

## ❖ CASO CLÍNICO

## Optimización de la farmacoterapia antidiabética en paciente con enfermedad rara (Síndrome de MELAS).

**Optimization of the anti-diabetic pharmacotherapy in a patient with a rare disease (MELAS Syndrome).**

Martín Acosta J<sup>1</sup>, Vicente Enamorado M<sup>1</sup>, Román Alvarado J<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Farmacéutica Adjunta, Farmacia San Julián, Sevilla, España.

<sup>2</sup>Farmacéutico Titular, Farmacia San Julián, Sevilla, España.

**Conflicto de Intereses/Competing Interest:** Ninguno que declarar

### RESUMEN

65

Paciente de 49 años habitual de la farmacia que se encuentra en seguimiento farmacoterapéutico. En Noviembre de 2017 acude a la consulta farmacéutica para informarnos del diagnóstico de una nueva enfermedad de tipo genético denominada MELAS. Es diabético tipo 2, con buen control de la enfermedad y en Junio de 2017 sufrió un accidente cerebrovascular.

En Octubre de 2017 realizamos un informe de optimización de su tratamiento antidiabético a través de su médico de familia, consiguiendo reducir su farmacoterapia de ocho comprimidos diarios a tres, manteniendo un buen grado de control de su diabetes.

**Fecha de recepción** 14/12/2018 **Fecha de aceptación** 10/01/2019

**Correspondencia:** Julia Martín Acosta

**Correo electrónico:** juliamartinacosta@gmail.com



**Optimización de la farmacoterapia antidiabética en paciente con enfermedad rara (Síndrome de MELAS).**

Martín Acosta J, Vicente Enamorado M, Román Alvarado J.

## ❖ CASO CLÍNICO

Atendiendo a nuestro proceso asistencial y la aparición de un problema de salud como es el Síndrome de MELAS, procedemos a realizar una fase de estudio, para profundizar la relación entre su medicación actual y los problemas de salud del paciente.

Teníamos a un paciente angustiado y con mucha incertidumbre por el desconocimiento tras dicho diagnóstico.

**Palabras claves:** *Acidosis láctica; Diabetes tipo 2; Enfermedad rara; Stroke like.*

**ABSTRACT**

A 49-year-old patient from the pharmacy who is in pharmacotherapy follow-up. In November 2017, he went to the pharmacy to inform us about the diagnosis of a new genetic disease called MELAS. He is type 2 diabetic, with good control of the disease and in June of 2017 he suffered a stroke.

In October of 2017 we carried out an optimization report of his antidiabetic treatment through his family doctor, managing to reduce his pharmacotherapy from eight tablets a day to three, maintaining a good degree of control of his diabetes.

In response to our healthcare process and the appearance of a health problem such as MELAS Syndrome, we proceed to carry out a study phase, to deepen the relationship between his current medication and the patient's health problems.

We had an anguished patient with a lot of uncertainty due to ignorance after the diagnosis.

**Key words:** Lactic acidose; Diabetes type 2; Rare disease; Stroke like.

## Optimización de la farmacoterapia antidiabética en paciente con enfermedad rara (Síndrome de MELAS).

Martín Acosta J, Vicente Enamorado M, Román Alvarado J.

### ❖ CASO CLÍNICO

#### PRESENTACIÓN DEL CASO

El paciente de este caso es habitual de nuestra farmacia y está en seguimiento con nosotros desde hace años. A fecha de Octubre de 2017, cuando debuta el caso, padece varias patologías, entre la que destacamos la enfermedad de MELAS, que es la que cobra mayor importancia. El primer problema de salud es la diabetes tipo 2 de años de evolución, tratada con Metformina/Sitagliptina 1000mg/50mg (1-0-1) y Gliclazida 60mg (1-0-0). Dicha enfermedad estaba controlada con valor de HbA<sub>1c</sub>:6% y glucemias durante el día dentro de rangos normales (113/105/125/139/171/98). Además se trata de un paciente adherente al tratamiento y con alto nivel de conocimiento de la medicación. El segundo problema de salud que nos encontramos es el accidente cerebrovascular sufrido en Junio de 2017. Como prevención secundaria toma Ácido acetilsalicílico 100mg (1-0-0) y Atorvastatina 80mg (0-0-1). El tercer Problema de salud de nuestro paciente es un ataque epiléptico sufrido el mismo día del accidente cerebro vascular, el cual trata con Levetiracetam 500mg (1-0-1). Y cómo última patología nombramos el Síndrome de MELAS: encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y síndrome de Stroke Like. Enfermedad rara que le diagnostican en Octubre de 2017 tras un estudio genético, por sospecha de su neuróloga de que no hubiese sufrido un ictus, sino que estuviese desencadenado por dicha enfermedad.

67

#### EVALUACIÓN

En la fase de estudio lo primero que hicimos fue realizar un estudio exhaustivo de la medicación antidiabética del paciente, Los grupos de antidiabéticos orales que toma son los siguientes:



## Optimización de la farmacoterapia antidiabética en paciente con enfermedad rara (Síndrome de MELAS).

Martín Acosta J, Vicente Enamorado M, Román Alvarado J.

### ❖ CASO CLÍNICO

*Sulfonilureas:* Actúan aumentando la secreción de la insulina, cerrando canales k ATP de la célula B. Además disminuyen las complicaciones microvasculares (UKPDS/ADVANCE) pero aumentan el riesgo de hipoglucemia. Pueden provocar ganancia de peso y agotamiento de la célula B<sup>1</sup>.

*Metformina:* Aumenta acción insulina y disminuye gluconeogénesis. No tiene riesgo de hipoglucemias. Pérdida de apetito y peso. Además mejora el perfil lipídico y otros marcadores de riesgo cardiovascular. Disminución de la mortalidad y de las complicaciones macrovasculares en pacientes obesos (UKPDS).

Provoca efectos adversos digestivos (titular dosis), riesgo de acidosis láctica (muy rara), interfiere en la absorción de vitamina B12 y su uso está limitado en enfermedad renal crónica.

*Inhibidores de la DPP4:* Prolongan la acción de las incretinas endógenas, aumentando niveles de GLP1 y GIP, por tanto aumentan secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón. No producen hipoglucemias, tampoco aumento de peso. Actúan reduciendo la glucemia postprandiales mayoritariamente.

Tras el estudio en profundidad de la medicación del paciente nos saltó una alerta farmacéutica que nos hacía relacionar la medicación con su enfermedad de reciente diagnóstico.

MELAS son las siglas de encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y síndrome de Stroke Like. Es una enfermedad rara originada por un desorden multisistémico de herencia materna provocado por una mutación en el ADN. El resultado de la alteración de las funciones celulares da lugar a disfunción cerebral, dolor de cabeza, enfermedades musculares por acumulación de ácido láctico en sangre, parálisis

**Optimización de la farmacoterapia antidiabética en paciente con enfermedad rara (Síndrome de MELAS).**

Martín Acosta J, Vicente Enamorado M, Román Alvarado J.

## ❖ CASO CLÍNICO

temporal local, demencia y pérdida auditiva, son algunas de las consecuencias más significativas<sup>2</sup>.

Nuestra alerta estaba basada en la RAM (reacción adversa medicamentosa) de acumulación de ácido láctico de la Metformina, que se encuentra descrita en ficha técnica, sumado a la consecuencia que conlleva la enfermedad de MELAS de acidosis láctica.

Decidimos consultar al centro de información del medicamento de nuestro colegio farmacéutico en Sevilla y al centro Andaluz de Farmacovigilancia del Hospital Virgen del Rocío que nos remitieron información y fuentes de búsqueda de la que obtuvimos estas conclusiones:

- La recomendación es evitar la metformina en diabetes originadas por enfermedades mitocondriales, por el riesgo de exacerbar la acidosis láctica<sup>3</sup>.
- En los casos en los que la metformina está indicada, como por ejemplo cuando hay una obesidad, se recomienda monitorizar los niveles de lactato y educar al paciente para detectar señales de alarma ante las que debe consultar inmediatamente con su médico<sup>4</sup>.

Además consultamos un artículo muy actual, Junio 2017, que nos fue muy útil en la fase de estudio, donde aclaraban que las enfermedades mitocondriales pueden deberse a mutaciones en el ADN mitocondrial o en el nuclear. Este tipo de enfermedades pueden afectar al cerebro, corazón, hígado, músculo esquelético, sistema endocrino y sistema respiratorio. Se describen una serie de fármacos que pueden influir en las distintas funciones de la mitocondria (Figura 1).

Optimización de la farmacoterapia antidiabética en paciente con enfermedad rara (Síndrome de MELAS).

Martín Acosta J, Vicente Enamorado M, Román Alvarado J.

❖ CASO CLÍNICO

Medicina	Mecanismo propuesto	Efectos adversos relacionados con la toxicidad mitocondrial
Amiodarona	Inhibe MRC I y III y beta oxidación	Toxicidad pulmonar, esteatosis microvesicular e insuficiencia hepática
Antibióticos: gentamicina, cloranfenicol, tetraciclina	Reduce la síntesis de proteína mt	Sordera, insuficiencia renal, miopatía
Medicamentos anticancerosos: doxorubicina, cisplatino	mutación mtDNA	Miocardopatía
Antipsicóticos: haloperidol, risperidona, clozapina	Inhibe MRC I, aumenta las especies reactivas de oxígeno, inhibe la fosforilación oxidativa	Síntomas extrapiramidales, síndrome metabólico
Aspirina	Inhibe la fosforilación oxidativa y la beta oxidación	Causa un síndrome tipo Reye
Betabloqueantes: metoprolol, propranolol	Inhibe MRC I	Reporte de caso de desgaste muscular
Ciprofibrar	Inhibe MRC I, ligando del receptor activado por proliferador de peroxisoma débil	Miopatía y rabdomiólisis
Corticosteroides	Inhibir el potencial de membrana de mt, generar especies reactivas de oxígeno	Miopatía
Fluoxetina	Inhibe MRC I y V, interfiere con el citocromo c	Daño gastrointestinal
Isoflurane	Inhibe MRC I	Hepatotoxicidad
Isoflurano / halotano / sevoflurano	Inhibe MRC I	Hepatotoxicidad, neurotoxicidad, efectos cardíacos
Linezolid	Inhibe la síntesis de proteína mt	Polineuropatía y acidosis láctica
Anestésicos locales: bupivacaina, lidocaína	Inhibe MRC V, aumenta las especies reactivas de oxígeno, inhibe la fosforilación oxidativa	Miopatía
Metformina	Inhibe MRC I	Causas de acidosis láctica
Nicotina	Inhibe la cadena respiratoria	
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos: ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno	Inhibe la fosforilación oxidativa y la beta oxidación	Hepatotoxicidad
Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa: zidovudina, didanosina, lamivudina, abacavir	agotamiento de mtDNA que luego afecta a todas las funciones	Encefalomiopatía, anemia, polineuropatía, pancreatitis y acidosis láctica
Paracetamol (sobredosis)	MRC I	Hepatotoxicidad
Fenitoína	Inhibe la mt ATPasa	Reporte de caso de pseudo obstrucción intestinal, puede causar hepatotoxicidad
Pioglitazone	Inhibe MRC I, débil ligando del receptor activado por proliferador de peroxisoma	Aumenta la glucoólisis anaeróbica
Propofol (particularmente > 4 mg / kg / h durante > 48 horas)	Inhibición de la entrada de ácidos grasos libres en mt, beta oxidación	Síndrome de infusión de propofol: acidosis metabólica, rabdomiólisis, insuficiencia cardíaca, hepatomegalia, asistolia
Sertralina	Inhibe MRC I y V, inhibe la fosforilación oxidativa	Hepatotoxicidad
Simvastatina (otras estatinas tienen efectos más débiles)	Inhibe el MRC I, reduce los niveles de la coenzima Q10, el ligando del receptor activado por proliferador de peroxisoma débil	Causa miopatía, rabdomiólisis
Valproato de sodio	Inhibe la fosforilación oxidativa, beta-oxidación	Insuficiencia hepática, hiperamonemia, hipoglucemia, esteatosis y encefalopatía
Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, clomipramina	Inhibe MRC	Síntomas extrapiramidales, deterioro de la memoria

Figura 1: Fármacos que pueden influir en las distintas funciones de la mitocondria.

La cadena mitocondrial consta de cinco enzimas (I-V), además de usar el citocromo C y la coenzima Q10. La farmacoterapia induce a disfunciones en la cadena respiratoria mitocondrial que tiene como resultado directo la inhibición de alguna de las enzimas o el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. Estas enzimas además son muy susceptibles a radicales libres pudiendo dar lugar a daño oxidativo, las terapias con medicamentos que producen daño oxidativo pueden tener como resultado toxicidad mitocondrial. Concluyendo que la replicación de ADN mitocondrial y la síntesis de proteínas pueden verse afectadas por tratamientos farmacológicos.

**Optimización de la farmacoterapia antidiabética en paciente con enfermedad rara (Síndrome de MELAS).****Martín Acosta J, Vicente Enamorado M, Román Alvarado J.****❖ CASO CLÍNICO**

En este caso en concreto se trataba de que la metformina inhibe la enzima I de la cadena respiratoria mitocondrial, dando lugar así a un aumento de las concentraciones de ácido láctico<sup>5</sup>. Tras el estudio realizamos en estado de situación de este caso (Figura 2).

Detectamos un problema relacionado con la medicación, en este caso con el principio activo metformina ya que pone en riesgo los niveles de lactato del paciente, con lo que podría sufrir una acidosis láctica. La enfermedad de MELAS produce acidosis láctica, al igual que la metformina tiene descrita en ficha técnica esta reacción adversa.

En este caso nuestro plan de actuación lo dividimos en tres partes:

- 1- Visita a especialista de medicina interna del hospital Virgen de Valme para realizar sesión clínica sobre plan de actuación del caso.
- 2- Citamos al paciente y su esposa cuidadora para explicarle el hallazgo de la alerta farmacéutica.
- 3- Informe por escrito con su médico de familia detallando el riesgo que corre el paciente, al estar tomando un medicamento que puede producir acidosis láctica, acompañando dicho informe con la bibliografía correspondiente (Figura 3). Se le ruega al médico la valoración de retirar este principio activo y optimizar el tratamiento antidiabético.

Optimización de la farmacoterapia antidiabética en paciente con enfermedad rara (Síndrome de MELAS).

Martín Acosta J, Vicente Enamorado M, Román Alvarado J.

❖ CASO CLÍNICO

PROBLEMAS DE SALUD				TRATAMIENTOS		EVALUACIÓN					
Fecha de inicio	Problema de Salud	Preocupación	Control	Fecha de inicio	Medicamentos (principio activo, dosis por toma)	PRM	N	E	S	RNM	
Años	DM2	NO	<input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Sabe	Octubre 2017	Ristorso/1000mg (sitagliptina/metformina) 1-0-1	sí	sí	sí		<input type="checkbox"/> RNM <input checked="" type="checkbox"/> Riesgo de RNM <input type="checkbox"/> No RNM	<input type="checkbox"/> No Necesidad <input type="checkbox"/> Necesidad <input type="checkbox"/> Inefectividad <input checked="" type="checkbox"/> Inseguridad
				Años	Diamikron 60mg (gliclazida) 1-0-0						
Junio 2017	ACV	SI	<input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Sabe	Junio 2017	Aas 100mg (ácido acetilsalicílico) Atorvastatina 80mg	No	sí	sí		<input type="checkbox"/> RNM <input type="checkbox"/> Riesgo de RNM <input checked="" type="checkbox"/> No RNM	<input type="checkbox"/> No Necesidad <input type="checkbox"/> Necesidad <input type="checkbox"/> Inefectividad <input type="checkbox"/> Inseguridad
Junio 2017	Ataque epiléptico puntual	SÍ	<input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No Sabe	Junio 2017	levetiracetam 500mg	No	sí	sí		<input type="checkbox"/> RNM <input type="checkbox"/> Riesgo de RNM <input checked="" type="checkbox"/> No RNM	<input type="checkbox"/> No Necesidad <input type="checkbox"/> Necesidad <input type="checkbox"/> Inefectividad <input type="checkbox"/> Inseguridad
Noviembre 2017	MELAS	SÍ	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No Sabe	Sin tratamiento						<input type="checkbox"/> RNM <input type="checkbox"/> Riesgo de RNM <input type="checkbox"/> No RNM	<input type="checkbox"/> No Necesidad <input type="checkbox"/> Necesidad <input type="checkbox"/> Inefectividad <input type="checkbox"/> Inseguridad

Figura 2: Estado de situación del caso

RESULTADOS

El médico de familia acepta el informe, retirando metformina del tratamiento, incorporando Sitagliptina 50mg en desayuno y cena. Además le da una cita preferente con su endocrino para que este optimice el tratamiento antidiabético.

Tras visita al endocrino, a la que el paciente lleva nuevamente nuestro informe sobre la alerta de inseguridad de la metformina, éste incorpora como tratamiento definitivo insulina de acción prolongada (Toujeo), con una posología de 14 UI a las once de la noche.



## Optimización de la farmacoterapia antidiabética en paciente con enfermedad rara (Síndrome de MELAS).

Martín Acosta J, Vicente Enamorado M, Román Alvarado J.

### ❖ CASO CLÍNICO

En las visitas sucesivas de seguimiento en nuestra consulta comprobamos que el paciente vuelve a recuperar la estabilidad de su diabetes.

Farmacia San Julián.  
Ldo. Jaime Román Alvarado.  
C/San Julián 1. Sevilla.  
954382809.  
[jaimeroman@redfarma.org](mailto:jaimeroman@redfarma.org)

Sevilla 12 de Enero de 2018

Estimado Dr.

El paciente [REDACTED] en una cita de seguimiento farmacoterapeutico nos traslada la noticia de su reciente diagnóstico de MELAS.

Este síndrome se caracteriza entre otras manifestaciones clínicas por una elevación del ácido láctico en sangre.

Estudiada la medicación de Guillermo, encontramos que la Metformina presenta un riesgo de elevar los niveles de ácido láctico además de provocar toxicidad mitocondrial al inhibir los enzimas de la cadena respiratoria.

Tras realizar consulta con el Centro Andaluz de Farmacovigilancia (CAFV), nos informan que no es recomendado la toma de Metformina en pacientes que padecen este síndrome, como se describe en la bibliografía que adjunto en la parte inferior (1,2,3).

Ruego valore la retirada de la Metformina y la optimización del tratamiento antidiabético del paciente.

Quedo a su disposición para mantenerle informado sobre la evolución de la medicación.

Julia Martín Acosta  
Colegiado nº 6786.

1. Schaefer AM, Walker H, Turnbull DM, Taylor RW. Endocrine disorders in mitochondrial disease. Molecular and Cellular Endocrinology. 2013;323(1-2):2-11.  
2. Kassar-Sobusani E, Michelle Siza S, Mattarozzi A. Metformin Therapy and Lactate Levels in Adult Patients with MELAS and Diabetes Mellitus. Endocrine Society's 36th Annual Meeting and Expo, June 23-24, 2014 - Chicago  
3. Mitochondrial Disorders: Medicines to Avoid. Respirator Update 2017, 38(2): 29-30. Disponible en: <http://www.respirator.gov.uk/profile/PUArticles/Issue2017/MitochondrialDisordersMedicineToAvoid.htm>

**Figura 3:** Informe para el médico de familia

Actualmente el paciente se encuentra en tratamiento con Gliclazida 30mg (2-0-0), Sitagliptina 100mg (0-1-0) y Toujeo 28UI a las 23:00, para tratar su diabetes. Su médico

## Optimización de la farmacoterapia antidiabética en paciente con enfermedad rara (Síndrome de MELAS).

Martín Acosta J, Vicente Enamorado M, Román Alvarado J.

### ❖ CASO CLÍNICO

en Abril retiró del tratamiento los principios activos Ácido Acetilsalicílico y Atorvastatina, al descubrir que no los necesitaba como tratamiento por no haber sufrido un accidente cerebrovascular, sino un Stroke Like provocado por el MELAS. El principio activo Levetiracetam 500mg se lo siguen manteniendo aunque con una reducción de dosis (1/2-0-1/2). La enfermedad de Diabetes tipo 2 está totalmente controlada, con valores de glucosa normales, el paciente no ha vuelto a sufrir ningún episodio de acidosis láctica o Stroke Like y mantiene revisiones habituales con su endocrino y neuróloga, además del seguimiento semanal en nuestra consulta farmacéutica.

### CONCLUSIONES

Este caso nos pone de manifiesto el valor del seguimiento farmacoterapéutico como servicio profesional, capaz de mejorar los resultados en salud de nuestros pacientes a través de la optimización de la farmacoterapia.

Por otra parte nos gustaría resaltar el valor de la realización de una fase de estudio en profundidad para relacionar la medicación con los problemas de salud del paciente, y así conseguir prevenir complicaciones a medio y largo plazo, incluso en enfermedades raras como es el Síndrome de MELAS.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Pallardo Sánchez L.F. *Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2*. Endocrinología y Nutrición [Internet]. 2008 [consultado Octubre 2017]; 17-25. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575092208762594>
2. Gómez Seijo A, Castro Orjales M.J., Pastor Benavent J.A. MELAS: claves del diagnóstico y tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos. Med. Intensiva [Internet]. 2008 Abr. [consultado Octubre 2017]; 32(3): 147-150. Disponible en:

Optimización de la farmacoterapia antidiabética en paciente con enfermedad rara (Síndrome de MELAS).

Martín Acosta J, Vicente Enamorado M, Román Alvarado J.

❖ CASO CLÍNICO

[http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S021056912008000300007&script=sci\\_arttext&lng=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S021056912008000300007&script=sci_arttext&lng=pt)

3. Schaefer AM, Walker M, Turnbull DM, Taylor RW. Endocrine disorders in mitochondrial disease. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2013; 379 (1-2):2-11
4. Hannah-Shmouni F, Michelle Sirrs S, Mattman A. Metformin Therapy and Lactate Levels in Adult Patients with MELAS and Diabetes Mellitus. *Endocrine Society's 96th Annual Meeting and Expo, June 21–24, 2014 – Chicago*
5. Mitochondrial Disorders: Medicines to Avoid. *Prescriber Update* [Internet]. 2017 [consultado Octubre 2017]; 38(2): 29-30. Disponible en: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/June2017/MitochondrialDisordersMedicinesToAvoid.htm>