

insulinoterapia, precisando doblar la dosis (1,4 UI/kg/día), con disminución de las hipoglucemias.

La hiponatremia grave puede provocar rabdomiólisis, habiéndose descrito fundamentalmente en casos de intoxicación hídrica^{6,8}. La asociación de rabdomiólisis con insuficiencia suprarrenal primaria es extremadamente infrecuente. En casi todos los casos descritos existe una hiponatremia concomitante, salvo uno publicado en 2003⁹. La menor concentración de sodio observada fue de 97 mmol/l⁷. Los niveles de potasio se encontraban elevados en más de la mitad de los casos (cifra máxima referida de 5,8 mmol/l⁷). En nuestro paciente constatamos una hiponatremia de 120 mmol/l, junto con hiperpotasemia de 6,8 mmol/l. Los niños con hiperpotasemia grave (> 7 mmol/l) pueden presentar debilidad muscular ascendente, con progresión en ocasiones a parálisis flácida, hallazgos similares a los de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré.

En la insuficiencia suprarrenal, el déficit de cortisol estimula la liberación de CRH, con aumento de la secreción de ADH y descenso de la natremia. Por otro lado, el déficit de aldosterona, favorece la excreción renal de sodio, produciendo hipovolemia y liberación de ADH mediada por baroreceptores⁶.

No está claro el mecanismo de instauración de la rabdomiólisis en el contexto de la hiponatremia, habiéndose especulado diversas hipótesis: rotura de la membrana celular del miocito ocasionada, bien por fluctuaciones en la osmolalidad intra-extracelular, bien por aumento del calcio intracelular a través del intercambiador sodio-calcio^{6,8,10}; por otro lado, la corrección de una hiponatremia grave también podría ser causa de rabdomiólisis, ya que, en ocasiones, el aumento de CPK se ha observado días después de la corrección del desequilibrio electrolítico⁶.

Parece necesario medir los niveles de CPK en pacientes con insuficiencia suprarrenal complicada con hiponatremia, ya que la asociación con rabdomiólisis puede ocurrir con mayor frecuencia de la que previamente se había reconocido^{6,7}.

Nuestro paciente probablemente sea el primer caso clínico descrito en la edad pediátrica de asociación de rabdomiólisis hiponatrémica e insuficiencia suprarrenal en contexto de un síndrome de Carpenter.

Bibliografía

1. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:2068-79.
2. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:11-20.
3. Capalbo D, Improda N, Esposito A, de Martino L, Barbieri F, Betterle C, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy from the pediatric perspective. *J Endocrinol Invest*. 2013;36:903-1012.
4. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes. *Autoimmun Rev*. 2014;13:85-9.
5. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndrome type II. *Presse Med*. 2012;41:e663-70.
6. Lau SY, Yong TY. Rhabdomyolysis in acute primary adrenal insufficiency complicated by severe hyponatraemia. *Intern Med*. 2012;51:2371-4.
7. Egan JJ, Davies AJ, Jones MK. Hyponatremic rhabdomyolysis in Addison's disease. *Postgrad Med J*. 1994;70:830-2.
8. Oki K, Noda K, Kondo K, Koide J. Rhabdomyolysis associated with hyponatremia and adrenal insufficiency. *Eur J Neurol*. 2006;13:e8-9.
9. De Witte SA, Bonnet F, Morlat P, Beylot J. Rhabdomyolysis as a consequence of adrenal insufficiency. *Am J Med*. 2003;114:160.
10. Schneller C, Finkel L, Wise M, Hageman JR, Littlejohn E. Autoimmune polyendocrine syndrome: A case-based review. *Pediatr Ann*. 2013;42:203-8.

Elena Martín-Campagne^{a,*}, M. José Ballester-Herrera^a, Enrique Palomo-Atance^a, Prado Sánchez-Ruiz^b y Patricio Giralto-Muiña^a

^a Unidad de Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emcampagne@yahoo.es (E. Martín-Campagne).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2015.07.001>

Experiencia clínica con lixisenatida en pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad en consultas de atención especializada en Málaga



Lixisenatide clinical experience on patients with type 2 diabetes and obesity in endocrinology offices in Malaga

Los agonistas del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) reducen los niveles de glucosa con muy bajo riesgo de hipoglucemia, limitan el aumento de peso asociado a la insulinoterapia y presentan efectos favorables sobre la

dislipidemia, hipertensión, función endotelial, contractilidad cardíaca, lipoproteínas intestinales, inflamación y marcadores indirectos de función renal¹⁻³.

Realizamos un estudio prospectivo con medidas de cambio intrasujeto de 43 pacientes (62,8% mujeres) con diabetes tipo 2 y obesidad que inician tratamiento con lixisenatida (Lyxumia[®], Sanofi Aventis S.A.) para valorar su tolerancia y los efectos sobre el peso y el control metabólico. Se analizaron los subgrupos sin y con tratamiento previo antihipertensivo (23,3% y 76,7% respectivamente) e hipolipidemiante (41,9% y 58,1% respectivamente), y la aparición de efectos secundarios. La edad media fue 58 ± 13,4 años y la duración media de diabetes de 11,9 ± 7,3 años. Presentaban antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (ECV) un 41,4% y de diabetes un 62,9%. El tratamiento en la visita inicial era: 86% agentes orales, 18,6%

Tabla 1 Evolución de las variables clínico-analíticas antes y después del tratamiento con lixisenatida

| Variable | Basal | Con lixisenatida | p |
|--------------------------|--------------|------------------|---------|
| Peso (kg) | 97,5 ± 17,9 | 94,3 ± 18,1 | < 0,001 |
| IMC (kg/m ²) | 37,7 ± 6,3 | 36,2 ± 6,1 | < 0,001 |
| CC (cm) | 99 ± 12,9 | 94,4 ± 11,8 | 0,058 |
| TAS (mm Hg) | 153,2 ± 21,6 | 136,1 ± 25,0 | 0,001 |
| TAD (mm Hg) | 86,2 ± 12,6 | 81,5 ± 12,3 | 0,088 |
| FC (lpm) | 79,9 ± 11,0 | 79,4 ± 11,0 | 0,907 |
| Glucemia (mmol/l) | 10,7 ± 3,9 | 9,2 ± 2,7 | 0,076 |
| HbA1c (mmol/mol) | 58,6 ± 8 | 53,9 ± 8 | < 0,001 |
| CT (mmol/l) | 4,5 ± 0,9 | 4,1 ± 0,9 | 0,031 |
| LDL-C (mmol/l) | 2,4 ± 0,9 | 2,2 ± 1,1 | 0,342 |
| HDL-C (mmol/l) | 1,2 ± 0,4 | 1,2 ± 0,3 | 0,899 |
| TG (mmol/l) | 2,1 ± 1,1 | 2,2 ± 1,3 | 0,754 |
| GOT (UI/l) | 21,8 ± 11,2 | 21,1 ± 9,6 | 0,673 |
| GPT (UI/l) | 30,3 ± 16,5 | 30,7 ± 14,9 | 0,818 |
| GGT (UI/l) | 52,1 ± 56,5 | 53,8 ± 50,4 | 0,763 |
| Microalb/Cr (mg/l) | 28,1 ± 24,1 | 61,2 ± 64,7 | 0,487 |
| Microalb/Cr (mg/g) | 32,5 ± 42,9 | 29,0 ± 46,2 | 0,774 |
| UI de insulina | 55,4 ± 38,7 | 47,9 ± 35,0 | 0,003 |
| Anti HTA (%) | 76,7 | 81,1 | < 0,001 |
| Hipolipidemiante (%) | 58,1 | 73 | < 0,001 |

Los datos están expresados como media ± desviación estándar.

CC: circunferencia de cintura; CT: colesterol total; FC: frecuencia cardíaca; GGT: gamma-glutamil transpeptidasa; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa glutámico-pirúvica; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL-C: HDL-colesterol; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; LDL-C: LDL-colesterol; Microalb/Cr: cociente microalbúmina/creatinina; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; TG: triglicéridos; UI: unidades de insulina.

análogos de GLP-1 y 79,1% insulina (basal 37,2%, premezclas 25,6% y basal-bolo 16,3%). El tiempo medio de revisión tras el inicio de lixisenatida fue 3,9 ± 1,5 meses. La [tabla 1](#) muestra la evolución de las variables clínico-analíticas. La mejoría de la tensión arterial sistólica (TAS) y del colesterol total (CT) seguía siendo significativa en los subgrupos sin y con antihipertensivos antes y después del tratamiento con lixisenatida (TAS antes 147 ± 26,5 mm Hg vs TAS después 113,6 ± 7,9 mm Hg; p=0,023 y TAS antes 153,6 ± 21 mm Hg vs TAS después 140,0 ± 25,4 mm Hg; p=0,020, respectivamente) mientras que el descenso de CT solo se mantuvo significativo en el subgrupo que ya tomaba hipolipidemiantes antes de iniciar lixisenatida (CT antes 178,5 ± 36 mg/dl vs CT después 152,6 ± 25,6 mg/dl; p=0,007), que además mostró descenso significativo de LDL-colesterol (LDL-C) (LDL-C antes 93,3 ± 37,2 mg/dl vs LDL-C después 73,1 ± 25,9 mg/dl; p=0,023). No se observó alteración de las cifras de amilasa (amilasa media 40,6 ± 6,7 UI/l). Respecto a la tolerancia digestiva el 20% no lo toleró, el 5% toleró 10 mcg/día y el 75% toleró 20 mcg/día.

En nuestro estudio no observamos mejoría significativa de la glucemia en ayunas. Los análogos de GLP-1 han mostrado mejorías similares de la glucemia basal, aunque lixisenatida 20 mcg alcanza mayores reducciones del área bajo la curva respecto a la glucemia posprandial y mayor enlentecimiento de vaciado gástrico⁴. Encontramos un descenso significativo de HbA1c en nuestros pacientes. Los análogos de GLP-1 han demostrado no inferioridad respecto a otros agentes hipoglucemiantes⁵, e incluso mayor y similar

reducción de la HbA1c en un metaanálisis respecto a agentes orales e insulina basal y bifásica, respectivamente⁵.

Observamos reducción significativa de peso e IMC, en consonancia con lo descrito por otros autores⁷, con una pérdida media de peso de 3,2 kg. Estos resultados son similares a los publicados previamente con reducciones de 1,4 kg y 4,8 kg frente a placebo e insulina respectivamente⁵, así como reducciones de 3,31 kg frente a controles diabéticos bajo otros tratamientos y de 1,22 kg comparado con placebo en un metaanálisis⁸.

Pese a conseguir disminuciones similares de HbA1c, se ha descrito un 35% menos de hipoglucemias con GLP-1 que con insulina⁷. Meier et al. encontraron mayor riesgo de hipoglucemias con lixisenatida frente a liraglutida⁴ frente a lo observado por Rosenstock et al., con menos hipoglucemias sintomáticas en el grupo de lixisenatida (2,5% vs 7,9%; p<0,05)⁹. En línea con este último estudio, nuestros pacientes no presentaron hipoglucemias sintomáticas.

Se ha descrito un perfil de tolerabilidad digestiva más favorable de lixisenatida frente a exenatida 2 veces al día⁹ y liraglutida⁴. La mayoría de los pacientes de nuestro estudio presentaron buena tolerancia al tratamiento con lixisenatida.

Respecto al perfil lipídico se observó mejoría de las cifras de CT, que se mantuvieron significativas en el subgrupo que ya tomaba hipolipidemiantes, junto a un descenso significativo de LDL-C. En consonancia con nuestros resultados otros autores han descrito mejoría de los lípidos en pacientes tratados con análogos de GLP-1¹⁻³.

El tratamiento con lixisenatida redujo las cifras de TAS, sin alcanzar significación estadística respecto a las cifras de TA diastólica. Estos resultados concuerdan con lo publicado por otros autores^{7,8}.

No encontramos cambios significativos en la frecuencia cardíaca (FC). Sin embargo, un metaanálisis concluye que los análogos de GLP-1 incrementan la FC en 1,86 latidos por minuto frente a placebo y en 1,90 latidos por minuto frente a otros antidiabéticos, siendo más evidente este efecto con liraglutida que con exenatida 2 veces al día⁸. Lixisenatida produce menor elevación⁵, e incluso descenso de la FC¹⁰ respecto a liraglutida.

Nuestro estudio presenta limitaciones, tales como el reducido número de trabajos publicados de la práctica clínica habitual con los que poder comparar nuestros resultados, el pequeño tamaño muestral, el corto periodo de seguimiento y no haber evaluado la glucemia posprandial.

Nuestro análisis muestra que el tratamiento con lixisenatida mejora de forma significativa los parámetros antropométricos, el control glucémico en términos de HbA1c con menos requerimientos de insulina y el descenso significativo de TAS y CT. Encontramos buena tolerancia en la mayoría de los pacientes. Además, observamos una significativa intensificación del tratamiento antihipertensivo e hipolipidemiante, no solo hipoglucemiante, en nuestra práctica clínica, con un abordaje metabólico global de los pacientes. Se requieren estudios más duraderos y de amplios tamaños muestrales para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de las terapias con análogos de GLP-1.

Financiación

Publibeca otorgada por el Comité científico del xxvi Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes gracias a la colaboración de AstraZeneca.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los pacientes que han participado en el estudio, a la Sociedad Española de Diabetes y al Dr. Gabriel Olveira-Fuster, jefe de la UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga.

Bibliografía

- Jayawardene D, Ward GM, O'Neal DN, Theverkalam G, Maclsaac AI, Maclsaac RJ. New treatments for type 2 diabetes: Cardiovascular protection beyond glucose lowering? *Heart Lung Circ*. 2014;239:7-1008.
- Lovshin JA, Zinman B. Blood pressure-lowering effects of incretin-based diabetes therapies. *Can J Diabetes*. 2014;38:364-71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2014.05.001>.
- Haluzík M, Mráz M, Svačina Š. Balancing benefits and risks in patients receiving incretin-based therapies: Focus on cardiovascular and pancreatic side effects. *Drug Saf*. 2014;37:1003-10, <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-014-0238-8>.
- Meier JJ, Rosenstock J, Hincelin-Méry A, Roy-Duval C, Delfolie A, Coester HV, et al. Contrasting effects of lixisenatide and liraglutide on postprandial glycemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 diabetes on optimized insulin glargine with or without metformin: A randomized, open-label trial. *Diabetes Care*. 2015;38:1263-73, <http://dx.doi.org/10.2337/dc14-1984>.
- Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:194-206.
- Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:810-20, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01606.x>.
- Abdul-Ghani MA, Williams K, Kanat M, Altuntas Y, DeFronzo RA. Insulin vs GLP-1 analogues in poorly controlled type 2 diabetic subjects on oral therapy: A meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2013;36:168-73. DOI: 10.3275/8367.
- Robinson LE, Holt TA, Rees K, Randeva HS, O'Hare JP. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013;3:e001986, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001986>.
- Rosenstock J, Raccach D, Korányi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: A 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care*. 2013;36:2945-51, <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-2709>.
- Kapitza C, Forst T, Coester HV, Poitiers F, Ruus P, Hincelin-Mery A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metabol*. 2013;15:642-9, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12076>.

María del Mar Roca-Rodríguez^{a,b,*},
María José Tapia-Guerrero^b, Silvia Maraver-Selfa^a,
Francisco José Tinahones^{a,b}
e Isabel Mancha-Doblas^a

^a UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^b UGC de Endocrinología y Nutrición, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maroca80@gmail.com
(M.d.M. Roca-Rodríguez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2015.07.004>