento de la prevalencia de la obesidad en nuestro país (del 7,4% al 17% en los últimos 25 años) necesitamos estrategias de tratamiento que aborden ambas entidades, así como las comorbilidades que puedan asociar.

El tratamiento del paciente obeso debe contemplar tres pilares fundamentales: modificación del estilo de vida, ejercicio físico y tratamiento dietético.

La cirugía bariátrica ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la obesidad mórbida y de las comorbilidades asociadas. Los estudios han constatado que el tratamiento quirúrgico logra una mayor pérdida de peso que el tratamiento médico para la obesidad de cualquier grado de severidad.

El control de la enfermedad metabólica se está convirtiendo en el primer objetivo terapéutico en los pacientes con DM tipo 2 y obesidad.

Presentamos el caso de una paciente con obesidad mórbida y DM tipo 2 que se sometió a cirugía bariátrica con la técnica de bypass gástrico tipo Capella con excelentes resultados, no solo en pérdida de peso, sino en el control y curación de su diabetes mellitus, así como mejoría de las cifras tensionales y perfil lipídico.

#### Introducción

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica que afecta mundialmente a niños y adultos. Constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de numerosas enfermedades, en particular DM tipo 2. Esta estrecha relación se conoce como “diabesidad”, destacando el hecho de que la mayoría de los individuos con diabetes tienen sobrepeso o son obesos. Por ello, la reducción de peso es un elemento esencial para impedir la progresión a DM2. Este objetivo se puede lograr a través de diferentes estrategias, incluyendo la intervención del estilo de vida (dieta y ejercicio), la farmacoterapia o la cirugía bariátrica.

El conocimiento del papel fisiológico del estómago y del intestino delgado en la digestión y absorción de los nutrientes, fundamentó el desarrollo de la cirugía para la pérdida de peso, o también denominada cirugía bariátrica (originada del término

griego “baros”, que significa peso). Esta ha demostrado ser el tratamiento a largo plazo más efectivo de la enfermedad crónica que es la obesidad<sup>1,2</sup>. En las últimas dos décadas el número de cirugías bariátricas se ha incrementado notablemente. Existen indicaciones precisas de cirugía bariátrica para los pacientes obesos. Éstas son:

1. Los pacientes con IMC mayor o igual a 40Kg/m<sup>2</sup>, sin problemas médicos coexistentes, deberían ser elegibles para la cirugía bariátrica (grado A).
2. Los pacientes con un IMC mayor o igual a 35Kg/m<sup>2</sup> y una o más complicaciones graves relacionadas con la obesidad, tanto metabólicas como funcionales.
3. Los pacientes con IMC de 30 a 34,9 Kg/m<sup>2</sup> con DM2 o síndrome metabólico también podrían ser considerados para un procedimiento de cirugía bariátrica, aunque la evidencia actual es limitada por el escaso número de pacientes estudiados y la falta de datos a largo plazo que demuestren beneficios netos.

La cirugía bariátrica no solo induce una pérdida de peso adecuada y mantenida en el tiempo, sino también la resolución o mejoría de las comorbilidades asociadas como la diabetes mellitus tipo 2, en la que la mejoría aparece de forma precoz, incluso antes de iniciarse la pérdida de peso<sup>2</sup>.

De ahí que el término bariátrico no describa con exactitud todos los objetivos al alcance de esta cirugía gastrointestinal, ya que no solo podemos tratar la obesidad, sino también enfermedades metabólicas como la DM2. El término cirugía metabólica, ya propuesto con Buchwald en la década de los 70, describe las técnicas quirúrgicas gastrointestinales que se han incorporado al arsenal terapéutico de enfermedades tradicionalmente consideradas de manejo exclusivamente médico. Aunque las guías nacionales e internacionales tanto de sociedades científicas como de agencias gubernamentales recomiendan el uso de cirugía bariátrica en pacientes con DM2, paradójicamente algunas guías sobre el manejo de la DM2 no mencionan, o lo hacen de manera sutil, la cirugía como una opción de tratamiento. Por lo tanto, el acceso de los pacientes diabéticos a la cirugía metabólica no está establecido de forma adecuada.

Los datos de los, cada vez más frecuentes, ensayos clínicos en pacientes con DM2, que incluyeron principalmente pacientes con IMC > 35Kg/m<sup>2</sup>, pero también pacientes con IMC < 35Kg/m<sup>2</sup>, demuestran de forma consistente una mayor eficacia de la cirugía metabólica comparada con diferentes tratamientos que combinan estilo de vida y medicación, tanto en la pérdida de peso como en la reducción de la glucemia<sup>3</sup>. Globalmente se aprecia una reducción de la media e HbA1c del 2% para la cirugía frente al 0,5% (p<0,001) para los tratamientos convencionales, con un valor final próximo al 6%.

La mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados dan valores a 1-3 años tras la cirugía, pero recientemente se han publicado los resultados del estudio STAMPEDE4 a 5 años que confirman estos hallazgos. En él se aprecia que los pacientes con DM2 a los que se realizaba bypass gástrico o gastrectomía vertical obtenían un mejor

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

control glucémico, una significativa reducción de la medicación, una reducción de la hiperlipemia así como una mejor calidad de vida que los pacientes sometidos a terapia intensiva. Así frente al 29% y 23% de los pacientes que, tras el bypass gástrico y gastrectomía vertical respectivamente, alcanzaban un control glucémico con HbA1c <6%, con o sin medicación, solo el 5% de los pacientes con terapia intensiva alcanzaba este objetivo y ninguno de ellos estaba libre de fármacos. Además el grupo quirúrgico presentaba una reducción significativa de la medicación necesaria para el control de su diabetes, y el 89% de los pacientes de este grupo tenía un control glucémico entre muy bueno a aceptable (HbA1c<7%). Pero no solo alcanzan mejor control glucémico, sino que también obtenían un mayor descenso del nivel de triglicéridos (-40% en bypass, -29% en gastrectomía vertical, -8% en tratamiento médico), un mayor incremento de las lipoproteínas de alta densidad, HDL (32% en bypass, 30% en gastrectomía vertical, 7% en tratamiento médico) y en consecuencia, una menor necesidad de tratamiento hipolipemiente y/o antihipertensivo. La elección del procedimiento quirúrgico debería basarse en la evaluación multidisciplinar del riesgo/beneficio de forma individualizada en cada paciente, ponderando el riesgo quirúrgico y las deficiencias nutricionales que pueden aparecer a largo plazo con la efectividad en el control glucémico y metabólico. Todavía no podemos establecer cuál es la técnica gold standard en la cirugía metabólica, ya que hay pocos ensayos clínicos que comparen los diferentes procedimientos.

El bypass gástrico es un procedimiento quirúrgico que consigue la pérdida de peso por dos mecanismos; por un lado se construye un estómago de una capacidad muy reducida; y por otro lado, se realiza un cruce en el intestino delgado (bypass) que condiciona que se utiliza sólo un 60% aproximadamente para la digestión y absorción de los alimentos. Este procedimiento tiene un componente restrictivo y otro malabsortivo, por lo que se considera una técnica mixta de cirugía bariátrica.

#### **Caso Clínico**

Presentamos el caso de una paciente mujer de 50 años de edad, natural de Barcelona, había trabajado en el sector de la limpieza, sin antecedentes familiares de interés, sin alergias conocidas, fumadora activa (dosis acumulada de 20paquetes/año), sin consumo de otros tóxicos, con antecedentes patológicos de diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada a los 47 años en tratamiento con metformina 850mg/8h con control glucémico subóptimo (HbA1c 7,8%), sin afectación de órganos diana, con obesidad tipo 3, estadio 2 según el sistema de estadiaje Edmonton5; hipertensa en tratamiento con enalapril 5mg/día y dislipemia mixta, pero sin tratamiento médico. Además en seguimiento por neumología con polisomnografía compatible con SAHOS leve-moderada, pero no tributaria de tratamiento con CPAP. En tratamiento con venlafaxina 150mg/día y alprazolam 1mg/noche por síndrome ansioso depresivo de unos 12 años de evolución.

Como antecedentes quirúrgicos había sido intervenida de una hernia epigástrica en el 2011 con eventración abdominal posterior y en Noviembre de 2015 requirió reintervención por suboclusión intestinal con colocación de malla supraaponeurótica. Presentó aumento ponderal en la pubertad, posteriormente controlada y de nuevo aumento a partir de los 30 años de edad (peso máximo 110Kg a los 42 años y peso mínimo de 55Kg a los 20 años). Había realizado múltiples dietas controladas con dificultades para realizar seguimiento estricto de las normas dietéticas y de los horarios, con tendencia a picotear entre horas, aunque negaba que realizara atracones. El peso máximo que había perdido con dieta era de 10Kg. No realizaba ejercicio, vida sedentaria.

Es remitida a consultas de Cirugía-Nutrición de nuestro hospital para valoración terapéutica de su obesidad en Octubre de 2016. Entonces presentaba IMC 43Kg/m<sup>2</sup> (peso 102Kg talla 1,54m). Tras realizar estudio preoperatorio establecido según protocolo se indica cirugía bariátrica. Se realiza bypass gástrico tipo Capella ingresando en UCI para control postoperatorio manteniéndose eupneica, afebril y hemodinámicamente estable. A las 48horas y tras la administración de azul de metileno, se reinicia ingesta por vía oral con buena tolerancia. La paciente es dada de alta y se realizan controles postoperatorios al mes, y posteriormente a los 3, 9 y 12 meses, que se muestran en la tabla 1, alcanzando un IMC al año de la intervención de 24,7Kg/m<sup>2</sup>, con una pérdida ponderal total de 45Kg.

Con respecto a su diabetes mellitus tipo 2, se redujeron progresivamente las dosis de metformina, hasta su suspensión total siendo la HbA1c a los 6 meses de la cirugía bariátrica de 4,7%.

En cuanto a los valores de TA se redujeron hasta 26mmHg en la TA sistólica y 22mmHg en la diastólica; de hecho a partir del 6º mes postoperatorio pudo suspender la medicación antihipertensiva.

Desde el punto de vista del control de lípidos, la paciente presentó mejoría de los controles analíticos sucesivos, con cifras de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos que se muestran en la tabla 2.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

Tabla 1

	CIRUGÍA	1 mes	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Peso (Kg)	102	88	76,3	67,7	59,7	57
IMC	43	37,1	32,2	28,6	25,2	24,7
Kg perdidos		14	25,7	34,3	42,3	45
TA (mmHg)	150/92	145/89	135/84	124/76	131/78	128/70

Tabla 2

	Octubre 2016	Marzo 2017 (6M)	Junio 2017 (9M)	Septiembre 2017 (12M)
HbA1c (%)	7,8	4,7		5
Colesterol total (mg/dL)	241	165	145	123
HDL (mg/dL)	52	45	47	54
LDL (mg/dL)	146	101	76	57
TGL (mg/dL)	217	93	86	89

#### Conclusiones

La obesidad es una epidemia emergente en la sociedad moderna, así como lo es la coexistencia con diabetes. La diabetes hace que nos planteemos la necesidad de un tratamiento combinado que permita tanto la pérdida de peso como el mejor control de la diabetes mellitus tipo 2. El bypass gástrico es el procedimiento con mayor tiempo de seguimiento y resultados más consistentes y reproducibles. El porcentaje de pérdida de peso a los 5 años está entre el 60-65%, la DM2 mejora o remite en el 67,95%, la hipertensión arterial, en el 39-80% y la dislipemia, del 60-80%.

En nuestra paciente, comprobamos como la cirugía metabólica mejoró no solo en control de peso, sino también el control de otros factores de riesgo cardiovascular como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la dislipemia. El candidato óptimo que podría beneficiarse de esta cirugía sería el individuo con aumento de la resistencia a insulina, aumento de la grasa visceral y hepática y con alto riesgo cardiovascular. Es pues importante definir mejor qué pacientes se deben someter a esta cirugía y cuál sería el mejor momento. Para ello necesitamos más estudios en el futuro encaminados a la identificación de estos pacientes.

### **Bibliografía**

1. Sjöstrom L. *Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study.* *Int J Obes (Lond).* 2008 Dec;32 Suppl 7:S93-7
2. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. *Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis.* *Am J Med* 2009 Mar;122(3):248-265.
1. Rubino F, Narhan D, Eckel, et al. *Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations.* *Obes Surg* 2017;27:2-21.
2. Schauer R, Bhatt DL, Hirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. *Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 5year outcomes.* *N Engl J Med* 2017;376:641-651.
3. Carretero J, Arévalo JC, Gómez-Huelgas R, Sánchez MT, Suárez M, Varela JM, et al. *Prevalencia de la obesidad según la estadificación de Edmonton en las consultas de medicina interna. Resultados del estudio OBEMI.* *Rev Clin Esp* 2017;217:71-8
4. Leitner D, Frühbeck G, Yumuk V, Schindler K, Micic D, Woodward E, Toplak H. *Obesity and type 2 diabetes: two diseases with a need for combined treatment strategies – EASO can lead the way.* *Obes Facts* 2017;10:483–492
5. Kashvap SR, Bhatt DL, Schauer PR. *Bariatric surgery vs. advanced practice medical management in the treatment of type 2 diabetes mellitus: rationale and design of the Surgical Therapy And Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently trial (STAMPEDE).* *Diabetes Obes Metab.* 2010 May;12(5):452-4.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### **CC-26 ACIDOSIS METABÓLICA DE ORIGEN NO ACLARADO: UN RETO DIAGNÓSTICO DE IMPORTANCIA CRECIENTE**

S. Suárez Díaz<sup>1</sup>, C. Yllera Gutiérrez<sup>1</sup>, J. M. Maújo Fernández<sup>3</sup>,  
F. García Urruzola<sup>2</sup>, J. Rugeles Niño<sup>1</sup>, M. Rodríguez Junquera<sup>1</sup>,  
S. González Martínez<sup>2</sup>, C. Argüello Martín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición,

<sup>3</sup>Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo

#### **Resumen**

Se describe el caso de un paciente varón de 71 años, diabético de más de 15 años de evolución a tratamiento con 4 fármacos con un iSGLT2 como última incorporación terapéutica, que acude a urgencias por un cuadro de sepsis respiratoria por Gripe A y una acidosis metabólica severa desproporcionada para el cuadro infeccioso sin evidenciarse causa clara de la acidosis, con glucemia no basal en torno a 200mg/dl. Poco después se confirma una cetonemia capilar de casi 7, etiquetándose el cuadro como cetoacidosis normoglucémica en relación con la toma de iSGLT2, precipitada por el cuadro infeccioso. La detección precoz de la cetoacidosis y el inicio de tratamiento con insulina intravenosa fueron clave para la evolución satisfactoria posterior, lo que nos pone en alerta de la importancia de tener en mente esta entidad en el diagnóstico diferencial de la acidosis metabólica no aclarada, o bien no plenamente justificable por otro motivo, sobre todo en presencia de un iSGLT2 como tratamiento crónico.

#### **Introducción**

La cetoacidosis diabética (CAD) es una seria complicación de la diabetes mellitus que puede llegar a comprometer la vida del paciente. Es causada por un déficit de insulina sobre los tejidos, que con mayor frecuencia se da en pacientes diabéticos de tipo 1 (DM1) con mal control metabólico, o diabéticos tipo 2 (DM2) que son sometidos a situaciones de estrés metabólico como infecciones o cirugías. Generalmente, la CAD, se acompaña de marcada hiperglucemia, si bien es posible encontrarlos ante unas concentraciones normales o quasi normales de glucemia, denominándose esta entidad como cetoacidosis normoglucémica o euglucémica, que se define como una concentración plasmática de glucosa por debajo de 200 mg/dl, siendo casi exclusivas de pacientes con DM1. Los cotransportadores de sodio-glucosa 2 (iSGLT2) constituyen una nueva familia de fármacos hipoglucemiantes indicados para DM2 (si bien ya se está ensayando su utilidad en DM1), que impide la reabsorción de glucosa a nivel del túbulo renal proximal mediante el bloqueo de estos cotransportadores, permitiendo la excreción renal de glucosa con un bajo riesgo de hipoglucemia en monoterapia, además de haberse demostrado beneficios sin precedentes en morbilidad cardiovascular probablemente en relación a efectos pleiotrópicos no del todo aclarados.

Entre los efectos secundarios de los iSGLT2 es bien conocida la aparición de infecciones del tracto urinario, hipotensión y candidiasis urogenitales. Sin embargo, desde mayo de 2015, se ha venido alertando sobre el aumento de incidencia de cetoacidosis euglicémicas en pacientes a tratamiento con esta nueva familia de fármacos, si bien se ha establecido la duda razonable de si se trata de una entidad directamente achacable a este grupo terapéutico o independiente de él.

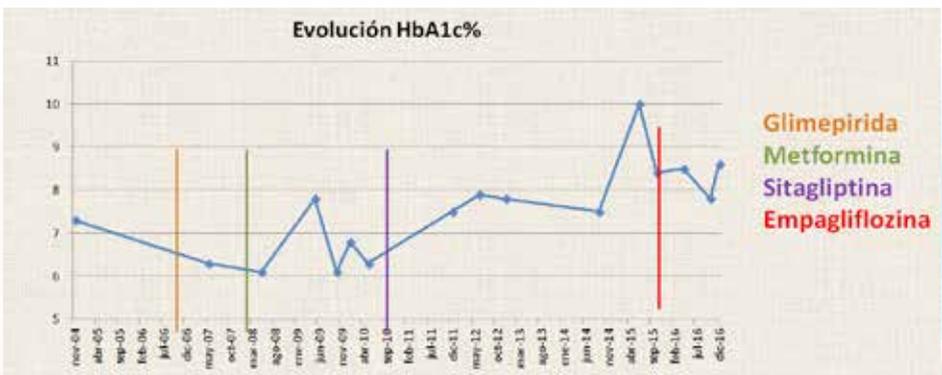
### Caso Clínico

Presentamos el caso de un hombre de 71 años que en Diciembre de 2016 acude al servicio de urgencias de nuestro centro por un cuadro de fiebre y disnea de unas 48 horas de evolución.

Entre sus antecedentes destaca; paciente fumador activo de 1-2 paquetes diario, sin deterioro cognitivo y totalmente independiente para actividades de la vía diaria. A seguimiento por urología por Enfermedad de Peyronie e hipertrofia benigna de próstata.

En 2004 se le diagnostica de diabetes tipo 2, a seguimiento y control por endocrinología, recibiendo como tratamiento de inicio glimepirida y metformina con excelente control metabólico ( $HbA1c < 7\%$ ), y buena adherencia a actividad física regular y medidas dietéticas por lo que en 2010 pasa a control y seguimiento por su equipo de atención primaria. En 2015 comienza con progresivo empeoramiento de  $HbA1c$  hasta llegar a 10% en Octubre de 2015 por lo que se inicia tratamiento con empagliflozina con excelentes resultados, siendo la última  $HbA1c$  en octubre de 2016 de 7.8% (Tabla 1). En el momento del ingreso estaba a tratamiento con Glimepirida un comprimido a la comida, Sitagliptina/metformina 50/1000mg un comprimido al desayuno y a la cena y empagliflozina 10mg un comprimido diario. No constan cirugías previas, ni otros antecedentes médicos en su historia clínica

Tabla 1. Tratamiento hipoglucemiante y evolución de  $HbA1c$



# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

El día del ingreso acude con fiebre de hasta 39°C, con sensación distérmica intensa, tos y expectoración abundante blanquecina, habiendo a su alrededor cuadros similares días previos. Acompañada a esta clínica respiratoria se acompaña de polaquiuria, sed intensa en días previos y clínica miccional que relata que nunca había tenido con anterioridad pese a sus antecedentes de hipertrofia benigna de próstata. No alteraciones de hábito intestinal, pero sí dos vómitos alimenticios desde el inicio del cuadro respiratorio. El resto de anamnesis por aparatos no reveló ningún otro dato de interés.

En la exploración física, llama la atención, T<sup>a</sup>: 38.7°C, PA: 124/67. FR; 29. Saturación de Oxígeno 99% (con VM al 35%). FC 101 lpm. Peso 66.9 kgs. Talla: 162cm.

Consciente. Orientado. Colaborador. Taquipneico en reposo a unas 30 respiraciones por minuto. Normocoloreado, normoperfundido, normohidratado. Pupilas isocóricas, normorreactivas. Pares craneales normales. Orofaringe con deshidratación cutánea mucosa. En la auscultación pulmonar se apreciaban roncus diseminados por ambos campos pulmonares sobre una hipofonesis generalizada. En la auscultación cardíaca, se aprecian latidos rítmicos, sin soplos audibles. Abdomen: Blando, depresible, no doloroso a la palpación. No masas ni megalias. Blumberg y Murphy negativo. Extremidades inferiores sin edemas, signos de TVP o flebitis.

En las pruebas complementarias se objetiva:

- Bioquímica: Glucemia no basal de 247 mg/dl, Urea 37mg/dl, Creatinina, 1.1 mg/d, Sodio 137 mmmol/l, Potasio 4.5 mmol/l. Pruebas de función hepática y pancreáticas normales. Lactato 1.5 mmol/L, Proteína C reactiva 30.6 mg/dl (0-0.5), Procalcitonina: 2.49 (0-0.5)
- Hemograma; Hemoglobina 15.2. g/dl, Leucocitos 9650, fórmula normal. Plaquetas 175000. Coagulación normal salvo fibrinógeno de 1034 mg/dl (150-600).
- Gasometría arterial (con oxigenoterapia): pH 7.14. pCO<sub>2</sub> 13 mmHg, pO<sub>2</sub>: 109. HCO<sub>3</sub>- 9.3, EB -24.7, pH 7.08. pCO<sub>2</sub> 14 mmHg. pO<sub>2</sub> 186 mmHg. HCO<sub>3</sub>- 8.8 mmol/L. EB -25.8
- Orina. Glucosuria de 4 cruces, con 3 cruces de cuerpos cetónicos y una cruz de sangre.

En la radiografía de tórax se objetiva un infiltrado difuso del hemitórax derecho, probablemente incipiente en hemitórax izquierdo también con una estructura prominente a nivel hiliar derecho (sin radiografía previas para comparar), datos de atrapamiento aéreo y aplanamiento diafragmático, sin diagnóstico previo de EPOC.

*Imagen 1: Radiografía de tórax a los dos días del ingreso*



Ante este cuadro, se interpretó como una sepsis de origen respiratorio, solicitándose test rápido de la Gripe, que fue positivo para virus Influenza A con buena respuesta a oxigenoterapia pero con una acidosis metabólica muy severa, desproporcionada con respecto a la de la sepsis respiratoria, iniciándose tratamiento en urgencias con antibioterapia de amplio espectro ante los RFA elevados orientados a cuadro bacteriano, bicarbonato, nebulizaciones de B2-miméticos y anticolinérgicos, con mejoría clínica desde el punto de vista respiratorio. Se repite la gasometría constatándose: pH 7.08. pCO<sub>2</sub> 14 mmHg. pO<sub>2</sub> 186 mmHg. HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 8.8 mmol/L. EB -25.8, por tanto, con empeoramiento de la acidosis permaneciendo sin aclarar por completo la causa de la misma.

Ante esta situación se solicita valoración de ingreso por parte de Medicina Interna, que ante un lactato normal (por la posibilidad de acidosis láctica por metformina vs sepsis) se solicita entonces una cetonemia capilar ante la sospecha de una cetoacidosis normoglucémica, con resultado de 6.8, motivo por el cual se inicia sueroterapia con insulina además de las medidas anteriormente tomadas. Tras 2 horas de tratamiento se realiza nueva gasometría (venosa) con el siguiente resultado: pH 7.20. pCO<sub>2</sub> 21. PO<sub>2</sub> 65- HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 11.2mmol/l. EB -20.1, por lo que se ingresa al paciente en el servicio de Endocrinología con el diagnóstico de cetoacidosis normoglucémica inducida por iSGLT2 en un paciente con sepsis de origen respiratorio por Gripe A (H3N2) con probable componente bacteriano asociado. Se inició tratamiento con antibioterapia de amplio espectro (piperacilina/tazobactam 4 gr c/6horas) de forma empírica previa toma de cultivos, y oseltamivir 75mg cada 12 horas, junto con sueroterapia intensiva con insulina y bicarbonato y broncodilatadores. Se suspendieron hipoglucemiantes orales. Al cabo de 8-10

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

horas tras el ingreso el pH se había normalizado, con una gasometría: pH 7.33, pCO<sub>2</sub> 34. HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 17.9, EB -7.6. Adicionalmente, en la radiografía de control a los 2 días se objetiva ya de forma clara un patrón alveolar de predominio en hemitórax derecho (Imagen 1).

En las primeras horas de ingreso la evolución clínica fue muy buena corrigiéndose la insuficiencia respiratoria que de inicio ya no era muy pronunciada. La cetonemia capilar se negativizó en las primeras 12 horas y a las 72 horas se inició tratamiento con insulina subcutánea a razón de 0.5UI/kg/día, con ajustes posteriores según glucemias. Asimismo, se completó estudio de su diabetes con una HbA<sub>1c</sub> de 8.5% en el momento del ingreso, y un péptido C de 0.28 (1.10-4.40), antigitámico descarboxilada <5 U OMS/mL, antila-2 Tirosin-fosfatasa <7.5 U OMS/mL. Durante el ingreso la evolución clínica fue buena, con resolución del cuadro neumónico. Se ajustó antibioterapia, desescalando a azitromicina 500mg en monoterapia junto con 5 días completos de oseltamivir. Una vez estable y durante el ingreso, el paciente acudió a la consulta de enfermería de Educación Diabetológica (técnica de pinchazo, autoregistros de glucemias, prevención y manejo de hipoglucemias...) así como un recordatorio de medidas higiénico-dietéticas en DM2.

Tras 10 días de ingreso se procedió al alta hospitalaria, precisando 0.92 UI/kg de peso en forma de 3 dosis de insulina premezclada 30:70, continuando seguimiento ambulatorio por Endocrinología y Neumología por el cuadro neumónico así como la sospecha de EPOC no diagnosticada hasta entonces. Se suspendieron al alta todos los tratamientos hipoglucemiantes orales.

Incidentalmente, en las revisiones posteriores por Neumología se confirma EPOC GOLD II tipo enfisematoso, y se realiza TC de alta resolución donde se objetiva una lesión pulmonar en lóbulo medio derecho, sin enfermedad a distancia, por lo que se procede a realizar lobectomía en Julio de 2017 sin otros tratamientos complementarios con buena evolución posterior.

A día de hoy, desde el punto de vista metabólico continúa con tratamiento insulínico con tres dosis premezcladas, con última HbA<sub>1c</sub> 9.0% en Diciembre de 2017, continuando seguimiento por parte de Endocrinología.

#### **Discusión**

El caso que presentamos pretende ejemplificar que, si bien las cetoacidosis diabéticas euglucémicas suponen una preocupación creciente como escenario posible en el tratamiento con iSGLT2, a menudo el cuadro se presenta de una forma paucisintomática y con situaciones de estrés, con frecuencia infecciones, como es el caso de nuestro paciente que pueden dejar de lado el contemplar esta posibilidad diagnóstica. En nuestro paciente y dado que el manejo y valoración inicial se realizó a cargo del servicio de urgencias comenzó la duda del origen de esa acidosis desproporcionada, pero sin pensar en un origen cetoacidótico dada la glucemia quasi-normal, por lo que se no se realizó de entrada determinación de cetonemia y

el manejo se centró en el control del foco infeccioso. En la literatura se han descrito más de un centenar de casos, en los que parece coexistir un denominador común; paciente con DM2 de larga evolución y con un factor desencadenante claro. Parece que el mecanismo fisiopatológico detrás de este fenómeno puede estar en relación con la estimulación por parte de los iSGLT2 de la ruta del glucagón, disminuyendo la secreción insulínica o bien directamente como inhibición directa de las células alfa-pancreáticas. Por otra parte, una diabetes de larga evolución con muy probable agotamiento de reserva pancreática e insulino-pénicos en una situación de estrés se reconduce el metabolismo hacia la producción de cuerpos cetónicos comportándose como un DM1 en situaciones como las de nuestro paciente, donde una sepsis respiratoria lo ha llevado a esta situación, y donde estudios posteriores constataron una reserva pancreática pobre con un péptido C de 0,28. En este prototipo de pacientes, las recomendaciones hablan únicamente de precaución y tener en cuenta la posibilidad de estos fenómenos, sin existir ningún tipo de evidencia sobre la necesidad de discontinuar estos fármacos o estar contraindicados en estos casos, ya que el beneficio potencial supera los riesgos, además de que de por sí, la CAD eurglucémica presenta una incidencia baja. Se ha descrito además en la literatura casos de cetoacidosis normoglucémica en pacientes a tratamiento con ISGLT2 y además un secretagogo tipo sulfonilurea, descrito como un factor más que predispone a cetoacidosis euglucémica, como es el caso de nuestro paciente a tratamiento con glimepirida desde el diagnóstico de su DM2.

En resumen, el trabajo en equipo entre diferentes profesionales ha contribuido a un diagnóstico y tratamiento temprano del cuadro, sin olvidar que el manejo de pacientes con acidosis metabólicas tan severas a menudo no recae sobre facultativos especialistas familiarizados con los tratamientos de fondo de la diabetes mellitus y mucho menos de esta nueva familia de fármacos, lo que precisa de mayor divulgación al respecto así como tener en mente siempre una CAD, independientemente de las cifras de glucemia, en el diagnóstico diferencial de una acidosis metabólica severa, dado el papel pronóstico de una instauración tardía del tratamiento, y el ya conocido compromiso vital que puede suponer.

## **Conclusiones**

La cetoacidosis diabética euglucémica es una complicación bastante bien conocida de los fármacos conocidos como iSGLT2, si bien desde el punto de vista clínico la forma de presentación suele estar enmascarada por la causa precipitante, como en nuestro caso; con poca expresividad clínica y con una acidosis metabólica desproporcionada como único dato guía. Por ello, esta entidad supone un reto diagnóstico dada su infrecuencia, la concomitancia de otras causas de acidosis, que precisa de su conocimiento y difusión para una identificación y manejo precoz que disminuya la morbimortalidad asociada.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### **Bibliografía**

1. Ogawa, W, Sakaguchi, K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanisms and contributing factors. *J Diabetes Investig.* 2016;7(2):135–138.
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus (Technical Review). *Diabetes Care* 2001; 24:131
3. Kalra S, Sahay R, Gupta Y. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition and ketogenesis. *Indian J Endocr Metab* 2015;19:524-8.
4. Goldenberg, RM, Berard, LD, Cheng, AYY. SGLT2 inhibitor-associated diabetic ketoacidosis: clinical review and recommendations for prevention and diagnosis. *Clin Ther.* 2016;38(12):2654–2664
5. Dull RB, Spangler ML, Knezevich EL, LAU BM. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Associated With Sodium-Glucose Cotransporter Type 2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Oral Therapy. *J Pharm Pract.* 2017. 1:897190017748049

**CC-29 LA INSPECCIÓN ME ENFERMA**

E. Tapia Moral, C. Dueñas Gutiérrez, G. Zapico Aldea,  
S. Gutiérrez González, L. Rodríguez Fernández, H. K. Silvagni Gutiérrez,  
M. Martín Asenjo, E. Martínez Velado  
*Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de  
Valladolid*

**Resumen**

Presentamos el caso de una paciente con diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución y obesidad con un índice de masa corporal de 35 kg/m<sup>2</sup>, que a pesar de tratamiento con dos antidiabéticos orales y medidas higiénico dietéticas no se consigue un adecuado control glucémico por lo que se decide añadir un análogo de GLP-1. Con ello, y la buena adherencia que presenta se consigue una pérdida de peso llamativa hasta un índice de masa corporal de 27 Kg/m<sup>2</sup>. En ese momento, tras ser valorado por inspección y no cumplir criterio para la financiación, se retira el fármaco produciéndose nuevamente una ganancia ponderal de 7 kilogramos y un empeoramiento analítico, por lo que se comenta el caso de manera particular con la inspección, quienes autorizan a la reintroducción del fármaco, consiguiendo nuevamente pérdida de peso y normalización de valores analíticos.

**Introducción**

La diabetes es una enfermedad crónica que requiere de un control médico estrecho y continuado con estrategias de reducción de riesgos más allá del control de la glucemia. La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha convertido en pandemia en nuestro país, afectando a un 13,8% de la población adulta, con predominancia en edades avanzadas (> 60 años), donde se concentra el 50% de todos los casos. La DM2 es una enfermedad caracterizada por una hiperglucemia crónica secundaria a un doble mecanismo patogénico. El primero sería la resistencia a la acción de la insulina asociada a un fallo progresivo en la secreción pancreática de insulina. Esta resistencia se mantiene a lo largo de la evolución de la enfermedad, pero puede mejorar con modificaciones en el estilo de vida, con la consecución de unas características antropométricas más favorables y con apoyo farmacológico. Para el frenar el fallo progresivo de la secreción de insulina pancreática se aconseja adoptar una actitud precoz y activa, con un incremento progresivo de la dosis y el número de fármacos para mantener los objetivos de control. La consecución de un buen control metabólico puede evitar o retrasar la aparición de las complicaciones micro y macrovasculares, tal como han demostrado diversos estudios con seguimiento a largo plazo (UKPDS). No obstante, si el control estricto de la glucemia se realiza en pacientes con una diabetes muy evolucionada, con complicaciones avanzadas o patologías asociadas graves, la mortalidad puede aumentar (ACCORD) y no mejora la prevención cardiovascular (ADVANCE y VADT). Es por ello que, lo

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

recomendable es un control estricto en las primeras fases del tratamiento de la diabetes siempre y cuando el paciente no sea añoso, presente complicaciones micro o macrovasculares avanzadas o padezca patologías asociadas que precisen de evitar hipoglucemias. En general se admite que, con el paso del tiempo, el tratamiento en monoterapia suele ser insuficiente y la mayoría de los pacientes requerirá de tratamiento combinado.

En la actualidad disponemos de una importante serie de fármacos de distintos grupos para el tratamiento de la diabetes que se pueden usar en monoterapia o en asociación. La elección del tratamiento va depender de la potencia del fármaco, del riesgo de inducir hipoglucemias, de la influencia en el peso corporal y de la dislipemia, del impacto sobre la glucemia prandial o basal, de las complicaciones o patologías asociadas del paciente, del riesgo de efectos adversos relacionados con el fármaco, de la tolerancia y en menor medida del coste.

El tratamiento inicial variará en función del grado de control previo, la edad, la existencia de patologías concomitantes y el uso de otros fármacos, pudiéndose combinar varias familias en función de las necesidades de control glucémico del paciente.

#### **Caso Clínico**

Se trata de una mujer de 57 años de edad con antecedentes personales de sensibilización a anisakis, obesidad, hipertensión esencial, diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, espina bífida y lumbarización de S1. Realiza tratamiento con Olmesartan 20mg en combinación Amlodipino 10mg, Metformina 1000mg en combinación con Sitagliptina 50mg y Fluvastatina 80mg.

Está en seguimiento en nuestra consulta desde 2006 con aceptable control metabólico. A la exploración destacaba obesidad grado II con un índice de masa corporal (IMC de 35 kg/m<sup>2</sup>), sin otras alteraciones significativas.

Tras 2 años sin acudir a consulta, reaparece en 2009 con valores analíticos de glucemia 124 mg/dl, colesterol total 203 mg/dl, GOT 103 UI/l, GPT 117 UI/l, GGT 279 UI/l y hemoglobina glicosilada 7,3%. En ese momento mantenía tratamiento antidiabético y antihipertensivo, pero se había modificado tratamiento hipolipemiente a Ezetimibe y Rosuvastatina 20mg, por lo que se insiste en medidas higiénico dietéticas y en un adecuado cumplimiento terapéutico, suspendiendo tratamiento hipolipemiente y añadiendo Glicacida al tratamiento.

En los controles analíticos tras estas modificaciones se observa una GOT 57 UI/l, GPT 95 UI/l, GGT 72 UI/l, glucosa 83 mg/dl, hemoglobina glicosilada de 6.7% y microalbuminuria 33.

Se realizó ecografía abdominal que muestra un hígado aumentado de tamaño a expensas de lóbulo hepático izquierdo con esteatosis moderada. Presenta un índice tobillo-brazo normal.

La paciente indica la mala tolerancia a la glicacida por lo que con los datos de que se disponen se decide suspenderla e iniciar tratamiento con exenatida semanal.

Tras inicio de tratamiento la paciente pierde 18 kilogramos de peso (IMC 27 kg/m<sup>2</sup>), con mejoría clínica significativa y con repercusión analítica evidente: GOT 35 UI/l, GPT 37 UI/l, GGT 46 UI/l, colesterol 196 mg/dl, LDL 58 mg/dl, HDL 127 mg/dl, HbA1c 5,3 %.

Tras ser evaluada por inspección médica y ante la mejoría de IMC y no cumplir criterios de tratamiento se suspende exenatida, con un progresivo aumento del apetito, incremento del peso y empeoramiento analítico. Tras comentar el caso con la inspección se decide reiniciar el tratamiento con exenatida con pérdida de los 7kg que había ganado manteniendo en la última analítica realizada 10/2017, glucosa de 76 mg/dl, enzimas hepáticas normales, colesterol 167 mg/dl, LDL 73 mg/dl y HbA1c de 5,6.

### **Conclusiones**

Los agonistas del receptor de GLP-1 son preparados de administración parenteral con mayor efecto sobre el receptor de GLP-1 que los inhibidores de la DPP-4. El principal efecto de la GLP-1 y, por lo tanto, de sus agonistas, es producir liberación insulínica dependiente de la glucosa ingerida. Esto posibilita un correcto control glucémico, actuando fundamentalmente cuando los niveles de glucosa son sobrepasados. Así mismo, el agonista presenta la ventaja de una mayor resistencia a la degradación por la enzima DPP4, por lo que perpetúa su acción durante más tiempo. Otros efectos igualmente importantes que han demostrado tener, son el enlentecimiento del vaciamiento gástrico, creando sensación de saciedad, la inhibición de la inapropiada liberación de glucagón tras las comidas y reducir el consumo de ésta (posiblemente a través del centro del apetito a nivel cerebral). Con ello, lo que consigue es una reducción de peso sostenida en un porcentaje alto de pacientes.

El perfil de paciente con el que nos planteamos la utilización de estos fármacos es por tanto aquel en el que ha fallado la terapia inicial con uno o dos fármacos orales, queremos potenciar la pérdida de peso y queremos tener especial cuidado con las hipoglucemias.

En la actualidad, las indicaciones para la financiación están limitadas por el elevado coste económico, pero en ocasiones, a pesar de las restricciones para la administración, los pacientes se benefician de mantener la terapia con análogos del GLP-1, especialmente si es el que ha contribuido a la disminución del peso corporal con la consecuente disminución del índice de masa corporal.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

#### **Bibliografía**

1. Sicree R, Shaw J, Zimmet P. *The global burden of diabetes. Diabetes Atlas. 2nd ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2003.*
2. *The global challenge of diabetes. Lancet. 2008; 371(9626):1723.*
3. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. *Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia. 2012; 55(1):88-93.*
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. *Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2009;32:193-203.*
5. Peirson L, Douketis J, Ciliska D, Fitzpatrick-Lewis D, Ali MU, Raina P. *Treatment for overweight and obesity in adult populations: a systematic review and meta-analysis. C open [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Dec 10];2(4):E306-17. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4251513&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>*
6. F. Javier Basterra-Gortaria y col, *Tendencias de la obesidad, diabetes mellitus, hipertensión e hipercolesterolemia en España (1997-2003), Medicina Clínica, Volume 129, Issue 11, September 2007, Pages 405-408.*
7. Eduardo Alegría Ezquerro y col, *Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica, Revista Española de Cardiología, Volume 61, Issue 7, July 2008, Pages 752-764.*
8. Edward C. Chao et al, *SGLT2 inhibition — a novel strategy for diabetes treatment, Nature Reviews Drug Discovery 9, 551-559 (July 2010).*
9. *The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.*
10. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. *J Clin Invest. 1999;104(6):787*  
*Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. Diabetes Care. 2016 Jan;39 Suppl 1:S4-5*

**CC-30 INERCIA CERO. INTENSIFICACIÓN TERAPÉUTICA CON GLP-1 E ISLGLT2**

A. Rodríguez Pérez<sup>1</sup>, C. Arnás León<sup>2</sup>, I. Ramos Gómez<sup>1</sup>,  
C. Y. Ramírez Blanco<sup>1</sup>, I. Marrero Medina<sup>1</sup>, A. Merlán Hermida<sup>1</sup>,  
A. Martín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria.

<sup>2</sup>Servicio de Endocrinología, Hospital San Roque, Las Palmas de Gran Canaria

**Resumen**

La morbilidad cardiovascular es uno de los principales retos y problemas en el tratamiento y seguimiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Por ello, como ya se concluyó en el estudio Steno-2, el abordaje terapéutico integral dirigido a conseguir el correcto control de los factores de riesgo cardiovascular es primordial en este tipo de pacientes. En este sentido, al tratarse de enfermedades crónicas (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, etc.) juega un papel muy importante la inercia terapéutica, por la que se puede retrasar la intensificación del tratamiento en aquellos casos en los que esté indicado.

Presentamos a continuación el caso de una paciente mujer de 54 años con obesidad grado 2, hipertensión arterial mal controlada con lesiones de órgano diana (LOD) y categorizada como refractaria al tratamiento, dislipemia y probable síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) con la que, tras realizar un amplio estudio de hipertensión arterial y modificaciones en el tratamiento antihipertensivo y para la diabetes (iniciándose un GLP-1 y un iSGLT2), además de CPAP nocturna, se consiguió un correcto control de los factores de riesgo cardiovascular, pudiendo incluso retirar medicación a lo largo del seguimiento.

**Introducción**

La inercia terapéutica se define como “la falta de inicio o intensificación de tratamiento cuando está indicado”. Se plantea como un problema de especial relevancia en aquellos pacientes con enfermedades crónicas que, por sus características clínicas, socioeconómicas y familiares plantean dudas razonables a la hora de establecer los objetivos terapéuticos, así como los momentos en los que es necesario realizar una intensificación terapéutica para alcanzarlos.

En este sentido, la diabetes mellitus tipo 2 es una de las enfermedades en las que probablemente con más frecuencia se produce este fenómeno. Sin embargo, es una de las enfermedades más prevalentes en nuestro medio y, es bien conocido, que para conseguir un tratamiento óptimo, es necesario un abordaje integral con un correcto control de los diferentes factores de riesgo cardiovascular, lo que toma especial importancia en aquellos pacientes obesos con pluripatología.

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

Entre dichos factores de riesgo, encontramos con más frecuencia en asociación a la diabetes la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia (DLP) y el síndrome de apnea obstructiva del sueño en aquellos pacientes que, además, presentan obesidad.

#### **Caso Clínico**

Paciente mujer de 54 años, valorada en consultas externas de Medicina Interna por hipertensión arterial (HTA) categorizada como refractaria al tratamiento, que ingresa para completar estudio de la misma. Como antecedentes personales, se destacan: HTA seguida en consultas externas desde 1996, con mal control terapéutico, refiriendo cifras tensionales en AMPA superiores a 220/110 mmHg a pesar de tratamiento con tres fármacos, incluido un diurético. Diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales y buen control metabólico hasta Septiembre de 2016, con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 6.09%. Dislipemia de más de 10 años de evolución, en tratamiento con estatinas. Tiroidectomía total realizada en 2013 por bocio multinodular, hallándose incidentalmente en la pieza quirúrgica dos áreas de carcinoma papilar de patrón folicular, por lo que recibió radioterapia posterior a la cirugía. Ferropenia sin anemia en relación a menstruaciones abundantes, con una ecografía de abdomen realizada en 2011 en la que se describe un mioma de 3 cm de diámetro; mantiene revisiones anuales con Ginecología, siendo la última ecografía en Julio de 2016 normal. Mantoux positivo en 2007; recibió tratamiento con Isoniazida durante un año. Se habían realizado estudios endoscópicos previos, con hallazgo de hemorroides en 2015 y atrofia gástrica en Noviembre de 2016. Presentaba un síndrome depresivo en tratamiento y una obesidad grado III, con IMC > 39.9 Kg/m<sup>2</sup>.

Como tratamiento al ingreso, tomaba: AAS 100 mg (un comprimido en la mañana), Bisoprolol 5 mg (un comprimido en la mañana), Indapamida 1.5 mg (un comprimido en la mañana), Valsartan 160 mg (un comprimido en la mañana), Metformina 850 mg (un comprimido en el desayuno), Eutirox 150 mcg (un comprimido al día), Rosuvastatina 5 mg (un comprimido en la cena), Bromazepam 1.5 mg (un comprimido cada 12 horas), Fluoxetina 20 mg/5 ml (4 ml al día), Paracetamol 1 gramo (un comprimido cada 8 horas) y Lansoprazol 30 mg (un comprimido cada 24 horas).

En los últimos meses previos al ingreso se había iniciado desde consultas externas un estudio de HTA refractaria, objetivándose como hallazgos destacables en los estudios analíticos unos niveles de Serotonina y Cromogranina A elevados, siendo los de ácido hidroxindolacético normales. Se había realizado un TC de cuerpo entero, en el que se describían dos nódulos milimétricos calcificados (granulomas) en el lóbulo superior derecho y en el lóbulo medio, así como otros nódulos también milimétricos, no calcificados, de localización subpleural en el segmento lingular del lóbulo superior izquierdo y el segmento apical del lóbulo inferior izquierdo. Además, nódulos en ambas cisuras en relación con adenopatías pleurales.

Ante estos hallazgos, se solicitó un octreoscan, en el que no hubo evidencia de focos de hipercaptación que indicaran presencia de tejido tumoral.

A la exploración al ingreso, la paciente presentaba una TA 150/80, con FC en 75 lpm. Peso 90 Kg, Talla 150 cm, con un IMC de 40 kg/m<sup>2</sup>. Cuello grueso, con exoftalmos leves. No se palpaban adenopatías laterocervicales, supraclaviculares, axilares o inguinales. Cicatriz de tiroidectomía previa. Eupneica en reposo, sin trabajo respiratorio. A la auscultación, estaba rítmica, con soplo sistólico leve audible en foco aórtico y un murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos. Abdomen anodino, sin edemas en miembros inferiores, ni signos de TVP, siendo la exploración neurológica también normal.

Durante el ingreso, se realizó una control analítico, en el que destacó: una buena función renal, con iones normales (Cr 0.70 mg/dl; FG 87.20 ml/min), una hemoglobina glicosilada fuera de rango con un valor de 7.4%, siendo el perfil hepático, las hormonas tiroideas, el patrón de hierro, el proteinograma y los marcadores tumorales normales, incluida la Serotonina y a excepción de la Cromogranina A (815.50 ng/ml; valores de referencia de nuestro laboratorio 0-100 ng/ml). Se realizó una bioquímica de orina, con un índice de albúmina/creatinina normal (Alb/Cr 9.49 mg/g Cr). Además, se realizó un perfil lipídico que resultó alterado, con unas cifras de colesterol total (CT) en 239 mg/dl (HDL 48 mg/dl) y triglicéridos en 331 mg/dl.

Se realizó un ecocardiograma, en el que se describió una buena función del ventrículo izquierdo, global y segmentaria, sin dilatación y con hipertrofia leve. No valvulopatías y una aurícula izquierda de 39 mm, etiquetándose de cardiopatía hipertensiva leve.

Durante el seguimiento realizado previamente al ingreso en las consultas externas de Medicina Interna, la paciente había referido un patrón de sueño irregular, con escaso descanso nocturno y somnolencia diurna, por lo que se solicitó una pulsioximetría que demostró datos sugestivos, aunque no concluyentes, de Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), estando pendiente en el momento del ingreso de ser valorada en consultas externas de Neumología. Por este motivo, se solicitó valoración en planta, decidiéndose, dada la sintomatología, el inicio de CPAP nocturna, con buena adaptación.

Tras descartarse un posible origen maligno de la hipertensión arterial presentada por la paciente, se procedió al ajuste de medicación, añadiéndose un calcioantagonista al tratamiento que ya llevaba previamente y sustituyéndose Indapamida 1.5 mg por la combinación de Valsartán 160 mg / Hidroclorotiazida 25 mg una vez al día. Además, dada la cifra de hemoglobina glicosilada presentada al ingreso (primera fuera del objetivo terapéutico) se decidió intensificación del tratamiento antidiabético, añadiendo una combinación de GLP-1 e iSGLT2 (Exenatide en dosis semanal y Dapaglifozina en toma diaria). Se asumió la elevación de Serotonina presentada previamente en contexto del tratamiento con ISRS (Fluoxetina) que

# Libro de Casos Clínicos

## XII REUNIÓN

### DIABETES Y OBESIDAD

se suspendió al alta, atribuyéndose la elevación de cromogranina a un origen multifactorial (HTA, atrofia gástrica previa, tratamiento con IBP). Se mantuvo el resto del tratamiento, incluida la CPAP nocturna, incidiendo en la importancia de realizar cambios del estilo de vida al alta y citándose en consultas externas para seguimiento posterior.

En el seguimiento en consultas, a las 23 semanas del alta, la paciente refirió encontrarse muy bien, con mejoría de los síntomas de somnolencia diurna que presentaba previamente. Se consiguió una pérdida de 7 Kg de peso, lo que supone un 7.5% del peso corporal inicial, con una mejoría marcada también en los parámetros analíticos, obteniéndose una cifra de hemoglobina glicosilada de 6.1% y un mejor perfil lipídico con CT 121 mg/dl (HDL 35 mg/dl) y triglicéridos en 255 mg/dl. Además, en las automedidas de presión arterial realizadas en domicilio, presentaba una tendencia a la hipotensión, por lo que se retiró el tratamiento con el calcioantagonista iniciado durante el ingreso.

En resumen, se consiguió un mejor control de los factores de riesgo cardiovascular, con una mejoría también en la calidad de vida de la paciente tras la intensificación del tratamiento para la diabetes mellitus y el SAOS por medio de CPAP nocturna. La combinación de GLP-1 e iSGLT2 demostró en nuestra paciente, una alta eficacia en el control de los factores de riesgo cardiovascular, como ya se pone de manifiesto en el estudio Duration-8 que emplea la combinación de estos grupos farmacológicos en pacientes no controlados con Metformina, como era nuestro caso. Destacamos la importancia del inicio de la intensificación terapéutica desde la primera cifra de hemoglobina glicosilada que se obtuvo fuera de rango, lo que permitió un mejor control no sólo de ésta sino del resto de los factores de riesgo cardiovascular aproximadamente a los 6 meses del seguimiento (23 semanas en nuestro caso; seguimiento a 28 semanas realizado en el estudio Duration-8).

#### **Conclusiones**

- 1.- Para el correcto tratamiento de los pacientes con Diabetes Mellitus es necesario realizar un abordaje de todas las comorbilidades asociadas, destacando en entre ellas la HTA, la dislipemia, la obesidad y el SAOS.
- 2.- La hipertensión arterial es frecuente en los pacientes obesos con Diabetes Mellitus tipo 2. En este sentido, el síndrome de apnea obstructiva del sueño debe considerarse entre las posibles causas de la misma y, por lo tanto, deben dirigirse los esfuerzos para su diagnóstico y tratamiento.
- 3.- Es de suma importancia el correcto establecimiento de objetivos terapéuticos, individualizados para cada paciente, además de las estrategias de intensificación de la terapia para poder alcanzarlos.

### **Bibliografía**

1. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl JMed* 2003; 348:383-93.
2. Manel Mata Cases. Inercia terapéutica en el tratamiento de la diabetes tipo 2. *redGDPS Suplemento n.º1-2017*.
3. Dr Juan P Frías, Cristian Guja, Elise Hardy, Azazuddin Ahmed, Fang Dong, Peter Öhman, Serge A Jabbour. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* Volume 4, No. 12, p1004–1016, December 2016.
4. A. Rodríguez Pérez, C. Arnás León, A. D. Santana Suárez, M. Niveló Rivadeneira, A. Kuzior, S. Quintana Arroyo, C. Acosta Calero, F. J. Martínez Martín. Hipertensión arterial refractaria en paciente diabético tipo 2 obeso con SAOS; resolución mediante CPAP y adición de Dulaglutida. Libro de Casos Clínicos de la XI Reunión de Diabetes y Obesidad. 2017 (Ene); CC-8: 53-60.

© 2018 **Obra:** XII Reunión de Diabetes y Obesidad: Casos Clínicos  
Grupo de Diabetes y Obesidad de la Fundación Española de Medicina Interna  
Todos los derechos reservados.

Editado por S&H Medical Science Service

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:** 978-84-697-9211-7



**FEMI**

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA



**S&H**  
MEDICAL  
SCIENCE  
SERVICE

Secretaría Técnica:  
**S&H Medical Science Service**  
c/ Espronceda, 27, Entreplanta. 28003 Madrid  
Tfno.: 91 535 71 83 • Fax: 91 181 76 16  
e-mail: [congresos@shmedical.es](mailto:congresos@shmedical.es)

