

## Síndrome de resistencia insulínica tipo B

### Type b insulin resistance syndrome

Sr. Director:

El síndrome de resistencia insulínica tipo B (SRI-B) es un desorden autoinmune poco común que se produce por la generación de anticuerpos policlonales dirigidos frente a epítomos específicos del receptor de insulina, el cual no está dañado<sup>1</sup>. Afecta esencialmente a mujeres afroamericanas de entre 30 y 50 años de edad y tiene una elevada tasa de mortalidad<sup>1,2</sup>. La prevalencia exacta de esta enfermedad no se conoce y no existen estudios poblacionales que respondan a esta pregunta<sup>1</sup>.

Los autoanticuerpos tienen un efecto insulinomimético, pero al aumentar su título se produce un incremento en la degradación del receptor de insulina, ocasionando resistencia insulínica<sup>1</sup>.

Los hallazgos clínicos más característicos del SRI-B son acantosis nigricans, ovario poliquístico e hiperandrogenismo, aunque no son patognomónicos de este síndrome<sup>1,2</sup>.

La acantosis nigricans es una forma de *rash* grave que aparece hasta en un 88% de los pacientes que padecen SRI-B<sup>1</sup>. Se caracteriza por la aparición de placas simétricas y unidas de coloración marrón negro con distribución en la axila, las ingles y el cuello. La afectación periorcular es característica del SRI-B y lo diferencia de otros tipos de resistencia insulínica<sup>2</sup>.

El síndrome de ovario poliquístico aparece sin que tengan que existir niveles excesivamente elevados de testosterona, a diferencia del hiperandrogenismo, en el que las cifras de testosterona están elevadas por la presencia de autoanticuerpos y normalmente disminuyen cuando el síndrome de autoanticuerpos remite<sup>1</sup>.

En cuanto a los hallazgos sistémicos, la mayor parte de los pacientes desarrollan el SRI-B en el seno de una enfermedad autoinmune, siendo la más frecuente de ellas el lupus eritematoso sistémico<sup>1-3</sup>.

Los hallazgos metabólicos más frecuentes son hiperglucemia e hipoglucemia, que es la principal causa de fallecimiento en estos pacientes. Ambas situaciones no son excluyentes, y se puede pasar de una fase de hiperglucemia a una de hipoglucemia bruscamente, lo cual es signo de mal pronóstico. Esto se puede desencadenar por la disminución del título de autoanticuerpos, que favorecen la acción insulinomimética y la consecuente aparición de hipoglucemia<sup>1</sup>.

En lo referente al tratamiento, se requieren cantidades masivas de insulina para la fase de hiperglucemia<sup>4</sup> y la administración de glucocorticoides en la fase de hipoglucemia. Otros tratamientos alternativos son las terapias inmunomoduladoras que se han utilizado según los protocolos empleados para tratar las enfermedades autoinmunes sistémicas que acompañan a este síndrome (lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis)<sup>3</sup>, y la plasmaféresis, que tiene beneficios sólo a corto plazo<sup>1</sup>.

Hasta un tercio de los pacientes puede remitir espontáneamente, y la mayor parte de las terapias inmunosupresoras no influyen en el inicio de la remisión de la enfermedad, por tanto, sólo deben tomarse en considera-

ción en pacientes con síndrome metabólico que no remiten espontáneamente en un período considerable de tiempo<sup>1</sup>.

### Descripción del caso

Mujer de raza blanca de 30 años con 60 kg de peso e IMC=22, diagnosticada de diabetes mellitus tipo 1 de 2 años de evolución con mal control metabólico e ingresos múltiples por descompensación hiperglucémica sin acidosis. Diabetes gestacional en el último embarazo, hipertrigliceridemia en tratamiento farmacológico y hemoglobina glucosilada del 15% al ingreso. Tras comprobar el buen estado de la insulina domiciliaria y el correcto cumplimiento del tratamiento, se sospecha una gran resistencia insulínica. Tras realizar los estudios de autoinmunidad frente al receptor de insulina y de anticuerpos antiinsulina (anti-glutamic acid decarboxylase [anti-GAD] positivo, antiislotte A-2 negativo), así como el test de tolerancia intravenosa a insulina y cálculo Homeostasis model assessment (HOMA) de sensibilidad (HOMA > 3,8) y el estudio genético del receptor de insulina, se diagnostica como SRI-B, aunque las ecografías descartan ovario poliquístico y no existen signos de hiperandrogenismo ni acantosis nigricans.

El tratamiento domiciliario consistía en una bomba intravenosa de administración de insulina con requerimientos de 17–20 UI/kg/día. A la vista de las cantidades masivas de insulina que requería, se solicitó al Ministerio la autorización de insulina U-500 (Humulina<sup>®</sup> RU-500, 500 UI/ml vial 20 ml, Lilly) como medicamento extranjero<sup>4,5</sup>.

Se realizó ingreso programado para tratamiento corticoideo para inmunosupresión e intento de disminución del título de autoanticuerpos y asociación de insulina U-500<sup>6</sup>. Al iniciar tratamiento corticoideo intravenoso con metilprednisolona de 1 mg/kg, aumentaron las necesidades de insulina hasta 7.000 UI/día, entrando en cetoacidosis diabética y requiriendo ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Al 5.º día de tratamiento corticoideo, disminuyeron las necesidades de insulina hasta 3 UI/kg. En un intento de mantener estos requerimientos de insulina, se solicitó al Ministerio la autorización como *off-label* de ácido micofenólico como inmunosupresor asociado a los corticoides. Una vez autorizado, se inició tratamiento a dosis de 360 mg/12 h durante 3 días, subiendo a 720 mg/12 h a partir del 4.º día de tratamiento<sup>7</sup>. A los 15 días de tratamiento corticoideo se produjo un aumento brusco de las necesidades de insulina hasta 20–25 UI/kg, por lo que se disminuyó la dosis de corticoides a la mitad y se realizó una plasmaféresis, volviendo a disminuir los requerimientos de insulina hasta 2 UI/kg. Al requerir cantidades de insulina inferiores a 200 UI/día, se ajustó la pauta insulínica a insulina aspart e insulina glargina en administración subcutánea junto con ácido micofenólico y prednisona oral<sup>4</sup>.

### Discusión

Nos encontramos ante una paciente diagnosticada de SRI-B, sin hallazgos clínicos característicos pero con requerimientos de cantidades masivas de insulina. Las únicas insulinas regulares comercializadas en España contienen 100 UI/ml y la principal limitación para la terapia con altas dosis de insulina es que el volumen necesario para administrarlas por vía subcutánea es muy elevado<sup>4</sup>.

La insulina U-500 es un tipo de insulina regular que presenta menos variaciones en las tasas de absorción entre los diferentes sitios de inyección y una duración de acción más prolongada que la insulina U-100<sup>4,5</sup>. La tramitación como medicamento extranjero desde el Servicio de Farmacia permitió un ingreso programado así como la administración de insulina subcutánea, aun cuando las necesidades diarias de insulina estaban por encima de 200 UI/día<sup>5</sup>.

En esta paciente no se ha diagnosticado hasta el momento una enfermedad autoinmune de base, pero debido a la edad de la paciente y la elevada mortalidad del SRI-B, se decidió tramitar desde el Servicio de Farmacia ácido micofenólico como *off-label* como si de una enfermedad autoinmune se tratase<sup>7</sup>. Aunque se debe recurrir sólo a las terapias inmunosupresoras cuando los pacientes presenten síndrome metabólico<sup>1</sup>, había transcurrido ya un período razonable de tiempo y no se conseguía una remisión espontánea.

En esta paciente se llevaron a cabo todas las pautas de tratamiento del SRI-B hasta el momento conocidas, aunque las que han permitido una disminución de los requerimientos insulínicos han sido la plasmaféresis y el tratamiento inmunosupresor.

Actualmente, la paciente continúa con tratamiento con ácido micofenólico y ha tenido que volver a requerir la administración de insulina U-500 por incremento de los requerimientos de insulina de hasta 5 UI/kg.

## Bibliografía

1. Arioglu E, Andewelt A, Diabo C, Bell M, Taylor SI, Gorden P. Clinical course of the syndrome of autoantibodies to the insulin

receptor (Type B insulin resistance): A 28-year perspective. *Medicine*. 2002;81:87–100.

2. Fareau GG, Maldonado M, Oral E, Balasubramanyam A. Regression of acanthosis nigricans correlates with disappearance of anti-insulin receptor autoantibodies and achievement of euglycemia in type B insulin resistance syndrome. *Metabolism*. 2007;56:670–5.
3. Gehi A, Webb A, Nolte M, Davis Jr J. Treatment of systemic lupus erythematosus-associated type B insulin resistance syndrome with cyclophosphamide and mycophenolate mofetil. *Arthritis Rheum*. 2003;48:1067–70.
4. Cochran E, Musso C, Gorden P. The use of U-500 in patients with extreme insulin resistance. *Diabetes Care*. 2005;28:1240–4.
5. Ficha técnica Humulin R U-500 [consultado 13/12/2008.] Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/Drug\\_satFDA/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory](http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/Drug_satFDA/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory).
6. Lalej-Bennis D, Selam JL, Fluteau-Nadler S, M'Bemba J, Reach G, Sorel G, et al. Extreme insulin resistance: Clinical management by external subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab*. 1997;23:533–6.
7. Segal T, Webb E, Viner R, Pusey C, Wild G, Allgrove J. Severe insulin resistance secondary to insulin antibodies: Successful treatment with the immunosuppressant MMF. *Pediatr Diabetes*. 2008;9:250–4.

M. García Palomo\*, J.M. Martínez Sesmero y P. Moya Gómez

*Servicio de Farmacia, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Toledo, España*

\*Autor para correspondencia.

*Correo electrónico:* [martagarpa@gmail.com](mailto:martagarpa@gmail.com) (M. García Palomo).