

Nunca es tarde para cambiar

Pedro Rafael Martínez López¹, Dolores Rodríguez Rodríguez², Inmaculada Fernández Fuentes³

¹ Médico residente de 4.º año de medicina familiar y comunitaria. Centro de Salud de Rincón de la Victoria. Rincón de la Victoria (Málaga). ² Médica residente de 4.º año de medicina familiar y comunitaria. Centro de Salud Vélez-Málaga Norte. Vélez-Málaga (Málaga). ³ Médica adjunta de medicina familiar y comunitaria. Centro de Salud Vélez-Málaga Norte. Vélez-Málaga (Málaga)

Palabras clave: diabetes mellitus, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, atención primaria.

RESUMEN

Una de las patologías más prevalentes en nuestra práctica clínica diaria en atención primaria es la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El paciente con DM2 precisa de un abordaje individualizado y multifactorial, con el objetivo del control de todos los factores de riesgo cardiovascular (obesidad, hipertensión arterial, dislipemia y glucemia). Orientado a este fin, en los últimos años las terapias basadas en el péptido similar al glucagón tipo 1 han adquirido mayor relevancia como tratamiento metabólico de la DM2, debido a sus múltiples beneficios por los efectos metabólicos que poseen.

En referencia al lugar de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) en el tratamiento de la DM2, se recomiendan en biterapia en combinación con otros fármacos antidiabéticos orales si no se alcanza un control adecuado tras el tratamiento inicial. Por otra parte, si la doble terapia oral no es eficaz, no se tolera o está contraindicada, hay que considerar su combinación en triple terapia, como alternativa a la adición de insulina. En ambos niveles de actuación, se ha de considerar su administración en pacientes con índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², donde la pérdida de peso beneficiaría otras comorbilidades asociadas a la obesidad.

Asimismo, para los pacientes que no pueden lograr un control glucémico adecuado con insulina basal o hipoglucemiantes orales, la intensificación del tratamiento con arGLP1 puede ofrecer una serie de ventajas en comparación con la adición de insulina prandial de acción rápida, tales como la reducción del riesgo de hipoglucemias, mitigación/reducción del aumento de peso asociado con la terapia insulínica, disminución de las necesidades de insulina y simplificación de la complejidad de su administración.

Mediante la exposición del presente caso de nuestra paciente, queremos destacar cómo la combinación de arGLP1 e insulina basal sería la terapia de elección en personas con DM2 y con limitaciones para pautas con más dosis de insulina, tales como obesos con riesgo de aumentar el peso, personas con antecedentes de hipoglucemias, no deseo del paciente de múltiples dosis de insulina o antecedentes de evento macrovascular.

HISTORIA CLÍNICA Y DATOS DE INTERÉS

María tiene 74 años. Vive con su marido. Es independiente para las actividades básicas de la vida diaria. Tiene estudios básicos.

Padece DM2 desde 1998. Además, presenta dislipemia, hipertensión arterial con cardiopatía hipertensiva secundaria (fracción de eyección conservada), hipotiroidismo y espondiloartrosis con protrusión discal en L4-L5.

Debido al mal control de su DM2, presenta una serie de complicaciones, como retinopatía diabética, polineuropatía grave y arteriopatía periférica.

No refiere alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos.

Está en tratamiento farmacológico con metformina (850 mg/12 h), insulina glargina (48 UI/24 h), insulina aspart ajustada a la ingesta, diltiazem retard (120 mg/24 h),

rosuvastatina (20 mg/24 h), olmesartán/hidroclorotiazida (20 mg/12,5 mg/24 h), levotiroxina (50 µg/24 h), ácido acetilsalicílico (100 mg/24 h), furosemida (40 mg medio comprimido/24 h), bromazepam (1,5 mg/24 h), pregabalina (75 mg/24 h) y lansoprazol (30 mg/24 h).

INTENSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

En abril de 2019 la paciente acude a nuestra consulta para revisión de su DM2. Nos cuenta que ha ganado 10 kg de peso en los últimos meses tras el cambio de tratamiento de insulina premezclada a pauta basal-bolo. Asimismo, ha presentado mala adherencia al tratamiento con uso irregular de insulina, con episodios de hipo-hiperglucemias de manera frecuente. Además, no ha logrado un correcto cumplimiento de las recomendaciones higienicodietéticas, ya que ha realizando transgresiones dietéticas sin la correcta distribución de carbohidratos y ha prevalecido el hábito sedentario.

En la exploración física destacamos un IMC de 32,8 kg/m², con presión arterial de 130/80 mmHg. En la analítica de sangre (abril de 2019) presenta hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 9,2 %, glucemia basal de 63 mg/dl, filtrado glomerular de 49 ml/min/1,73 m², creatinina de 1,12 mg/dl, colesterol total de 159 mg/dl, colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) de 71 mg/dl y colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) de 65 mg/dl. Cociente proteína/creatinina en orina (P/C_o): 15,23 mg/g.

Debido a la difícil adaptación a la pauta basal-bolo por necesidad de la realización de un mayor número de controles, así como pauta diaria de más inyecciones subcutáneas, junto con el mal control glucémico y el deterioro de la función renal, se decide retirar la insulina prandial e intensificar el tratamiento añadiendo un arGLP1 en combinación con la insulina basal en julio de 2019.

Por tanto, el tratamiento tras la intensificación para la DM2 sería metformina (850 mg/12 h), insulina glargina (54 UI/24 h) y dulaglutida (1,5 mg/7 días).

Ahora, nos planteamos qué evidencia científica tiene la elección de este tratamiento en nuestra paciente María.

Obesidad

La obesidad se define por un porcentaje de masa grasa superior al 25 % en varones y al 33 % en mujeres. Por consenso, se utiliza el IMC para su diagnóstico y segui-

miento. De las comorbilidades asociadas a la obesidad destacan la DM2 (un 44 % más frecuente en obesos) y la hipertensión arterial (25-30 % más frecuente en obesos).

Uno de los objetivos en nuestra consulta de atención primaria es la pérdida ponderal. Sabemos que en pacientes con DM2 pérdidas entre un 5 y un 10 % de peso corporal reducen hasta un 1 % la HbA_{1c} y hasta un 30 % las complicaciones microvasculares asociadas a la DM2¹, de manera que disminuye la necesidad de fármacos para normalizar la glucemia.

El uso de fármacos está indicado en pacientes con obesidad (IMC >30 kg/m²) o sobrepeso con IMC >27 kg/m² en los que no ha sido posible una pérdida >5 % en seis meses exclusivamente con un programa de dieta y ejercicio físico, que, no obstante, debe mantenerse². Actualmente, en España disponemos de los fármacos llamados arGLP1.

Mecanismo de acción y efectos de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

Las incretinas son hormonas glucorreguladoras fundamentales en el control de la homeostasis de la glucosa en el intestino; entre ellas destaca el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1). Los pacientes con DM2 presentan una disminución de la secreción de GLP1, debido al efecto de la enzima proteolítica dipeptidil peptidasa 4.

Los arGLP1 constituyen uno de los grupos de fármacos antihyperglucemiantes de mayor potencia por la reducción de la HbA_{1c}, sin conllevar riesgo de hipoglucemias. Extrapancreáticamente, producen varias acciones, como una reducción significativa del peso (por acción central, disminuyendo la sensación de hambre y retardando el vaciado gástrico, lo que aumenta la sensación de saciedad), un descenso de las cifras de presión arterial (especialmente la sistólica) y una disminución de la concentración plasmática de triglicéridos, ácidos grasos y c-LDL. Además, tienen efecto antiinflamatorio sobre la disfunción endotelial y una acción antiaterogénica, efecto vasodilatador y protección de la isquemia miocárdica, junto con protección hepática, renal y neurológica³.

En España están financiados por el Sistema Nacional de Salud en tratamiento combinado con otros hipoglucemiantes orales o insulina basal en pacientes con DM2 con IMC ≥30 kg/m² cuando estos, junto con dieta y ejercicio, no logran un control glucémico adecuado.

Como atributo, los arGLP1 no precisan controles de glucemia capilar ni ajuste de dosis. Se dividen en dos grupos:

de acción corta y de acción prolongada; la dulaglutida pertenece al segundo grupo. Dentro de sus efectos, los de acción prolongada se asocian con niveles plasmáticos de GLP1 más estables y prolongados, inducen mayor descenso de la glucemia basal en ayunas y mantienen cierta reducción de la glucemia posprandial y mayor descenso de HbA_{1c}. Además, la dulaglutida, al ser de posología semanal, favorece la adherencia terapéutica del paciente, disminuyendo el número de olvidos de tomas.

Los arGLP1 presentan un perfil comparable de efectos secundarios: los más frecuentes son los gastrointestinales, de intensidad leve-moderada, que mejoran durante las primeras semanas de tratamiento.

Terapia combinada de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 con insulina en la diabetes mellitus tipo 2

Para los pacientes que no pueden lograr un control glucémico adecuado con insulina basal o hipoglucemiantes orales, la intensificación con un arGLP1 puede ofrecer una serie de ventajas en comparación con la adición de insulina prandial de acción rápida, tales como la reducción del riesgo de hipoglucemias, mitigación/reducción del aumento de peso asociado con la terapia insulínica, disminución de las necesidades de insulina y simplificación de la complejidad de su administración.

Se aconseja mantener su indicación si el paciente presenta una reducción de al menos un 1 % en la HbA_{1c} y una pérdida de peso corporal inicial de al menos un 3 % a los seis meses.

Esta combinación de arGLP1 e insulina basal sería de elección en personas con DM2 y con limitaciones para pautas con más dosis de insulina, tales como obesos con riesgo de aumentar el peso, personas con antecedentes de hipoglucemias, no deseo del paciente de múltiples dosis de insulina o antecedentes de eventos cardiovasculares.

En resumen, las guías de práctica clínica aconsejan los arGLP1 a partir de terapia combinada con metformina en pacientes obesos con comorbilidades que se benefician de una pérdida ponderal, teniendo en cuenta sus efectos adversos, el inconveniente de ser inyectables y su coste. Por ejemplo, la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS) los propone en el segundo escalón tras la metformina, antes incluso que los inhibidores de cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, en pacientes con IMC >35 kg/m² (figura 1)⁴: en presencia

de obesidad, los inhibidores de cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y los arGLP1 son fármacos hipoglucemiantes preferibles por la pérdida de peso que comportan; sin embargo, en caso de obesidad de grado II (IMC >35 kg/m²) será preferible un arGLP1, ya que contribuye a controlar el apetito, y se deberá considerar seriamente al mismo tiempo la posibilidad de cirugía bariátrica. Por otra parte, la guía de American Diabetes Association (ADA) aconseja los arGLP1 a partir de terapia combinada asociada a metformina si por sus características es adecuada para el paciente, y en todos los escalones terapéuticos, hasta su asociación con insulina basal en terapia intensiva⁵. Por último, la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) aconseja los arGLP1 en triple terapia si los pacientes tienen un IMC >35 kg/m² y comorbilidades o problemas psicológicos asociados con la obesidad, o bien en pacientes con IMC <35 kg/m² si la insulinización tiene implicaciones ocupacionales significativas o si la pérdida de peso favorece otras comorbilidades⁶.

EVOLUCIÓN DE LA PACIENTE

IMC de 29,3 kg/m². Análítica de sangre (febrero de 2020): HbA_{1c} del 7,9 %, glucemia basal de 71 mg/dl, filtrado glomerular de 49 ml/min/1,73 m², creatinina de 1,12 mg/dl, colesterol total de 179 mg/dl, c-LDL de 87 mg/dl, c-HDL de 64 mg/dl. P/C₀: 40,63 mg/g. Autoanticuerpos antitiroxina fosfatasa 2 (IA-2) y anticuerpos contra la isoforma 65 de ácido glutámico decarboxilasa (GAD65) negativos.

Durante los meses posteriores a febrero de 2020, la paciente ha presentado varios episodios de hipoglucemias, dos de ellas graves, con glucemia <30 mg/dl y disminución del nivel de conciencia. Por este motivo, la insulina glargina se ha ido reduciendo hasta administrarse actualmente 32 UI/24 h, continuando con dulaglutida (1,5 mg/7 días) y metformina (850 mg/12 h).

Análítica de sangre (julio de 2020): HbA_{1c} del 7,3 %, glucemia basal de 165 mg/dl, filtrado glomerular de 50 ml/min/1,73 m², creatinina de 1,09 mg/dl, colesterol total de 169 mg/dl, c-LDL de 86 mg/dl, c-HDL de 64 mg/dl. P/C₀: 30,15 mg/g. En la exploración física, destacamos un IMC de 28,6 kg/m².

María manifiesta encontrarse muy satisfecha desde el cambio de tratamiento para su DM2. Refiere menos apetito del que tenía previamente, y esto, junto con la mejoría sus hábitos alimentarios, ha supuesto que haya perdido peso. Además, está teniendo muy buena tolerancia al tratamiento, sin presentar efectos adversos.

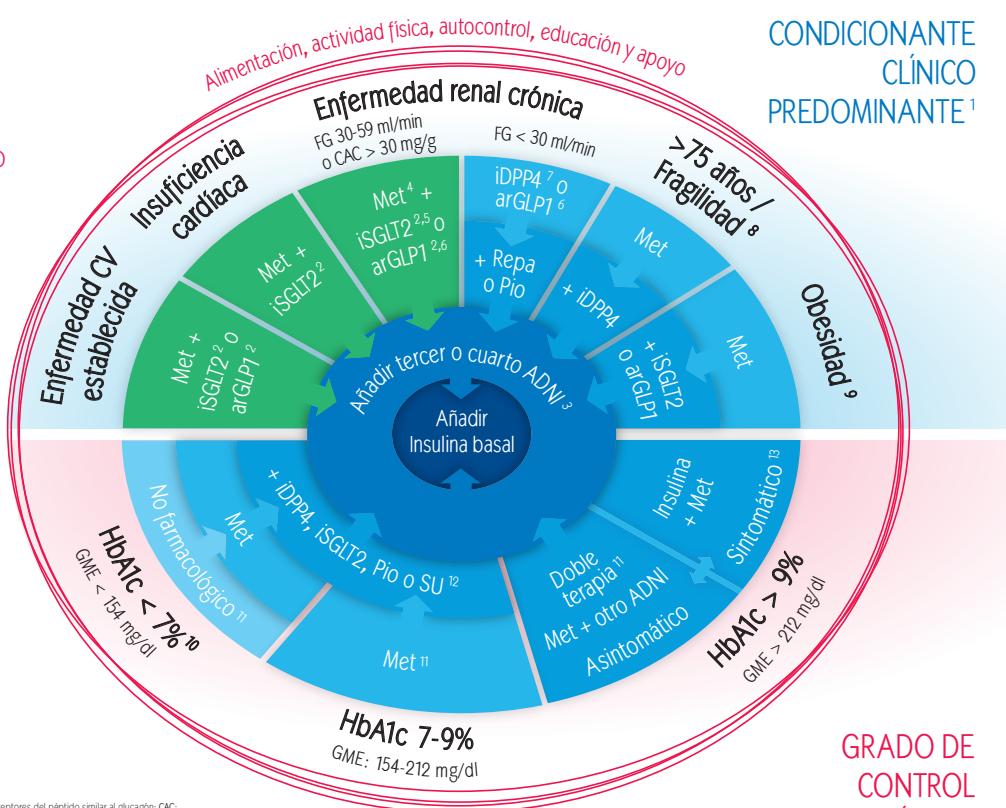
Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 de 2020 (Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud)



ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA DM2 | redGDPS 2020

1. La elección del fármaco según el condicionante clínico predominante prevalece sobre los valores de HbA1c. En color verde opciones con evidencias en reducción de eventos.
2. iSGLT2 y/o arGLP1 con evidencias en reducción de eventos. En España, los arGLP1 solamente están financiados si IMC > 30 kg/m².
3. No asociar iDPP4 con arGLP1; ni SU con repaglinida.
4. Reducir dosis metformina a la mitad si FG < 45 ml/min y suspender si FG < 30 ml/min.
5. Prescribir los iSGLT2 según la ficha técnica; no iniciar si FG < 60 ml/min, suspender si FG < 45 ml/min (abril 2020).
6. Liraglutida, Dulaglutida y Semaglutida se pueden prescribir si FG > 15 ml/min.
7. Reducir la dosis de acuerdo con la ficha técnica, excepto linagliptina que no requiere ajustes.
8. Se recomienda desintensificar o simplificar los regímenes terapéuticos complejos para reducir el riesgo de hipoglucemia, especialmente en pacientes tratados con insulina o sulfonilureas con HbA1c < 6,5%.
9. Si IMC > 35kg/m² es preferible un arGLP1. Considerar también la cirugía bariátrica.
10. Considerar un objetivo de HbA1c < 6,5% en pacientes jóvenes, de reciente diagnóstico, en monoterapia o tratamiento no farmacológico, evitando fármacos con riesgo de hipoglucemia.
11. Reevaluar HbA1c a los 3 meses tras inicio o cambio terapéutico e intensificar tratamiento en caso de no conseguir el objetivo personalizado. Cuando se ha conseguido el objetivo, control de HbA1c cada 6 meses.
12. Glicazida o glicerida.
13. Clínica cardinal: poluria, polidipsia y pérdida de peso.

ABREVIATURAS:
ADNI: antidiabético no insulínico; arGLP1: análogo de los receptores del péptido similar al glucagón; CAC: coeficiente albúmina/creatinina; CV: cardiovascular; FG: (filtrado glomerular); GME: glucemia media estimada; HbA1c: hemoglobina glicosilada; iDPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidor del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2; Met: metformina; Pio: pioglitazona; Repa: repaglinida.



Objetivo personalizado. Reevaluar cada 3 a 6 meses¹¹

OTRA INFORMACIÓN DE INTERÉS

En el aspecto médico, consideramos que el tratamiento con arGLP1 es beneficioso por los distintos efectos metabólicos que posee, pero sobre todo, en el caso de María, por la

mayor adherencia terapéutica, ya que previamente hacía un tratamiento irregular con la pauta bolo-basal.

Asimismo, destacamos la importancia de incentivar las medidas higienodietéticas saludables en nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
2. García Soidán J (coord.). Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la redGDPS. Fundación redGDPS; 2018. Disponible en: URL: <http://www.redgdps.org/agonistas-del-receptor-de-glp-1-en-la-diabetes-tipo-2> [último acceso: 29 de agosto de 2020].
3. Grupo de Trabajo de Diabetes de la semFYC y de la Fundación redGDPS. Agonistas del receptor de GLP1 en la diabetes tipo 2. 2018. Disponible en: URL: <http://www.redgdps.org/agonistas-del-receptor-de-glp-1-en-la-diabetestipo-2> [último acceso: 29 de agosto de 2020].
4. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, García Soidán FJ, Franch Nadal J. Algoritmo de tratamiento de la DM2 de la redGDPS de 2020. Fundación redGDPS; 2020. Disponible en: URL: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020> [último acceso: 30 de agosto de 2020].
5. American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S89-97.
6. NICE. Type 2 diabetes in adults: management. NICE Guidance and guidelines. 2015 [actualizado: 28 de agosto de 2019]. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [último acceso: 30 de agosto de 2020].