

Eficacia terapéutica de exenatida en una paciente con síndrome de Prader-Willi

Therapeutic effectiveness of exenatide in a patient with Prader-Willi syndrome

Sr. Editor:

Presentamos el caso de una mujer de 25 años diagnosticada en la primera infancia de síndrome de Prader-Willi (SPW). Fue remitida a nuestra consulta por detectarse en una analítica rutinaria hiperglucemia y disfunción de hormonas tiroideas. Además de lo referido, entre sus antecedentes personales destacaba epilepsia diagnosticada a los 9 meses, en tratamiento con valproato hasta los 7 años, epifisiolisis tibial izquierda, pies planos, hibernoma en región costal derecha, dislipidemia y glucemia basal alterada, diagnosticada 3 años antes. Así mismo, como alteraciones propias de su síndrome, presentaba obesidad grado III, talla baja, hipogonadismo con amenorrea primaria y retraso mental. No había recibido previamente tratamiento con hormona de crecimiento ni estroprogestágenos. Entre sus antecedentes familiares se recogía que tenía varios familiares maternos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La paciente presentaba conducta hiperfágica, con ganancia ponderal asociada, de carácter progresivo, y trastornos de la conducta (impaciencia, ataques de ira) en estudio por Neurología y Psiquiatría. En la analítica inicial destacaba: glucemia 122 mg/dl, HbA_{1c} 8,3%, discreto aumento de transaminasas, TSH 7,19 μ U/ml, T4 libre 1,08 ng/dl, anticuerpos antiperoxidasa elevados, colesterol total 301 mg/dl (LDL 192 mg/dl, HDL 40 mg/dl) y triglicéridos 343 mg/dl. En analíticas previas se observaron glucemias en ayunas en torno a 130-140 mg/dl, lo que dada la elevación de la HbA_{1c}, evidenciaba una hiperglucemia de predominio posprandial en probable relación con sus transgresiones dietéticas. En la exploración presentaba un peso de 99,9 Kg, una talla de 148 cm (IMC 45,6 kg/m²), un porcentaje de masa grasa de 45,4% (medida por impedanciometría), obesidad de distribución central, aspecto infantil y rasgos dismórficos propios del SPW (frente estrecha, pies y manos pequeños, genu valgo e hipotonía muscular generalizada). No se detectó bocio. La exploración cardiorrespiratoria resultó normal, con TA 100/60 mmHg y frecuencia cardíaca de 80 lpm. El abdomen era globuloso, con abundante pániculo adiposo, sin palpación de masas ni megalias. No presentaba desarrollo mamario (S1) y tenía mínima presencia de vello pubiano (P2). Con estos datos se diagnosticó a la paciente de DM2, hipotiroidismo primario subclínico y dislipidemia mixta. Se inició en ese momento educación diabetológica, modificación estructurada de la conducta alimentaria y recomendación de actividad física. Se prescribió tratamiento con metformina oral a dosis crecientes hasta 850 mg 3 veces al día, levotiroxina 50 mcg/día y fenofibrato de liberación modificada 145 mg/día. Solicitamos nueva analítica, retinografía digital, ecografía abdominalopélvica y densitometría ósea. Al mes la paciente presentaba un peso de 95,3 Kg (-4,6 Kg), glucemias preprandiales entre 90-130 mg/dl, sin conseguir registros posprandiales. Analíticamente destacaba una glucemia basal de 96 mg/dl, HbA_{1c} 7,5%, colesterol

total 221 mg/dl (HDL 49 mg/dl, LDL 129 mg/dl), triglicéridos 216 mg/dl, FSH 6,7 mU/ml, LH 1 mU/ml, estradiol 14 pg/ml, testosterona 1,7 nmol/l, prolactina 114 μ U/ml, TSH 1,4 μ U/ml y T4 libre 1,34 ng/dl. En la retinografía digital no se detectaron hallazgos de retinopatía diabética. En la ecografía abdominal destacaban hallazgos compatibles con esteatosis hepática, siendo el estudio pélvico poco valorable. Persistía una hiperfagia severa, que obligaba a los familiares a un control estricto del acceso de la paciente a la comida, por lo que se decidió iniciar tratamiento con exenatida 5 mcg 2 veces al día, que aumentamos posteriormente a 10 mcg 2 veces al día, con buena tolerancia. En ningún momento presentó náuseas ni vómitos, ni hipoglucemias. Objetivamos una buena respuesta en el control glucémico y en la conducta alimentaria, con la consecuente pérdida ponderal. A los 3 meses del inicio de exenatida se había logrado una pérdida adicional de 7,8 Kg de peso, que alcanzó los 14,9 Kg al final del primer año (tabla 1). Son de destacar los cambios referidos por los familiares en la actitud de la paciente con las comidas, con mejoría evidente en la hiperfagia. Respecto al control glucémico, los niveles de HbA_{1c} descendieron progresivamente, consiguiendo cifras de HbA_{1c} inferiores al 6% a los 6 meses, que se han mantenido posteriormente sin hipoglucemias. Respecto al resto de los parámetros analíticos, a los 3 meses se normalizaron las transaminasas, y los lípidos entraron en objetivos terapéuticos, manteniendo el fenofibrato. Las hormonas tiroideas se normalizaron con una dosis sustitutiva final de levotiroxina de 75 mcg/día. La densitometría solicitada hizo evidente una osteoporosis franca (L2-L4: T score -2,9 DE), por lo que añadimos a su tratamiento suplementos de calcio-vitamina D orales y se instauró terapia hormonal sustitutiva por su hipogonadismo (estroprogestágenos por vía transdérmica a dosis progresivas). La paciente inició el desarrollo mamario y presentó la menarquia al año. Finalmente, se ha observado en las revisiones posteriores al año y medio una discreta recuperación ponderal, sin deterioro del control glucémico (tabla 1).

El SPW es la causa más frecuente de obesidad genética, con una incidencia de un caso por cada 10.000-25.000 recién nacidos vivos. Se debe a la falta de expresión de la región cromosómica 15q11-q13 de procedencia paterna. Los pacientes afectados adquieren un fenotipo característico con rasgos dismórficos como dolicocefalia, frente estrecha, ojos almendrados, boca pequeña, etc. Se caracterizan por presentar hipotonía neonatal, una hiperfagia exagerada desde la infancia que conduce a obesidad mórbida, retraso mental en diversos grados, alteraciones del comportamiento y diversos déficits hormonales, como déficit de hormona de crecimiento, e hipogonadismo hipogonadotropo, entre otros¹. La composición corporal en los pacientes con SPW, en comparación con individuos obesos sin este síndrome, se caracteriza por presentar una mayor proporción de masa grasa, aunque con una mayor relación grasa subcutánea/grasa visceral, un menor índice de insulinoresistencia y mayores niveles de adiponectina^{1,2}. Todo ello apunta a una disociación entre obesidad y resistencia a la insulina en estos pacientes con respecto a obesos sanos. No obstante, se han descrito diferencias en los mecanismos glucorreguladores en estos pacientes, como una menor respuesta de insulina y péptido C a la sobrecarga oral de glucosa y un mayor aclaramiento de insulina frente a

Tabla 1 Evolución del peso y del control metabólico

	Inicial	Inicio exenatida	Un mes	3 meses	6 meses	12 meses	22 meses	27 meses
Peso (Kg)	99,9	95,3	90,6	87,5	83,1	80,4	83,5	85,7
IMC (Kg/m ²)	45	43,5	41,4	39,9	37,9	36,7	38,1	39,1
HbA _{1c} (%)	8,3	7,5	7,3	6,3	5,9	5,6	5,5	5,6

obesos sanos³. De hecho, las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado están presentes en el 7-40% de los casos, especialmente después de la pubertad y en individuos obesos⁴, siendo la incidencia de diabetes mayor que en la población general¹. Aunque no están bien dilucidadas las causas subyacentes de la hiperfagia en los pacientes con SPW, los niveles elevados de grelina, péptido con efecto orexígeno, tanto en ayunas como posprandiales, se han involucrado en la falta de saciedad en este síndrome^{1,5}. También se han descrito en estos pacientes descensos de los niveles en ayunas del péptido anorexígeno YY, con una falta de elevación tras la ingesta¹, aunque otros trabajos ofrecen resultados dispares^{5,6}. Niveles elevados de grelina y el descenso de los niveles de péptido YY estimularían las neuronas hipotalámicas productoras del neuropéptido Y, aumentando el apetito. También se han referido niveles bajos de polipéptido pancreático en estos pacientes, lo que también podría contribuir a la hiperfagia¹. Por otra parte, no se han detectado diferencias en los niveles de leptina ni en los de glucagon-like peptide 1 (GLP-1, «péptido similar al glucagón tipo 1») en pacientes con SPW respecto a individuos obesos sanos^{1,5}. Los análogos de GLP-1 se emplean actualmente en el tratamiento de pacientes obesos con DM2 por su efecto beneficioso tanto en el control glucémico como en el del peso. Este efecto en la pérdida de peso parece ser el resultado de acciones tanto a nivel central como periférico sobre los receptores de GLP-1, que promueven conjuntamente la saciedad⁷. La utilización de estos fármacos en pacientes con SPW, donde la obesidad y la hiperfagia tienen especial relevancia, resulta una opción terapéutica de gran interés. Estudios previos han mostrado la eficacia de los análogos de GLP-1 en pacientes con DM2 y SPW. Exenatida se ha mostrado eficaz en la mejora del control glucémico y en el de la saciedad en estos pacientes, y con menos efectos secundarios que en obesos mórbidos con DM2⁸. Posiblemente en el efecto de la saciedad intervenga el descenso en los niveles de grelina inducido por esta molécula, efecto que se ha mostrado en algunos modelos animales⁹, aunque con resultados dispares cuando se analiza en humanos⁸. Por su parte, otro análogo de GLP-1, liraglutida, sí ha demostrado disminuir los niveles de grelina en pacientes con SPW, mejorando también la secreción y sensibilidad de la insulina⁹. Nuestra paciente experimentó una mayor pérdida de peso y una mayor efectividad en el control glucémico que las reportadas en otras series publicadas^{4,10}. A diferencia de otros estudios en los que el control glucémico empeoraba después del primer año de tratamiento con estos fármacos⁴, nuestra paciente mantiene un control glucémico óptimo después de más de 2 años. No obstante, sí mostró tendencia a la ganancia de peso después del primer año, que atribuimos a una pérdida de eficacia de exenatida en el control del apetito a lo largo del tiempo. Ello viene a corroborar la gran

variabilidad individual que existe en la respuesta a estos fármacos. Nuestra paciente no presentó efectos secundarios con exenatida, confirmando así lo referido en la literatura de una mejor tolerancia al fármaco en pacientes con SPW⁸. Algunos autores muestran la posibilidad de usar en estos pacientes dosis más elevadas del fármaco, sin embargo, alertan de casos reportados de dilatación gástrica y perforación en pacientes con SPW, dado el efecto de estos fármacos en el vaciado gástrico⁴, por lo que sería necesaria una vigilancia estrecha en estos casos.

En conclusión, los análogos de GLP-1 representan una buena opción terapéutica en pacientes con DM2 y SPW, ya que actúan sobre los mecanismos que regulan el apetito, paliando así la hiperfagia en estos pacientes. La pérdida de peso conseguida junto con el control glucémico resultan especialmente beneficiosos en términos de salud, puesto que la obesidad mórbida y sus complicaciones constituyen la mayor causa de morbimortalidad en estos pacientes. Quedaría por evaluar la efectividad a más largo plazo, tanto en el control glucémico como en el ponderal.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Caixás A, Giménez Palop O. Síndrome de Prader-Willi: aspectos endocrino-metabólicos y de regulación del apetito. *Rev Esp Obesidad*. 2009;7:10-21.
2. Kennedy L, Bittel DC, Kibiriyeva N, Kalra SP, Torto R, Butler MG. Circulating adiponectin levels, body composition and obesity-related variables in Prader-Willi syndrome: Comparison with obese subjects. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30:382-7.
3. Schuster DP, Osei K, Zipf WB. Characterization of alterations in glucose and insulin metabolism in Prader-Willi subjects. *Metabolism*. 1996;45:1514-20.
4. Fintini D, Grugni G, Brufani C, Bocchini S, Cappa M, Crinò A. Use of GLP-1 receptor agonists in Prader-Willi syndrome: Report of six cases. *Diabetes Care*. 2014;37:e76-7.
5. Purcell L, Sze L, Loughnan G, Smith E, Herzog H, Sainsbury A, et al. In adults with Prader-Willi syndrome, elevated ghrelin

- levels are more consistent with hyperphagia than high PYY and GLP-1 levels. *Neuropeptides*. 2011;45:301–7.
6. Rigamonti AE, Bini S, Grugni G, Agosti F, de Col A, Mallone M, et al. Unexpectedly increased anorexigenic postprandial responses of PYY and GLP1 to fast ice cream consumption in adult patients with Prader-Willi syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81:542–50.
 7. Van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, la Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: Focus on the CNS. *J Endocrinol*. 2014;221:T1–16.
 8. Sze L, Purtell L, Jenkins A, Loughnan G, Smith E, Herzog H, et al. Effects of a single dose of exenatide on appetite, gut hormones, and glucose homeostasis in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E1314–9.
 9. Pérez-Tilve D, González-Matías L, Alvarez-Crespo M, Leiras R, Tovar S, Diéguez C, et al. Exendin-4 potently decreases ghrelin levels in fasting rats. *Diabetes*. 2007;56:143–51.
 10. Senda M, Ogawa S, Nako K, Okamura M, Sakamoto T, Ito S. The glucagon-like peptide-1 analog liraglutide suppresses ghrelin and controls diabetes in a patient with Prader-Willi syndrome. *Endocr J*. 2012;59:889–94.

José Pérez-Rodríguez*, Isabel Serrano-Olmedo, Cristóbal Morales-Portillo, Clara García-García, Virginia Hernando-Jiménez y Tomás Martín-Hernández

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joseperod@yahoo.es

(J. Pérez-Rodríguez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.avdiab.2014.11.002>

Capacidad de detección de los métodos de detección de insulina. A propósito de un caso

Cross reactivity in insulin assays. Report of a case

Sr. Editor:

La hipoglucemia facticia es la acción por parte del paciente de forma deliberada de provocar bajos niveles de glucosa en sangre mediante la administración subrepticia de insulina subcutánea o agentes hipoglucemiantes orales.

Debido a que suele tratarse de un diagnóstico de exclusión, frecuentemente se agotan los recursos diagnósticos con los que se cuenta para descartar otras entidades con mayor repercusión clínica, tales como el insulinoma, la nesidioblastosis o la presencia de anticuerpos contra la insulina.

Presentamos el caso de un paciente con episodios repetidos de hipoglucemia sin hiperinsulinismo según el método de detección de insulina de nuestro hospital (Elecsys® E170, Roche), al que se practican múltiples estudios para discernir la causa de la misma.

Se trata de un paciente de 48 años al que conocemos en abril de 2010 tras ser enviado desde atención primaria para estudio de hipoglucemias. Como antecedentes familiares destacamos que su hermana padecía diabetes mellitus tipo 1 desde 1985, con mal control metabólico crónico, y que tiene un hijo también con diabetes mellitus tipo 1 (en tratamiento con insulina glargina y lispro) desde 2008. Como antecedentes destaca un ingreso en el Servicio de Neurología en 2005 por hemihipoestesia izquierda, sin evidenciarse enfermedad (RMN y EEG normales), síndrome depresivo en tratamiento con múltiples fármacos, y varios estudios por hipotensión, atribuida a insuficiencia autónoma (habiéndose descartado insuficiencia suprarrenal) y tratamiento antidepressivo.

En aquel momento el paciente refería, desde hacía aproximadamente 2 años, cuadros recurrentes de sudoración, palpitaciones y sensación de hambre, que se aliviaban con la ingesta y ocurrían 2-3 veces al día, en algunas ocasiones en ayunas, pero las más sintomáticas, 1 h posprandiales. Constató glucemias capilares coincidiendo con esos episodios de entre 40 y 70 mg/dL, refiriendo también un episodio con pérdida de conocimiento y glucemia capilar de 36 mg/dL. Se decide ingreso, por tanto, para estudio de hipoglucemias. No fue necesario realizar test de ayuno debido a que los episodios de hipoglucemia ocurrían tanto en el período pre como en el posprandial. Por tanto, se extraen muestras analíticas de insulina, proinsulina, péptido C, sulfonilureas en orina, anticuerpos antiinsulina, anticuerpos antirreceptor de insulina, y se realiza TC abdominopélvica para descartar un insulinoma como primera posibilidad diagnóstica. Dado que los resultados analíticos coincidentes con hipoglucemia en sangre venosa no demuestran hiperinsulinismo, tampoco sin desaparición del péptido C y que en la TC no se objetiva enfermedad, decidimos dar el alta con dieta repartida en 5 tomas, en la que deben predominar los hidratos de carbono de absorción lenta.

Durante el seguimiento ambulatorio el paciente refiere seguir con los mismos episodios de hipoglucemia (constatadas con el glucómetro de su hijo), a pesar de haber modificado la dieta como se le indicó, por lo que decidimos ingresar de nuevo al paciente para realizar nuevas pruebas diagnósticas y así comparar con las anteriores. En estas nuevas determinaciones no objetivamos tampoco hiperinsulinismo, y confirmamos negatividad de las pruebas autoinmunes. Dado que estas presentan en ocasiones falsos negativos, y teniendo en cuenta la carga familiar autoinmune, atribuimos las hipoglucemias a esta causa y comenzamos tratamiento esteroideo (prednisona 75 mg/día).

Tras el inicio del tratamiento siguen sin controlarse los episodios de hipoglucemia, así que, aunque la medición de insulinemia nunca fue elevada y los niveles tanto de proinsulina como de péptido C no fueron mínimos, decidimos enviar