

«Póngame una inyección que no me engorde.» Sustitución de la insulina por un análogo del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

Francisco Javier Ortega Ríos

Médico de familia. Centro de Salud Campos Lampreana. Villarrín de Campos (Zamora)

CASO CLÍNICO

Juana es una paciente de 56 años de edad, ama de casa, con horarios regulares, casada (a su marido se le diagnosticó esquizofrenia y está en tratamiento).

A la paciente se le diagnosticó diabetes mellitus tipo 2 (DM2), con 13 años de evolución. Presenta una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) actual del 8,2 %. Está en tratamiento con metformina (1000 mg)/sitagliptina (50 mg) cada 12 horas y 32 UI/cena de insulina glargina 100 UI/ml (ha tenido que ir aumentando la dosis de manera paulatina) desde octubre de 2012.

Padece obesidad de grado 1, con un índice de masa corporal de 33,8 kg/m² (peso: 92 kg; altura 165 cm). Perímetro de cintura: 92 cm. La paciente se preocupa por su imagen. No realiza dieta de ningún tipo, aunque «come muy sano», con mucha fruta y verdura, y desde luego «no come para lo que pesa». Camina 1 hora al día a ritmo moderado. No ha fumado nunca y no bebe alcohol.

Tiene hipercolesterolemia (colesterol total: 162 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL): 69 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL): 57 mg/dl; triglicéridos: 121 mg/dl) en tratamiento con simvastatina (40 mg/día).

Presenta hipertensión arterial (presión arterial: 142/92 mmHg) en tratamiento con ramipril (10 mg/día).

No evidencia complicaciones macrovasculares. Microalbuminuria negativa. Sin retinopatía.

Desde que inició el tratamiento con insulina (octubre de 2012) ha sufrido en dos años un incremento de peso de 5 kg (de 87 a 92 kg). Su control glucémico mejoró al principio, pero empeoró después, por falta de adherencia al tratamiento con insulina. La paciente ha confesado que no la ponía todos los días o ponía la mitad de la dosis prescrita porque «estaba engordando con ella».

Acude a nuestra consulta para ver si podemos hacer algún cambio en su tratamiento porque ha oído en una charla en una asociación de personas con diabetes mellitus (DM) que ahora «hay inyecciones para la DM que hacen perder peso».

Deberíamos plantearnos una serie de cuestiones sobre esta paciente:

¿Cuál sería su objetivo de hemoglobina glucosilada?

De acuerdo con las características de nuestra paciente (menor de 65 años, con menos de 15 años de evolución, sin complicaciones ni comorbilidades) el objetivo de HbA_{1c} debe situarse por debajo del 7 %¹ (tabla 1). La paciente había mantenido buen control, por debajo del objetivo, hasta hace tres años, por lo que su médico de familia en su lugar de residencia anterior le indicó iniciar el tratamiento con insulina basal.

¿Presenta más factores de riesgo cardiovascular?

Aparte de la DM2, la paciente presenta dislipemia en tratamiento (con buen control de los parámetros lipídicos), hipertensión arterial (sin control óptimo en el momento actual) y obesidad abdominal, aparte de una inadecuada alimentación. Sin duda, se podría diagnosticar «síndrome metabólico», ya que presenta varios criterios (más de tres) de la International Diabetes Federation (IDF-2005)² para incluirse dentro de este (tabla 2). Ello supone tener un riesgo cardiovascular alto. Si lo calculamos según el UKDPS Risk Engine v2.0³, nos da un valor de riesgo bajo (figura 1). Podríamos calcular su riesgo según otras tablas (SCORE, REGICOR, etc.), pero quizá complicaría más nuestra labor. En fin, como siempre, hay polémica sobre el riesgo cardiovascular de los pacientes con DM.

«Póngame una inyección que no me engorde.» Sustitución de la insulina por un análogo del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

¿Cómo abordaríamos la atención integral de la paciente en la consulta del médico de familia?

El tratamiento actual de la DM⁴ comprende al menos tres aspectos:

- Individualización del tratamiento.
- Involucrar a los pacientes para favorecer la adherencia.
- Utilizar los fármacos más eficaces y seguros (hipoglucemias, control del peso y protección cardiovascular).

Tabla 1. Objetivos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) según las características del paciente

Edad	Duración, complicaciones y comorbilidades	HbA _{1c} objetivo (%)
<65 años	Sin complicaciones o comorbilidades graves	<7*
	>15 años de evolución o con complicaciones o comorbilidades graves	<8
66-75 años	<15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	<7
	>15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	7-8
	Con complicaciones o comorbilidades graves	<8,5**
>75 años		<8,5**

* Puede plantearse un objetivo de HbA_{1c} < 6,5 % en los pacientes más jóvenes y de corta duración de la diabetes en tratamiento no farmacológico o con monoterapia.
 ** No se debe renunciar al control de los síntomas de hiperglucemia, independientemente del objetivo de HbA_{1c}.

Figura 1. Calculadora del riesgo cardiovascular (UKDPS Risk Engine)



Respecto al apartado de involucrar al paciente, un método simple, eficaz y efectivo para transmitir su situación actual y la necesidad de realizar algunos cambios en su alimentación (con el objetivo de mejorar el control metabólico y perder peso) y de intensificar el tratamiento farmacológico es utilizar el decálogo de prevención cardiovascular en la DM («El método del semáforo en la consulta de Atención Primaria»)⁵, expresando de manera gráfica por colores los aspectos que se han de mejorar para conseguir los objetivos planteados. De manera resumida, Juana se encuentra en la situación de la figura 2.

Podemos observar que los aspectos que hay que mejorar, fundamentalmente, son la alimentación, la obesidad y la HbA_{1c} (junto con el control más eficiente de sus cifras de presión arterial).

Este método, en el que la paciente participa de forma activa al evaluarlo conjuntamente de manera visual con el médico o la enfermera, puede servirnos como motivación para el cambio, en el esfuerzo de cambiar los parámetros que no están dentro de los objetivos. Nos sirve para aumentar la adherencia de la paciente al estilo de vida y también para evitar la inercia

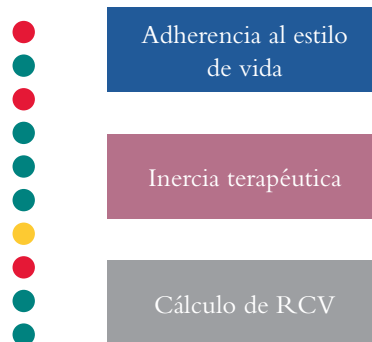
Tabla 2. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico

	OMS-1999	ATP-III-2002	IDF-2005
Metabolismo HC	DM2/GBA/IHC/GA < 110 mg/dl con hiperinsulinemia	GA ≥ 100 mg/dl	GA ≥ 100 mg/dl
Obesidad central	IMC > 30 kg/m ² o ICC > 0,9 en hombres ICC > 0,85 en mujeres	Contorno de la cintura (en cm) >102 en hombres >88 en mujeres	Contorno de la cintura (en cm) ≥94 en hombres ≥80 en mujeres
PA	140/90 o tratamiento	130/85 o tratamiento	130/85 o tratamiento
Triglicéridos	≥150 mg/dl	≥150 mg/dl	≥150 mg/dl
HDL	<35 mg/dl en hombres <39 mg/dl en mujeres	<40 mg/dl en hombres <50 mg/dl en mujeres	<40 mg/dl en hombres <50 mg/dl en mujeres
Microalbuminuria	30 mg/g creatinina	—	—

ATP-III: Adult Treatment Panel III; DM2: diabetes mellitus tipo 2; GA: glucosa en ayunas; GBA: glucemia basal alterada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IDF: International Diabetes Federation; IHC: intolerancia a hidratos de carbono; ICC: índice cintura cadera; IMC: índice de masa corporal; OMS: Organización Mundial de la Salud; PA: presión arterial.

Figura 2. Decálogo de prevención cardiovascular aplicado a la paciente

- No realiza la dieta
- Camina 60 min diarios
- Obesidad de grado 1
- No fumadora
- No bebe alcohol
- c-LDL: 69 mg/dl
- PA: 142/92 mmHg
- HbA_{1c}: 8,2 %
- MAU repetida: negativa
- No tomas AAS
- Alimentación equilibrada
- Ejercicio físico habitual
- IMC <25 kg/m²
- No fumar
- Consumo moderado de alcohol
- c-LDL <100 mg/dl
- PA <140/90 mmHg
- HbA_{1c} <7 %
- ¿MAU?
- ¿Antiagregación plaquetaria?



AAS: ácido acetilsalicílico; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; MAU: microalbuminuria; PA: presión arterial; RCV: riesgo cardiovascular.

terapéutica del médico. Asimismo, es una medida cualitativa del riesgo cardiovascular de la paciente.

¿Qué cambios habría que hacer en su tratamiento?

En octubre de 2016, se remitió a la paciente a la consulta de enfermería para revisar sus hábitos dietéticos y se le enseñó a diferenciar los distintos principios inmediatos y a identificar los carbohidratos de absorción rápida y lenta, sobre la base de la dieta mediterránea, con un total de unas 1800 kcal. Por otro lado, se le instruyó de manera práctica para contar las raciones y confeccionar diferentes menús.

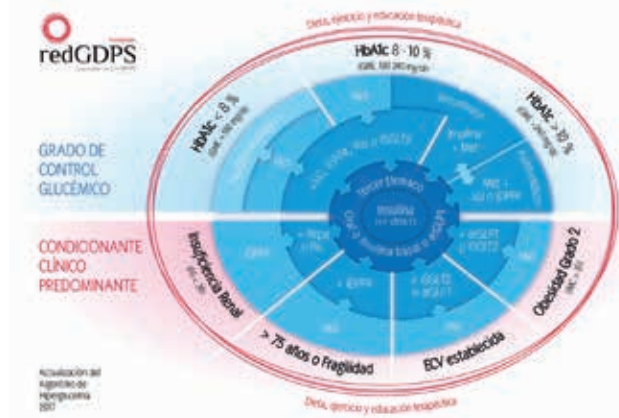
Se motivó a la paciente a fin de que siguiera con su ejercicio físico habitual (caminar a ritmo moderado 1 hora diaria) y continuara sin consumir alcohol ni tabaco.

Respecto al tratamiento farmacológico, siguió con la estatina y el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina sin modificaciones, pero fue necesario realizar cambios en la medicación hipoglucemiante.

La paciente había manifestado su preocupación por el aumento de peso, que achacaba a la insulina, motivo por el cual presentaba falta de adherencia, al poner menos dosis de insulina de la prescrita o incluso no poniéndola muchos días. Además, su motivo de consulta era la posibilidad de ser tratada con «alguna inyección de las que hacen perder peso».

Una vez valoradas las posibilidades de tratamiento farmacológico de la paciente, siguiendo las recomendaciones del algoritmo 2017 de la Fundación redGDPS⁶ (figura 3) y el consenso de la American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2018⁷ (figura 4) nos decidimos por utilizar un análogo del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) humano. Por co-

Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la redGDPS 2017



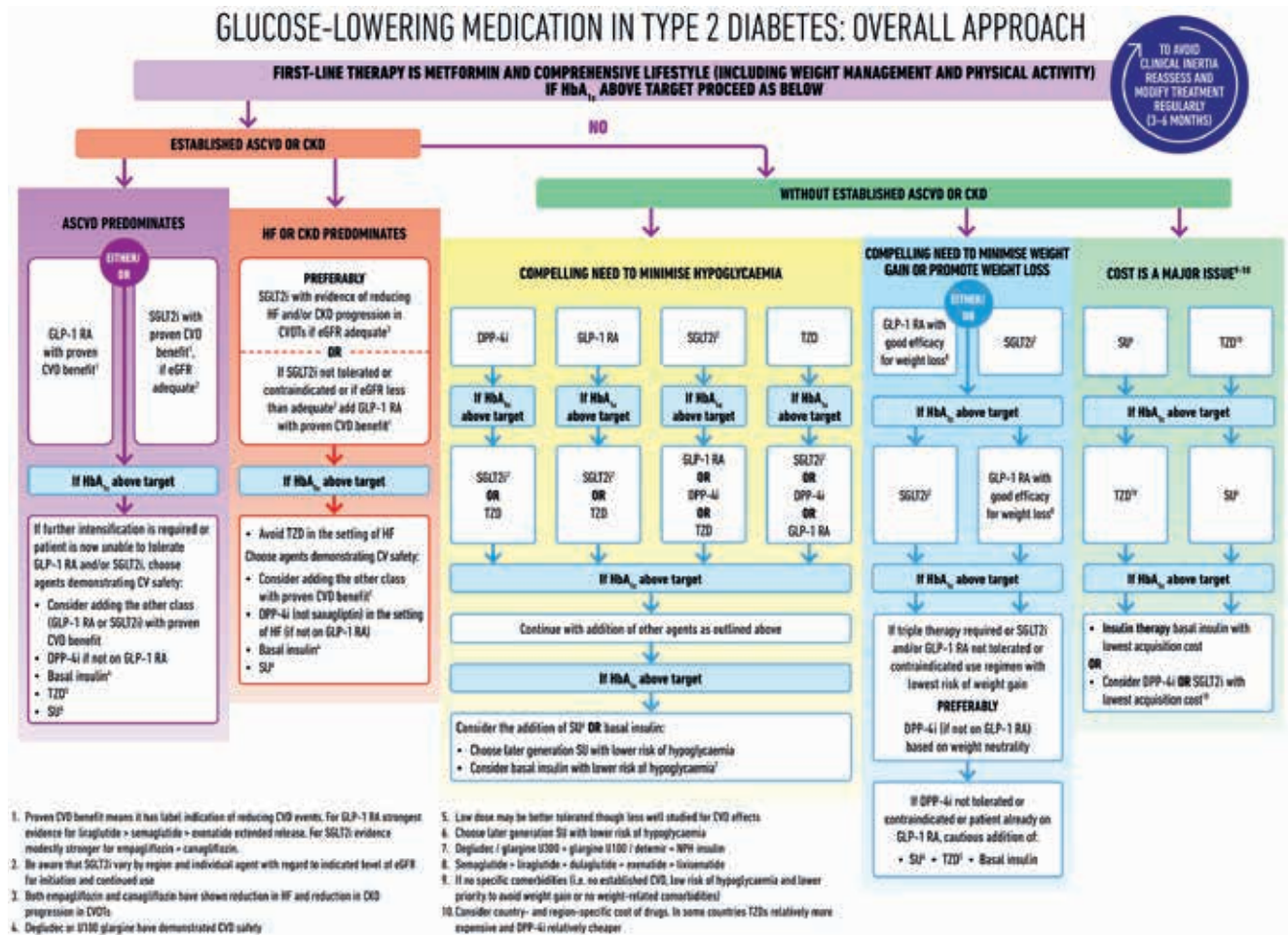
arGLP1: análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; ECV: enfermedad cardiovascular; F: fármacos; FG: filtrado glomerular; GME: glucemia media estimada; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; iDDP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; Met: metformina; Repa: repaglinida; SU: sulfonilurea.

modidad posológica y facilidad de uso del dispositivo, nos decantamos por administrar dulaglutida (1,5 mg/semana), retirando en ese momento la sitagliptina (un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 [DPP4]) y manteniendo el tratamiento con metformina (1000 mg) en el desayuno y la cena y 24 UI de insulina glargina al acostarse.

¿Cómo fue la evolución de la paciente?

Junto con los cambios en su alimentación (creencias erróneas) y la continuación del ejercicio diario, comenzó a administrarse el arGLP1 (1,5 mg/semana de dulaglutida) con muy buena tolerancia, aunque la paciente presentó náuseas de carácter leve al comienzo del tratamiento que no motivaron la suspensión de este. No manifestó ningún

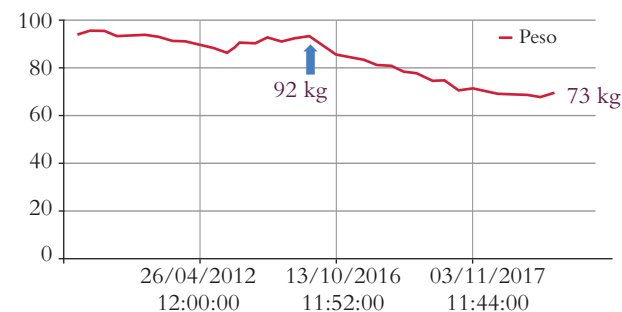
Figura 4. Consenso de la American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes



problema en autoadministrarse la inyección y valoró de manera muy positiva el dispositivo.

La paciente empezó a experimentar pérdida de peso desde las primeras semanas del nuevo tratamiento y tuvo gran satisfacción por ello; ha conseguido perder 19 kg en 2,5 años (figura 5). Tiene mayor calidad de vida y, al encontrarse mejor, ha aumentado su nivel de ejercicio físico, ha mejorado su alimentación y, con ello, su autoestima.

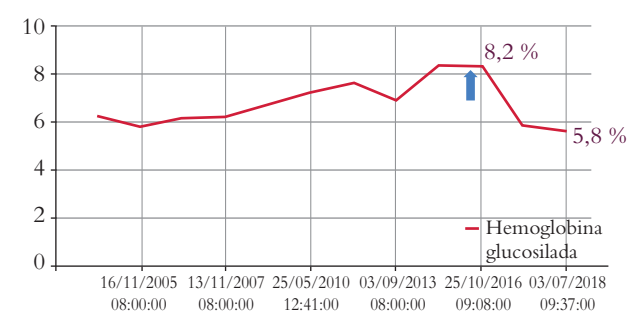
Figura 5. Evolución del peso de la paciente



Respecto al control glucémico, la respuesta también ha sido muy satisfactoria, con un descenso de la HbA_{1c} del 2,4 % (figura 6). Ello ha permitido ir disminuyendo la dosis de insulina basal hasta llegar a su suspensión. La paciente permanece actualmente con doble terapia (metformina y arGLP1).

Los parámetros lipídicos continúan en niveles normales y la paciente ha presentado una mejoría de las cifras de presión arterial, con medias por debajo de 140/90 mmHg.

Figura 6. Evolución de la hemoglobina glucosilada de la paciente



COMENTARIOS AL CASO CLÍNICO

Se trata de un caso real con resultados espectaculares e inesperados en una paciente que consultó por aumento de peso tras iniciar tratamiento con insulina en su lugar de residencia anterior y que venía a interesarse sobre fármacos inyectables para la DM que hacían perder peso.

De acuerdo con las recomendaciones de las guías de tratamiento de la DM2 y también por experiencias anteriores, se decidió (tras consensuarlo con la paciente) iniciar un arGLP1 semanal (ya que los estudios han demostrado que los pacientes tienen preferencia por la administración semanal) junto con cambios en su estilo de vida, fundamentalmente basados en realizar una alimentación equilibrada (siguiendo los patrones de la dieta mediterránea) y continuar con el ejercicio físico que ya realizaba. La paciente se adaptó con facilidad a dichos cambios, con muy buena tolerancia al fármaco.

El 80 % de los pacientes con DM2 presenta sobrepeso⁸, y en España, el 50 % padece obesidad y el 83 % hipertensión⁹. La obesidad es un importante problema por las complicaciones que conlleva. Ello hace que emplear fármacos antidiabéticos con efecto neutro o favorable en estos pacientes sea una necesidad, y así lo reflejan las numerosas guías y algoritmos de tratamiento que debemos utilizar (redGDPS, ADA/EASD, American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology [AAACE/ACE], Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición [SEEN], Sociedad Española de Medicina Interna [SEMI], etc.).

El péptido 1 similar al glucagón (GLP1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) humanos, denominados incretinas, son péptidos segregados en el intestino delgado en respuesta a la glucosa de los alimentos. Ante una ingesta de carbohidratos, estimulan la secreción de insulina por las células β pancreáticas y disminuyen la secreción de glucagón (efecto incretínico). Además, retrasan el vaciamiento gástrico reduciendo la glucemia posprandial. Tienen una vida media corta (2-3 minutos) y son inactivados por la enzima DPP4. La acción es más potente con el GLP1¹⁰.

Los arGLP1 humanos representan una opción muy válida por sus demostrados beneficios (\downarrow HbA_{1c}, \downarrow peso y \downarrow presión arterial, \uparrow saciedad, sin hipoglucemias, siendo neutros o beneficiosos respecto a la enfermedad cardiovascular). Son péptidos con una secuencia similar al GLP1 humano pero que no son inactivados por la enzima DPP4, por lo que su semivida de eliminación es más larga. Reducen la HbA_{1c} alrededor del 1-2 % y provocan pérdida de peso (3-5 kg de media).

Parece que sus efectos beneficiosos se deben a multitud de efectos pleiotrópicos en diferentes sistemas y órganos¹¹ (cerebro, tracto gastrointestinal, páncreas, hígado, tejido adiposo, músculo, riñón y corazón). Además de las acciones pancreáticas (estimulan la secreción de insulina y disminuyen la de glucagón), tienen acciones extrapancreáticas (retraso del vaciamiento gástrico, disminución de apetito por saciedad, disminución de la producción de glucosa en el hígado, efectos protectores cardiovasculares y mejora de la función cardíaca). Por su coste elevado, precisan visado de la Inspección Médica para su utilización y solo están financiados por el Sistema Nacional de Salud para el tratamiento de la DM2 con un índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$. Además, se recomienda supervisar la respuesta y mantener el tratamiento con arGLP1 solo si hay reducción de al menos el 1 % en la HbA_{1c} y una pérdida de al menos el 3 % del peso inicial a los seis meses.

Actualmente, en España, están comercializados:

- arGLP1 de acción corta: que deben administrarse antes de las comidas una (lixisenatida) o dos veces al día (exenatida BID).
- arGLP1 de acción larga: se administran diariamente (liraglutida) o semanalmente (exenatida de liberación prolongada, dulaglutida o semaglutida).

Estos fármacos pueden ser especialmente útiles¹² en aquellos pacientes con un corto tiempo de evolución de la enfermedad, asociados a metformina, que presenten sobrepeso u obesidad, con alto riesgo cardiovascular, con síndrome metabólico o hipertensos y aquellos con comorbilidades asociadas a la obesidad (mayor riesgo cardiovascular, artropatía degenerativa, síndrome de apnea hipopnea del sueño, esteatosis hepática, pérdida de autoestima, etc.).

La tabla 3 (basada en la ficha técnica de los fármacos) resume las principales características de los arGLP1.

Los efectos adversos principales que se han observado cuando se utilizan los arGLP1 son de tipo digestivo (náuseas, vómitos, diarrea, etc.). También se ha constatado un ligero aumento de la frecuencia cardíaca. Por último, había preocupación por un posible incremento del riesgo de padecer pancreatitis y cáncer de páncreas que no se ha confirmado en los ensayos clínicos que se han publicado hasta la fecha.

CONCLUSIONES

- Se trata de una paciente con DM2 de 13 años de evolución y obesa, con escasa adherencia a la dieta y preocupada por su obesidad.
- Ha realizado tratamiento con varios antidiabéticos orales; actualmente está con metformina, inhibidor

Tabla 3. Análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 comercializados en España

	↓ HbA _{1c}	↓ peso	Efecto prandial	Efectos GI	Reacción (lugar de inyección)	Frecuencia de inyección	Dispositivo	Programa de desarrollo clínico
Exenatida BID (Byetta®)	++	++	+++	++	+	2 veces/día	+++	AMIGO
Lixisenatida (Lyxumia®)	++	++	+++	++	+	Diaria	+++	GetGoal
Liraglutida (Victoza®)	+++	++++	+	+++	+	Diaria	+++	LEADER
Exenatida de liberación prolongada (Bydureon®)	+++	+++	+	+++	+++	Semanal	+	DURATION
Dulaglutida (Trulicity®)	+++	+++	+	+++	+	Semanal	++++	AWARD
Semaglutida (Ozempic®)	+++	+++	+	+++	+	Semanal	+++	SUSTAIN

BID: 2 veces/día; GI: gastrointestinal; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

de la DPP4 e insulina basal, sin conseguir el objetivo de control glucémico (HbA_{1c} < 7 %).

- Debido a las características de la paciente (DM2 mal controlada con dos antidiabéticos orales, obesidad, hipertensión y dislipemia) y ausencia de contraindicaciones, podría ser adecuado y beneficioso el tratamiento con un arGLP1 inyectable.
- Por facilidad de uso, eficacia y tolerancia, se introduce un arGLP1 semanal (dulaglutida), que la paciente

acepta de buen grado, con resultados magníficos, sin manifestar efectos secundarios hasta la fecha.

- La respuesta al tratamiento, sin efectos secundarios importantes, ha sido espectacular con grandes resultados: descenso de la HbA_{1c} del 2,4 %, pérdida de 19 kg de peso y mejora de las cifras de presión arterial (<140/90 mmHg) con gran satisfacción de la paciente, aumento de su calidad de vida y mejora de su autoestima.

BIBLIOGRAFÍA

- Objetivos de control. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos. Recomendaciones de la redGDPS. Fundación redGDPS; 2018.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
- UKDPS Risk Engine. Diabetes Trials Unit. University of Oxford. Disponible en: URL: www.dtu.ox.ac.uk [último acceso: 27 de mayo de 2019].
- American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1):S13-22.
- Ortega Ríos FJ. Decálogo de prevención cardiovascular en la diabetes mellitus. El método del semáforo en la consulta de Atención Primaria. *Diabetes Práctica* 2013;4:68-71.
- Actualización del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en DM2 2017. Fundación redGDPS. Disponible en: URL: www.redgdps.org [último acceso: 2 de junio de 2019].
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018;61:2461-98.
- Fact Sheet-Risk factors and symptoms of type 2 diabetes. Diabetes UK. Disponible en: URL: <https://www.diabetes.org.uk/preventing-type-2-diabetes/diabetes-risk-factors> [último acceso: 5 de junio de 2019].
- Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina E, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 2012;35:774-9.
- Fármacos disponibles y mecanismos de acción. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos. Recomendaciones de la redGDPS. Fundación redGDPS; 2018.
- Saraiva FK, Sposito AC. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:142.
- Gorgojo JJ, Palomares R. ¿A quién y cuándo plantear el tratamiento con liraglutida? *Endocrinol Nutr* 2013;60(Supl 2):S15-20.