

SUPLEMENTO ESPECIAL

SOCIEDAD PUERTORRIQUEÑA DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETOLOGÍA



Mensaje de la Presidenta

Estimados lectores:

Nuestra Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología debe, como parte de su misión, ofrecer educación de excelencia a médicos basada en la última evidencia científica. Con este propósito, los médicos endocrinólogos de nuestra sociedad han preparado artículos que, esperamos, sean de beneficio y agrado.

Para este volumen de la Revista Galenus, hemos seleccionado artículos dirigidos al tema de la diabetes principalmente, en conmemoración del mes de concienciación sobre esta condición. Los últimos estudios sobre la diabetes mellitus nos han llevado a cambiar la visión del manejo de esta enfermedad condición de un enfoque glucocéntrico a verla como una cardiometabólica y renal.

Además, incluimos un artículo sobre el efecto de los inhibidores de control inmunitario en el sistema endocrino y como una causa de disfunción de la glándula tiroides.

Por último, incluimos una declaración de postura de la Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología sobre el manejo adecuado de la obesidad preparado por dos de nuestras expertas en obesidad (Diplomates of the American Board of Obesity Medicine): la Dra. Milliette Alvarado y la Dra. Samayra Miranda, declaración revisada por la Junta de Directores de SPED.

Los exhortamos a que visiten nuestra página web y página de Facebook, donde podrán encontrar información sobre actividades dirigidas a la conmemoración del Mes de Concienciación sobre la Diabetes, sobre nuestras próximas actividades educativas y material educativo dirigido a los pacientes.

Y por último, les invitamos a participar de nuestra convención la cual se llevará a cabo del 9 al 11 de diciembre en el Hyatt Regency Grand Reserve de Río Grande titulada: Improving Awareness of Endocrine Disorders and Diabetes Postgraduate Course. Esta contará con conferenciantes locales y de los Estados Unidos. Durante este congreso, estaremos celebrando nuestra primera conferencia cardiometabólica con la colaboración de las disciplinas de endocrinología, nefrología y cardiología. La Dra. Rosemarie Lajara dictará la conferencia magistral en honor al Dr. Manuel Paniagua titulada: Cardiometabolic Benefits of Antihyperglycemic Therapy.

Esperamos tener el honor de saludarles y de compartir con ustedes, nuestros colegas y compañeros.

Leticia Hernández Dávila, MD, FACE

Presidenta Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología 2022-2023

SPED Semiannual Convention 2022

Improving Awareness of Endocrine Disorders and Diabetes Postgraduate Course

Friday, December 9 – Sunday, December 11, 2022
Hyatt Regency Grand Reserve Puerto Rico

For information & registration:

Educational Partners: Tel. (787) 646-0780
spedevents.jammedia.tv



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

SPED Semiannual Convention 2022 **Improving Awareness of Endocrine Disorders and** **Diabetes Postgraduate Course**

Friday, December 9 – Sunday, December 11, 2022
Hyatt Regency Grand Reserve Puerto Rico

Preliminary Program

Friday, December 9, 2022			
11:00 AM	2:00 PM	Registration, Light lunch & Pre-test	
12:45 PM	1:00 PM	Introduction	Leticia Hernández, MD
1:00 PM	1:45 PM	Precocious Puberty	Sheila Pérez, MD
1:45 PM	2:30 PM	Role of molecular testing in the evaluation of Indeterminate Thyroid Nodules	Victor Carlo, MD
2:30 PM	3:15 PM	Hypoglycemia in adults without Diabetes	Nicolle Canales, MD
3:15 PM	3:30 PM	Questions & Answers	All Faculty
3:30 PM	4:00 PM	Coffee Break: Visit & Networking at Exhibitors	
4:00 PM	4:45 PM	Update in the Use of Incretins for the Management of Type 2 Diabetes and Obesity	Alex González, MD
4:45 PM	5:30 PM	New Guidance in the Management of Primary Hyper and Hypoparathyroidism	Renil Rodríguez, MD
5:30 PM	5:45 PM	Questions & Answers	All Faculty
5:45 PM		Adjourn	

Cardiometabolic Meeting: Integrating Metabolic Health Diabetes Postgraduate Course			
Saturday, December 10, 2022			
7:00 AM	10:00 AM	Registration	
8:00 AM	8:40 AM	Management of Lipids in Diabetes, Cardiorenal and Metabolic Diseases	José García Mateo, MD
8:40 AM	9:20 AM	Management of Hypertension in Diabetes, Cardiorenal and Metabolic Diseases	Carlos Cortés, MD
9:20 AM	10:00 AM	Anticoagulation and Antiplatelet Therapy in the Patient with Diabetes	Alejandro López Mas, MD
10:00 AM	10:45 AM	Coffee Break: Visit & Networking at Exhibitors	
10:45 AM	11:45 AM	Manuel Paniagua's Lecture: Cardiometabolic Benefits of Antihyperglycemic Therapy	Rosemarie Lajara, MD
11:45 AM	12:25 PM	Update in the Management of DKD	Eddie Rodríguez, MD
12:25 PM	1:05 PM	Challenging Cases and Expert Panel Discussion	All Faculty
1:05 PM	1:25 PM	Questions and Answers	
1:25 PM		Adjourn and Lunch	

Sunday December 11, 2022			
7:00 AM	10:00 AM	Registration	
8:00 AM	8:45 AM	Endocrine Evaluation of Infertility	Amaury Llorens, MD
8:45 AM	9:30 AM	Immune Checkpoint Inhibitors Mediated Endocrinopathies	Kevin Yuen, MD
9:30 AM	10:30 AM	Adrenal incidentaloma: Hormonal Secretion, Diagnosis and Management	Ricardo Correa, MD
10:30 AM	10:45 AM	Questions & Answers	All Faculty
10:45 AM	11:30 AM	Coffee Break: Visit & Networking at Exhibitors	
11:30 AM	12:15 PM	Adrenocortical Carcinoma: Evaluation and Management	Jaydira del Rivero, MD
12:15 PM	1:15 PM	Cancer Risk Associated with Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism	Viviana Ortiz, MD
1:15 PM	1:30 PM	Questions and Answers	All Faculty
2:15 PM		Adjourn and Lunch	

Credit Designation

The Ponce Medical School Foundation submitted this educational activity for a maximum of 14 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
spedevents.jammedia.tv

Hipoglucemia en adultos sin diabetes mellitus

Marielly Sierra Mercado, MD

Endocrinóloga de Adultos
Ave. Domenech, San Juan PR
787.945.7797



La hipoglucemia o nivel de glucosa en sangre menor de 70 mg/dL es una condición clínica poco común en pacientes que no son tratados para diabetes mellitus. Muchas veces pasa desapercibida, por lo que se convierte en un reto poder realizar un diagnóstico rápido y definitivo. Las estadísticas son variables y dependen de su causa.

Categorías - Síntomas

Los signos y síntomas de la hipoglucemia se dividen en dos categorías:

1. **Adrenérgica o autonómica:** palidez, dolor de cabeza, temblor, sudoración, sensación de hambre, entre otros (se presentan con niveles de 60 a 70 mg/dL de glucosa en plasma); y
2. **Neuroglucopénica:** estado mental alterado, confusión, irritabilidad, convulsiones, pérdida de consciencia (que se presentan con niveles de glucosa mucho más bajos: de menos de 45 mg/dL).

Estos signos o síntomas se resuelven una vez el paciente recibe reemplazo de glucosa, ya sea de manera oral o de manera de rescate en forma endovenosa o glucagón intramuscular o inhalado, dependiendo la severidad del problema, del nivel de glucosa en sangre y de los síntomas del paciente.

Es común enfrentar episodios de hipoglucemia en pacientes adultos con diabetes mellitus, los cuales utilizan medicamentos como insulina, sulfonilureas o meglitinidas. Sin embargo, se pueden presentar casos en pacientes no diabéticos que desarrollan un cuadro de hipoglucemia, que puede ser tanto en ayunas como en un periodo postprandial o en ambos, y que puede requerir evaluación de emergencia y hasta hospitalización.

Diagnóstico

Para diagnosticar la presencia de un desorden de hipoglucemia en un paciente no diabético, se debe cumplir con la tríada de Whipple:

1. Nivel de glucosa bajo, documentado: menos de 70 mg/dl cuando los síntomas están presentes, medido con equipos precisos en laboratorio de sangre (las pruebas realizadas con un glucómetro casero no son válidas para este diagnóstico);
2. Síntomas de hipoglucemia (antes mencionados); y
3. Resolución de los síntomas al administrar glucosa.

Cuando se cumple con la tríada de Whipple, los pacientes deben ser estudiados más a fondo para determinar la causa de la hipoglucemia en pacientes no diabéticos (ver Tabla 1).

Table 1. Causes of hypoglycaemia in adults⁸⁻¹⁰

Well appearing individual	Ill appearing individual
<ul style="list-style-type: none"> • Drugs <ul style="list-style-type: none"> - insulin or insulin secretagogue - alcohol - other drugs • Accidental, surreptitious, or malicious hypoglycaemia • Endogenous hyperinsulinism <ul style="list-style-type: none"> - insulinoma - functional beta cell disorders (nesidioblastosis) <ul style="list-style-type: none"> - noninsulinoma pancreatogenous hypoglycaemia - postgastric bypass hypoglycaemia - insulin autoimmune hypoglycaemia <ul style="list-style-type: none"> - anti-insulin antibody - anti-insulin receptor antibody • Idiopathic postprandial hypoglycaemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Drugs <ul style="list-style-type: none"> - insulin or insulin secretagogue - alcohol - other drugs • Critical illnesses <ul style="list-style-type: none"> - hepatic, renal, or cardiac failure - sepsis - inanition • Hormone deficiency <ul style="list-style-type: none"> - cortisol - glucagon and adrenaline (in insulin deficient diabetes mellitus) • Nonislet cell tumour

Como se mencionó, la hipoglucemia no es un desorden común. La evaluación clínica y el diagnóstico de su causa se basan mayormente en la experiencia clínica.


Guías sobre hipoglucemia

Hay unas guías de hipoglucemia en adultos no diabéticos preparadas por la Endocrine Society en 2009, las que utilizamos como referencia:

1. **Evaluación clínica e historial médico:** es necesario determinar la naturaleza de la hipoglucemia, ya sea en relación con comidas o en momentos de ayuno, por condiciones médicas existentes –enfermedad hepática, insuficiencia adrenal, alcoholismo, cirugía bariátrica, entre otros– o por haber familiares que utilicen medicamentos hipoglucemiantes. En muchos casos, se puede definir la posible causa de la hipoglucemia luego de la evaluación clínica, pero siempre debemos correlacionarla con los estudios de laboratorios pertinentes;
2. **Pruebas de laboratorio:** se deben realizar cuando el paciente presenta síntomas de hipoglucemia. Por ejemplo, si los episodios son en periodo de ayuno, se deben realizar estando en ayunas por más de 8 horas. Si los eventos ocurren en relación con la comida, el paciente debe ser evaluado en estado postprandial, por lo general de 4 a 5 horas luego de una comida sólida que usualmente cause los síntomas (**la prueba de tolerancia de glucosa utilizando glucola líquida no está recomendada**). Muchas veces, esta evaluación se hace en el ambiente intrahospitalario o con un equipo altamente preparado para responder a emergencias. Si el paciente desarrolla un evento de hipoglucemia durante la evaluación, se le deben tomar las siguientes pruebas de sangre: nivel de glucosa, nivel de insulina, péptido-C, beta-hydroxybutirato, niveles de sulfonilurea, meglitinide y pro-insulina, niveles de anticuerpos contra insulina y IFG-1. Con esta información, podemos determinar si la hipoglucemia es causada por la ingesta inapropiada de hipoglucemiantes orales, por la administración inapropiada de insulina, por la sobreproducción endógena de insulina (insulinoma) o por la depleción de glucagón, entre otras causas. En pacientes que no desarrollan síntomas durante el tiempo de la evaluación, se deben realizar los estudios luego de un ayuno prolongado de 72 horas. Esta prueba debe hacerse en el ambiente intrahospitalario o en un centro especializado;

3. **Determinar la causa:** Antes de realizar un sonograma o CT abdominal, es importante determinar si la hipoglucemia es causada por exceso de insulina o no. Se realizan estudios de localización en los casos de sospecha de lesiones hepáticas o insulinoma, con sonograma por endoscopia para localizar lesiones de páncreas. Si existe una alta sospecha de insulinoma y no se logra localizar la lesión con los estudios convencionales, se puede hacer un estudio de estimulación de calcio arterial selectivo. Este estudio es invasivo y debe realizarse en el ambiente intrahospitalario, por el servicio de radiología intervencionista; y
4. **Tratamiento:** el tratamiento depende de su causa. Por ejemplo, en los casos de insulinoma, la remoción de la lesión es curativa. En pacientes que no pueden realizar dicha cirugía, existen opciones de terapia médica. El tratamiento nutricional es de suma importancia en los casos de hipoglucemia reactiva. El tratamiento psicológico ayuda en los casos de trastorno facticio con la utilización de insulina exógena o hipoglucemiantes orales.

Conclusión

Los casos de hipoglucemia en pacientes no diabéticos son pocos. Su diagnóstico se puede prolongar y muchas veces estos pacientes pasan por múltiples estudios médicos y hasta por evaluaciones en sala de emergencias antes de tener un diagnóstico definitivo. Su evaluación y manejo solo se deben realizar en aquellos pacientes que cumplen con la tríada de Whipple. La evaluación clínica e historial físico inicial son, en la gran mayoría de los casos, suficientes para realizar un diagnóstico, pero se debe confirmar con pruebas de laboratorio específicas y en el momento en que los síntomas están presentes. El paciente debe ser referido a un especialista endocrinólogo que pueda llevar a cabo dichas pruebas de manera segura y monitoreada. El tratamiento va a depender de su causa y varía desde terapia médica, quimioterapia (en los casos de lesiones hepáticas), nutricional, o quirúrgico. 

Referencias

- Ching I Uen, NG. Hypoglycemia in non-diabetic patients. An evidence-based approach. Australian Family Physician Vol. 39, No. 6, June 2010.
- Hypoglycemia in adults without diabetes mellitus: A diagnostic approach. Up to Date.
- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic disorders. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 2009.

¿Por qué siguen ocurriendo eventos cardiovasculares significativos a pesar de las estatinas?



Ernesto J. Solá Sánchez, MD

Endocrinólogo de Adultos

Los eventos cardiovasculares significativos tales como el infarto no fatal cardiaco, el evento cerebrovascular no fatal y la muerte cardiovascular son el peor desenlace que puede ocurrir en la mayoría de las condiciones crónicas progresivas, entiéndase principalmente la diabetes mellitus, la enfermedad renal crónica o las enfermedades reumatológicas. Estas, a su vez, componen la primera causa de muerte en los Estados Unidos, seguida por el cáncer y, en tercer lugar, el COVID-19.

Factores de riesgo

A través de los años se han identificado factores de riesgo como pueden ser la edad, la hipercolesterolemia, el uso del cigarrillo, la vida sedentaria, la obesidad, una dieta pobre, un índice ABI (índice tobillo-brazo) menor a 0.9 (con o sin claudicación o amputaciones previas), hipertensión y diabetes.

Impacto de las estatinas en LDL

Los estudios fundamentales de las estatinas nos demostraron una reducción del riesgo de muerte en hasta un 40%, tanto así que con cada paciente a riesgo siempre se debe tener una charla sobre su uso. Las estatinas están indicadas en personas de alto riesgo cardiovascular, que se definen como: pacientes menores de 40 años con LDL sobre 190, historial de hipercolesterolemia familiar, historial de enfermedad prematura en la familia directa o a cualquier edad después de un primer evento. También se recomiendan en personas mayores de 40 años sin diabetes, pero con múltiples factores de

riesgo y/o sobre 7.5% de riesgo calculado a 10 años. Se recomienda fuertemente en pacientes mayores de 40 años con diabetes mellitus, tengan o no factores de riesgo o eventos previos. Nuestra meta siempre será exponer al paciente a la mayor intensidad de estatina posible con metas específicas individualizadas para la disminución del LDL. En un paciente a riesgo extremo, se busca una reducción importante menor a 55 mg/dL. Como herramientas adicionales para reducir el LDL a la meta deseada y poder aumentar el beneficio cardiovascular, contamos con ezetimibe y con los inhibidores de PCSK9, entre otros.

Riesgo residual y alternativas terapéuticas

Entonces: ¿por qué vemos eventos progresivos a pesar de haber modificado favorablemente los factores de riesgo y de haber reducido con estatinas el LDL?

Se habla del concepto de riesgo residual. Existen factores independientes al LDL que, cuando están presentes, promueven la progresión de la enfermedad aterosclerótica.

La **hipertrigliceridemia persistente** se considera uno de estos factores. Estas lipoproteínas se consideran aterogénicas. La meta es alcanzar triglicéridos séricos menores a 150 mg/dl. En el estudio REDUCE-IT, con el **aceite purificado de icosapent ethyl (Vaccsepa®)** se demostró una reducción del 25% en el compuesto primario de muerte cardiaca, infarto no fatal, apoplejía no fatal, revascularización cardiaca o angina inestable.

En este estudio, se seleccionaron pacientes con triglicéridos entre 135 y 499 mg/dl que estaban en terapia convencional. Su beneficio fue añadido a las estatinas y sin tomar en cuenta el grado de reducción de los triglicéridos. Este estudio busca atacar los triglicéridos y su metabolismo, como factor importante en la reducción de eventos, más allá del LDL.

La Lp(a) -lipoproteína A-, parecida al LDL pero con una glicoproteína A atada, la cual le da actividad similar a plasminógeno, lo que promueve aterosclerosis, es antifibrinolítica y proinflamatoria. Hay una relación estrecha entre el **aumento de Lp(a)** y la estenosis aórtica. Un valor por encima de 50 mg/dL ya se considera muy elevado en pacientes con factores de riesgo. No hay terapia dirigida aún. Los inhibidores de PCSK9 muestran una reducción modesta –al igual que exetimibe– pero clínicamente no significativa. Se encuentran **en desarrollo medicamentos** como los oligonucleótidos antisentido (por ejemplo, pelacarsen) que pueden tener un marcado efecto reductor sobre los niveles de Lp(a).

Otro factor que nutre o estimula el riesgo residual es la **inflamación sistémica**, la cual puede estar relacionada con elevaciones de marcadores como las interleucinas IL-6 e IL-1 β , y también el hs-CRP, los que se han relacionado con la progresión de la enfermedad aterosclerótica.

En 2020, se publicó el estudio CANTOS, el cual muestra el beneficio de **canakinumab** (inhibidor directo de IL-1 β) en reducir eventos significativos adversos cardiovasculares en adultos con infartos al miocardio previos, en los cuales el hs-CRP está sobre 2 mg/L comparado con placebo. Se vio un beneficio en la reducción del fallo cardiaco congestivo, pero también, un aumento en neutropenia y sepsis, por lo que su uso aún no está aprobado para este fin.

Se habla también del beneficio de **colchicina**. En el estudio COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*) se reportó el beneficio antiinflamatorio de este medicamento al reducir el riesgo de infarto no fatal, la apoplejía no fatal y la revascularización urgente por angina, o la muerte. Estos estudios demuestran que reduciendo la inflamación sistémica se podría reducir el riesgo de un segundo evento aterogénico.

En el estudio COMPASS, se logró demostrar una reducción significativa del 24% en la mortalidad cardiovascular, utilizado **rivaroxabán** junto con aspirina, atacando los caminos protrombóticos, en pacientes con enfermedad arterial coronaria y periférica. El uso de **anticoagulantes** añade a lo resultados ya conocidos de una inhibición de los pasos antiplaquetarios con estudios de aspirina, clopidogrel, ticagrelor, entre otros.

La diabetes mellitus sigue siendo uno de los factores de riesgo residual más importantes y modificables. Podemos utilizar en pacientes de alto riesgo o en aquellos que hayan tenido eventos previos algunos medicamentos como los **inhibidores de SGLT2** y los **agonistas de receptores GLP1**. Estos fármacos han demostrado reducir la muerte cardiaca, los eventos adversos significativos cardiacos y la progresión de enfermedad renal crónica y/o la hemodiálisis, más allá del control glucémico, del control de A1C y del LDL.

Comentario

En conclusión, al tratar a un paciente con enfermedad aterosclerótica, no debemos enfocarnos solamente en el LDL y en el uso de las estatinas, ya que sabemos que existe un riesgo residual.

Debemos enfocarnos en el control de los factores de riesgo modificables y, también, en ofrecerle al paciente todas las herramientas disponibles que pueden mostrar beneficio en la reducción de los eventos cardiacos e, incluso, de la muerte cardiovascular.

El riesgo mayor es que una vez ocurre un evento significativo, el segundo ya puede estar por venir. **G**

Consenso sobre el manejo de la diabetes mellitus complicada con enfermedad crónica renal

Asociación Americana de Diabetes y KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)*

Jorge De Jesús, MD, FACE

Endocrinólogo Clínico



El paciente diabético con enfermedad crónica renal tiene un riesgo más elevado de desarrollar eventos cardiovasculares, fallo congestivo cardiaco y muerte de todo tipo, y de requerir diálisis.

Se define como enfermedad crónica renal la que tiene aquel paciente con filtración glomerular menor a 60 mL/min/1.73 m² y/o la presencia de proteinuria persistente de más de 30 mg/g de creatinina.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) ha incorporado dentro de sus guías las recomendaciones de KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) en la descripción de estadios de función renal y proteinuria. La combinación de ambos parámetros nos alerta sobre el riesgo de un paciente al progreso de complicaciones:

Recientemente, ADA y KDIGO publicaron un informe de consenso entre ambas organizaciones que nos ayuda a enfocar el manejo clínico del paciente diabético con enfermedad crónica renal, con el propósito de impactar sobre el progreso de la condición en términos de eventos cardiovasculares, hospitalizaciones por fallo congestivo cardiaco y riesgo de progresión de la enfermedad crónica renal y diálisis. El mismo resume 7 puntos importantes que han sido publicados recientemente:

1. Todo paciente con diabetes tipo 1 (DM 1) o diabetes tipo 2 (DM 2) debe recibir **tratamiento** de acuerdo con un plan comprensivo que, en adición a la intervención farmacológica, incorpore cambios en estilos de vida, poniendo énfasis en una nutrición adecuada, dejar de fumar si fuma, tener como meta un peso ideal y utilizar terapias encaminadas a obtener un control en los niveles de glucosa, lípidos y presión sanguínea de acuerdo a las particularidades de cada paciente. La educación en un pilar importante en este aspecto. El paciente que entiende la lógica de la intervención médica coopera y es un aliado del equipo multidisciplinario que interviene en su caso. Todo paciente con DM 2 debe tener un estudio del **nivel de albumina/creatinina** en la primera evaluación que se le haga. Este valor se debe determinar cada año. Y si hay resultados anormales, se deben confirmar y evaluar las causas de la proteinuria como parte del diagnóstico diferencial del caso. En caso de DM 1, se debe realizar la determinación de **control** luego de 5 años de tener la condición.


2. Los **inhibidores** del sistema renina angiotensina en dosis máximas toleradas son de fundamental impor-

GFR categories (mL/min/1.73 m ²) Description and range		Albuminuria categories Description and range		
		A1	A2	A3
CKD is classified based on: • Cause (C) • GFR (G) • Albuminuria (A)		Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30–299 mg/g 3–29 mg/mmol	Severely increased ≥300 mg/g ≥30 mg/mmol
G1	Normal or high ≥90	Screen 1	Treat 1	Treat and refer 3
G2	Mildly decreased 60–89	Screen 1	Treat 1	Treat and refer 3
G3a	Mildly to moderately decreased 45–59	Treat 1	Treat 2	Treat and refer 3
G3b	Moderately to severely decreased 30–44	Treat 2	Treat and refer 3	Treat and refer 3
G4	Severely decreased 15–29	Treat and refer* 3	Treat and refer* 3	Treat and refer 4+
G5	Kidney failure <15	Treat and refer 4+	Treat and refer 4+	Treat and refer 4+

■ Low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD) ■ High risk
■ Moderately increased risk ■ Very high risk

- tancia en el tratamiento del paciente diabético con enfermedad crónica renal, hipertensión y proteinuria. Sin embargo, estos agentes no deben utilizarse para prevención primaria en los pacientes con diabetes que no son hipertensos o que no tienen proteinuria ni enfermedad crónica renal. Nunca deben utilizarse inhibidores de ECA y bloqueadores de receptor de angiotensina a la vez en un paciente.
- El tratamiento con **estatinas** es de fundamental importancia, ya sea de moderada o alta intensidad en pacientes con diabetes, hipertensión y proteinuria. La decisión del uso de estatinas de moderada o alta intensidad se basa en el cálculo del riesgo en enfermedad cardiovascular del individuo.
 - La **metformina** sigue siendo de importancia para tratar estos casos. Se enfatiza que no es nefrotóxica y que su dosificación se ajusta de acuerdo con el nivel de filtración glomerular del paciente. Cuando este valor está por debajo de 30 mL/min/1.73 m², no se debe utilizar metformina. Otros ajustes en su dosificación son necesarios de acuerdo con la función renal del paciente. La metformina, junto con el uso de estatinas, inhibidores del sistema renina angiotensina y los inhibidores de cotransportadores de sodio/glucosa a nivel renal (SGLT-2) constituyen la primera línea de tratamiento para el paciente con DM 2 y enfermedad crónica renal.
 - Se recomienda el uso de los inhibidores de cotransportadores de sodio/glucosa a nivel renal (**iSGLT-2**) que hayan probado su efectividad en disminuir el progreso de la enfermedad renal, hospitalizaciones por fallo cardíaco congestivo y disminución de eventos cardiovasculares en aquellos pacientes con DM 2 y enfermedad crónica renal. La **seguridad** cardiovascular en pacientes con DM 2 y enfermedad crónica renal ha sido establecida por FDA para empaglifozin, canaglifozin y dapaglifozin. La **superioridad** para la disminución de eventos cardiovasculares mayores (MACE) en pacientes con DM 2 y enfermedad crónica renal ha sido establecida para empaglifozin y canaglifozin. También ha sido establecida la **superioridad** para disminución de hospitalizaciones por fallo cardíaco congestivo para empaglifozin, canaglifozin y dapaglifozin.
 - La utilización de **agonistas del receptor de GLP-1** se considera como una segunda línea de tratamiento en los pacientes con DM 2 y enfermedad crónica renal que no lleguen a la meta de control glucémico deseado o que no puedan utilizar los fármacos incluidos en la primera línea de tratamiento. Los agentes a usarse deben ser aquellos que tienen **evidencia** de beneficio en disminuir el progreso de eventos microvasculares. Los agentes agonistas del receptor de GLP-1 que son homólogos con el GLP humano pueden utilizarse sin necesidad de hacer ajustes por disfunción renal: semaglutide, dulaglutide, albiglutide y liraglutide. Entre los agonistas de GLP-1 han probado seguridad cardiovascular lixisenatide y exenatide. Ambos agentes tienen recomendaciones específicas y/o contraindicaciones para su uso en DM 2 con enfermedad crónica renal. La **superioridad** cardiovascular de los agonistas de GLP-1 ha sido demostrada para albiglutide, liraglutide, semaglutide y dulaglutide.
 - El panel también recomienda utilizar antagonistas no esteroideos de receptor de mineralocorticoides con evidencia científica de disminución en el progreso de enfermedad crónica renal, disminución en eventos cardiovasculares y hospitalizaciones por fallo cardíaco congestivo. Estos pacientes deben tener una función glomerular de por lo menos 25 ml/min/1.73 m², con una razón de albumina/creatinina en orina de por lo menos 30 mg/g de creatinina y niveles de potasio normales. El único agente en este renglón hasta el presente es finerenone. Este agente también puede ser utilizado cuando el paciente es intolerante a los inhibidores de SGLT-2.

Comentario

Con estas opiniones, se busca enfocar el manejo clínico del paciente diabético con enfermedad renal para tener el mejor impacto en el progreso y desarrollo de la enfermedad. 

Referencias

- De Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, Rosas SE, Rossing P, Bakris G. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), *Diabetes Care* Oct 03, 2022; dci220027.
- American Diabetes Association, ADA. Standards of Medical Care in Diabetes, 2022.

Endocrinopatías inducidas por inhibidores de puntos de control inmunitario

Michelle Mangual, MD

Endocrinóloga
Directora, Programa de Endocrinología,
Programa de Entrenamiento en Diabetes y Metabolismo
Hospital Municipal, San Juan, Puerto Rico



Los inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI) son una adición importante al arsenal oncológico, y la aplicación de estas terapias para diferentes tipos de cáncer está en constante desarrollo. Los ICI son **anticuerpos monoclonales** que se pueden utilizar como monoterapia o en combinación. Actúan aprovechando la respuesta inmunológica dirigida a las células malignas mediante el bloqueo de las vías inhibitorias de la regulación de las células T, permitiendo la destrucción de las células cancerosas mediada por las células T. El antígeno de linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA-4) y la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) o su ligando (ligando de la proteína de muerte celular programada 1 [PD-L1]) son blanco de los anticuerpos inhibitorios.

El sistema inmunológico se puede manipular en dos etapas diferentes: CTLA-4 actúa en la etapa inicial de la respuesta antigénica, mientras que PD-1 y PD-L1 actúan para modular las interacciones inmunitarias en los tejidos periféricos (Tabla 1). Por esta razón, la terapia combinada con ambos tipos de agentes se utiliza cada vez más y puede ser más efectiva que cualquier fármaco solo. Sin embargo, estas terapias también pueden ejercer diversos y variables efectos sobre el sistema endocrino provocando reacciones auto inflamatorias contra glándulas endocrinas.

Tabla 1: Inhibidores de control de punto inmunitario (ICI) aprobados por FDA

Medicamento	Objetivo
Ipilimumab	CTLA-4
Nivolumab	PD-1
Pembrolizumab	PD-1
Atezolizumab	PD-L1
Durvalumab	PD-L1
Avelumab	PD-L1
Cemiplimab	PD-1

Hipofisitis inducida por los ICI

La inflamación de la glándula pituitaria es el efecto secundario más frecuente y clínicamente importante de ipilimumab relacionado con el sistema endocrino ya que puede llevar a grados significativos de hipopituitarismo. La incidencia global de hipofisitis secundaria al tratamiento con ipilimumab (3 mg/kg) varía del 3% al 17%, dependiendo del estudio y de cómo se definió y registró el evento adverso. Se ha descrito una incidencia mayor al 25% en pacientes con dosis de 10 mg/kg. Además, el riesgo de hipofisitis descrito en los estudios puede ser inexacto debido al retraso en el diagnóstico por el uso simultáneo de glucocorticoides y de quimioterapia para tratar otros eventos adversos relacionados

al sistema inmunitario. Se debe destacar que, si las alteraciones hormonales asociadas con ipilimumab no se diagnostican con prontitud, esto puede conducir a una morbilidad significativa e, incluso, a resultados fatales.

Los síntomas clínicos más frecuentes asociados a la hipofisitis inducida por ipilimumab son cefalea y fatiga. Otros incluyen náuseas, anorexia y cambios de presión, que pueden parecerse a los síntomas constitucionales vistos en pacientes con cáncer. Estos síntomas se relacionan con el hecho de que las dos hormonas que se afectan con mayor frecuencia son ACTH y TSH, ya que los corticotropos y los tirotrófos son los 2 tipos más susceptibles de células asociadas con hipofisitis, inducida por ipilimumab.

La incidencia de hipofisitis con anti-PD1 o anti-PD-L1 como monoterapia es inferior a la observada con las terapias anti-CTLA-4. La presentación es diferente, con menos pacientes que reportan cefalea como un síntoma, y solo una pequeña proporción presenta agrandamiento de la hipófisis detectada usando resonancia magnética (28% vs. 98% con ipilimumab).

El tratamiento con anti-PD-1 o anti-PD-L1 tiende a afectar a los corticotropos de forma aislada, causando insuficiencia adrenal (IA) secundaria. El diagnóstico de IA depende inicialmente de los niveles de cortisol porque la prueba de estimulación con ACTH no es confiable durante la fase aguda. El hipotiroidismo secundario puede mostrar un nivel normal de TSH, por lo que los niveles de T4 libre son más informativos. Aunque la diabetes insípida central inducida por los ICI es rara, se debe considerar de acuerdo a la presentación clínica y llevarnos a sospechar una posible metástasis a la hipófisis. Un MRI para descartar hipofisitis inducida por anti-CTLA-4 puede estar indicado en pacientes con síntomas de efecto de masa local o con diabetes insípida central, mientras que el valor clínico de realizar MRI con el uso de anti-PD-1 o anti-PD-L1 es menos claro debido a la menor probabilidad de agrandamiento de la hipófisis y a la menor incidencia de cefalea como síntoma prevalente.

Disfunción tiroidea inducida por los ICI

Una presentación común, en particular con anti-PD-1 o anti-PDL1, como monoterapia o terapia combinada,

es la tiroiditis destructiva con tirotoxicosis transitoria, seguida de hipotiroidismo. También se ha reportado hipotiroidismo de novo y la enfermedad de Graves. Todo paciente en el que se inician los ICI debe someterse a pruebas de función tiroidea, y tener controles en cada ciclo o 4 a 6 semanas desde el inicio de esta terapia, o de acuerdo con los síntomas. El rol de los anticuerpos antitiroideos en la evaluación inicial aún no está claro; sin embargo, pacientes con anticuerpos positivos antes de la terapia ICI tienen mayor riesgo de disfunción tiroidea. Los niveles de inmunoglobulinas estimulantes de TSH, anticuerpos contra el receptor y la tiroglobulina pueden ayudar a distinguir la causa de la tirotoxicosis; en casos en que la fisiopatología no está clara, la sonografía y la captación de yodo radioactivo puede ser útil. En pacientes estables, la tirotoxicosis transitoria se puede tratar con bloqueadores beta.

Diabetes mellitus inducida por los ICI

La terapia ICI puede precipitar la presentación de una deficiencia fulminante de insulina con hiperglucemia severa y cetoacidosis diabética. También puede empeorar el control glucémico en pacientes con diabetes preexistente con terapia oral o con insulina. No hay un rol de la terapia con glucocorticoides en el manejo de diabetes inducida por los ICI. El estado glucémico (glucosa en ayunas y HbA1C) debe evaluarse antes del comienzo de ICI y, los niveles de glucosa, con cada ciclo de ICI. La necesidad de terapia con insulina para la diabetes inducida por ICI es irreversible en la gran mayoría de los casos.


Adrenalitis inducida por los ICI

La IA primaria es más rara en comparación con la IA secundaria, pero es importante distinguir entre los dos tipos para definir la terapia a largo plazo con adición de mineralocorticoides (fludrocortisona). Evaluar los niveles de ACTH, aldosterona y renina puede ser útil en este sentido. La IA primaria puede presentarse como una crisis con inestabilidad hemodinámica y anomalías electrolíticas (hiponatremia e hiperpotasemia). Un nivel bajo de cortisol matutino (por debajo o en el rango de 3 a 4 mg/dL) puede ser diagnóstico. Un nivel alto de ACTH puede confirmar la naturaleza primaria de la IA (pudiéndose considerar utilizar corticosteroides) o IA secundaria concomitante si los niveles de ACTH son equívocos. Se debe educar a los pacientes

sobre la dosificación del estrés con glucocorticoides y deben usarse dosis más altas para casos agudos (procedimientos u hospitalizaciones).

Conclusión

El éxito de la inmunoterapia en varias formas de cáncer es un adelanto médico significativo. Sin embargo, ha dado lugar a preocupaciones relacionadas a varios efectos del sistema inmunitario sobre las glándulas endocrinas. Como las endocrinopatías figuran entre los efectos adversos más frecuentes, los especialistas deben ser conscientes para poder asegurar un diagnóstico y un manejo temprano y adecuado de estas complicaciones, potencialmente mortales, pero tratables. El cuidado de los pacientes con cáncer incluye la participación de médicos de muchas especialidades: desde médicos de atención primaria hasta de medicina de emergencia. Para todos ellos es importante la comprensión de las

endocrinopatías inducidas por los ICI. En muchos pacientes, la función endocrina puede no recuperarse del todo, pero se logrará una supervivencia a largo plazo, incluso con cánceres metastásicos, lo que resultará en un número cada vez mayor de pacientes que requieren reemplazos hormonales de por vida. Ellos requieren cuidado y seguimientos frecuentes por el endocrinólogo como parte del equipo multidisciplinario. Mejorar el conocimiento de las endocrinopatías inducidas por los ICI y su manejo será cada vez más importante en la medida en que la utilización de los ICI siga expandiéndose en el campo oncológico. 

Referencias

1. Yuen K, et al. AACEndocrinology Disease State Clinical Review: Evaluation and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Mediated Endocrinopathies. *Endocrine Practice* 28 (2022) 719-731.
2. Byun DJ, et al. Cancer immunotherapy immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocr.* 2017;13(4):195-207.

PROFESIONALISMO, PRECISIÓN Y RESPALDO EN CADA CASO

- ▶ Clínica de FNA para adultos y pediátrica
- ▶ Aspiración de lesiones superficiales en tiroides, glándulas salivares, mama y ganglios linfáticos
- ▶ Niveles de tiroglobulina en ganglios linfáticos para detección de metástasis
- ▶ Pruebas moleculares en casos indeterminados
- ▶ Inmunohistoquímica, citometría de flujo, FISH citogenética disponible
- ▶ Patólogo certificado en sonografía por el American College of Endocrinology (ECNU)
- ▶ Evaluación al momento por patólogo certificado
- ▶ Sedación disponible para pacientes pediátricos
- ▶ Citas en corto tiempo y prontitud en resultados
- ▶ **Nueva clínica en nuestras facilidades en la Avenida Roosevelt, con estacionamiento gratuito y seguridad**



Primer laboratorio de patología privado en Puerto Rico acreditado por:
The Joint Commission



Protocolos de seguridad actualizados por COVID-19

787 726 5486 | www.prpathology.com



Wilma Virella Santana
MD, MS, FCAP, FASCP



Victor J. Carlo Chévere
MD, FCAP, ECNU



Carlos Añeses González
MD, FCAP,

Hospital de Niños San Jorge - San Juan
CT Radiology Complex - Bayamón
Hospital Metropolitano - Guaynabo
Dorado Breast & Radiology Center - Dorado

Edificio Puerto Rico Pathology
189 Calle Trinidad, Esq. Ave. FD Roosevelt
San Juan, PR 00917

Posición de la Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología sobre el Manejo de Obesidad

La obesidad se define como una enfermedad crónica y multifactorial; causada por la acumulación de tejido adiposo que produce problemas en la función de muchos de los procesos metabólicos, fisiológicos y psicosociales. Según los datos más recientes de marzo 2022 publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO), más de 1 billón de personas sufren de obesidad, incluyendo niños y adolescentes. En Puerto Rico, los datos no están actualizados, pero se estima una prevalencia actual entre el 35% y el 40%, según los datos del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Se estima que esta cifra seguirá en aumento en los próximos años.

La Sociedad de Endocrinología y Diabetología (SPED) pretende llevar un mensaje a los pacientes y a la comunidad médica en general, sobre el tema de la obesidad, informando sobre el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento que están aprobados por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos).

La patofisiología relacionada con el desarrollo de la obesidad es compleja; se piensa que va más allá de un problema de consumo de calorías “energía” versus el gasto de energía. Según estudios realizados en múltiples centros de investigación en los Estados Unidos y en otros países, se ha encontrado que existe un sistema complejo de comunicación entre el sistema nervioso central y la periferia. En el hipotálamo se encuentran los núcleos y los centros principales del control del hambre, los cuales reciben señales de estimulación, así como de inhibición, procedentes de otros órganos y sistemas, como el digestivo o el tejido adiposo, entre otros.

Esta enfermedad se debe abordar de manera sistemática y estructurada; el paciente debe ser evaluado cuidadosamente por un profesional de la salud. El historial médico es muy importante para tratar de identificar posibles etiologías o comorbilidades asociadas. El examen físico respetuoso y detallado puede arrojar hallazgos de otras patologías y/o complicaciones relacionadas. En el caso en que se identifique alguna condición médica primaria, como por ejemplo hipotiroidismo, enfermedad de Cushing, entre otras, la misma debe ser tratada y estabilizada antes de comenzar

un tratamiento con medicamentos para el control de peso. Una vez establecido el diagnóstico clínico de obesidad, se debe establecer un plan nutricional y de ejercicios adecuado, teniendo como objetivo lograr una disminución en el peso de aproximadamente el 5% en un periodo de 3 meses. Dependiendo del paciente, este plan inicial podría ser combinado con farmacoterapia y/o procedimientos bariátricos.

El proceso de perder peso puede ser en muchas ocasiones complicado y tedioso. En repetidos casos puede afectar la autoestima y las emociones del individuo. Debemos tener empatía al momento de trabajar con nuestros pacientes fomentando un ambiente en el que se sientan seguros y apoyados durante el proceso, que sabemos puede tomar bastante tiempo y esfuerzo. Es importante establecer metas reales y, más aún, estrategias para lograr que cada paciente logre mantenerse y no volver a ganar el peso que ya ha perdido.

La obesidad es una enfermedad crónica que debe ser manejada por médicos y profesionales asociados a la salud. Al momento, contamos con datos clínicos y suficiente evidencia en cuanto a los tratamientos, los medicamentos aprobados por la FDA y los procedimientos quirúrgicos invasivos y no invasivos. Actualmente, se han aprobado 5 medicamentos para el manejo crónico del sobrepeso y obesidad. Estos son orlistat (Xenical, Alli), phentermine-topiramate (Qsymia), naltrexone-bupropion (Contrave), liraglutide (Saxenda) y semaglutide (Wegovy). Un sexto medicamento, setmelanotide (IMCIVIREE), ha sido aprobado específicamente para pacientes con tres desórdenes genéticos, confirmados por prueba genética. De igual manera, existen medicamentos aprobados por la FDA para uso a corto plazo del manejo del sobrepeso, usualmente hasta 12 semanas. Entre estos medicamentos, encontramos: phentermine, benzphetamine, diethylpropion y phendimetrazine. Aunque, en ocasiones estos medicamentos son utilizados por tiempo prolongado, no hay muchos estudios sobre su eficacia y seguridad a largo plazo, ya que estos datos no eran requeridos al momento de su aprobación. En algunas instancias individuales, el médico puede utilizar medicamentos en una forma distinta a la que fueron aprobados, de manera “off-label” o fuera de la etiqueta.

Los medicamentos aprobados para pérdida de peso deben ser únicamente considerados en personas que no han logrado perderlo a través de modificaciones en sus estilos de vida y que poseen un índice de masa corporal (BMI) mayor a 30 kg/m² o BMI mayor a 27 kg/m² con condición asociadas a la obesidad. Antes de seleccionar un medicamento para el manejo de peso, se debe hacer una evaluación detallada del paciente tal como mencionamos previamente. Es de suma importancia discutir con el médico si hay alguna contraindicación, así como los riesgos y beneficios de cada medicamento. Aunque la mayoría de estos medicamentos pueden causar efectos secundarios leves, en raras ocasiones pueden ocurrir efectos adversos serios, por lo que es vital recibir una evaluación adecuada. Más aún, si no se logra perder al menos 5% del peso luego de estar de 3-6 meses en el medicamento, este se debe discontinuar y hay que considerar otras opciones de tratamiento.

De estos medicamentos para el control de peso, semaglutide 2.4mg (Wegovy) ha resultado en una pérdida significativa de peso en los estudios clínicos, con una reducción en promedio del 14.9% del peso base. Esto representa un avance significativo comparado con la pérdida lograda con los otros medicamentos, logrando una disminución de peso en la que se ve mejoría en los factores de riesgo cardiometabólicos y biomecánicos. Debido a múltiples razones –entre ellas la falta de aprobación por los planes médicos, los costos altos, y el agotamiento a nivel nacional por la alta demanda– recientemente ha escalado el uso de alternativas al semaglutide a través de modificaciones y/o compuestos a través de las conocidas farmacias de preparación (“Compounded Pharmacies”). No obstante, la molécula auténtica de semaglutide solo está disponible a través de la compañía que lo produce (en este caso Novo Nordisk). Esta ha reafirmado que no

ha vendido Wegovy® ni su ingrediente activo con el propósito de combinarlo con otros productos. Esto significa que estas moléculas de semaglutide combinadas no son reguladas bajo los mismos estándares de potencia, pureza y consistencia de las farmacéuticas manufactureras, las cuales deben regirse por las normas de “Buenas Prácticas de Fabricación”. Al ser una molécula alterada, no es la misma utilizada en los estudios clínicos, por lo que se desconoce el efecto que pueda tener a nivel del sistema nervioso central al cruzar la barrera hematoencefálica. Más aún, pueden preocupar las condiciones de asepsia al momento de combinar los productos. Otro motivo de alerta es la utilización desmedida de estos medicamentos por centros en donde no hay ningún tipo de evaluación médica, en los que no se toma en cuenta la terapia médica en la que ya se encuentra el paciente. Se ha visto duplicidad en la terapia médica para diabetes en los pacientes. En estos casos, se ha combinado terapia dual con más de un agonista de GLP-1, o se ha dado en pacientes que ya están en medicamentos inhibidores de la enzima DPP-4. Esto crea una enorme preocupación en nuestra comunidad científica ya que aumenta la probabilidad de crear complicaciones y efectos adversos en los pacientes.

Es imperativo que esta información sea difundida y compartida a nuestro sistema de salud y a las aseguradoras médicas, ya que la falta de acceso a los medicamentos que si están aprobados por la FDA puede propiciar una tendencia a recurrir a medicamentos que no están aprobados ni regulados.

Tomando en consideración la información antes brindada, la Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología no recomienda esta práctica, ya que definitivamente se aleja de lo que es una práctica médica óptima y basada en la evidencia.

Preparado por:

Milliette Alvarado Santiago, MD, FACE
Diplomate of the American Board of Endocrinology,
Diabetes and Metabolism
American Board of Obesity Medicine

Samayra Miranda Rodríguez, MD
Diplomate of the American Board of Endocrinology,
Diabetes and Metabolism
American Board of Obesity Medicine

Revisado y aprobado por:

Junta de Directores de la Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología y su presidenta: Dra. Leticia Hernández Dávila.