

SUPLEMENTO ESPECIAL
SOCIEDAD PUERTORRIQUEÑA
DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETOLOGÍA



SOCIEDAD PUERTORRIQUEÑA
DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETOLOGÍA
9th SPED ENDOCRINE CLINICAL UPDATE

Friday, December 10 to Sunday, December 12, 2021
Fairmont Hotel, Isla Verde, Puerto Rico

100 YEARS OF INSULIN THERAPY:
A LONG SUCCESSFUL PATH

Sunday, November 14, 2021
Live meeting
La Concha Renaissance San Juan Resort

For information & registration:
Educational Partners: Tel. (787) 646-0780
spedpr.com



Sociedad Puertorriqueña de
Endocrinología y Diabetología
PO Box 364208
San Juan, PR 00936-4208

Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología 9th SPED Endocrine Clinical Update

Friday, December 10 to Sunday, December 12, 2021
Fairmont Hotel, Isla Verde, Puerto Rico

Friday, Dec 10, 2021	
11:00 AM - 2:00 PM	Registration & Pre Test
11:00 AM - 4:00 PM	Exhibits' Hall Open for display
11:00 AM - 1:00 PM	Light Lunch
12:45 PM - 1:00 PM	Welcome & Introduction José García Mateo, MD & Myriam Allende, MD Moderator: Leticia Hernández, MD
1:00 PM - 1:45 PM	How Endocrinologists can Engage and Support Gender Diverse Youth- A Development Perspective that Appreciate Diversity Michelle Forcier, MD
1:45 PM - 2:30 PM	Treatment of Hypopituitarism Lisa Nachtigall, MD
2:30 PM - 3:15 PM	Thyroid Disease in Pregnant Women Elizabeth N. Pearce, MD
3:15 PM - 3:30 PM	Questions & Answers – All Faculty
3:30 PM - 4:00 PM	Break & Exhibits' Hall Visit
4:00 PM - 4:45 PM	Treating Hypertension of Adrenal Origin Irina Bancos, MD
4:45 PM - 5:30 PM	Approach to Autoimmune Thyroid Disease Mark A. Lupo, MD
5:30 PM - 6:00 PM	Questions & Answers – All Faculty
6:00 PM	Cocktail and Casual Dinner

Saturday, Dec 11, 2021	
7:00 AM - 10:00 AM	Registration
7:00 AM - 9:00 AM	Exhibits' Hall Open for Display Breakfast Moderator: José García Mateo, MD
8:00 AM - 8:45 AM	Impact of Type 1 Diabetes on the Brain in Children Nelly Mauras, MD
8:45 AM - 9:30 AM	Abuse of Anabolic Steroids Shehzad Basaria, MD
9:30 AM - 9:45 AM	Questions and Answers - All Faculty
9:45 AM - 10:30 AM	Break & Exhibits' Hall Visit

10:30 AM - 11:15 AM	Sequential Therapy in Osteoporosis Nelson Watts, MD
11:15 AM - 12:00 PM	Acromegaly Update Lisa Nachtigall, MD
12:00 PM - 12:45 PM	Novel and Upcoming Therapies for Lipid Lowering Yulino Castillo, MD
12:45 PM - 1:10 PM	Questions and Answers – All Faculty
1:10 PM	Adjourn
1:00 PM - 1:30 PM	Lunch

Sunday, Dec 12, 2021	
7:00 AM - 10:00 AM	Registration
7:00 AM - 9:00 AM	Exhibits' Hall Open for Display Breakfast Moderator: Francis Baco, MD
8:00 AM - 8:45 AM	New Insights in the Management of Diabetic Kidney Disease Lance Sloan, MD
8:45 AM - 9:30 AM	New American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guidelines: The Use of Advanced Technology in the Management of Persons with Diabetes Mellitus Felice A. Caldarella, MD
9:30 AM - 10:15 AM	Mechanism of Increased COVID-19 Morbidity and Mortality Samuel Dagogo-Jack, MD
10:15 AM - 10:30 AM	Questions and Answers – All Faculty
10:30 AM - 11:15 AM	Break & Exhibits' Hall Visit
11:15 AM - 12:00 PM	Diabetes Technology: Ally or Foe? Myriam Z. Allende, MD
12:00 PM - 12:45 PM	Does it Matter What and When We Eat? W Timothy Garvey, MD
12:45 PM - 1:30 PM	A Hundred years of Insulin Therapy: And More to Come Guillermo Umpierrez, MD
1:30 PM - 1:50 PM	Questions and Answers – All faculty
1:50 PM - 2:30 PM	Adjourn; Post Test
1:45 PM - 2:15 PM	Lunch

Credit Designation

The Ponce Medical School Foundation submitted this educational activity for a maximum of **13 credits AMA PRA Category 1 Credits™ for physicians**, subject to approval. The health care professionals should claim only the credits commensurate with the extent of their participation in the activity.

For information & registration:
Educational Partners: Tel. (787) 646-0780
spedpr.com

Mensaje del Presidente de la Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología

Los saludo con mucho entusiasmo para presentar este suplemento en la revista *Galenus*, en el que ponemos énfasis en la educación, la prevalencia, el diagnóstico y el manejo de condiciones endocrinas. Estas que pueden comprometer a la glándula tiroides, al sistema reproductivo, a la diabetes, entre otras, afectan a un gran número de pacientes en nuestra población. Destaca, entre estas, la diabetes, cuya prevalencia ha aumentado significativamente en los últimos años, alcanzando un 16% en Puerto Rico.

La Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología (SPED) tiene la misión de educar a nuestros colegas y también a los pacientes sobre los últimos adelantos en este campo, enfatizando que el paciente con condiciones crónicas endocrinas debe mantenerse al tanto de su tratamiento y de su seguimiento. En este suplemento incluimos temas de interés en endocrinología, enfatizando en la evolución del tratamiento con insulina del paciente diabético. Destacamos que este año se cumplen 100 años desde que se inició el uso de insulina para tratar la diabetes, una condición que antes se consideraba mortal. Esto revolucionó la medicina, por lo que sus descubridores recibieron el Premio Nobel. Incluimos también parte de la historia de los adelantos científicos sobre la terapia con insulina. Agradecemos a nuestros endocrinólogos, autores de estos artículos, por compartir sus conocimientos.

A la vez, aprovecho para anunciar que –siempre y cuando la situación relacionada con el COVID-19 lo permita–, en el mes de diciembre llevaremos a cabo nuestra acostumbrada convención anual de manera presencial en el Fairmont San Juan Hotel. En esta actividad se mantendrá la reconocida calidad en educación médica ya que con el esfuerzo de nuestro comité científico se ha preparado un programa académico de alto nivel. Este contará con oradores internacionales, con temas actualizados y de interés para la práctica médica sobre condiciones endocrinas y cardiometabólicas. También será una ocasión muy especial en SPED ya que se celebran 45 años de la fundación de nuestra sociedad. Estamos todos muy entusiasmados con esta actividad ya que, además, se presentará el primer libro que resume la historia de la endocrinología en Puerto Rico. El mismo será presentado por su autora, la Dra. Myriam Allende.

Espero que tanto este suplemento especial en la revista *Galenus* como nuestra convención anual sean de su agrado y su aprovechamiento académico.

Para más información, se puede visitar nuestra página en línea spedpr.com o ingresar a través de Facebook.

José M García Mateo, MD, FACE

Presidente Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología

Insulinas concentradas en la práctica clínica



Aurora Alcántara González, MD

Endocrinóloga

La diabetes mellitus tipo 2 es un desorden heterogéneo que se caracteriza por defectos en la secreción de la insulina y en la sensibilidad a la insulina.

La meta del tratamiento anti hiperglucémico es lograr el mejor control posible con la menor tasa de complicaciones, en particular de hipoglicemia.

Nuevas opciones terapéuticas

Las insulinas concentradas ofrecen nuevas opciones terapéuticas para personas con diabetes, tanto para suplementación prandial como basal.

Su desarrollo obedece a la necesidad de facilitar la terapia con insulina por medio de la reducción tanto del volumen de la inyección, como del número de las inyecciones y, en algunos casos, a través del uso de sus distintas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Los requisitos de insulina promedio en diabetes mellitus tipo 2 rondan alrededor de las 60 unidades a 80 unidades al día. Aproximadamente un 35% de los pacientes requiere dosis mayores a 60 unidades al día.

Insulinas concentradas y volumen a inyectar

Una insulina concentrada U200 reduce el volumen de la inyección a la mitad, una insulina U300 lo reduce a un tercio del volumen y la U500 lo reduce a un quinto del volumen necesario para suministrar la dosis deseada.

Esto trae como ventaja potencial un menor número de inyecciones, con menor dolor a la inyección y con una menor frecuencia de cambio de dispositivos, que conocemos como bolígrafos de inyección.

Los bolígrafos de inyección existentes de insulina U100 proveen 300 unidades y dosis máximas de 60 a 80 unidades. En cambio, los de insulina concentrada U300 contienen de 450 unidades a 900 unidades (glargina U300 y glargina Max U300 –*Toujeo* U300 y *Toujeo Max* U300–), 600 unidades (degludec U200, lispro U200) y 1500 unidades (regular U500).

De esa manera, a mayor número de unidades en un bolígrafo de insulina, es menor la frecuencia de cambio del bolígrafo. Esto puede beneficiar tanto a las personas que reciben dosis altas de insulina, así como a quienes están con dosis bajas.

Las dosis mínimas requeridas para una insulina concentrada U200 son 21 unidades para lispro U200, 11 unidades para degludec U200 y 11 unidades para glargina-U300 (–20 unidades para *Toujeo Max Solostar*–). Estas relaciones se basan en la vida útil del producto,

Tabla 1: Inicio, pico y duración de las insulinas concentradas.

Tipo de insulina	Inicio de acción	Pico	Duración
U200 lispro (<i>Humalog U200</i>)	15 minutos	30-90 minutos	4-5 horas
U200 degludec (<i>Tresiba</i>)	1-4 horas	No pico	42 horas
U300 glargina (<i>Toujeo</i>)	6 horas	No pico	24-36 horas
U 500 insulina regular (<i>HumulinR U500</i>)	30 minutos a 1 hora	2-4 horas	+ 21 horas
Información derivada de PI de producto	Apareada con data de literatura en ensayos clínicos	Respuesta individual a las preparaciones de insulina puede variar	

por ejemplo, para lispro U200 el bolígrafo contiene 600 unidades de manera tal que un paciente puede inyectar 21 unidades al día por los 28 días de vida útil del bolígrafo.

Otra ventaja mecánica es que, al estar reducido el volumen de inyección, la fuerza necesaria para presionar el émbolo es también menor, lo que facilita la autoinyección.

Aspectos de farmacocinética y farmacodinamia a tener en cuenta

En cuanto a su farmacocinética y farmacodinamia, a mayor dosis de insulina se observa una mayor lentitud en la disociación y en la difusión en los tejidos, lo que resulta en un tiempo de absorción y en un efecto más prolongados.

Debemos tener presente que no todas las insulinas con variante concentrada son bioequivalentes. Así por ejemplo, la insulina glargina U300 al ser comparada con la insulina glargina U100 mantiene niveles de glucosa control menores o iguales a 105 por 5 horas más y provee un perfil de farmacocinética y farmacodinamia (PK y PD) más estable con una duración de acción mayor.


Por otro lado, la insulina degludec U100 y U200 y la insulina lispro U100 y U200 se consideran bioequivalentes, basales en el caso de la insulina degludec y prandiales en el caso de la insulina lispro.

No menos importante es considerar las ventajas en la práctica clínica. Desde el punto de vista de las hipoglicemias, la insulina degludec U200 comparada con la insulina glargina U100 se asocia con un menor número de eventos de hipoglucemia, siendo apropiada como la insulina basal para pacientes con hipoglicemias diurnas y nocturnas. Además, es ideal para los pacientes con variabilidad en el momento del día en el que se inyectan la insulina basal.

La comparación de la insulina glargina U300 vs U100 muestra menor o comparable número de casos de hipoglicemia nocturna; y en un estudio de mundo real U300 vs U100 se observó con la primera un 50% menor riesgo de hipoglicemia severa.

U500 insulina regular muestra un mayor beneficio en pacientes que necesitan más de 200 unidades al día, sin que se observe un mayor aumento de hipoglicemia en comparación con U100.

Comentario

En nuestra posición como médicos clínicos, es importante que estemos bien informados sobre las características particulares de cada una de estas insulinas concentradas al momento de prescribirlas para así poder regular y, de ser necesario, ajustar las dosis de estos medicamentos. 

Referencias

- American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes. 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Supplement 1): S73–S85.
- de la Peña A, Seger M, Soon D, et al. Bioequivalence and comparative pharmacodynamics of insulin lispro 200 U/mL relative to insulin lispro 100 U/mL. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2016;5(1):69–75.
- Painter NA, Sisson E. An overview of concentrated insulin products. *Diabetes Spectr.* 2016; 29(3):136–140.
- Rendell M. United States experience of insulin degludec alone or in combination for type 1 and type 2 diabetes. *Drug Des Dev Ther.* 2017;11: 1209–1220.
- Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Group Information; SWITCH 1. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: the SWITCH 1 randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(1):33–44.
- Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: the SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(1):45–56.
- Weatherall J, Bludek L, Buchs S. Budget impact of treating commercially insured type 1 and type 2 diabetes patients in the United States with insulin degludec compared to insulin glargine. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(2):231–238.
- Mezquita-Raya P, Darbà J, Ascanio M, Ramírez de Arellano A. Cost-effectiveness analysis of insulin degludec compared with insulin glargine u100 for the management of type 1 and type 2 diabetes mellitus—from the Spanish National Health System perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2017:1–9.
- Landstedt-Hallin L, Gundgaard J, Ericsson Å, Ellfors-Zetterlund S. Cost-effectiveness of switching to insulin degludec from other basal insulins: evidence from Swedish real-world data. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(4):647–655.
- Pollock RF, Tikkanen CK. A short-term cost-utility analysis of insulin degludec versus insulin glargine U100 in patients with type 1 or type 2 diabetes in Denmark. *J Med Econ.* 2017;20(3):213–220.
- Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4) *Diabetes Care.* 2015;38(12):2217–2225.
- Meneghini L. New insulin preparations: a primer for the clinician. *Cleve Clin J Med.* 2016;83(5 suppl 1): S27–S33.
- Kabul S, Hood RC, Duan R, DeLozier AM, Settles J. Patient-reported outcomes in transition from high-dose U-100 insulin to human regular U-500 insulin in severely insulin-resistant patients with type 2 diabetes: analysis of a randomized clinical trial. *Health Qual Life Outcomes.* 2016;14(1):139.

Resistencia a la insulina y depresión

Jorge De Jesús, MD, FACE

Endocrinólogo Clínico
Ex Presidente de la Sociedad Puertorriqueña
de Endocrinología y Diabetología



Diabetes y salud mental en Puerto Rico

La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 en Puerto Rico es alta y sigue en ascenso. Esto se observa en forma paralela a la epidemia de obesidad en nuestra isla, que afecta tanto a los niños como a los adultos, así como a la población envejeciente.

También, en los últimos años se ha observado un significativo deterioro en la salud mental de nuestra población, principalmente después del huracán María. Las estadísticas demuestran un aumento significativo de los suicidios y del uso de medicamentos psicotrópicos, lo que de alguna manera refleja la situación del estado emocional de la población.

Sabemos que en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 el riesgo de desarrollar un cuadro depresivo se duplica en comparación con aquellos individuos que no sufren de esta condición. Por otro lado, entre un 40% y un 60 % de los pacientes con depresión (y sin diabetes) tiene anomalías en la resistencia a la insulina y alteraciones en los mecanismos que regulan el metabolismo de la glucosa, por lo que se encuentran en una situación de mayor riesgo para desarrollar diabetes en un futuro.

En relación con esto, es importante definir que cuando hablamos de resistencia a la insulina nos referimos a la inhabilidad de la insulina para llevar a cabo los procesos metabólicos propios de esta hormona. Siempre debemos tener en cuenta aquellos órganos como el hígado, el tejido muscular y el tejido graso, entre otros –y sobre todo también debemos considerar el cerebro–, órganos que también se pueden ver afectados o sufrir transformaciones en su estructura y en su función como consecuencia de la resistencia a la insulina.

Es importante señalar que todavía no se ha podido definir con exactitud cuál es la relación entre ambas condiciones. Sin embargo, hay estudios publicados recientemente que pueden ayudarnos a entender estas relaciones y, de este modo, impactar de forma positiva el enfoque clínico en la población afectada.

El efecto de la resistencia a la insulina en el cerebro y en el desarrollo de la depresión

El hipocampo, el hipotálamo y la corteza cerebral son áreas importantes en la regulación de la actividad de la insulina a nivel de sistema nervioso central.

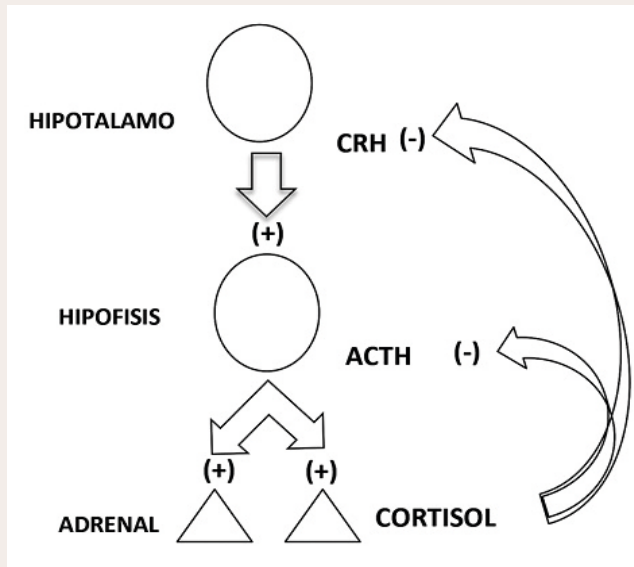
La evidencia científica sugiere que existen varios mecanismos moleculares que explican la relación entre la resistencia a la insulina y la depresión.

La resistencia a la insulina interrumpe los mecanismos dopaminérgicos relacionados con la obtención de placer, con la gratificación y con la motivación. En los pacientes con depresión y resistencia a la insulina se atenúa la capacidad del cerebro para enviar señales de saciedad y de sentir placer (anhedonia).

El eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA)

La resistencia a la insulina causa alteraciones en el eje HPA, el cual es importante en el manejo de situaciones de estrés. Lo que se documenta es una respuesta alterada a la producción de cortisol que a su vez contribuye al desorden depresivo. Así se han podido documentar alteraciones en la conducta emocional, en la toma de decisiones y en los procesos del aprendizaje, de la memoria y de la concentración.

Por ello, es lógico concluir que si tratamos la resistencia a la insulina se debería poder mejorar el estado depresivo del paciente.



Esquema de eje hipotálamo-pituitaria-adrenal.

Investigación, tratamiento y diagnóstico

Recientemente se publicó un estudio realizado en pacientes bipolares que mostraban resistencia al tratamiento médico. Estos no eran diabéticos, pero se pudo determinar en ellos resistencia a la insulina. Al administrárseles tratamiento con metformina, se pudo normalizar la resistencia a la insulina y, consiguientemente, se observó en estos pacientes una mejoría significativa en los síntomas depresivos.

No hay duda de que toda esta evidencia se debe validar en forma científica, por lo que se vienen realizando estudios de investigación con otros agentes farmacológicos como liraglutide, rosiglitazona y pioglitazona, entre otros.

La estrecha relación entre depresión, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 enfatiza la importancia clínica de poder evaluar y considerar la posibilidad de una condición cuando la otra está presente.

Se sabe también que el paciente diabético tipo 2 con depresión tiene una mayor morbilidad y mortalidad, y que puede mejorar con tratamientos antidepresivos.

Los pacientes depresivos pueden mostrar alteraciones en algunos marcadores moleculares, que los pueden poner en riesgo de procesos inflamatorios:

- Niveles bajos de adiponectina;
- Elevación de proteína C reactiva; y
- Elevación de interleucina-6 y de TNF alfa, entre otros.

Todavía no hay ningún biomarcador que pueda ser exclusivo para diagnosticar al paciente con depresión. Por esta razón, el arte clínico es fundamental para poder detectar a los pacientes afectados.

Es importante señalar que muchos de estos pacientes podrían también beneficiarse de cambios en los estilos de vida, como en su dieta, en hacer ejercicios regularmente y en reducir su peso.

Comentario

Se continúan investigando las relaciones entre la depresión y los problemas relacionados con la resistencia a la insulina y la diabetes. Los resultados actuales muestran la importancia de un enfoque holístico y multifactorial para el manejo de estos problemas.

Es importante individualizar la comunicación con cada paciente y prestar mucha atención a los detalles del historial clínico, ya que allí puede estar la clave para el manejo de muchos problemas relacionados con la depresión y la resistencia de insulina.

Referencias

- Pearson S, Schmidt M, Patton G, Dwyer T, Blizzard L, Otahal P, Venn A. Depression and Insulin Resistance. Cross-sectional associations in young adults. *Diabetes Care* 2010 May; 33(5): 1128-1133.
- Fran Lowry. Lowry F. 'Remarkable' Response to Diabetes Drug in Resistant Bipolar Depression. *American Society of Clinical Psychopharmacology (ASCP)*, June 2021: Abstract 3002792.
- Badescu SV, Tataru C, Kobylinska L, et al. The association between diabetes mellitus and depression. *J Med Life*. 2016;9(2):120-125.
- Hamer JA, Testani D, Mansur RB, Lee Y, Subramaniapillai M, McIntyre RS. Brain insulin resistance: Treatment target for cognitive impairment and anhedonia in depression. *Experimental Neurol*, 26 2019, 315:1-8.
- Elamoshy R, Bird Y, Rhorpe L, Moraros J. Risk of depression and suicidality among diabetic patients: a systematic review and analysis. *J Clin Med*. 2018;7(11):445.
- Lyra E Silva NM, Lam MP, Soares CN, Munoz DP, Milev R, De Felice FG. Insulin Resistance as a Shared Pathogenic Mechanism Between Depression and Type 2 Diabetes. *Front Psychiatry* 2019; 10:57.
- Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang HY, Ahima RS, Craft S, Gandy S, Buettner C, Stoekel LE, Holtzman DM, Nathan DM. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol*. 2018 Mar;14(3):168-181.
- Sripetchwandee J, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Links Between Obesity-Induced Brain Insulin Resistance, Brain Mitochondrial Dysfunction, and Dementia. *Front Endocrinol*. 2018; 9: 496.
- Kullmann S, Heni M, Hallschmid M, Fritsche A, Preissl H, Häring HU. Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive Disorders in Humans. *Physiol Rev*. 2016 Oct;96(4):1169-1209.
- Chen HM, Yang YH, Chen KJ, Lee Y, McIntyre RS, Lu ML, Lee YC, Hsieh MC, Chen VCH. Antidepressants Reduced Risk of Mortality in Patients with Diabetes Mellitus: A Population-Based Cohort Study in Taiwan. *J Clin Endocr Metab*, Vol 104 (10), 2019. P: 4619-4625.

Manejo de la hiperlipidemia en pacientes con diabetes

José M. García Mateo, MD, FACE

Diplomate of the American Board of Endocrinology, Diabetes and Metabolism
Diplomate of the American Board of Clinical Lipidology
Presidente de la Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología



Resumen

Cerca del 50% de la población tiene niveles de colesterol altos y solo la mitad de estas personas están bajo tratamiento. Una de las condiciones metabólicas que más favorece el desarrollo de los niveles altos de lipoproteínas es la diabetes. La enfermedad cardiovascular es la causa principal de morbilidad y mortalidad en pacientes diabéticos. El manejo de la hiperlipidemia, o niveles altos de grasas en sangre, característica en los pacientes diabéticos, ha demostrado en estudios clínicos una disminución significativa en infartos, en derrames cerebrales y en muertes. Estos hechos han llevado a la publicación de guías de manejo de hiperlipidemia, que se actualizaron recientemente.

Palabras claves: riesgo, aterogénico, estatina, colesterol, eventos

Aspectos epidemiológicos, diabetes y síndrome cardiometabólico

En los Estados Unidos, el 53% de la población tiene niveles alto de colesterol malo (LDL –lipoproteína de baja densidad–) pero lamentablemente solo la mitad se encuentran bajo tratamiento y, de este grupo, solo una tercera parte tiene un control adecuado. Los pacientes diabéticos tienen una mayor propensión a desarrollar niveles altos de lipoproteínas en sangre relacionados con sus niveles de glucosa y otros desórdenes metabólicos. La enfermedad cardiovascular es más común en los pacientes diabéticos. Estadísticas de los Estados Unidos estiman que la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular es 2 a 4 veces más común en adultos diabéticos. Las entidades profesionales expertas en el manejo de pacientes diabéticos (Asociación Americana de Diabetes, Asociación Americana del Corazón, etc.) consideran que la diabetes tipo 2 es parte de un síndrome cardiometabólico, ya que una gran cantidad

de estos también sufren de obesidad, hipertensión e hiperlipidemia.

La hiperlipidemia –o nivel alto de grasas en sangre– más común en diabetes es la combinación de triglicéridos altos y un nivel bajo de colesterol de alta densidad o bueno (HDL). El colesterol de baja densidad o malo (LDL) puede estar normal o elevado.

Diagnóstico

Como la hiperlipidemia no presenta síntomas, el diagnóstico se hace por la prueba de perfil lipídico. El nivel de lípidos puede afectarse por la edad, el sexo y los antecedentes familiares. Algunos factores del estilo de vida –como la dieta, la actividad física o el fumar– también afectan estos niveles.

Un aumento de glucosa en sangre contribuye mayormente al desarrollo de hipertrigliceridemia. También hay condiciones genéticas que predisponen a los pacientes diabéticos a niveles aún más altos de colesterol LDL, lo que complica su tratamiento.

Beneficios del tratamiento

Varios estudios han demostrado que la reducción de niveles de grasas disminuye los eventos cardiovasculares (infartos o derrames) y las muertes por causa cardiovascular en las poblaciones en alto riesgo, en especial en los pacientes diabéticos.

Los estudios más contundentes se realizan con el uso de estatinas. Estas han demostrado que en pacientes con enfermedad cardiovascular o de mayor riesgo –como los diabéticos– son de beneficio, independientemente del nivel de colesterol malo. A pesar de esto, cuando el paciente con diabetes no tiene evidencia de enfermedad aterosclerótica cardiovascular documentada, este

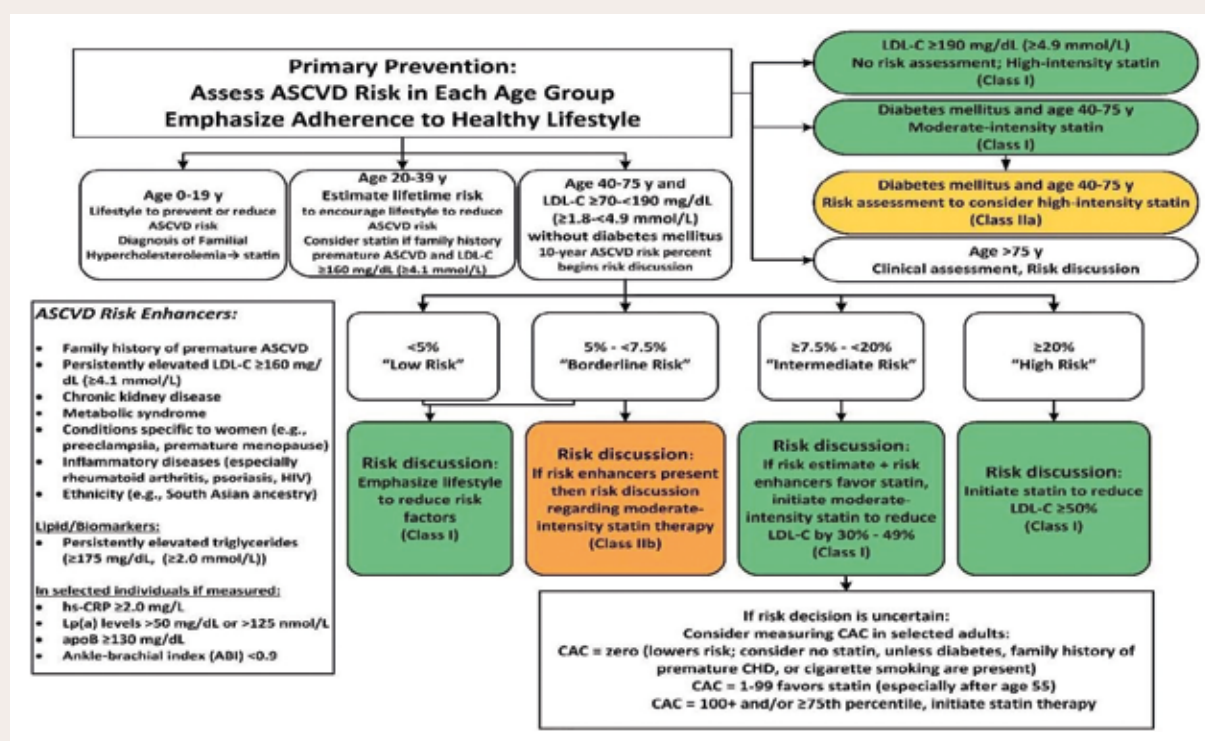
tiene, en la mayoría de los casos, factores de riesgo para dicha condición. Estos se pueden tratar después de los 40 años o antes con estatinas de intensidad moderada. Si los factores de riesgo son numerosos, se pueden utilizar varias maneras de determinar si este paciente diabético sin enfermedad cardiovascular documentada requiere una estatina de mayor intensidad, ya sea por factores asociados a la diabetes, estimar un riesgo mayor con un cálculo o utilizando puntuación del calcio en las coronarias con tomografía computarizada (*Coronary Artery Calcium score o CAC score*).

Guías terapéuticas

Estos hechos han llevado al desarrollo de guías terapéuticas para el manejo de las hiperlipidemias en pacientes diabéticos, las que han sido actualizadas recientemente por varias entidades, incluyendo la Asociación Americana de Diabetes (ADA), el Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA), la Asociación Nacional de Lípidos (NLA) y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE), entre otras. La Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología (SPED) reconoce a estas entidades para el manejo de hiperlipidemia en la población diabética de Puerto Rico (ver Figura 1).

Existen variaciones entre las recomendaciones de las diferentes sociedades, pero el propósito es el mismo: bajar el nivel de colesterol aterogénico o malo y disminuir los eventos cardiovasculares. Aunque las guías de manejo se han orientado a recomendar ciertas dosis de estatinas dependiendo del riesgo de cada paciente, se ha mantenido la recomendación de utilizar parámetros numéricos (antes llamados metas) para poder lograr una comunicación adecuada entre los profesionales médicos y los pacientes. Esto se debe a recientes estudios en los que se ha observado a pacientes con enfermedad cardiovascular documentada ya tratados con terapia de estatinas a dosis máximas toleradas que no han alcanzado un nivel adecuado del colesterol malo. En estos estudios, el uso de terapias con diferentes mecanismos de acción –como el ezetimibe y los inhibidores de la enzima PCSK9– han logrado, al ser combinados con estatinas, bajar esos niveles y, a la vez, obtener un beneficio cardiovascular añadido. En esos estudios la población de pacientes diabéticos está bien representada y se ha demostrado un mayor beneficio al compararlos con los no diabéticos.

Recientemente, se ha puesto énfasis en el uso de una presentación purificada de omega 3, que se obtiene



solo por prescripción médica, que ha demostrado que en pacientes de alto nivel de triglicéridos con enfermedad aterosclerótica cardiovascular o diabéticos con múltiples factores de riesgo puede lograr una disminución significativa en eventos mayores cardiovasculares. Es importante recalcar que esta presentación de omega 3 no es una que se consigue sin receta, como los diferentes suplementos nutricionales comerciales.

En el paciente diabético se enfatiza en una terapia más agresiva cuando coexiste la enfermedad cardiovascular, ya que en ellos es mayor el riesgo de infartos, de derrames, y de mortalidad.

Los pacientes diabéticos se caracterizan por tener alta incidencia de polifarmacia, de enfermedad crónica renal y de hipotiroidismo, así que tienen un riesgo más elevado de efectos secundarios por estatinas, mayormente relacionados con síntomas musculoesqueléticos. El uso de terapias con mecanismo de acción diferente a las estatinas como los ya mencionados pueden ser excelentes opciones para este grupo de pacientes intolerantes a las estatinas o con tolerancia solo a una intensidad de estatina inferior a lo que se necesita para alcanzar los niveles recomendados de grasas en la sangre.

Comentario


En conclusión, el manejo de la hiperlipidemia en pacientes diabéticos, al igual que en otras poblaciones de alto riesgo cardiovascular, ha evolucionado en los últimos años.

La prevención primaria –cuando el paciente aún no tiene enfermedad cardiovascular o múltiples factores de riesgo– está apoyada en forma contundente con el uso de estatinas en pacientes diabéticos sobre los 40 años, independientemente del nivel que presente de colesterol antes de ser tratado.

La prevención secundaria –cuando el paciente ya tiene enfermedad cardiovascular o múltiples factores de riesgo– está aprobada en pacientes diabéticos desde edades más tempranas. En estos casos, se recomienda una dosis mayor de la estatina con el propósito de obtener niveles mucho más bajos de lo antes recomendado y así disminuir infartos, derrames y muertes.

En varios casos, puede haber la necesidad de utilizar terapias adicionales a estatinas que ayuden a obtener estos valores óptimos de colesterol y reducir las complicaciones mencionadas.

Es importante reconocer al paciente diabético como uno de alto riesgo cardiovascular y, además de controlar su colesterol –como se ha discutido en este resumen– tenemos que optimizar los niveles de presión sanguínea, reducir el peso corporal, promover una dieta saludable, aumentar la actividad física, mejorar el control glucémico y educarlo sobre la condición y su seguimiento.

Es importante que se discutan con el paciente las diferentes opciones, y considerar una terapia individualizada para cada caso. 

Referencias

1. Grundy SM, et al. 2018 Cholesterol Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* (2018), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>.
2. Handelsman, Y, et al. AACE Consensus Statement on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm. *Endocrine Practice*. Vol 26. 10 October 2020. <https://www.endocrinepractice.com>.
3. Jacobson T, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 1. Full Report. *J Clin Lipidology*. Volume 9, Issue 2, Pages 129-169.
4. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344:1383-9.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2003; 361:2005-2016.
6. Colhoun HM et al. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study. *Lancet*. 2004; 264:685-696.
7. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376:1713-22.
8. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372:2387-97.
9. Schwartz, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2097-2107.
10. The Effects of n3 Fatty Acid Supplement in Diabetes. The ASCEND Study Group. *N Engl J Med* 2018; 379:1540-1550
11. Bhatt, D, et al. Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Intervention Trial (REDUCE-IT). *N Engl J Med* 2019; 380:11-22.
12. Orringer C, et al. NLA sci statement on CAC scoring to guide preventive strategies for ASCVD risk reduction. *J Clin Lipidology*, Vol 15 (1), February 2021.

Síndromes poliglandulares autoinmunes: Condiciones que debemos conocer, asociadas a la enfermedad tiroidea y a la diabetes



Nadyeschka A. Rivera Santana, MD

Departamento de Endocrinología, Hospital Municipal de San Juan

Definición

Los síndromes poliglandulares autoinmunes son un conjunto de endocrinopatías que afectan al menos dos glándulas endocrinas y otros tejidos del cuerpo.

Clasificación

Estos síndromes se pueden clasificar en 4 tipos, dependiendo de la edad del paciente, de la causa genética, de las glándulas endocrinas afectadas y de otras enfermedades autoinmunes asociadas.

El **síndrome poliglandular tipo 1** es una enfermedad poco común, que se observa en uno de 2 a 3 millones de recién nacidos. Mayormente se diagnostica en la infancia o tempranamente en la niñez, en forma semejante en niñas o niños. Se caracteriza por candidiasis mucocutánea crónica, una infección fúngica que compromete piel, uñas y mucosas a nivel oral, genital y anal. También se ven afectadas las glándulas paratiroides y/o adrenales, cuyas funciones incluyen mantener en equilibrio los niveles de calcio en la sangre y sintetizar mineralcorticoides, glucocorticoides y andrógenos. Estos son esenciales en el control de la presión sanguínea, la regulación del metabolismo, la respuesta al estrés, entre otros. Puede sospecharse en niños y jóvenes, que presenten con al menos dos de estos tres componentes.


Los síndromes poliglandulares autoinmunes **tipos 2, 3 y 4** son más frecuentes. Son causados por mutaciones que desencadenan la formación de anticuerpos que alteran el funcionamiento de distintas glándulas endocrinas. Su presentación es tarde en la niñez o ya en la adultez, mayormente entre los 20 y 40 años. El sexo femenino se ve más afectado que el masculino. Cerca del 50% de los pacientes con esta condición tiene un familiar cercano que padece algún tipo de enfermedad autoinmune.

El síndrome poliglandular autoinmune **tipo 2** se caracteriza por la coexistencia de insuficiencia adrenal con la presencia de diabetes mellitus tipo 1 y/o enfermedad autoinmune de tiroides (tiroiditis de Hashimoto y con menos frecuencia enfermedad de Graves). El síndrome **tipo 3** se presenta con enfermedad autoinmune de tiroides y alguna otra condición autoinmune, excluyendo la insuficiencia adrenal, mientras que el **tipo 4** incluye las poliendocrinopatías que no se pueden categorizar como tipo 2 o 3. Las condiciones médicas asociadas a estos síndromes incluyen hipogonadismo, vitíligo, anemia perniciosa, alopecia, enfermedad celíaca, artritis reumatoide, entre otras.

Importancia del diagnóstico clínico precoz

Es importante poder reconocer tempranamente los signos y síntomas asociados a estos diferentes trastornos endocrinos. Así, por ejemplo, un paciente con insuficiencia adrenal puede exhibir síntomas de fatiga, debilidad, pérdida de apetito, y signos como pérdida de peso, presión arterial baja y disminución de los niveles de glucosa en sangre. Por otro lado, una afección a la glándula tiroides puede llevar a signos y síntomas sugestivos de deficiencia o de exceso de hormonas tiroideas. Ante la deficiencia de estas, puede haber fatiga, aumento a la sensibilidad al frío, estreñimiento, resequeza de la piel, aumento de peso, hinchazón entre otros, mientras que un exceso hormonal puede producir nerviosismo o irritabilidad, intolerancia al calor, problemas para dormir, diarreas, temblores en las manos, palpitaciones entre otros.

Comentario

En aquellas personas que presenten signos y síntomas sugestivos de síndromes poliglandulares autoinmunes se recomienda una evaluación por el médico primario y, de ser necesario, por el endocrinólogo especialista, para así poder identificar su condición y prevenir la potencial morbilidad y mortalidad. 

Insulina: ¡La bendición de hace 100 años!

Francis P. Baco, MD, FACP, FACE

Endocrinólogo



Los escritos sobre diabetes mellitus se remontan a los años 1,500 antes de Cristo. En aquella época los pacientes que desarrollaban diabetes mellitus tipo 1 tenían una expectativa de vida de unos 6 meses. La diabetes mellitus tipo 1 se caracterizaba por conunción, demacración y caquexia. Hoy en día, me atrevería a compararla con un paciente diagnosticado con cáncer de páncreas en un estadio incurable. La terapia de insulina, descubierta en 1921, le ofreció vida a estos pacientes. Esto significa que si probablemente alguno de nuestros padres o abuelos, tal vez nacidos antes del 1921, hubieran tenido diabetes tipo 1, nosotros no estaríamos aquí.

El Dr. Frederick Banting, ortopeda, propuso e investigó en asociación con John R. Macleod, profesor de Fisiología en la Universidad de Toronto, que el páncreas tenía una substancia relacionada con el control de la glucosa, y una forma diferente para separar esta substancia sin ser digerida por las enzimas del páncreas exocrino. Varios otros investigadores habían propuesto el rol del páncreas en el desarrollo de la diabetes mellitus, pero no habían podido extraer la substancia que según postulaban, controlaba la glucosa. En 1921, en asociación con Charles Best y James B. Collip, pudieron preparar un extracto pancreático que bajaba la glucosa en los perros con los que estaban experimentando. En enero de 1922, Leonard Thompson fue el primer humano que recibió una inyección del extracto. La primera inyección no tuvo éxito, pero luego de purificarla, unas 2 semanas más tarde, el extracto bajó la glucosa y las cetonas de Leonard Thompson. Este descubrimiento llevó a que Frederick Grant Banting y John James Rickard Macleod ganaran el premio Nobel en Fisiología de 1923. Ellos “vendieron” la patente por la cantidad simbólica de 50 centavos. Los científicos que

participaron en este descubrimiento rehusaron alguna ganancia financiera y consideraron su descubrimiento como un aporte a la ciencia, a la investigación y para la humanidad.

El extracto original era un material espeso, marrón oscuro que compararon con estiércol (“*thick brown muck*”). El proceso se fue purificando, pero dependía del páncreas de origen animal para poder producir la insulina. Cerca de 10,000 libras de páncreas animal producían una libra de cristales de insulina. Se necesitaban dos toneladas, o unas cuatro mil libras, de cerdo para extraer 8 onzas de insulina. Esto obviamente era un gran reto de producción.

En 1975, Ciba-Geigy en Suiza pudo sinterizar la insulina, pero seguía siendo un proceso complejo. En 1978, David Goeddel pudo producir insulina humana utilizando DNA recombinante con bacterias de *Escherichia coli*. Esta tecnología abrió el mercado para poder producir una insulina más pura, a gran escala y menos costosa. Inicialmente solamente existía una insulina, de acción corta. Posteriormente se desarrollaron las insulinas con diferente duración o farmacocinética.

Obviamente, nadie quiere tener diabetes mellitus en voluntariamente, pero gracias al descubrimiento de la insulina, hoy en día la diabetes mellitus tipo 1 no es una sentencia de muerte. Y para la diabetes mellitus tipo 2, tenemos una forma para poder controlar la glucosa y disminuir las complicaciones de esta terrible enfermedad.

Por lo tanto, debemos ver el descubrimiento de la insulina como un hallazgo que les viene ofreciendo extender la calidad de vida a nuestros pacientes.

¡Una bendición! **G**

La endocrinología en Puerto Rico: Los primeros 60 años

Myriam Z. Allende Vigo, MD, CDCES*

Endocrinóloga
Profesora de Medicina, Recinto Ciencias Médicas
Ex Presidenta, Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología



El año 2021 tiene un significado especial para los endocrinólogos. Comenzamos por la celebración de los 100 años del descubrimiento de la insulina, tratamiento que cambió el curso de vida de millones de individuos con diabetes mellitus. Este año también se conmemora el 45° Aniversario de la fundación de la Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología, SPED. Además, a fin de este año nace el libro sobre la historia de la endocrinología en Puerto Rico (*Historia de la Endocrinología en Puerto Rico; 1950-2020: Anécdotas, Pinceladas y Recuerdos*; M. Allende V.).

La endocrinología es la rama de la medicina que estudia los sistemas de regulación del metabolismo y los mecanismos de regulación de las funciones vitales del cuerpo, incluyendo el crecimiento y la reproducción. El descubrimiento de las hormonas, de los transmisores y de los reguladores es el fruto de la investigación y del trabajo de muchos científicos, entre ellos varios endocrinólogos. La endocrinología, como especialidad de la medicina, surge en Estados Unidos a principios del siglo XX.

A mediados del siglo XX migraron a los Estados Unidos médicos puertorriqueños para adiestrarse en este nuevo campo. El primer endocrinólogo que llegó a San Juan, en 1947, fue el Dr. Manuel Paniagua, seguido por el Dr. Agustín Martínez de Andino y la Dra. Lillian Haddock. El Dr. Martínez de Andino es considerado el padre de la Endocrinología en Puerto Rico, siendo el fundador del primer programa de adiestramiento en el campo en el Hospital Municipal de San Juan. La Dra. Haddock es sin duda la madre de la endocrinología en Puerto Rico, habiendo sido directora del primer programa de adiestramiento en endocrinología del Hospital Universitario y fundadora de laboratorios de investigación en endocrinología. Han sido muchos los médicos internistas y pediatras que fueron a los

Estados Unidos y regresaron a practicar endocrinología en Puerto Rico. Muchos de ellos formaron parte de la facultad en los programas de adiestramiento, forjando endocrinólogos para la isla. Hoy en día contamos con endocrinólogos de adultos y de niños en todos los rincones de Puerto Rico.

En 1976, se fundó SPED ante la necesidad de agrupar a los interesados en una práctica de excelencia en un ambiente de camaradería, teniendo también el objetivo de educar a otros profesionales de la salud y a los pacientes. SPED ha celebrado innumerables actividades educativas y comunitarias en estos 45 años. De los 27 miembros fundadores, ha aumentado el número a 115 miembros, agrupando a casi el 100% de los endocrinólogos en Puerto Rico. Las actividades educativas regulares se caracterizan por su alta calidad. Los endocrinólogos disfrutaban de compartir sus conocimientos en actividades educativas presenciales, que han migrado a actividades virtuales y en las plataformas sociales por la pandemia de COVID-19.

Los endocrinólogos han incursionado en la investigación científica, contribuyendo al desarrollo de nuevos medicamentos para la diabetes mellitus y anticonceptivos, han aportado a la descripción de enfermedades (contando con la serie más numerosa en el mundo del síndrome de Sheehan), definiendo el perfil en la isla del síndrome metabólico y de la diabetes mellitus, entre otras contribuciones.

En este breve artículo no podemos resumir los 60 años de la historia de la endocrinología en Puerto Rico, pero los invitamos a leer el libro *La Historia de la Endocrinología en Puerto Rico*. Este incluye anécdotas, memorias y recuerdos, y plasma la trayectoria de los endocrinólogos y la evolución de la endocrinología en nuestra isla. El libro estará disponible en diciembre de 2021. 