

Lixisenatida en una anciana diabética tipo 2 con inadecuado control metabólico

María Belén Arellano Cobos

Centro de Salud Orihuela 1-Plaza de la Salud. Orihuela (Alicante)

RESUMEN

Mujer de 82 años hipertensa, con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipémica y obesa, con inadecuado control glucémico hasta la introducción de lixisenatida.

ANTECEDENTES PERSONALES

Hipertensión arterial. DM2. Dislipemia. Obesidad. Accidente cerebrovascular talámico izquierdo. Accidente isquémico transitorio en la arteria cerebral media izquierda. Insuficiencia mitral leve.

Medicación actual

Insulina glargina: 0-0-42 UI/día; bisoprolol: 2,5 mg/24 h vía oral; clopidogrel: 75 mg/24 h vía oral; betahistina: 8 mg/24 h vía oral; pantoprazol: 20 mg/24 h vía oral; lixisenatida: 20 µg/24 h; atorvastatina: 80 mg/24 h vía oral.

HISTORIA CLÍNICA ACTUAL

Mujer de 82 años, con DM2 de ocho años de evolución con inadecuado control metabólico (hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] elevada, obesidad y glucemia capilar elevada) con complicaciones macro/microvasculares. Dado el perfil de la paciente, se decidió introducir lixisenatida: 10 µg diarios durante 14 días en marzo de 2014, seguidos de 20 µg diarios de forma crónica.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Frecuencia cardíaca: 84 lpm. Eupneica respirando aire ambiente. Auscultación cardíaca: rítmica, soplo diastólico en foco mitral. Obesidad. Extremidades inferiores: edemas leves

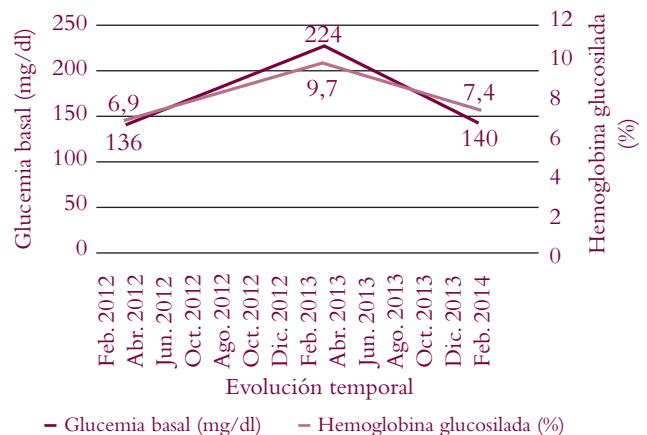
en áreas maleolares y pulsos pedios presentes y simétricos. Resto de la exploración: anodina.

DATOS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Evolución del control glucémico (figura 1) (febrero de 2012-abril de 2013-marzo de 2014):

- Glucemia basal: 136-224-140 mg/dl.
- HbA_{1c}: 6,9-9,7-7,4 %.
- Creatinina: 1,20-1,20-1,00 mg/dl.

Figura 1. Evolución temporal de glucemia basal (mg/dl) y hemoglobina glucosilada (%)



POSIBLES OPCIONES TERAPÉUTICAS Y TRATAMIENTO INSTAURADO

El tratamiento médico habitual de la DM2 son los anti-diabéticos orales clásicos, pero es posible adicionar más fármacos según las necesidades del paciente, como insulinización y los nuevos fármacos como los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1.

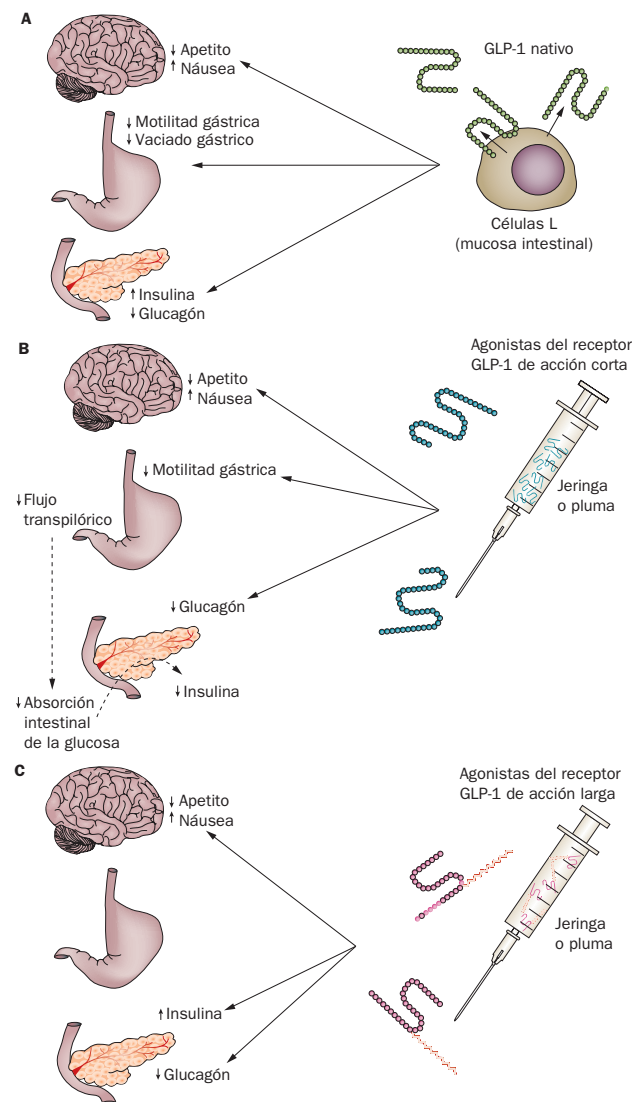
DISCUSIÓN DEL CASO

La DM2 es una enfermedad multisistémica cuya principal manifestación clínica es la hiperglucemia. Es una de las patologías más prevalentes en Atención Primaria. Ahora disponemos de nuevas herramientas terapéuticas, como los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1, que pueden estar indicados en pacientes con cifras de HbA_{1c} fuera del objetivo terapéutico, pero con buen control de glucemia basal. Nuestra paciente requirió insulina basal para el control de la DM2. Sin embargo, siguió con mal control metabólico, que finalizó tras la introducción de lixisenatida en el tratamiento. En cuanto al mecanismo de acción (figura 2), cabe destacar que estimula la secreción de insulina y disminuye la liberación de glucagón. No obstante, lixisenatida tiene importantes efectos pleiotrópicos, como la disminución de la velocidad de vaciamiento gástrico, la disminución de la ingesta alimenticia y la consecuente reducción del peso corporal (mediada por la acción sobre ciertas áreas del sistema nervioso central, entre las cuales se encuentra el hipotálamo). En el estudio GetGoal-L, lixisenatida redujo de forma estadísticamente significativa la HbA_{1c} (-0,4 %; $p = 0,0002$), la glucemia posprandial y el peso corporal. Además, los pacientes que recibieron tratamiento con lixisenatida alcanzaron más fácilmente valores de HbA_{1c} < 7 %. De hecho, nuestra paciente presentó un descenso de HbA_{1c} del 2,3 % y una pérdida ponderal de 10 kg en 4 meses. Con respecto a los efectos adversos, fueron de tipo gastrointestinal principalmente. Lixisenatida puede ser un fármaco seguro en población anciana según un subanálisis de estudios publicado por Raccach (estudio GetGoal). La incidencia de eventos adversos globales, efectos adversos gastrointestinales e hipoglucemias sintomáticas también fue comparable (independientemente de la edad del paciente). De este modo, podríamos afirmar que lixisenatida es una alternativa terapéutica eficaz y segura en pacientes diabéticos ancianos y muy ancianos (como lo es nuestra paciente).

CONCLUSIONES

En el caso de nuestra paciente, podemos afirmar que lixisenatida produjo una mejoría del control metabólico con un descenso de las cifras de HbA_{1c} del 2,3 % y una disminución de la glucemia plasmática basal de 84 mg/dl; todo ello con una pérdida ponderal de 10 kg en 4 meses de tratamiento y con un descenso en el requerimiento de insulina basal.

Figura 2. Mecanismo de acción de agonistas del receptor GLP-1



GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1.

Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8(12):728-42.

Por otra parte, la paciente sufrió eventos adversos de tipo gastrointestinal (náuseas y dispepsia) bien tolerados, sin episodios de hipoglucemia. Así pues, dado que nuestra paciente tiene 82 años en la actualidad y a causa del buen control metabólico (descenso del requerimiento de las unidades de insulina, pérdida ponderal y ausencia de hipoglucemias), podemos afirmar que se trata de un fármaco efectivo y que ha resultado seguro en nuestra paciente.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, Di Martino L, Bonomo K, Massucco P, et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011;34(10):2237-43.
- Charbonnel B, Bertolini M, Tinahones FJ, Domingo MP, Davies M. Lixisenatide plus basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2014;28(6):880-6.
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement. *Endocr Pract* 2013;19(Suppl 2):S1-48.
- Raccach D, Lin J, Wang E, Germé M, Perfetti R, Bonadonna R.C, et al. Once-daily prandial lixisenatide versus once-daily rapid acting insulin in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with basal insulin: analysis of data from five randomized, controlled trials. *J Diabetes Complications* 2014;28(1):40-4.
- Riddle MC, Aronson R, Home P, Marre M, Niemoeller E, Miossec P, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L). *Diabetes Care* 2013;36(9):2489-96.

COMENTARIO POR JOSÉ JAVIER MEDIAVILLA BRAVO

Nos encontramos ante el caso de una paciente ya con complicaciones macro y microvasculares que presenta un mal control de su glucemia a pesar del tratamiento con insulina basal.

La primera valoración que me sugiere el caso es el objetivo de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) que debemos marcarnos para conseguir en esta paciente. Dada su avanzada edad (82 años), debemos tener en cuenta la necesaria individualización de los objetivos en las personas ancianas diabéticas. Las guías recomiendan en pacientes ancianos con integridad funcional y cognitiva y buena expectativa de vida objetivos de control glucémico similares a los de los sujetos más jóvenes (objetivo de HbA_{1c} entre el 7 y 7,5 %), mientras que, en aquellos que presentan deterioro funcional o cognitivo o con esperanza de vida corta, se recomiendan objetivos menos estrictos (objetivo de HbA_{1c} entre el 7,6 y el 8,5 %)¹. En el caso de nuestra paciente, un objetivo de alrededor del 7,5 % o algo superior es un objetivo que se puede considerar.

Hasta hace poco tiempo la intensificación del tratamiento antihiper glucemiante en personas no controladas con insulina basal se realizaba mediante la adición de insulinas de acción prandial, empleando alguna de las siguientes estrategias: basal plus, bolo basal o mediante el uso de premezclas. La aparición de nuevos fármacos como los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) nos ha permitido utilizar una nueva estrategia que nos facilita alcanzar los objetivos glucémicos sin necesidad de usar insulinas prandiales.

Los arGLP-1 consiguen reducir la glucemia mediante su acción a través distintos mecanismos. Así, actúan estimulando la secreción de insulina de las células β del páncreas, reducen la secreción de glucagón, enlentecen el vaciado gástrico, disminuyen el apetito, etc. La combinación de estos mecanismos les permite alcanzar una potencia en la reducción de la HbA_{1c} de entre el 0,8 y el 2 %, a la vez que se produce una pérdida de peso que varía entre 1 y 5 kg^2 .

En el caso aquí comentado, el autor opta por añadir al tratamiento con insulina basal que llevaba la paciente un arGLP-1 de acción corta, lixisenatida, y logra alcanzar un buen control de la glucemia y una pérdida ponderal significativa, sin presencia de hipoglucemias ni otras complicaciones importantes, salvo náuseas y dispepsia, que fueron bien toleradas. En las personas ancianas, a la hora de elegir un fármaco, debemos priorizar la seguridad de este y, sobre todo, que no produzca hipoglucemias.

La adición de un arGLP-1 de acción corta, con un mayor efecto posprandial a un régimen de insulina basal, es una estrategia de tratamiento razonable en personas adultas diabéticas no embarazadas. Esta opción de tratamiento ofrece ventajas tales como la reducción de la HbA_{1c} adicional con menor riesgo de hipoglucemia que la adición de insulina prandial y menor necesidad de monitorización, y todo ello con menor ganancia o incluso con pérdida de peso. Así, en un artículo recientemente publicado en el que se comparaba añadir lixisenatida a insulina basal con añadir insulina rápida una vez al día, se vio que el grupo de la lixisenatida tenía el doble de posibilidades de alcanzar una $HbA_{1c} < 7\%$ sin hipoglucemias sintomáticas, frente

al grupo de insulina basal + insulina rápida en una dosis diaria³.

Para finalizar, respecto al uso de la lixisenatida en ancianos, cabe comentar que un reciente estudio llevado a cabo en personas con más de 65 y 75 años sugiere que es un fármaco bien tolerado en este rango de edad⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin* 2013;140(3):134.e1-134.e12.
2. Harris KB, McCarty DJ. Efficacy and tolerability of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015;6(1):3-18.
3. Raccach D, Lin J, Wang E, Germé M, Perfetti R, Bonadonna RC, et al. Once-daily prandial lixisenatide versus once-daily rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with basal insulin: analysis of data from five randomized, controlled trials. *J Diabetes Complications* 2014;28(1):40-4.
4. Raccach D, Miossec P, Esposito V, Niemoeller E, Cho M, Gerich J. Efficacy and safety of lixisenatide in elderly (≥ 65 years old) and very elderly (≥ 75 years old) patients with type 2 diabetes: an analysis from the GetGoal phase III programme. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31(2):204-11.