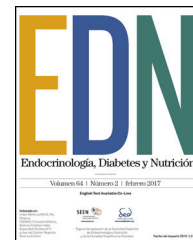




Endocrinología, Diabetes y Nutrición

www.elsevier.es/endo



CARTAS CIENTÍFICAS

Diabetes fulminante secundaria a tratamiento con pembrolizumab



Fulminant type 1 diabetes mellitus associated with pembrolizumab

La diabetes fulminante es un subtipo de diabetes tipo 1 (tipo 1B) que se caracteriza por una rápida destrucción de las células beta pancreáticas, resultando en un déficit absoluto de insulina en pocos días¹.

Presentamos el caso de un paciente de 58 años, diagnosticado de melanoma metastásico estadio IV en 2010. Se trató inicialmente con un inhibidor de BRAF/MEK, con mala respuesta, por lo que se inició pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas como tratamiento de segunda línea. Tres meses después del inicio de este fármaco acudió a urgencias por clínica de polidipsia, poliuria, anorexia y astenia de 4 días de evolución, con pérdida de 5 kg de peso. La glucemia plasmática era de 602 mg/dL, con cetonuria positiva, pH de 7,08 y bicarbonato de 10,1 nmol/L. El péptido C era casi indetectable (0,007 nmol/L) y la HbA1c era del 7,4%. El estudio de autoinmunidad pancreática fue negativo (anticuerpos anti-GAD y anti-IA2). Con todo ello el paciente fue diagnosticado de diabetes fulminante secundaria a pembrolizumab.

En el año 2000 se describió en Japón este nuevo subtipo de diabetes, caracterizado por un comienzo abrupto, la ausencia de anticuerpos relacionados con la diabetes y la elevación de enzimas pancreáticas. Se han propuesto 3 criterios necesarios para confirmar el diagnóstico: presencia de cetosis o cetoacidosis en los primeros 7 días desde el inicio de los síntomas de hiperglucemia, glucemia > 288 mg/dL (16 mmol/L) con HbA1c < 8,7% (unidades NGSP) y péptido C de < 0,10 nmol/L (basal) o < 0,17 nmol/L (estimulado)^{2,3}.

Este tipo de diabetes tiene una incidencia igual en ambos sexos, y la edad media de presentación oscila entre los 35 y 45 años. Se desconoce la etiopatogenia exacta de la diabetes fulminante, pero se cree que factores medioambientales e inmunes tienen un papel importante. Desde el punto de vista histopatológico se ha descrito un infiltrado mononuclear que afecta tanto al páncreas endocrino como exocrino. La relación epidemiológica con determinados virus como posibles agentes desencadenantes es más constante que en la diabetes tipo 1A. Se ha encontrado asociación con el haplotipo de HLA DR4-DQ4 (DRB1*0405-DQA1*0302-DQB1*401). Este haplotipo es más frecuente en población japonesa, y no está asociado a diabetes tipo 1A en esta población. Es también diferente del haplotipo de HLA

DR4 asociado a la diabetes tipo 1A en población caucásica (DR4-DQ3). Este último haplotipo, así como el DR3, son poco frecuentes entre la población japonesa. Estos datos pueden explicar la alta prevalencia, dentro de la diabetes tipo 1, de la diabetes fulminante en Japón, donde se estima que corresponde a un 20% de los pacientes diagnosticados de diabetes tipo 1⁴.

Además del HLA, se han visto implicadas unas vías de regulación de la respuesta inmunitaria. Son vías de regulación negativa para la activación de los linfocitos T, y entre ellos se encuentran los receptores de membrana CTLA-4 y PD-1. Se ha observado una disminución de la expresión de estas moléculas en la diabetes fulminante, que puede estar relacionada con la hiperactivación de la respuesta inmune que ocurre en estos pacientes⁵.

Durante los últimos años existe un gran desarrollo de terapia inmunomoduladora para el tratamiento del cáncer. Se trata de anticuerpos monoclonales que inhiben puntos de control inmunitarios, entre los que podemos encontrar el pembrolizumab y el nivolumab (que inhiben el PD-1), y el ipilimumab (que inhibe el CTLA-4). Al bloquear estos puntos de control, permiten una respuesta inmunitaria frente a las células cancerosas, pero secundariamente provocan importantes efectos adversos⁶.

Mediante una búsqueda bibliográfica en PubMed, utilizando la palabra «diabetes» y el nombre de los 3 anticuerpos monoclonales, hemos encontrado 17 casos de diabetes secundaria a estos fármacos. Diez casos fueron secundarios a nivolumab (4 de ellos de diabetes fulminante) y 7 casos secundarios a pembrolizumab (uno de ellos diabetes fulminante). No se ha descrito ningún caso secundario a ipilimumab⁷⁻⁹. Estas diferencias pueden ser debidas a los distintos mecanismos por los que PD-1 y CTLA-4 inhiben la respuesta inmunológica.

En conclusión, la diabetes mellitus fulminante es una entidad clínicamente importante y poco frecuente en nuestro medio. Con el auge de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer es previsible un aumento de su incidencia. El equipo oncológico, y los pacientes implicados en estos tratamientos, así como los endocrinólogos, deben estar familiarizados con los síntomas de alerta para su diagnóstico y tratamiento precoz.

Bibliografía

1. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies.

- N Engl J Med. 2000;342:301-7, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200002033420501>
2. Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, Kanatsuka A, Kawasaki E, Kobayashi T, et al. Fulminant type 1 diabetes: A nationwide survey in Japan. *Diabetes Care*. 2003;26:2345-52, <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.8.2345>
 3. Imagawa A, Hanafusa T, Awata T, Ikegami H, Uchigata Y, Iwahashi H, et al. Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus: New diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012). *J Diabetes Investig*. 2012;3:536-9, <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12024>
 4. Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, Kanatsuka A, Kawasaki E, Kobayashi T. Different contribution of class II HLA in fulminant and typical autoimmune type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005;48:294-300, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-004-1626-x>
 5. Fujisawa R, Haseda F, Tsutsumi C, Hiromine Y, Noso S, Kawabata Y, et al. Low programmed cell death-1 (PD-1) expression in peripheral CD41 T cells in Japanese patients with autoimmune type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2015;180:452-7, <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12603>
 6. Noha A, Mohsin S, Maria E. Adverse events associated with immune checkpoint blockade in patients with cancer: A systematic review of case reports. *PLoS One*. 2016;11:e0160221, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0160221>
 7. Hughes J, Vudattu N, Szoln M, Gettinger S, Kluger H, Lupsa B, et al. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. *Diabetes Care*. 2015;38:e55-7, <http://dx.doi.org/10.2337/dc14-2349>
 8. Chae YK, Chiec L, Mohindra N, Gentzler R, Patel J, Giles F. A case of pembrolizumab-induced type-1 diabetes mellitus and discussion of immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes. *Cancer Immunol Immunother*. 2017; 66: 25-32. DOI: 10.2337/dc14-2349.
 9. Munakata W, Ohashi K, Yamauchi N, Tobinai K. Fulminant type I diabetes mellitus associated with nivolumab in a patient with relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol*. En prensa 2016. DOI: 10.1007/s12185-016-2101-4. Epub 2016 Oct 1.
- Chadia Mizab Mellah^a, Marta Sánchez Pérez^a,
María Dolores Santos Rey^a y Marta Hernández García^{a,b,*}
- ^a Servei d'Endocrinologia y Nutrició, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España
- ^b Institut de Recerca Biomèdica de Lleida, IRB Lleida, Lleida, España
- * Autora para correspondencia.
Correo electrónico: martahernandezg@gmail.com
(M. Hernández García).
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.01.005>
2530-0164/
© 2017 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Síndrome metabólico: primer estudio de prevalencia en atención primaria, Honduras



Metabolic syndrome: first prevalence study in primary care, Honduras

El síndrome metabólico (SMet) se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI¹. Su patogénesis es compleja y deja muchos interrogantes.

El SMet se define como un conjunto de factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad cardiovascular, esteatosis hepática no alcohólica y apnea obstructiva del sueño, caracterizado por la presencia de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo compensador, asociados con trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, cifras elevadas de presión arterial (HTA) y obesidad^{2,3}.

Se presenta estudio analítico, transversal, observacional; con muestreo probabilístico, estratificado y aleatorizado. Nivel de confianza: 95% y error: 5%. El objetivo fue determinar la prevalencia de SMet en la población mayor de 18 años (n = 4.836) del municipio de San Ignacio, Francisco Morazán, Honduras; bajo la estrategia de atención primaria en salud implicando dieciséis de sus comunidades, durante los meses de septiembre a diciembre del 2015; con un universo de 8.831 habitantes. El protocolo del estudio fue examinado y aprobado por el Comité de Bioética de la Unidad de Investigación Científica bajo registro 00003070.

Se determinó como criterios de inclusión a sujetos mayores de 18 años, residentes permanentes en el municipio que aceptaran participar en el estudio y que dieron su consentimiento informado para aprobarlo. Se excluyó a mujeres embarazadas, pacientes que presentaban enfermedades incapacitantes o deterioro cognitivo, residentes temporales del municipio que por su condición fuese imposible su valoración y seguimiento en el estudio; y los que no prestaron su consentimiento informado por escrito.

El estudio se estructuró en dos etapas, la primera fase buscaba determinar factores de riesgo mediante la aplicación de una prueba de tamizaje, validada en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras, y en la cual se evaluó variables sociodemográficas: edad, sexo, raza, nivel de estudios, ocupación, comunidad de residencia e ingresos económicos; extraídas de la entrevista personal. Como parte del interrogatorio clínico se recogió: antecedentes familiares y/o diagnóstico previo de DM2 y HTA, consumo de alcohol y/o tabaco, y como dato antropométrico se midió el perímetro abdominal (PA). Se entrevistó a 2.525 habitantes (hombres: 791, mujeres: 1.734) que cumplían con los criterio de inclusión obteniendo como resultado 1.381 habitantes (hombres: 377, mujeres: 1.003) que cumplieron con los criterios establecidos de riesgo (puntaje ≥ 5) y posteriormente evaluados en una segunda etapa, la cual consistió en una valoración clínica/antropométrica: peso, talla, IMC, presión arterial (PA), y toma de una muestra sanguínea para su análisis bioquímico: glucemia en ayunas, colesterol total, colesterol de alto peso molecular (cHDL) y triglicéridos.