

HORMONAS

Archivos Dominicanos de Endocrinología



SODENN

SOCIEDAD DOMINICANA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
Fundada en el 1974

Diabetes al día

Insulinoterapia en el
paciente diabético
adulto mayor.

Pag. 6

Artículo internacional invitado

Memoria metabólica,
el reto en la diabetes
mellitus.

Pag. 16

Avances en lipidología

Hipercolesterolemia en la diabetes mellitus
tipo 2: La visión de las guías de la Asociación
Latinoamericana de Diabetes (ALAD)
contrastada con la del Colegio Americano de
Cardiología y de la Asociación Americana del
Corazón (ACC/AHA).

Pag. 28

Estado del arte en osteoporosis y metabolismo mineral

Denosumab. El sistema
RANK/RANKL/OPG y sus
implicaciones en el
tratamiento de la
osteoporosis.

Pag. 36

Obesidad y síndrome metabólico

Diabetes Mellitus tipo 2.
¿Una enfermedad
incurable?

Pag. 41

Tópicos selectos en endocrinología

Oftalmopatía de Graves:
Diagnóstico y tratamiento.

Pag. 54



SINCOLEX[®] | GLUCOX[®] | GLIPOX[®]

Efectividad y eficacia demostrada en el tratamiento de patologías de origen metabólico que requieran protección cardiovascular.

your partner for *life*

○ METABÓLICO

ÍNDICE

Editorial

• Dr. Yulino Castillo / • Dra. Alicia Troncoso

2

Breve reseña histórica de la revista Hormonas

Dr. Américo A. Bordas C.

3-5

Diabetes al día

Insulinoterapia en el paciente diabético adulto mayor

• Dra. Alicia Troncoso

6-15

Artículo internacional invitado

Memoria Metabólica. El reto en la diabetes mellitus

• Dr. Eduardo García García

16-26

Avances en lipidología

Hipercolesterolemia en la diabetes mellitus tipo 2:

La visión de las guías de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) contrastada con la del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA).

• Dr. Yulino Castillo Núñez, / • Dr. Yulino Castillo-Ricart, / • Dra. Gabriela Báez Castillo,

28-35

Estado del arte en osteoporosis y metabolismo mineral

Denosumab. El sistema RANK/RANKL/OPG y sus implicaciones en el tratamiento de la osteoporosis

• Dr. Casimiro Velazco,

36-40

Obesidad y síndrome metabólico

Diabetes mellitus tipo 2. ¿Una enfermedad incurable?

• Dr. Jimmy Barranco Ventura.

41-53

Tópicos selectos en endocrinología

Oftalmopatía de Graves: Diagnóstico y tratamiento

• Dra. Juana Jiménez Arias,

54-72



SODENN

SOCIEDAD DOMINICANA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
Fundada en el 1974

REVISTA HORMONAS

Volumen 10, número 1, Diciembre 2019

Editores:

Dra. Alicia Troncoso

Dr. Yulino Castillo

Miembros de la directiva 2019/2021

Presidente: Dra. Alicia Troncoso

Vice-presidente: Dra. Jaqueline Urbáez

Secretaria: Dra. Janet Vélez

Tesorera: Dra. Ruth Báez

Delegada Distrito Nacional: Dra. Jenny Disla

Delegada Región Este: Dra. Luz Castro

Delegada Región Sur: Dra. Sandra Reyes

Delegado Región Norte: Dra. Rossy Belliard

www.sodenn.com

Diseño e impresión Grupo LFY srl.

La revista Hormonas (Archivos Dominicanos de endocrinología) tiene el registro 5698 del Ministerio de Interior y Policía Republica Dominicana

Editorial

Después de varios años fuera de nuestro escenario científico, la revista HORMONAS (Archivos Dominicanos de Endocrinología) resume su publicación, de la mano de la directiva de la Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición (SODENN) que preside la Dra. Alicia Troncoso, para el periodo 2019-2021. Es una iniciativa que está dirigida a aglutinar el talento y el esfuerzo de los endocrinólogos dominicanos, a fin de generar artículos científicos que contribuyan con la actualización permanente de nuestro grupo académico. En este nuevo número de la revista, hemos concebido la publicación de varios artículos de revisión de temas de importancia capital en nuestro quehacer clínico cotidiano. Nuestro equipo editorial incentiva a los miembros de la SODENN a que nos envíen, a los fines de ser publicados, trabajos de investigación originales e informes de casos clínicos interesantes, que garanticen la permanencia de la revista. Los temas que correspondan a artículos de revisión les serán solicitados de manera expresa a nuestros miembros, atendiendo a sus áreas de mayor experticia, tratando de garantizar un equilibrio en la variedad de los contenidos de la revista, siempre apegados al mayor rigor científico. Nos hemos planteado que HORMONAS sea publicada a razón de dos números por año, junio y diciembre. El formato de la revista incluirá el editorial y diferentes secciones, como "artículo internacional invitado", "avances en lipidología", "diabetes al día", "estado del arte en osteoporosis y metabolismo mineral", "obesidad y síndrome metabólico" y "tópicos selectos en endocrinología".

Una iniciativa como esta requiere del esfuerzo conjunto de toda la membresía de la SODENN. La Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición se aproxima a cumplir 50 años de fundada. En tal sentido, conformamos una sociedad madura y tradicionalmente emprendedora. Ello implica asumir nuevos retos, nuevas rutas, nuevos compromisos, con el espíritu de excelencia académica y de actualización permanente, que nos permita garantizarles a nuestros pacientes un mejor nivel de atención. Exhortamos a los miembros que integren las directivas que sucedan a la gestión actual de la SODENN a asumir el compromiso irreductible de continuar la publicación constante de Archivos Dominicanos de Endocrinología.

Fraternalmente,

Dr. Yulino Castillo

Dra. Alicia Troncoso

Editores, Revista HORMONAS (Archivos Dominicanos de Endocrinología)

Breve reseña histórica de cómo surge la revista **Hormonas**

Nota de los editores:

Por considerarlo de interés, reproducimos este artículo que fue publicado en mayo de 2008, en el Vol.7, No.1, de la Revista Hormonas.

Por Dr. Américo A. Bordas C.

Discurría el mes de marzo de 1985 cuando en los albores de la primavera de aquel año, fue juramentada en un sencillo y emotivo acto celebrado en uno de los salones del Hotel Lina, la directiva que regiría los destinos de la Sociedad Dominicana de Endocrinología para el período 1985-1987. Esta Junta Directiva la encabezaban la Dra. Mercedes J. Melo Bautista como presidente y el Dr. Ramón A. Saneaux Pérez como secretario, acompañados por los Dres. Josefina Salas y Daniel Espinal como vicepresidente y tesorero, respectivamente.

Pocos días después de asumir estos distinguidos colegas la dirección de la Sociedad, quien esto escribe se acercó al Dr. Ramón Saneaux, con el objeto de manifestarle algunas inquietudes que había desarrollado desde mis tiempos de médico residente y entendía, que de ser aceptadas y llevadas a la práctica, podrían ser de gran utilidad en el programa de trabajo de la recién electa Directiva de la Sociedad.

Fui invitado a una de las reuniones que habitualmente se hacían en casa de la Dra. Melo y allí expuse entre otras ideas, la necesidad de que los endocrinólogos

dominicanos pudieran contar con un medio de alto nivel de credibilidad, que les permitiera dar a conocer los estudios y trabajos de investigación que sobre la especialidad se realizaban en el país.

La propuesta fue favorablemente aceptada. Se me encargó ejecutar todas las gestiones de lugar, para que la Sociedad Dominicana de Endocrinología tuviera una revista dotada de todo el rigor científico inherente a este tipo de publicación.

Lo primero fue buscarle un nombre. Confieso, que no me costó mucho pensar en el concepto fundamental sobre el que se sustenta la Endocrinología: las hormonas. Por lo que llamar "HORMONAS" a la revista en ciernes, era a mi juicio, lo más apropiado y lo que más identificaba la publicación que nos proponíamos editar con el trabajo que a diario hacemos los endocrinólogos.

Para esa época, los trabajos de investigación clínica que se hacían en el país estaban destinados muchas veces a perderse en el tiempo, en el olvido ó en los anaqueles de las bibliotecas. Por esas razones,

se me ocurrió subtítular la revista como “ARCHIVOS DOMINICANOS DE ENDOCRINOLOGIA”, para que la misma sirviera como un registro adecuado y preciso de tales estudios y como instrumento idóneo, eficaz y accesible al cual acudir, quien tuviere la necesidad de abreviar en fuentes bibliográficas y estadísticas nacionales.

Acto seguido, se procedió a informar a toda la membresía de la Sociedad, que ya contábamos con una revista especializada y se constituyó el primer comité de Publicaciones. Dicho Comité lo integraban los doctores Julio César Castillo Vargas, Mercedes J. Melo, Ramón Saneaux, Elbi Morla Báez, Mariano Estrada y quien suscribe estos párrafos.

El siguiente paso fue cumplir con los requisitos que exigen las leyes dominicanas, para que una publicación editada e impresa en el país, pudiese circular libremente en todo el territorio nacional. Para ello, hube de agotar una larga e interminable serie de trámites burocráticos por ante la Secretaría de Estado de Interior y Policía, institución ésta que concedió a HORMONAS el registro número 5698 (el cual debe ser consignado en cada una de las ediciones) y aprobó sin reservas la publicación de la revista en fecha de 9 de julio de 1985, autorizando la circulación y difusión de la misma en todo el país. Huelga decir, que todos los documentos que se depositaron en la Secretaría de Interior y Policía, estaban debidamente firmados por la Dra. Melo.

Procedimos entonces, a elaborar una lista de normas y reglamentos que debían cumplir quienes desearan publicar sus trabajos en HORMONAS. Dichas normas y reglamentos, posteriormente, fueron insertados en el primer número de la revista para conocimiento de todos los lectores.

Para ese primer número se aceptaron siete trabajos y se incluyó, además, un escrito titulado “Cómo se redacta un artículo científico”, destinado a

proporcionar una eficiente ayuda a los nóveles endocrinólogos recién egresados de la Residencia Nacional de Endocrinología.

Una vez obtenido el permiso de circulación nacional de la revista y habiendo seleccionado el material a publicar, un nuevo obstáculo se nos presentaba por delante: conseguir el patrocinio de la publicación para poder solventar el costo de la impresión. Esto era de vital importancia, porque por aquellos días, esos gastos superaban con creces los fondos de que disponía la Sociedad. Muchas puertas tocamos y ninguna se nos abrió.

Nadie creía ni confiaba en que nuestra entidad podía darse el lujo de tener y editar una publicación especializada de manera periódica y continua. Más pudieron las relaciones de familiaridad y de amistad que las relaciones de tipo profesional, para conseguir los únicos cuatro anuncios publicitarios que aparecieron en el primer número de HORMONAS.

A duras penas, nuestros relacionados, contribuyeron con RD\$250.00 cada uno, lo que arroja un total de RD\$1,000.00.

Esos mil pesos, resultaban a todas luces insuficientes para pagar materiales, corrección, diagramación e impresión en cualquier imprenta de la ciudad. Y ante la palabra que habíamos dado a la directiva y a la membresía de la Sociedad, en relación con la puesta en circulación de la revista, hubimos de aportar de nuestro peculio para completar el costo de esa primera tirada y cumplir con la promesa hecha. Por lo anteriormente expuesto, no se logró hacer la revista como la habíamos concebido. Se hizo de materiales muy sencillos - los más económicos -, y sin las especificaciones diagramáticas que exhiben publicaciones similares. Y con mucho esfuerzo, pudimos obtener la colaboración entusiasta, valiosa y decidida de la Oficina de Impresos del IDSS, en cuyos talleres se hizo la impresión de manera gratuita.

Luego de un año de duro batallar - como Quijotes -, sale HORMONAS a la luz pública en el mes de septiembre de 1986, enviándosele cuando menos un ejemplar a cada miembro de la Sociedad. Fue también circulada en el ámbito internacional de ese mismo año, con ocasión de celebrarse en la ciudad de La Habana, Cuba, el Congreso Panamericano de Endocrinología, obtuvimos el permiso del Comité Organizador de dicho evento para distribuirla allá.

Fue un trabajo modesto, pero tesonero, el que se desplegó para crear HORMONAS. Sin más pretensiones, que dotar al endocrinólogo dominicano de un medio que le permitiera dar a conocer sus experiencias y sus investigaciones clínicas. Y eso, creo que se logró.

Al finalizar su gestión, la Dra. Melo obtiene la presidencia de la Sociedad el Dr. Rafael Fernández Lazala para el período 1987-1989 junto a un selecto grupo de colegas. En esa gestión, el Dr. Fernández Lazala y su equipo dieron continuidad a la publicación de HORMONAS y la revista alcanzó una mayor perfección. Se corrigieron los errores de las ediciones precedentes, se le dio una diagramación, formato y presentación de mayor calidad y se obtuvo un mejor y más cuantioso patrocinio. Pero, al terminar su mandato, la revista, - por causas muy ajenas a las diferentes Directivas posteriores -, cayó en un letargo que se extendió por espacio de 18 años.

Hoy, al tenerla de nuevo entre mis manos, después de tantos años de ausencia, no puedo más que expresar un sentimiento de gran regocijo y una inmensa satisfacción y orgullo, al ver que la actual Directiva la ha rescatado del olvido y nos la entrega en una edición de lujo, en la forma y el contenido.

Finalmente, para concluir estas líneas, pido permiso para sugerir al Dr. Yulino Castillo y a los miembros de su Directiva, que habiendo HORMONAS alcanzado ya su mayoría de edad y de estar transitando de la mano de estos dilectos amigos por el camino del éxito, estimo prudente que gestionen el reconocimiento de

la revista por parte de la Asociación Dominicana de Editores de Revistas Biomédicas (Adoerbio) y obtengan el correspondiente ISSN (International Standard Serial Number), por parte de la UNESCO cuyo centro principal tiene su sede en París, lo que conferirá a HORMONAS una indiscutible acreditación en el plano nacional e internacional.

Adelante y felicitaciones mil.

Hasta aquí, transcribimos el escrito del Dr. Américo Bordas, realizado en ocasión de publicarse el primer número de la Revista HORMONAS durante la gestión del Dr. Yulino Castillo como presidente de la Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición (SODENN), en el periodo 2007-2009. Este número fue seguido por la publicación de dos números más durante dicha gestión. Durante las presidencias de la SODENN del Dr. Félix Escaño (2009-2011) y la de la Dra. Janet Vélez (2011-2013) se continuó con la publicación de la revista HORMONAS, con un volumen publicado en cada una de estas dos gestiones.

Actualmente, la directiva de la SODENN que preside la Dra. Alicia Troncoso (periodo 2019-2021) asume nueva vez el reto de continuar la diagramación y publicación de la revista HORMONAS, con dos publicaciones al año, con 6 a 7 artículos de revisión y casos clínicos interesantes, continuando el formato asumido por la gestión del Dr. Yulino Castillo, que incluye "artículo internacional invitado", "avances en lipidología", "obesidad y síndrome metabólico", "tópicos selectos en endocrinología", "estado del arte en osteoporosis y metabolismo mineral" y "diabetes al día".

Insulinoterapia en el paciente diabético adulto mayor

Dra. Alicia Troncoso Leroux,

Médico endocrinóloga profesora de endocrinología de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU) y de la Residencia Nacional de Endocrinología y Nutrición, Hospital Dr. Salvador B. Gautier.

dra.troncoso@claro.net.do

Introducción

Las metas del tratamiento en el paciente adulto mayor con diabetes mellitus son: mejorar los síntomas de la hiperglucemia (si están presentes), reducir el riesgo de complicaciones agudas y crónicas de la diabetes y minimizar los peligros que existen con la terapia farmacológica (1). En este sentido, urge la necesidad de tener guías de manejo de forma individualizada y segura, para alcanzar las metas glucémicas ideales en los adultos mayores tomando en cuenta las múltiples comorbilidades y factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y cerebrovascular que podrían estar presentes.

La insulinoterapia es fundamental cuando la función de las células beta del páncreas está severamente comprometida debido a la edad avanzada o por la historia natural de la diabetes tipo 2. El uso temprano de la insulina reduce la glucotoxicidad y restablece la función de las células beta. Sin embargo, la insulina es muchas veces infrautilizada en el paciente de edad avanzada por el miedo al aumento en el riesgo de hipoglucemia, por el temor del paciente a la forma de administración, fobia a las agujas, el falso concepto de la complejidad para la aplicación de la insulina, poca capacidad de adaptación y por la inercia clínica de continuar con los antidiabéticos orales (ADO) a pesar de existir un control glucémico inadecuado (2).

Antes de iniciar la insulinoterapia se debe realizar una evaluación comprensiva en el paciente, sobre las barreras psicosociales existentes, el estado funcional (como agudeza visual y destreza manual), el estado cognitivo, la capacidad económica para sustentar o pagar la terapia con insulina y la habilidad para el manejo de los lapiceros y/o viales de insulina (2). La insulina debe ser titulada para alcanzar metas glucémicas individualizadas y evitar hipoglucemias (3).

Indicaciones de la insulinoterapia

La terapia con insulina es indicada cuando la monoterapia o la terapia combinada con medicamentos orales fallan en alcanzar la meta glucémica deseada. Esta debe ser introducida a bajas dosis y con mucha precaución en esta población. Una insulina basal puede añadirse a los regímenes orales en la presencia de hiperglucemia en ayunas. Se debe tener cuidado de no dar mucha insulina basal; los niveles de glucemias en ayunas pueden reflejar las necesidades de la basal como también la ingesta nocturna de alimentos.

Si el aumento de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) se debe principalmente a hiperglucemia post-prandial, se debe añadir insulina humana de acción rápida o análogos de insulina de acción rápida (aspart, lispro,

glulisina) en una o más de las principales comidas. Si no se asegura la ingesta de alimentos, éstas insulinas deben ser administradas inmediatamente después de las comidas, con una menor dosis si el paciente ingiere alimentos con menor carga de carbohidratos (4).

Cuando hay insuficiencia renal en los pacientes de edad avanzada, se ha demostrado menos hipoglucemias cuando se utilizan análogos de insulina rápida, comparados con las insulinas de larga duración (4).

Hipoglucemia y calidad de vida relacionada a la insulino terapia en el adulto mayor

La diabetes mellitus y sus complicaciones agudas y crónicas tienen un impacto en la salud y empeoran la fragilidad de los adultos mayores. Evitar la hipoglucemia representa un importante objetivo del cuidado de la diabetes, por ser la responsable de aumentar el riesgo cardiovascular, fracturas, alteración cognitiva y mortalidad. Esto también lleva a elevar los costos de salud, asociados a un mayor acceso a las salas de emergencias y hospitalizaciones frecuentes. La hipoglucemia también ejerce un impacto negativo en la calidad de vida y puede interferir en las actividades diarias del adulto mayor (5).

Un estudio realizado en 12 regiones de Italia evaluó la frecuencia de hipoglucemias en los pacientes mayores con diabetes tipo 2 y el impacto de estas sobre la calidad de vida (5). Todos los participantes llenaron un cuestionario con datos socio-demográficos y con características clínicas y episodios de hipoglucemias sintomáticas en las 4 semanas antes del inicio del estudio. El cuestionario incluyó una escala de validación sobre el miedo a la hipoglucemia, un cuestionario de bienestar psicológico, y un cuestionario de distrés relacionado a diabetes, sobre las preocupaciones y emociones negativas asociadas a la enfermedad. En el estudio participaron 1,323 personas de 70 ± 8.7 años de edad, 47.6% hombres, con una duración de la

enfermedad de 15.6 ± 11.7 años, 47.6% usaban anti-diabéticos orales (ADO), 16.9% insulina sola, 14.4% insulina con agentes orales, el 44.6% tuvo de uno a tres episodios de hipoglucemia sintomática y el 23.8% más de 3 episodios de hipoglucemia. Se observó que los sujetos que hacían hipoglucemias cuando se comparaban con aquellos sin síntomas, tenían una mayor duración de la diabetes, mayor cuidado por su médico y eran tratados con más frecuencia con insulina, sola o combinada con otros agentes orales. En los sujetos tratados con insulina, la frecuencia de síntomas de hipoglucemia se incrementó con la duración de la terapia de insulina. Los pacientes que tenían más hipoglucemias sintomáticas tenían más miedo a la hipoglucemia, menor bienestar psicológico, mayor preocupación y emociones negativas relacionadas a la diabetes. Por tanto, la hipoglucemia sintomática es muy común en pacientes mayores con diabetes y su presencia se asocia con un impacto extremadamente negativo en la calidad de vida. Minimizar el riesgo de hipoglucemias representa una prioridad en el tratamiento de la diabetes en pacientes mayores (5).

Hipoglucemia y otras comorbilidades asociadas en el adulto mayor

Datos de estudios clínicos aleatorizados sugieren de forma consistente que el control glucémico intensivo incrementa el riesgo de hipoglucemias severas de 1.5 a 3 veces más que un control glucémico menos estricto (1).

Los eventos hipoglucémicos en el adulto mayor están independientemente asociados con un incremento en el riesgo de fracturas y eventos cardiovasculares agudos. Esto impacta de forma adversa la calidad de vida relacionada a la salud como también, en mayor o menor grado, las complicaciones de la diabetes mellitus. Hay evidencias que sugieren que los episodios de hipoglucemias severas incrementan el riesgo de demencia en pacientes con diabetes tipo 2 (3).

El estudio GUIDANCE, realizado en 8 países de Europa, estuvo dirigido a determinar el cuidado de las personas con diabetes tipo 2 de acuerdo a la edad y evaluar si el sobre-tratamiento de la glucemia aumentaba las enfermedades cardiovasculares. Este estudio se realizó en personas mayores de 65 años de edad en las que el 44.7% eran tratadas con insulina o sulfonilureas y tenían HbA1c <7%. De éstos pacientes, el 27.1% tuvo enfermedad coronaria isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva. En individuos mayores de 65 años, hubo más enfermedad cardiovascular mientras más baja tenían la HbA1c (<7.0%), comparados con los que tenían HbA1c >7% y <9%, o muy pobre control glucémico (HbA1c >9.0%). Este estudio concluyó que los pacientes mayores de 65 años de edad con HbA1c <7.0% tuvieron más eventos de hipoglucemias severas con más complicaciones potencialmente peligrosas, particularmente en aquellos con enfermedades cardiovasculares (6).

Impacto de las caídas en pacientes de edad avanzada en tratamiento con insulina

El incremento de riesgo de caídas en los pacientes con diabetes es atribuido a los siguientes factores (7-8):

- Cantidad de medicamentos tomados.
- Incremento en el nivel del dolor.
- Falta de actividad física.
- Poca fuerza muscular.
- Alteración cognitiva.
- Pobre control metabólico.

El estudio de Kennedy y colaboradores identificó que los pacientes diabéticos tratados con insulina experimentaban más caídas durante un episodio de hipoglucemia. Los accidentes en estos pacientes son relativamente mayores en mujeres que en hombres, en los de mayor edad y en aquellos con mayor estadía en el hospital. La naturaleza de las fracturas era predominante en los sitios periféricos (9).

Las caídas con o sin hipoglucemias son comunes en los adultos mayores, con más de 31% de episodios por año (10).

La HbA1c no afectó el riesgo de caídas en pacientes que no usaban insulina. Sin embargo aquellos pacientes con HbA1c < 6.0% y aquellos que utilizaban insulina tenían más riesgo de caídas (11).

Residencias geriátricas y uso de insulinas

El manejo de la diabetes es complejo y no óptimo en los adultos mayores que viven en residencias geriátricas. En un estudio realizado en el oeste de Irlanda se informó que 14% de los pacientes que se encontraba en estas residencias tenían diabetes y 80% usaba insulina (12). Estos pacientes mayores en los centros geriátricos representan una población específica de individuos frágiles que necesitan asistencia para realizar sus actividades diarias. Es fundamental un control glucémico flexible en estos pacientes viejos y frágiles con el propósito de evitar las hipoglucemias (13).

El DIMORA (Diabetes Mellitus in the Nursing Home) fue un estudio observacional basado en datos de 150 centros geriátricos en diferentes regiones de Italia, con un total de 2,258 pacientes con diabetes tipo 2, con edades de 83±7 años (con demencia 1138, sin demencia 1120). Se evaluó el control de su estado funcional, tratamiento con antidiabéticos, co-morbididades y medidas clínicas y bioquímicas. Un modelo de regresión logística para la hipoglucemia severa como variable dependiente, fue usado para evaluar la asociación de esta con agentes antidiabéticos. En pacientes añosos con diabetes mellitus que se encuentran en centros geriátricos, la hipoglucemia severa es significativamente mayor en los que tienen demencia versus los que no la tienen y en los que usaron sulfonilureas, versus los que usaron insulinas análogas rápidas y lentas (13).

Impacto del déficit visual con el uso de insulinas en el paciente adulto mayor

Tanto los problemas visuales como la destreza manual del paciente con diabetes son barreras para seleccionar la terapia con insulina para algunos adultos mayores (14).

Los dispositivos en forma de lapiceros mejoran el uso de la insulina pero son más costosos que los viales y las jeringuillas. El riesgo de hipoglucemias, especialmente nocturna, es más baja con el uso de análogos de insulina que con las insulinas humanas, La ganancia de peso inducida por la insulina en algunos pacientes, y la necesidad de mayor monitoreo glucémico incrementan el costo del tratamiento de estos pacientes (15).

Uso de la insulina basal y bolo en el paciente adulto mayor

La insulina convencional humana NPH no es recomendada en los pacientes adultos mayores debido a la variabilidad y farmacocinética no fisiológica que hace al paciente padecer más riesgo de hipoglucemias (2). Las insulinas análogas de larga duración, como degludec, glargina y detemir son más seguras que la NPH porque están asociadas con menor riesgo de hipoglucemias especialmente en la noche (2,16). En relación a esto, un análisis de datos de 5 estudios aleatorizados y controlados con 2,695 pacientes con diabetes tipo 2 e inadecuado control con ADO solos, sugiere que el agregar insulina glargina resulta en una modesta mejoría de la HbA1c y de la glucosa plasmática en ayunas, comparado con el uso de NPH en pacientes mayores de 65 años de edad, mientras que los pacientes más jóvenes tenían similar mejoría glucémica con los dos tipos de insulina. En ambos grupos (los que utilizaron NPH y los que usaron glargina) el ritmo de hipoglucemia sintomática nocturna pero no de día (sintomática o severa) fue un poco mayor para los adultos mayores que para los más jóvenes (17).

Otro grupo de tres estudios aleatorizados, abierto, de fase 3, de 22-26 semanas de duración, con 1,296 pacientes comparando el uso de insulina detemir vs NPH en pacientes con diabetes tipo 2 menores de 65 años y mayores de 65 años, en inadecuado control, hubo un menor riesgo de hipoglucemias con detemir que con la NPH en ambos grupos. El riesgo relativo de hipoglucemia nocturna fue significativamente menor con insulina detemir en menores de 65 años, pero no en los mayores de 65 años (18).

La insulina degludec resulta en menor hipoglucemia que la glargina. Un meta-análisis de 7 estudios aleatorizados, abierto, de fase 3, usando insulina degludec en pacientes con diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 mayores de 65 años encontró que el ritmo de hipoglucemia nocturna, pero no de todas las hipoglucemias confirmadas, era significativamente menor (menor de 35%) en pacientes tratados con insulina degludec vs insulina glargina (19).

Otra ventaja que ofrecen las insulinas análogas es la forma de su uso con lápices que mejora la adherencia, la seguridad de la inyección, la calidad de vida y disminuyen el riesgo de hipoglucemias. Los pacientes de edad avanzada con inadecuado control por hiperglucemias y los pacientes con combinación de insulina basal de forma temprana, tienen mejores resultados de control glucémico y menos hipoglucemias que los que utilizan dosis divididas de antidiabéticos orales.

El uso de insulina en los pacientes con pobre control glucémico, no resulta en mayor riesgo de hipoglucemia si el nivel de control es menos estricto. El régimen de insulina de una vez al día, es preferido por la población anciana mas que varias dosis al día (2).

La dosis de insulina basal más segura es aquella que permite al paciente saltar las comidas sin producir hipoglucemias (debe ser una dosis de insulina segura en el paciente en ayunas). Esto puede evaluarse con un "test basal" nocturno en que el paciente cena tem-

prano sin hacer una merienda post-cena; se mide la glucemia 4-5 horas después de la cena, a media noche, alrededor de las 2:00-3:00 am y cercano al levantarse. Si la glucosa en sangre disminuye más de 30 mg/dl en toda la noche, la dosis basal de insulina es alta y es necesario reducirla (16).

El uso de insulina de manera juiciosa como terapia agregada en estos pacientes mejora la salud mental, la calidad de vida, el funcionamiento social y la satisfacción con el tratamiento (2).

Las guías de tratamiento y los consensos de expertos recomiendan una menor intensificación en el tratamiento en adultos mayores. Sin embargo el efecto de la simplificación del régimen de insulina en el riesgo de hipoglucemia o en la hiperglucemia descontrolada es desconocido (20).

En la figura 1A y 1 B se esquematiza un algoritmo de manejo simple del régimen de insulina en pacientes adultos mayores (20)

Figura 1A Algoritmo para simplificar el regimen de insulina

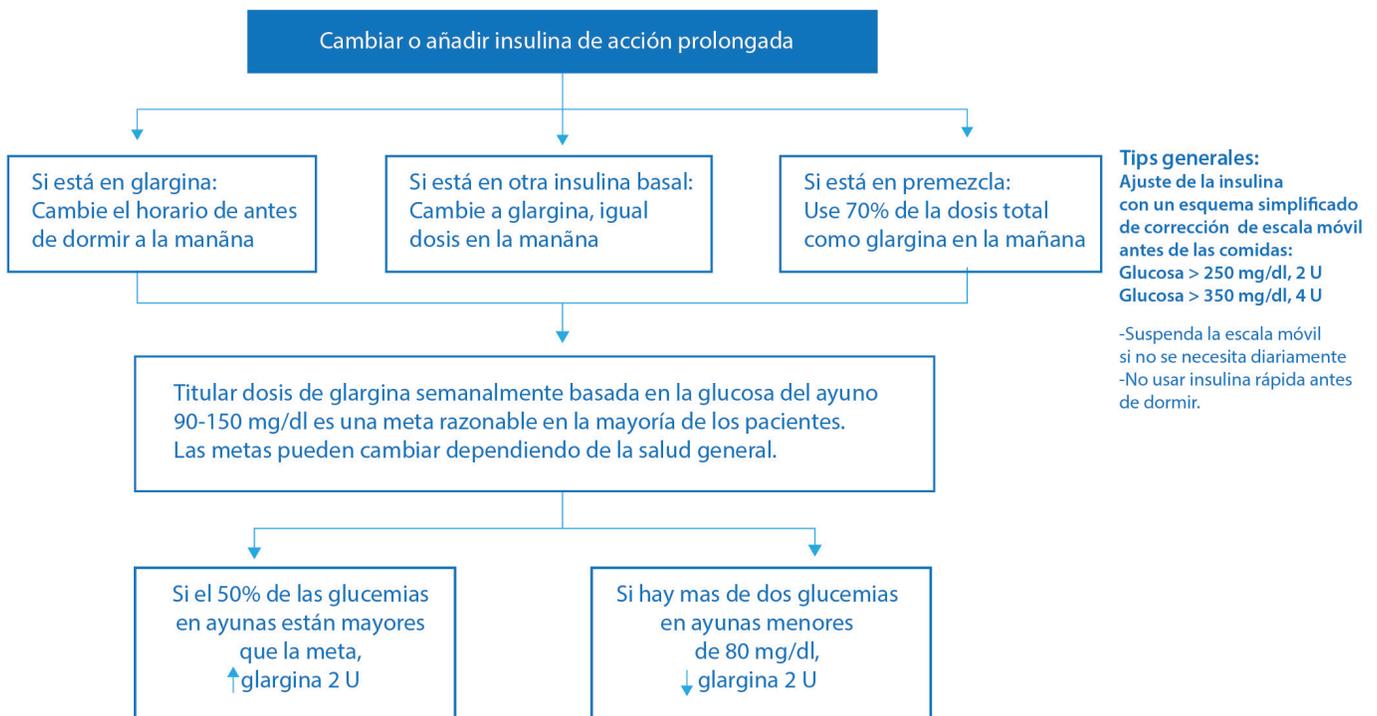
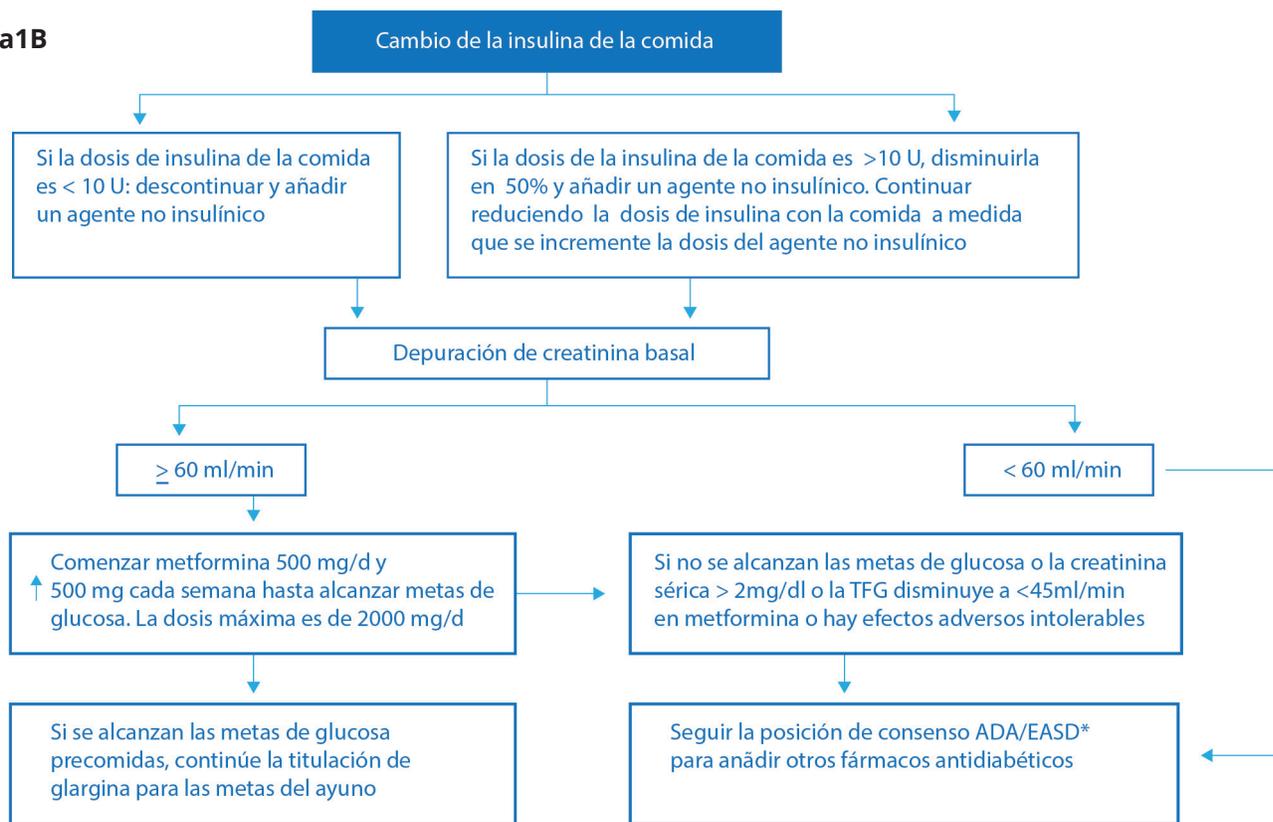


Figura 1B



*referencia 21

*(21) Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019 Jan;42(Suppl 1):S90-S102.

En el algoritmo para simplificar el régimen de insulina que se muestra en la figura 1A y 1B, hay que hacer la salvedad que además de glargina, se pueden utilizar los otros análogos de insulina de acción prolongada como, detemir, degludec, y glargina U 300 (20).

Estrategia secuencial de insulinización en el paciente anciano.

1. Se recomienda comenzar el tratamiento preferentemente con un análogo de insulina basal (glargina o detemir), porque presentan menor riesgo de hipoglucemias y una mayor duración de acción que la NPH y suele ser suficiente una dosis diaria. Se debe comenzar con dosis baja, 0,1–0,2 U/kg/día (22).
2. La insulina basal suele combinarse con uno o dos antidiabéticos orales (ADO) (metformina, inhibidores

de la DPP-4 o glinidas). Hay que evitar asociarla con sulfonilureas (22).

3. Si con una insulina basal no se consiguen los objetivos de control (persistencia de HbA1c elevada a pesar de glucemias basales normales, debido al mal control de las prandiales) será necesario intensificar el tratamiento insulínico. En este caso, se recomienda suspender los secretagogos, manteniendo el tratamiento con metformina (4).

Hay tres estrategias de intensificación para la insulina:

A) Pauta de mezclas de insulinas: Combina la insulina NPH en distintas proporciones con insulina humana regular o insulinas bifásicas. Esta estrategia es poco flexible, requiere de la ingesta

regular de alimentos y se asocia con una mayor tasa de hipoglucemias.

B) Pauta basal-bolo: Combina la insulina basal con un bolo de análogo de insulina rápida (aspart, lispro, glulisina) antes de cada comida. Esta opción permite una mayor flexibilidad, pero requiere mayor utilización de automonitoreo glucémico y conocimiento sobre ajustes de la dieta, actividad física y dosis de insulina.

C) Pauta basal plus: Combina la insulina basal con una dosis de un análogo de acción rápida en la comida que provoque una mayor excursión glucémica. Esta puede seguirse al inicio de la insulinización de forma progresiva hasta llegar a la pauta basal-bolo.

Cuando se inicia o intensifica el tratamiento con insulina, resulta crucial realizar una adecuada educación diabetológica del paciente y/o de su cuidador, enseñándoles cómo adecuar las recomendaciones sobre dieta y ejercicio, la necesidad de los controles de glucemia capilar, y el reconocimiento y tratamiento de las hipoglucemias (22).

En pacientes en la que no es predecible la administración de los alimentos, los análogos de insulina de acción rápida se pueden aplicar inmediatamente después de comer y una menor dosis se pudiera usar si se ingiere menos alimento. Si se utiliza la insulina humana rápida, ésta tiene un comienzo de acción más lento y una mayor duración de acción que los análogos, por lo que puede producir más hipoglucemias varias horas después de las comidas. Es importante darle al paciente meriendas tarde en la mañana, en la tarde y después de cena. Si se utiliza insulina R con NPH, la dosis del almuerzo no se debe aplicar (23).

Manejo del paciente adulto mayor hospitalizado

La diabetes y la hiperglucemia son comunes y están asociadas a un incremento en el riesgo de complicaciones en pacientes mayores hospitalizados (24).

Las dos causas más frecuentes en el paciente mayor diabético hospitalizado son: los desórdenes cardiovasculares, (enfermedad de arterias coronarias, angina, fallo cardíaco y accidente cerebrovascular) y enfermedades respiratorias (neumonía y EPOC). Estas son seguidas de enfermedades del aparato digestivo y genitourinario.

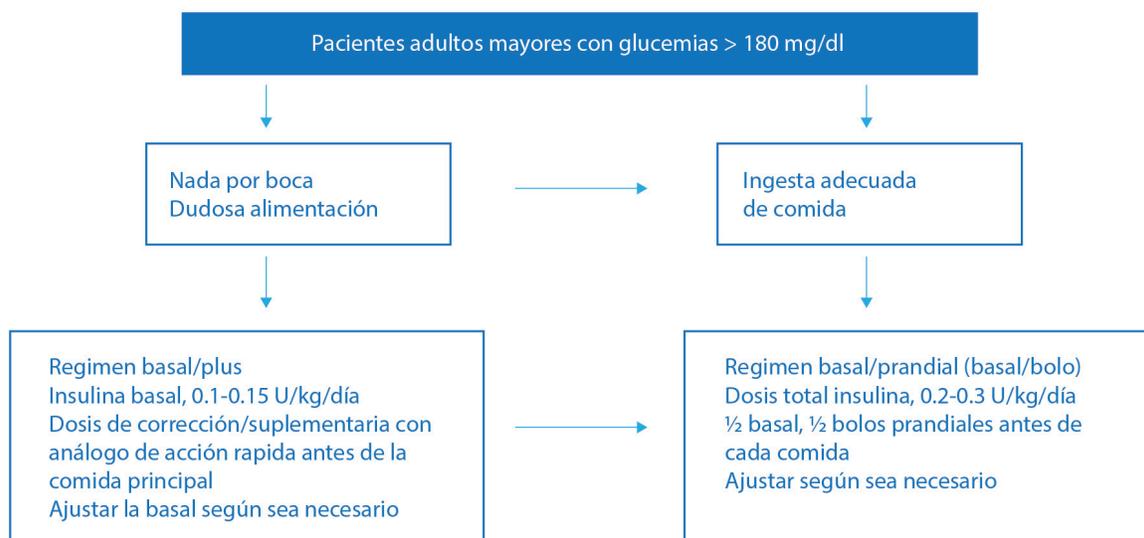
El adulto mayor diabético asiste dos veces más a las emergencias que los jóvenes diabéticos por eventos adversos de medicamentos y la insulina esta implicada en el 13.8% de estas emergencias. Muchos de estos casos son debidos a hipoglucemias más que a hiperglucemias. Esto se debe al esfuerzo de intensificación del control glucémico en estos pacientes en los últimos años.

El cuidado del manejo de la glucemia puede ayudar a evitar complicaciones en relación a una hiperglucemia descontrolada y a hipoglucemia en estos pacientes.

Se recomienda en toda sala hospitalaria un protocolo de insulinoterapia estandarizado. Si el paciente recibe insulina previo a la admisión, debe continuarse el mismo régimen y modificarlo según la severidad de la enfermedad, riesgo de hipoglucemia y nivel de control glucémico. En pacientes no previamente tratados con insulina, se puede seguir el algoritmo de la figura 2 (24).

Los pacientes con una adecuada alimentación en el hospital deben recibir un régimen de insulina prandial y basal dividida en dos a partes iguales, comenzando con un dosis total de insulina (DTI) de 0.2 - 0.3 U/Kg de

Figura 2 Insulinoterapia en el paciente adulto mayor, hospitalizado con diabetes



peso (figura 2). La mitad de la DTI se debe dar como insulina basal una vez al día y la otra mitad como insulina rápida antes de las comidas. Varios estudios muestran que el esquema de insulina basal-bolo resulta en un mejor control glucémico y menor riesgo a complicaciones peri-operatorias comparado con la terapia de escalas móviles de insulinas rápidas solas (24).

Dos estudios controlados comparando el uso de la insulina NPH con insulina regular versus el régimen de insulina análoga basal-bolo han demostrado similar mejoría en el control glucémico, sin diferencias en las tasas de eventos de hipoglucemias ni en la longitud de la estadía hospitalaria. Sin embargo por el pico de acción de la NPH, de 8-12 horas, puede haber riesgo de hipoglucemia en los pacientes con pobre ingesta oral. En uno de los estudios, el número de episodios de hipoglucemias fue mayor que en pacientes recibiendo insulina humana comparados con las insulinas análogas (25).

En un estudio más reciente, el uso de insulinas premezcladas en pacientes mayores (edad mayor de 70

años) admitidos en medicina general y cirugía resultó en un incremento de hipoglucemias de tres veces más, comparados con el régimen basal-bolo con insulinas análogas, indicando que las insulinas premezcladas se deben evitar en el hospital (26).

Conclusión:

La diabetes mellitus es una condición frecuente en los adultos mayores. Esta población es única y representa un reto para su tratamiento y prevención de otras comorbilidades. Es importante pautar esquemas individualizados de tratamiento diseñados para evitar mayores complicaciones en el adulto mayor, como hipoglucemias, enfermedades cardiovasculares, caídas y fracturas, y así mejorarle su calidad de vida.

Antes de iniciar la insulinoterapia, se debe realizar una evaluación comprensiva sobre las barreras psicosociales, estado funcional, agudeza visual, destreza manual y el estado cognitivo del paciente.

Una estrategia simple y secuencial del régimen con insulina, preferiblemente análogas, es conveniente para el paciente adulto mayor con diabetes mellitus.

Referencias bibliográficas

1. Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, Lee SJ. Polypharmacy in the Aging Patient. A Review of Glycemic Control in Older Adults With Type 2 Diabetes JAMA 2016; 315:1034-1045
2. Fong Du Y, Horng-Yih O, Beverly EA and Ching-Ju Chiu. Achieving glycemic control in elderly patients with type 2 diabetes: a critical comparison of current options Clin Interv Aging 2014;9:1963-1980
3. Standards of Medical Care in Diabetes, 2017. Older Adults. Diabetes Care 2017; 40(Suppl 1):S99-S104
4. Moghissi E. Management of type 2 diabetes mellitus in older patients: current and emerging treatment option. Diabetes Ther 2013;4:239-256.
5. Nicolucci A, Chiara Rossi M. Nicolucci, A, Pintaudi, B, Rossi, M, Messina R, Dotta F, Frontoni S Caputo, S, Lauro R. The Social Burden of Hypoglycemia. Acta Diabetol 2015;52:677-685
6. Mueller N, Khunti K, Kuss O, Lindblad U, Nolan JJ. Is there evidence of potential overtreatment of glycaemia in elderly people with type 2 diabetes? Data from the GUIDANCE study. Acta Diabetol 2017;54:209-214.
7. Pijpers E, Ferreira I, de Jongh RT, Deeg DJ, Lips P, Stehouwer CD, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Older individuals with diabetes have an increased risk of recurrent falls: analysis of potential mediating factors: the Longitudinal Ageing Study Amsterdam. Age Ageing 2012;41:358-365.
8. Tilling LM, Darawil K, Britton M. Falls as a complication of diabetes mellitus in older people. J Diabetes Complications 2006; 20:158-162
9. Kennedy RL, Henry J, Chapman AJ, Nayar R, Grant P, Morris AD. Accidents in patients with insulin-treated diabetes: increased risk of low-impact falls but not motor vehicle crashes – a prospective register-based study. J Trauma 2002; 52:660-666.
10. Hope SV, Strain WD. Hypoglycemia in the elderly. Diabet Hypoglycaemia 2013;6:3-10
11. Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Health, Aging, and Body Composition Study Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. Diabetes Care 2008; 31:391-396
12. Hurley I, O'Donnell M, O'Caolmh R and Dinneen SF. Investigating the management of diabetes in nursing homes using a mixed methods approach. Diabetes Res Clin Pract 2017;127:156-162
13. Abbatecola AM, Bo M, Barbagallo M, Antonelli R, Piloto A et al. Severe Hypoglycemia Is Associated With Antidiabetic Oral Treatment Compared With Insulin Analogs in Nursing Home Patients With Type 2 Diabetes and Dementia: Results From the DIMORA Study. J Am Med Dir Assoc 2015;16:349.e7-349.e12
14. Gates BJ, Walker KM. Physiological changes in older adults and their effect on Diabetes Treatment. Diabetes Spectrum 2014;27:20-29
15. Kirkman MS and Jones V. Diabetes in Older Adults. Diabetes Care 2012; 35: 2650-2664.
16. Hopkins R, Shaver K and Weinstock RS. Management of Adults With Diabetes and Cognitive Problems. Hopkins R, Shaver K and Weinstock RS. Diabetes Spectrum 2016; 29:224-237
17. Lee P, Chang A, Blaum C, Vlajnic A, Gao L, Halter J. Comparison of safety and efficacy of insulin glargine and neutral protamine hagedorn insulin in older adults with type 2 diabetes mellitus: results from a pooled analysis. J Am Geriatr Soc 2012;60:51-9.

18. Garber AJ, Clauson P, Pedersen CB, Kolendorf K. Lower risk of hypoglycemia with insulin detemir than with neutral protamine hagedom insulin in older persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of phase III trials. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:1735–1740
19. Sorli Ch, Warren M, Oyer D, Mersebach H, Johansen Thue, Gough SCL. Elderly Patients with Diabetes Experience a Lower Rate of Nocturnal Hypoglycaemia with Insulin Degludec than with Insulin Glargine: A MetaAnalysis of Phase IIIa Trials. *Drugs Aging* 2013; 30:1009-1018
20. Munshi MN, Slyne C, Segal AR, Saul N, Lyons C, Weinger K Simplification of Insulin Regimen in Older Adults and Risk of Hypoglycemia. *Jama Intern Med* 2016;176:1023-1025
21. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S90-S102.
22. Gomez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, González-Sarmiento E, Menéndez E, Sangros J. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin (Barc)* 2013; 140:134.e1-134.e12
23. Bansai N, Dhaliwal R, Weinstock RS. Management of diabetes in the elderly. *Med Clin N Am* 2015; 99:351-377
24. Umpierrez G, Pasquel FJ. Management of Inpatient Hyperglycemia and Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care* 2017;40:509-517
25. Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV, et al. Basal-bolus regimen with insulin analogues versus human insulin in medical patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial in Latin America. *Endocr Pract* 2015; 21:807–813
26. Bellido V, Suarez L, Rodriguez MG, et al. Comparison of basal-bolus and premixed insulin regimens in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 2211–2216

Memoria Metabólica, el reto en la diabetes mellitus

Dr. Eduardo García García

Médico internista y endocrinólogo. Jefe de la Clínica de Obesidad, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F. egarciaendocrino@gmail.com

El concepto de memoria metabólica no es nuevo, de hecho se ha venido construyendo desde hace al menos tres décadas. El propósito de esta revisión es analizar el proceso de construcción del concepto y sus posibles implicaciones en el tratamiento del paciente diabético (1).

1. Memoria metabólica: un fenómeno que determina la progresión del daño vascular.

La memoria metabólica es la persistencia del estrés vascular que se observa en el sistema cardiovascular de individuos con diabetes a pesar de tener un control metabólico adecuado, cuando tuvieron el antecedente de haber permanecido en un estado de descontrol metabólico al inicio o durante una etapa de su padecimiento. Esta condición persiste pese a la normalización de la glucemia. El fenómeno explica en muchos casos la discrepancia entre el control glucémico y la incidencia y gravedad de las complicaciones de la diabetes (2,3).

El concepto de memoria metabólica se aplica tanto a diabetes mellitus tipo 1 (DM1) como diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y se sustenta en observaciones en modelos animales y estudios clínicos en humanos.

2. La evidencia a través de distintos modelos.

Las primeras investigaciones de memoria metabólica se remontan a casi 30 años, y se atribuyen a Kern y

cols (4). Este grupo realizó observaciones de la retina de perros, tratados con estreptozotocina para que desarrollaran diabetes. Se dividieron en 4 grupos: Grupo I: perros no diabéticos; Grupo II: perros diabéticos en los que se inicia el tratamiento para alcanzar buen control a los 2 meses de desarrollada la diabetes; Grupo III: perros diabéticos a los que no se da tratamiento para alcanzar buen control los primeros dos y medio años de seguimiento y después se les inicia un buen control; finalmente el grupo IV en el que se mantiene a los perros diabéticos en un mal control durante todo el seguimiento. Los resultados se analizaron a los 5 años de iniciado el estudio. En el grupo de animales que inició buen control a los dos meses y se mantuvo en este, se observaron datos muy incipientes de retinopatía. En contraposición, el grupo que inicio buen control metabólico a los dos años y medio, mostraba daño de retina que si bien era menor al del grupo que se mantuvo siempre en mal control, mostró progresión del daño después de los 2.5 años de seguimiento a pesar de que se inicio un buen control metabólico, lo que resultó en un daño a los 5 años de seguimiento similar al observado en los perros que se mantuvieron en mal control durante todo el estudio (Figura 1).

Poco después, iniciada ya la década de los 90's en un estudio titulado: "Overexpression of fibronectin induced by diabetes or high glucose: Phenomenon with a memory", Lorenzi y colaboradores (5) demostraron en células endoteliales aisladas y células mesangiales de riñones de ratas con diabetes inducida por estreptozo-



Figura 1: El daño a la retina aparece en el grupo que durante los primeros dos años y medio tuvo un pobre control metabólico, esto a pesar de que se instituya un buen control metabólico. DM-BC = Diabetes Mellitus en Buen Control y DM-MC = Diabetes Mellitus en Mal Control.

tocina (STZ, un modelo animal de DM1), la expresión persistente de fibronectina y colágeno IV en la membrana basal, y que esta proliferación persistía a pesar de la normalización de la glucemia, luego de tan solo dos semanas de descontrol metabólico. Posteriormente Hammes y colaboradores (6), encontraron en un modelo de ratas diabéticas alimentadas con sucrosa, que el trasplante de islotes a las 6 semanas pero no a las 12 podía revertir algunos aspectos de la retinopatía.

El fenómeno de la memoria metabólica se demuestra en el contexto clínico cuando salen a la luz los resultados del estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) y los de su continuación, el estudio EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). En el DCCT (1), 1441 pacientes con diabetes tipo 1 fueron aleatorizados en un tratamiento estándar o intensivo para alcanzar la normalización de la glucemia. Debido a la reducción en la progresión de las complicaciones microvasculares en el grupo con tratamiento intensivo, el DCCT se dió por terminado antes de lo previsto (a los 6,5 años). Ante

los resultados, se hizo saber a todos los participantes las bondades del tratamiento intensivo y se recomendó éste tratamiento a aquellos que participaron en el manejo convencional. El estudio se dió por concluido en esta fase y se hizo regresar a los pacientes a sus servicios habituales de tratamiento, con el señalamiento de tener el control más estricto posible. Entonces se les invitó a participar en el estudio EDIC, estudio observacional. Así se mostró que los pacientes que inicialmente se encontraban en el grupo de tratamiento estándar, continuaron teniendo una mayor incidencia de complicaciones microvasculares (nefropatía y retinopatía) que aquellos que participaron en el grupo de tratamiento intensivo, a pesar de que ambos grupos alcanzaran valores idénticos de HbA1c en esta fase de seguimiento (7,8) (Figura 2). El EDIC, también puso en evidencia la permanencia del efecto favorable de un control glucémico temprano en la prevención de la progresión de complicaciones macrovasculares (engrosamiento de la intima-media de la carótida y enfermedad cardiovascular) (9,10).

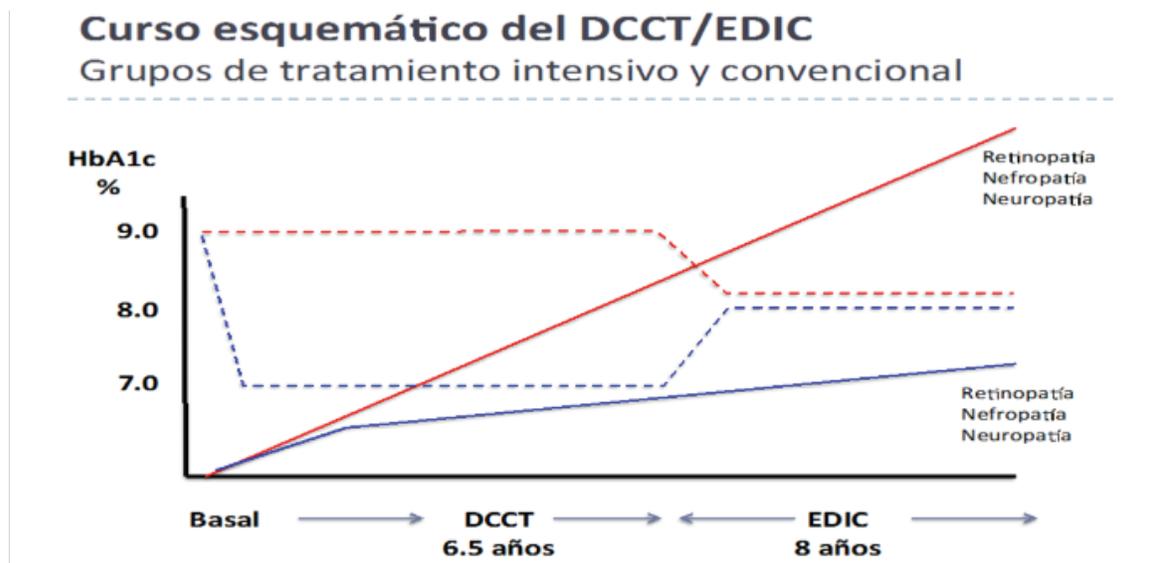


Figura 2: Se muestra la evolución de los niveles de HbA1c y el desarrollo de complicaciones a lo largo del seguimiento del DCCT y el EDIC. Nótese que luego de concluido el DCCT las cifras de HbA1c se igualan a pesar de lo cual la diferencia en la progresión del desarrollo de complicaciones tardías se mantiene.

El fenómeno de memoria metabólica se extiende también a la DM2, tal como lo demuestran los resultados del UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), donde se señala la alta incidencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares, en pacientes sometidos a control estándar, en comparación con los que recibían un tratamiento intensivo para la normalización de las concentraciones de glucemia. En este caso lo que se ha demostrado es que aquellos pacientes que fueron tratados de manera intensiva durante el estudio, conservan una cierta protección contra el desarrollo de complicaciones vasculares a pesar de que el control estricto se interrumpa (11). Esto dejó en claro los beneficios del control glucémico intensivo en fases tempranas de la enfermedad en pacientes con DT2.

3. Fisiopatología: la teoría unificadora de Brownlee

Brownlee, ha dedicado buena parte de su vida a esclarecer los mecanismos detrás de las complicaciones de la diabetes. En la conferencia “Banting” de 2004 propone con base a sus propias aportaciones y a las de

otros muchos investigadores lo que se ha llamado la teoría unificadora de Brownlee. En ella señala que las complicaciones en la diabetes son el producto de la generación excesiva de anión superóxido (O₂), debida al estrés oxidativo mitocondrial de la célula endotelial secundario a la hiperglucemia. Ésta última genera el exceso de superóxido a través de cuatro vías: 1. El incremento en el flujo de la vía de los polioles 2. El incremento de los productos finales de la glucosilación avanzada 3. La activación de la proteína Kinasa C y 4. El incremento en el flujo de la vía de hexosamina. (12,13).

La discrepancia entre la hipótesis del exceso de superóxido y el fenómeno de memoria metabólica, es el tiempo. Dado que el superóxido, como la mayoría de las especies reactivas de oxígeno, tiene una vida media de apenas unos cuantos minutos, mientras que la memoria metabólica tiene una duración de años. La respuesta a este cuestionamiento, parece encontrarse en el hecho de que el superóxido tiene una serie de blancos bioquímicos en la célula, tales como ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y lipoproteínas, moléculas que poseen una vida media más larga y que una

vez modificadas por el contacto con especies reactivas, determinan funciones alteradas de la célula por un tiempo prolongado.

La mitocondria constituye la fuente de energía de la célula a través de la generación de ATP, en este proceso la transferencia de electrones entre los complejos proteicos de la cadena respiratoria juegan un papel fundamental, para permitir la existencia de organismos multicelulares en un ambiente rico en oxígeno. Cuando la cadena respiratoria se desacopla o se hace disfuncional, como pasa en respuesta a la hiperglucemia, los electrones se transfieren de forma anómala al O₂ formando superóxido y otras especies reactivas; el daño se extiende al ADN mitocondrial (mtDNA), que a diferencia del ADN nuclear, no está empaquetado de manera ajustada ni posee cromatina compacta, sino más bien se encuentra en una conformación abierta. Esta conformación lo hace especialmente susceptible de sufrir daño por las especies reactivas de O₂ (ROS por sus siglas del inglés Reactive Oxygen Species) (14). Así mismo, los niveles elevados de 3 nitrotirosina (3-NT), un producto de especies proteicas reactivas, se han identificado como un buen marcador de estrés oxidativo en complicaciones diabéticas (15).

El exceso de especies reactivas de O₂ juega un rol fundamental en el desarrollo de las complicaciones relacionadas a hiperglucemia, su desproporción es suficiente para explicar la persistencia del riesgo de complicaciones aun cuando la glucemia se normalice. Este hecho se ha fundamentado con una gran masa de evidencia que soporta el papel del estrés oxidativo en la memoria metabólica. En ratas con DT1 inducida por STZ, Kowluru y colaboradores (16) publicaron que la restitución de un buen control glucémico por 7 meses luego de 2 meses de descontrol, inhibía la oxidación de lípidos en la retina, y disminuía la inducción de 3-NT. Sin embargo la restitución de euglucemia por 7 meses luego de un descontrol de 6 meses, no mostraba ningún efecto significativo en el

estrés oxidativo retiniano ni en los niveles de 3-NT. En otro estudio similar el mismo grupo de investigadores mostró que la actividad de la caspasa 3 (una medida de apoptosis celular), y el factor nuclear kB (NF-kB, un marcador inflamatorio inducible por estrés oxidativo), eran promovidos en la retina de ratas diabéticas con pobre control glucémico mantenido por 13 meses, la restitución de la euglucemia a los 2 meses de mal control normalizaba de manera parcial la activación de la caspasa 3 y el NF-kB. Sin embargo, la normalización de la glucemia, luego de 6 meses de descontrol, carecía de este efecto (17). Así mismo estas observaciones se extendieron en otros estudios en los que se mostraba que un descontrol glucémico de 6 meses seguido por 6 meses de euglucemia no tenía ninguna reducción significativa en los niveles de 3-NT en la retina de ratas diabéticas inducidas con STZ, en comparación con los controles con mal control glucémico durante todo el estudio (18).

La reducción en la formación mitocondrial de radicales libres en las células endoteliales, es capaz de apagar la memoria metabólica, tal como se ha evidenciado en un estudio con pacientes con DM1, en el que queda expuesto que la terapia antioxidante (vitamina C) sumada a la normalización de la glucemia es capaz de “desactivar” la disfunción endotelial (19).

La hiperglucemia, altera las proteínas mitocondriales (glucosilación). Los niveles de metilglioxal (MGO), producto de la glucosilación, ataca las proteínas celulares, y ácidos nucleicos e induce la formación de los productos finales de la glucosilación avanzada (de las siglas en inglés AGEs, advanced glycation end-products) (20, 21, 22, 23, 24, 25).

Se ha descrito que la secuencia de eventos es la siguiente: 1. Hiperglucemia 2. Formación de AGEs 3. Modificación de proteínas mitocondriales, fundamentalmente las que participan en la cadena respiratoria 4. Disfunción mitocondrial 5. Formación de ROS (especies

reactivas de oxígeno) por la mitocondria 5. Alteración de la expresión de proteínas mitocondriales (25, 26, 27, 28, 29). (Figura 3).

Extrapolando estos datos a la clínica, en el estudio DCCT se determinó la formación de AGEs en pacientes con DT1, a los que se realizó biopsia cutánea antes de cerrar el estudio. El tratamiento intensivo comparado

con el tratamiento estándar, se asoció con concentraciones menores de AGEs. En el estudio EDIC, la incidencia de retinopatía y nefropatía a los 10 años se asoció a los niveles AGEs determinados previamente (durante el DCCT) (30). Otro punto importante a considerar, es la evidencia clínica de que proteínas como el colágeno, tenían tendencia a la glucosilación independientemente del nivel de glucosa actual. A pesar

El círculo vicioso de la “memoria metabólica”

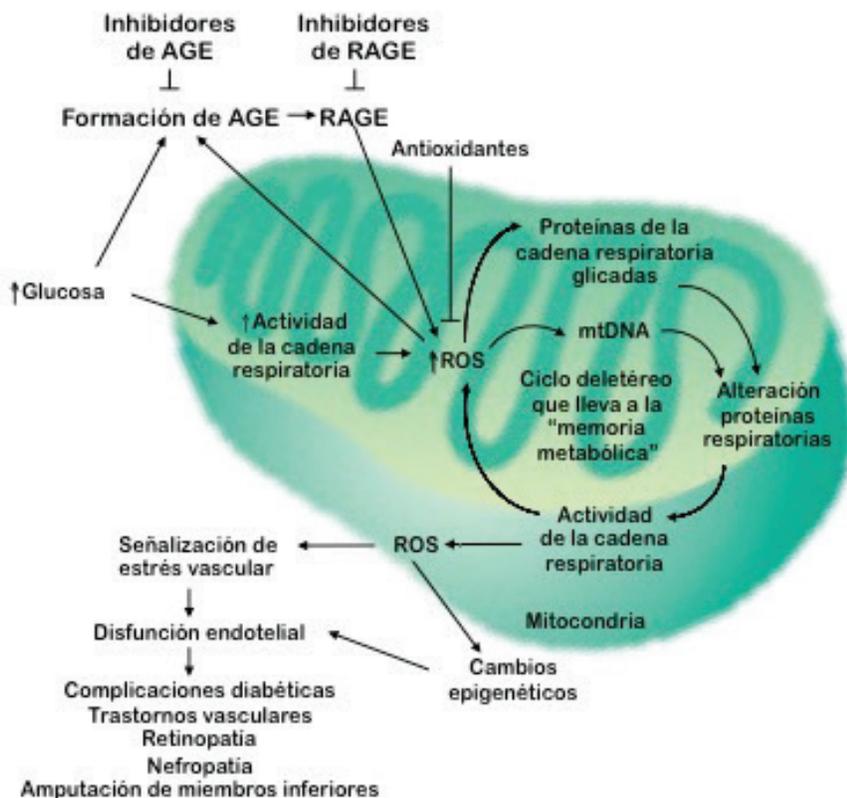


Figura 3: La sobreproducción de especies reactivas de oxígeno es el evento clave en la activación de las otras vías implicadas en la patogénesis de las complicaciones de la diabetes (incremento de la vía de los polioles, formación de AGE, activación de la proteína quinasa C, e incremento de la vía de la hexosamina). En estado de hiperglucemia las proteínas mitocondriales son glucosiladas, este efecto induce en la mitocondria la sobreproducción de aniones superóxido, condición que no depende de los niveles de glucemia. La unión de AGEs a RAGE resulta en la generación intracelular de especies reactivas de oxígeno, las cuales promueven la misma expresión de RAGE. El DNA mitocondrial influye en la expresión génica y contribuye a una sobre generación de radicales libres. Estas condiciones auto mantenidas, permiten que persista la generación del estrés oxidativo de manera independiente a los niveles de glucosa.

AGE = productos finales de glucosilación avanzada, RAGE = receptor de productos finales de glucosilación avanzada, ROS = especies reactivas de oxígeno, mt DNA = ADN mitocondrial.

Adaptado de Antonio Ceriello, Michael A. Ihnat, and Jessica E. Thorpe The “Metabolic Memory”: Is More Than Just Tight Glucose Control Necessary to Prevent Diabetic Complications? J Clin Endocrinol Metab 2009 94: 410-415

de que la Hb A1C puede deglicarse enzimáticamente de manera parcial, este fenómeno no se ha extendido a otros productos finales de glucosilación avanzada. Es posible que la formación mitocondrial de AGEs sea un fenómeno irreversible y que se constituye así en la memoria metabólica (31).

La unión de AGEs a su receptor (RAGE), genera en la célula endotelial, especies reactivas a oxígeno con posterior activación del factor de transcripción redox sensible del NF-κB, lo que en última instancia promueve la expresión de genes de daño vascular, incluido el mismo RAGE; lo que mantiene las vías de activación de la patogénesis de las complicaciones de la diabetes, gracias a una memoria metabólica ahora independiente de los niveles de glucemia (31, 32).

4. La epigenética y su papel en la memoria metabólica

La epigenética se refiere a los cambios persistentes en la expresión y los cambios fenotípicos que ocurren sin cambios en la secuencia del DNA. Estos cambios incluyen metilación, modificación de las histonas, ácidos ribonucleicos no codificantes (ncRNAs) y cambios conformacionales en los cromosomas. Dado que estos cambios tienen un efecto prolongado, resulta probable que jueguen un papel crítico en la memoria metabólica (33, 34).

La metilación del DNA y las modificaciones pos-traslacionales de las histonas (MPTH) son las más extensamente investigadas. Los niveles altos de glucosa condicionan alteraciones irreversibles, modificando la expresión de algunos genes.

Por otra parte la regulación de la expresión de algunos genes puede ser influenciada por RNAs no codificantes, incluyendo micro RNAs (miRNAs), estos podrían ser claves en la modulación de la memoria metabólica.

Se han identificado más de 2000 miRNAs haciendo de ellos la clase de moléculas reguladoras de la epigenética más abundantes. Inicialmente se pensó que los miRNAs actúan regulando hacia la supresión de la expresión de genes, pero hoy se conoce que los miRNAs pueden también estimular la transcripción de genes, al ligarse a regiones promotoras, fenómeno llamado activación del RNA (35).

La inflamación de bajo grado puede tener un papel importante en la memoria metabólica. La inflamación juega un papel central en las complicaciones vasculares de la diabetes y la inflamación prolongada puede mediar la memoria metabólica. Algunos mecanismos epigenéticos pueden regular la expresión de genes relacionados con la inflamación y la susceptibilidad a la enfermedad cardiovascular (36).

El factor de transcripción kappa B (NF-κB) juega un papel central en la mediación de la expresión de genes inflamatorios. La diabetes puede promover la expresión de genes de inflamación, vía la activación de NF-κB y facilitar la unión de monocitos al endotelio y a las células musculares de los vasos y posteriormente promover la diferenciación de monocitos hacia macrófagos (36).

5. Las implicaciones terapéuticas y las perspectivas futuras

El fenómeno de memoria metabólica pone sobre la mesa la necesidad de identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar DM2, fundamentalmente aquellos etiquetados ya como pre diabéticos, dado que en ellos las complicaciones microvasculares pueden estar ya en gestación aún sin haberse alcanzado los niveles de glucosa necesarios para ser identificados como diabéticos. Es claro el beneficio que trae consigo el manejo temprano e intensivo en los pacientes con prediabetes, no sólo para prevenir o por lo menos retrasar el

desarrollo ulterior de DT2, sino también para evitar la impronta de las alteraciones moleculares hasta aquí descritas, en las células de órganos blanco expuestas a hiperglucemia.

Tenemos evidencia de los beneficios de tratar la pre-diabetes y retrasar la aparición de la diabetes como lo sugieren los “estudios de prevención primaria de diabetes” (el estudio Da Qing, The Finish Study y el DPP) con el fin retrasar la aparición de la enfermedad y de lograr beneficios a largo plazo como lo sugieren los resultados observados en los individuos que participaron en estas intervenciones. En estos estudios se observó un beneficio aún varios años después de terminada la intervención intensiva. La divulgación de esos resultados comienza a influir la práctica clínica de algunos médicos, quienes hacen indicaciones y fijan metas a alcanzar en pacientes con prediabetes (37, 38, 39).

En pacientes con diabetes no hay duda del efecto positivo de buscar la mejor glucemia. Los resultados del DCCT y del UKPDS-EDIC y otros más sugieren beneficios durante la intervención y después de ésta, las fases de seguimiento luego de haber suspendido el tratamiento intensivo dejan en claro el efecto en memoria metabólica de la intervención (2,3,8,9).

Los casos de personas con diabetes ya establecida y con un control subóptimo hacen necesarias estrategias terapéuticas que se centren en frenar la producción de radicales libres y de ser posible suprimir los ya existentes. En este escenario sería indispensable disminuir la formación de los AGEs y la expresión de los RAGE, frenando la generación de estrés oxidativo, esto a la par de controlar de manera temprana la glucemia. Tanto la metformina como la pioglitazona han demostrado *in vitro* prevenir la formación de AGEs (40). Fármacos como los IECAS y los ARA II han demostrado tener la capacidad de disminuir la formación AGEs (41). El telmisartán induce una discreta disminución del RNA

mensajero de RAGE y subsecuentemente inhibe la formación de superóxidos (42). Todos estos fármacos tienen un efecto antioxidante lo que reduce el estrés oxidativo producido por la hiperglucemia y la memoria metabólica (43, 44). La gliclazida, el antidiabético oral usado en el estudio ADVANCE (45), podría ser de utilidad para abolir la memoria metabólica, como se ha mostrado en cultivos de células endoteliales (46). De manera interesante resulta el uso de Benfotiamina, un derivado de la vitamina B1, que ha mostrado ser capaz de inhibir las vías inducidas por superóxido en la hiperglucemia (47).

Esta perspectiva terapéutica ha dejado en claro que además del control temprano e intensivo de la glucemia, se debe echar mano de medicamentos con capacidad de frenar la formación de especies reactivas de oxígeno en la mitocondria. El beneficio clínico de usar los fármacos citados deberá ser validado por estudios futuros, para así precisar el potencial de reducir los efectos deletéreos de la memoria metabólica en complicaciones de la diabetes.

En el área de la epigenética hay mucho trabajo por venir. Parecería importante evaluar si las modificaciones en estilo de vida que incluyen ejercicio y dietas saludables son capaces de cambiar algunos marcadores epigenéticos. Estudios recientes han mostrado los efectos beneficios del ejercicio en algunos marcadores epigenéticos relacionados con la diabetes. Dado que los cambios epigenéticos son en su naturaleza potencialmente reversibles, existe la posibilidad de desarrollar moléculas antagonistas de los miRNA. Estas podrían funcionar como agentes bloqueadores o antagonistas de los miRNA relacionados con alteraciones epigenéticas desfavorables (48).

Hablando de la posibilidad de contender con este amplio conjunto de alteraciones que se han venido agrupando bajo el concepto de memoria metabólica, es claro que por el momento la estrategia es la bús-

queda de la normoglucemia en toda circunstancia. Esto obviamente subraya las estrategias de prevención tanto primaria como secundaria. Conceptualmente se contempla la búsqueda de fármacos y moléculas que

inactiven las alteraciones moleculares que dan sustento a la memoria metabólica pero es claro que los retos técnicos por resolver son aún muy grandes.

Referencias bibliográficas

1. Misra A, Bloomgarden Z. *Metabolic memory: Evolving concepts.* *J Diabetes* 2018;3:186-187
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.* *N Engl J Med* 1993; 329:977-986
3. U.K. Prospective Diabetes Study. *Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk for complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).* *Lancet* 1998; 352:837- 853
4. Engerman R, Kern T. *Progression of incipient diabetic retinopathy during good glycemic control.* *Diabetes* 1987; 36:808-812
5. Roy S, Sala R, Cagliero E, Lorenzi M. *Overexpression of fibronectina induced by diabetes or high glucose: phenomenon with a memory.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:404-408
6. Hammes H, Klinzing I, Wiegand S, Bretzel R, Cohen A, et al. *Islet transplantation inhibits diabetic retinopathy in the sucrose-fed diabetic Cohen rat.* *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34:2092-2096
7. Writing Team for the Diabetes. *Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus.* *JAMA* 2002; 287:2563-2569
8. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study.* *JAMA* 2003; 290:2159-2167
9. Nathan D, Cleary P, Backlund J, Genuth S, Lachin J, et al. *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes.* *N Engl J Med* 2005; 353:2643-2653
10. Nathan D, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, et al. *Diabetes Control and Complications Trial, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus.* *N Engl J Med* 2003;348:2294-2303
11. Holman R, Paul S, Bethel M, Matthews D, Neil H *10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes.* *N Engl J Med* 2008;359:1565-1576
12. Nishikawa T, Edelstein D, Du X, Yamagishi S, Matsumura T, et al. *Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage.* *Nature* 2000; 404:787-790
13. Brownlee M *The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism.* *Diabetes* 2005;54:1615-1625

14. Foury F, Hu J, Vanderstraeten S Mitochondrial DNA mutators. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:2799–2811
15. Julius U, Drel V, Grässler J, Obrosova I Nitrosylated proteins in monocytes as a new marker of oxidative-nitrosative stress in diabetic subjects with macroangiopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117:72-77
16. Kowluru R Effect of reinstatement of good glycemic control on retinal oxidative stress and nitrative stress in diabetic rats. *Diabetes* 2003; 52:818–823
17. Kowluru R, Chakrabarti S, Chen S Re-institution of good metabolic control in diabetic rats and activation of caspase-3 and nuclear transcriptional factor (NF- β) in the retina. *Acta Diabetol* 2004;41:194–199
18. Kowluru R, Kanwar M, Kennedy A Metabolic memory phenomenon and accumulation of peroxynitrite in retinal capillaries. *Exp Diabetes Res* 2007;2007:21976-21983
19. Ceriello A, Kumar S, Piconi L, Esposito K, Giugliano D. The “Metabolic Memory” *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:410–415
20. Beisswenger P, Howell S, Nelson R, Mauer M, Szwegold B. Oxaldehyde metabolism and diabetic complications. *Biochem Soc Trans* 2003;31:1358–1363
21. Lo T, Westwood M, McLellan A, Selwood T, Thornalley P. Binding and modification of proteins by methylglyoxal under physiological conditions. A kinetic and mechanistic study with N -acetylarginine, N -acetylcysteine, and N -acetyl lysine, and bovine serum albumin. *J Biol Chem* 1994;269:32299–32305
22. Papoulis A, al-Abed Y, Bucala R Identification of N2-(1-carboxyethyl-)guanine (CEG) as a guanine advanced glycosylation end product. *Biochemistry* 1995; 34:648–655
23. Goldin A, Beckman J, Schmidt A, Creager M. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury *Circulation* 2006;114:597–605
24. Rosca M, Monnier V, Szweda L, Weiss M. Alterations in renal mitochondrial respiration in response to the reactive oxoaldehyde methylglyoxal. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283:F52–F59
25. Rosca M, Mustata T, Kinter M, Ozdemir A, Kern T, et al. Glycation of mitochondrial proteins from diabetic rat kidney is associated with excess superoxide formation *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F420–F430
26. Reznick R, Shulman G. The role of AMP-activated protein kinase in mitochondrial biogenesis. *J Physiol* 2006; 574:33–39
27. Gibson B. The human mitochondrial proteome: oxidative stress, protein modifications and oxidative phosphorylation. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37:927–934
28. Elfering S, Haynes V, Traaseth N, Ettl A, Giulivi C. Aspects, mechanism, and biological relevance of mitochondrial protein nitration sustained by mitochondrial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H22–H29
29. Wautier M, Chappey O, Corda S, Stern D, Schmidt A, et al. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280:E685–E694
30. Genuth S, Sun W, Cleary P, Sell D, Dahms W, et al. Glycation and carboxymethyl lysine levels in skin collagen predict the risk of future 10-year progression of diabetic retinopathy and nephropathy in the diabetes control and complications trial and epidemiology of diabetes interventions and complications participants with type 1 diabetes. *Diabetes* 2001;54:3103–3111
31. Lander H, Tauras J, Ogiste J, Hori O, Moss R, et al. Acti-

vation of the receptor for advanced glycation end products triggers a p21 (ras)-dependent mitogen-activated protein kinase pathway regulated by oxidant stress. *J Biol Chem* 1997; 272:17810–17814

32. Tanaka N, Yonekura H, Yamagishi S, Fujimori H, Yamamoto Y, et al. The receptor for advanced glycation end products is induced by the glycation products themselves and tumor necrosis factor- through nuclear factor- B, and by 17 -estradiol through Sp-1 in human vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2000;275:25781–25790

33. Testa R, Bonfigli AR, Prattichizzo F, La Sala L, De Nigris V, Ceriello A. The “Metabolic Memory” Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. *Nat Commun* 2015;6:437-445

34. Kato M, Natarajan R. Diabetic nephropathy– emerging epigenetic mechanisms. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10:517–530. 43. Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. New insights into molecular mechanisms of epigenetic regulation in kidney disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2016;43:1159–1167.

35. Hirakawa Y, Tanaka T, Nangaku M. Mechanisms of metabolic memory and renal hypoxia as a therapeutic target in diabetic kidney disease. *J Diabetes Investig* 2017;8:261–271

36. Reddy, M.A.; Natarajan, R. Epigenetic mechanisms in diabetic vascular complications. *Cardiovasc. Res.* 2011;90:421–429.

37. Li G, Zhang B, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li H, Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Thompson TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371: 9636.

38. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen

V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.

39. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 2002, 346;393-403

40. Rahbar S, Natarajan R, Yerneni K, Scott S, Gonzales N, et al. Evidence that pioglitazone, metformin and pentoxifylline are inhibitors of glycation. *Clin Chim Acta* 2000; 301:65–77

41. Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Ueda Y, Ichimori K, Inagi R, et al. Angiotensin II receptor antagonists and angiotensin-converting enzyme inhibitors lower in vitro the formation of advanced glycation end products: biochemical mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2478–2487

42. Yoshida T, Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T, Imai-zumi T, et al. Telmisartan inhibits AGE-induced C-reactive protein production through downregulation of the receptor for AGE via peroxisome proliferator-activated receptor-activation. *Diabetologia* 2006;9:3094–3099

43. Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Piconi L, et al. Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on postprandial endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005;111:2518–2524

44. Ceriello A, Piconi L, Esposito K, Giugliano D Telmisartan shows an equivalent effect of vitamin C in further improving endothelial dysfunction after glycemia normalization in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1694–1698

45. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type

2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358: 2560–2572

46. Corgnali M, Piconi L, Ihnat M, Ceriello A. Evaluation of gliclazide ability to attenuate the hyperglycaemic 'memory' induced by high glucose in isolated human endothelial cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;24:301–309

47. Hammes H, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsu-
mura T, et al. Benfotiamine blocks three major pathways of

hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 2003;9:294–299

48. Reddy MA, Zhang E, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory. *Diabetologia* 2015; 58:443-445

Es hora de un nuevo abordaje de tratamiento para la DMT2 en etapa temprana^{1,2}

El actual abordaje del tratamiento de la DMT2 que inicia solo con monoterapia,^{*} ya no cumple con las necesidades de hoy¹



VERIFY

Un estudio de 5 años en DMT2 en etapa temprana, que compara dos estrategias de tratamiento^{2,3}

* En combinación con cambios en el estilo de vida e intervención dietética

Referencias: 1. DeFronzo RA. Am J Med. 2010;123(3 Suppl):S38-48 2. Del Prato S, et al. Diab Med. 2014;31:1178-84 3. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double blind trial. Lancet. 2019 Sep 17. pii: S0140-6736(19)32131-2

 **NOVARTIS**

Para mayor información, diríjase a: **Dirección Médica Novartis Farmacéutica, S.A. (AC)**, Anillo Periférico 30-31, Zona 11, 01011, Guatemala Ciudad, Centroamérica
Apartado Postal 1115. PBX (502) 2422-8400 Fax (502) 2422-8606
E-mail: medical.info_service@novartis.com www.cac.novartis.com
C61910751964/ Fecha de Inicio: Octubre 2019

Hipercolesterolemia en la diabetes mellitus tipo 2:

La visión de las guías de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) contrastada con la del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón (ACC/AHA).

Dr. Yulino Castillo Núñez

Médico internista y endocrinólogo. Jefe del Departamento y Coordinador del Postgrado Nacional de Endocrinología y Nutrición, Hospital Dr. Salvador B. Gautier. Santo Domingo, República Dominicana.
Correo: y.castillo@claro.net.do

Dr. Yulino Castillo-Ricart

Médico internista. Residente de primer año de Gastroenterología, Hospital Dr. Salvador B. Gautier. Santo Domingo, República Dominicana.

Dra. Gabriela Báez Castillo

Médico internista. Residente de primer año de endocrinología, Hospital Dr. Salvador B. Gautier. Santo Domingo, República Dominicana.

La dislipidemia diabética es uno de los determinantes mayores de la incidencia de las complicaciones macrovasculares de la diabetes. Aproximadamente el 65-80% de la mortalidad relacionada con diabetes es debida a enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. El reconocimiento y tratamiento de la dislipidemia diabética es de las estrategias más eficaces y con mejor relación costo/beneficio para disminuir la morbi-mortalidad cardiovascular. El cumplimiento de los objetivos terapéuticos relacionados con los componentes del perfil de lípidos es uno de los estándares para medir la calidad de la atención (1).

La dislipidemia de la diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por la tríada de hipertrigliceridemia (tanto en ayunas como posprandial), reducción del colesterol contenido en las lipoproteínas de alta densidad o HDL (C-HDL) y el predominio entre las lipoproteínas de baja densidad (LDL) de la subclase pequeñas y densas (1). A éste conjunto de alteraciones lipídicas y lipoproteicas se le ha llamado fenotipo lipoproteico aterogénico, dislipidemia aterogénica, tríada lipídica aterogénica, tríada lipídica y dislipidemia metabólica (1). La dislipidemia aterogénica se encuentra presente aún antes de la aparición de la hiperglucemia; se puede identificar

en personas con prediabetes u obesidad abdominal. La hiperglucemia magnifica la anormalidad. En términos de cifras, el perfil lipídico de la dislipidemia aterogénica se caracteriza por un nivel de triglicéridos igual o mayor a 150 mg/dl, una concentración de C-HDL menor de 40 mg/dl en los hombres y menor de 50 mg/dl en las mujeres, colesterol no HDL (C-no-HDL) mayor o igual a 130 mg/dl y niveles de colesterol de LDL (C-LDL) normales o solo moderadamente elevados, aunque con un aumento en la concentración de las LDL pequeñas y densas. Una relación triglicéridos/C-HDL mayor de 2 sugiere la presencia de LDL pequeñas y densas (1). El C-no-HDL refleja el colesterol contenido en las lipoproteínas aterogénicas [colesterol contenido en las VLDL, IDL, LDL y Lp(a)]. Se calcula a través de la siguiente fórmula: colesterol total – colesterol de HDL (1).

La tríada lipídica aterogénica no refleja la magnitud de su aterogenicidad. Otro término que la identifica, la “hiperapoB hipertriglicéridémica”, la define con mayor precisión. **El término consiste en:**

- 1)** Aumento en la concentración de la apolipoproteína B (apoB) en sangre (igual o mayor a 120 mg/dl o al percentil 90 de la población). Un aumento en el nivel de la apoB refleja un número incrementado de lipoproteínas aterogénicas en la circulación sanguínea.
- 2)** Concentración de triglicéridos en ayunas mayor o igual a 133 mg/dl. Este nivel de triglicéridos está bioquímica, estadística y clínicamente asociado con una reducción de las HDL y de su componente apoproteico fundamental, la apolipoproteína A-I (apoA-I). Además, 133 mg/dl representa el punto de corte a partir del cual la mayoría de las LDL son pequeñas y densas (1). Sin embargo, 150 mg/dl es un punto de corte más ampliamente utilizado en la literatura para hablar de hipertriglicéridemia en pacientes con dislipidemia aterogénica (1).

Posición de consenso del Grupo de Tareas de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) para definir la dislipidemia aterogénica en pacientes con diabetes tipo 2 (1):

La dislipidemia diabética se caracteriza por:

- 1)** Hipertriglicéridemia en ayunas mayor o igual a 150 mg/dl.
- 2)** C-HDL menor de 40 mg/dl en los hombres y menor de 50 mg/dl en las mujeres.
- 3)** C-no-HDL mayor o igual a 130 mg/dl.
- 4)** ApoB elevada (mayor o igual al percentil 90 de la población).
- 5)** C-LDL normal o ligeramente elevado, pero con predominancia de LDL pequeñas y densas.

Posición de consenso del grupo de tareas de la ALAD en cuanto a la evaluación diagnóstica de la dislipidemia en pacientes con diabetes tipo 2 (1):

1) Determinar anualmente el perfil de lípidos:

- a)** Colesterol total.
- b)** Colesterol HDL.
- c)** Triglicéridos.
- d)** Calcular el C-LDL por la formula de Friedewald (colesterol total – colesterol de HDL – triglicéridos/5) o medirlo directamente si la cifra de triglicéridos se encuentra elevada.
- e)** Calcular el C-no-HDL (colesterol total – colesterol HDL).
- f)** ApoB.

2) Evaluar la presencia de factores de riesgo concomitantes generadores de dislipidemia (obesidad,

vida sedentaria y alto consumo de calorías, hidratos de carbono, alcohol y grasas).

3) Evaluar la presencia de otras causas secundarias de dislipidemia (hipotiroidismo, microalbuminuria, insuficiencia renal y uso de fármacos, entre otras).

4) Sospechar la coexistencia de dislipidemias primarias cuando la concentración de colesterol y/o de triglicéridos sea mayor de 300 mg/dl y se haya descartado la presencia de causas secundarias de dislipidemia.

El Grupo de Tareas de la ALAD recomienda la adopción en todos los individuos con dislipidemia diabética de los siguientes cambios terapéuticos en el estilo de vida (1):

- Alcanzar y mantener un índice de masa corporal saludable. El índice de masa corporal normal es de 18.5 a 24.9 kg/m². Se recomienda lograr una pérdida de peso inicial de al menos 5 a 10% en aquellos individuos con sobrepeso u obesidad.
- Mantener una ingesta diaria de calorías totales de 25-30 kcal por kg de peso ideal.
- Distribuir las calorías ingeridas en 50% de hidratos de carbono, 25-35% de grasas y 15-20% de proteínas.
- Preferir la ingesta de carbohidratos complejos y de bajo índice glucémico. Evitar los azúcares simples o de rápida absorción, como dulces, pasteles, biscochos, refrescos, azúcar blanca o "crema", miel de abeja, pan blanco, harina, etc.
- Modificar el patrón de consumo de grasas y colesterol:

- Grasas saturadas: <7% de las calorías totales. Se debe restringir el consumo de productos lácteos enteros (preferir el consumo de lácteos con 0% de grasa), de vísceras, de carnes con grasa visible y de frituras.

- Grasas monoinsaturadas: hasta 20% de las calorías totales. Aumentar el consumo de aceite de oliva y de nueces, aunque con moderación debido a su alto contenido de calorías.

- Grasas poliinsaturadas: hasta 10% de las calorías totales. Los ácidos grasos omega 3 o aceite de pescado, reducen la concentración de triglicéridos. Así, se debe aumentar el consumo de pescado, idealmente 3 veces por semana.

- Colesterol: menos de 200 mg/día.

- Aumentar la ingesta de fibra soluble a más de 20 gramos/día. En tal sentido, se recomienda ingerir al menos 5 raciones de vegetales y fruta por día.
- Limitar el consumo de alcohol. Si se consume alcohol, debe hacerse con moderación: una bebida (trago) al día como máximo para mujeres y dos para hombres, no acumulables. En caso de triglicéridos mayores de 150 mg/dL está indicada la abstinencia.
- Aumentar la actividad física. Como regla general se recomienda caminar, al menos 150 minutos por semana (30 minutos 5 veces por semana, con no más de 2 días consecutivos sin actividad) o al menos 75 minutos por semana de actividad física vigorosa o de ejercicios vigorosos. El gasto de energía diario debería incluir al menos actividad física moderada, contribuyendo con aproximadamente 200 kcal por día. Esto se debe de combinar con ejercicios de resistencia (fuerza), dos veces por semana, para evitar la sarcopenia.

Toda persona adulta, especialmente con diabetes mellitus, debe reducir la cantidad de tiempo de comportamiento sedentario; estar sentado debe interrumpirse cada 30 minutos con el simple hecho de pararse y dar algunos pasos; preferir escaleras, trasladarse a pie, etc.

En noviembre de 2018 se dieron a conocer las nuevas guías de manejo de colesterol sanguíneo elevado en adultos avaladas por el American College of Cardiology (Colegio Americano de Cardiología), la American Heart Association (Asociación Americana del Corazón) y otras 10 sociedades científicas norteamericanas, incluyendo la American Diabetes Association o Asociación Americana de Diabetes (2). Estas guías recomiendan que los pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica o con hipercolesterolemia severa, definida como una elevación primaria (genéticamente determinada) del C-LDL igual o mayor de 190 mg/dl, reciban tratamiento con una estatina de alta intensidad para reducir el C-LDL en más de un 50%, como rosuvastatina (20 a 40 mg/día) o atorvastatina (40 a 80 mg/día). Aquellos pacientes con diabetes mellitus entre 40 y 75 años de edad, con C-LDL entre 70 y 189 mg/dl y sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica, deben recibir terapia de moderada intensidad con una estatina, persiguiendo una reducción del C-LDL de 30 a 49%. Las estatinas, a sus dosis correspondientes, que logran tal reducción del C-LDL, son la rosuvastatina (5 a 10 mg/día), la atorvastatina (10 a 20 mg/día), la simvastatina (20 a 40 mg/día) y la pitavastatina (1 a 4 mg/día), para mencionar las estatinas que se encuentran disponibles en nuestro medio. Si el paciente con diabetes mellitus sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica y C-LDL entre 70 y 189 mg/dl tiene más de 50 y menos de 75 años de edad o múltiples factores de riesgo cardiovascular, está indicada la terapia de alta intensidad con una estatina. En aquellos pacientes con diabetes mellitus mayores de 75 años de edad es razo-

nable continuar la terapia con una estatina si ya la usa o iniciarla luego de la discusión médico-paciente de los beneficios y riesgos potenciales. En aquellos pacientes con diabetes mellitus entre los 20 y los 39 años de edad, se debe de buscar la presencia de potenciadores de riesgo específicos para diabetes que son independientes de otros factores de riesgo:

- 1)** Larga duración de la diabetes (igual o mayor a 20 años para la diabetes tipo 1 o mayor o igual a 10 años para la diabetes tipo 2).
- 2)** Uno o más factores de riesgo mayor o complicaciones:
 - a)** Albuminuria (excreción urinaria de albúmina mayor o igual a 30 microgramos por gramo de creatinina).
 - b)** Tasa de filtración glomerular estimada de 15 a 59 ml/minuto por 1.73 m².
 - c)** Retinopatía.
 - d)** Neuropatía.
 - e)** Índice tobillo/braquial menor de 0.9.

La presencia de cualquiera de estos factores potenciadores de riesgo hace razonable el uso de una estatina de moderada intensidad.

Si a pesar de la terapia con estatina máximamente tolerada el C-LDL se mantiene mayor o igual a 70 mg/dl, o si el riesgo a 10 años para enfermedad cardiovascular aterosclerótica es mayor o igual a 20%, está indicada la adición de ezetimibe, el cual es un medicamento inhibidor de la absorción intestinal de colesterol. La adición a la terapia con una estatina y ezetimibe de un medicamento inhibidor de la enzima PCSK9 (proteína convertasa subtilisina kexina 9: enzima que degrada al receptor de las LDL), como alirocumab o evolocumab, está reservada para casos seleccionados.

Estos medicamentos tienen un muy alto costo y no se encuentran disponibles en la República Dominicana.

Las guías actuales ACC/AHA hacen las siguientes recomendaciones para pacientes con hipertrigliceridemia (2):

1) La recomendación clase I para este apartado es que en pacientes adultos con edad igual o mayor a 20 años con hipertrigliceridemia moderada (triglicéridos en ayunas o no entre 175 y 499 mg/dl) los clínicos deberían evaluar y tratar factores de estilo de vida (obesidad y síndrome metabólico), factores secundarios (diabetes mellitus, enfermedad crónica hepática o renal y/o síndrome nefrótico, hipotiroidismo) y medicamentos que aumenten los triglicéridos.

2) Tres recomendaciones fueron clase IIa:

a) En adultos de 40 a 75 años de edad con hipertrigliceridemia moderada a severa (triglicéridos en ayunas iguales o mayores de 500 mg/dl) y riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) de 7.5% o mayor, es razonable reevaluar el riesgo de ECVA después de corregir factores de estilo de vida y secundarios, y considerar un nivel de triglicéridos persistentemente elevado como un factor favorecedor del inicio o intensificación de la terapia con estatina.

b) En adultos de 40 a 75 años de edad con hipertrigliceridemia severa y riesgo de ECVA de 7.5% o mayor, es razonable corregir causas reversibles de triglicéridos elevados e iniciar terapia con estatina.

c) En adultos con hipertrigliceridemia severa (triglicéridos en ayunas iguales o mayores de

500 mg/dl, y especialmente iguales o mayores de 1,000 mg/dl), es razonable identificar y corregir otras causas de hipertrigliceridemia y si los triglicéridos están persistentemente elevados o incrementándose, reducir aún más los triglicéridos a través de la implementación de una dieta muy baja en grasa, evitar los carbohidratos refinados y el alcohol, el consumo de ácidos grasos omega-3 y, si es necesario para prevenir pancreatitis aguda, terapia con un fibrato.

Posición de consenso del Grupo de Tareas de la ALAD en cuanto a las metas lipídicas a perseguir en pacientes con dislipidemia diabética (1):

En pacientes con dislipidemia diabética el Grupo de Tareas de la ALAD sobre el Diagnóstico y Manejo de la Dislipidemia diabética se planteó la consecución de las siguientes metas lipídicas, en función de tres niveles de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Nótese que las metas de apoB corresponden a los percentiles de población equivalentes a los valores seleccionados para C-LDL y para C-no-HDL:

1) Nivel de riesgo alto (pacientes diabéticos sin factores de riesgo mayor para enfermedad cardiovascular y/o menores de 40 años de edad):

- C-LDL < 100 mg/dl
- C-no-HDL < 130 mg/dl
- Triglicéridos < 150 mg/dl
- ApoB < 75 mg/dl

2) Nivel de riesgo muy alto (pacientes diabéticos con al menos un factor de riesgo mayor para enfermedad cardiovascular, como hipertensión arterial, historia familiar, C-HDL bajo, tabaquismo o enfermedad renal crónica en estadio 3 o 4):

- C-LDL < 70 mg/dl
- C-no-HDL < 100 mg/dl
- Triglicéridos < 150 mg/dl
- ApoB < 65 mg/dl

3) Nivel de riesgo extremo (pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular clínica establecida):

- C-LDL < 55 mg/dl
- C-no-HDL < 80 mg/dl
- Triglicéridos < 150 mg/dl
- ApoB < 65 mg/dl

La estrategia farmacológica hipolipemiente para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en la diabetes tipo 2 que se plantea el Grupo de Tareas de la ALAD es la siguiente (1):

1) En primer lugar, reducir el número de lipoproteínas aterogénicas, logrando las metas propuestas para C-LDL, C-no-HDL y apoB, de acuerdo con la categoría de riesgo en la que se encuentre el paciente. Para ello tenemos las siguientes opciones: a) Terapia de moderada a alta intensidad con una estatina, b) Inhibición dual del colesterol (combinación de una estatina con ezetimiba), y c) Combinación de una estatina y ezetimiba con un inhibidor de la PCSK9.

2) En segundo lugar, corregir la dislipidemia aterogénica al reducir la concentración de triglicéridos. Esto toma particular relevancia en aquellos pacientes que habiendo alcanzado un número adecuado de lipoproteínas aterogénicas con las opciones terapéuticas previamente señaladas, persisten con triglicéridos iguales o mayores de 200 mg/dl y C-HDL menor de 40 mg/dl. Para ello tenemos las siguientes opciones: a) añadir fenofibrato a la terapia, y b) añadir ácidos grasos omega 3 a la terapia. En algunos casos se podría

considerar la terapia combinada de una estatina y ezetimiba (acompañada o no de un inhibidor de la PCSK9) con fenofibrato y ácidos grasos omega-3.

En este último punto, las recomendaciones de la ALAD y las de ACC/AHA no son coincidentes, ya que estas últimas no consideran el uso de un fibrato o de ácidos grasos omega-3 en el algoritmo que fue comentado, salvo en los casos de hipertrigliceridemia severa, como se mencionó (2). La recomendación de el Grupo de Tareas de la ALAD en tal sentido estuvo sustentada en los resultados de los estudios ACCORD y ACCORDION (3,4). En el estudio ACCORD, 5,518 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con simvastatina fueron aleatoriamente asignados a recibir fenofibrato o placebo. En la cohorte total de este estudio, la combinación de simvastatina y fenofibrato no redujo la tasa de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos. Sin embargo, en el subgrupo preespecificado de pacientes con dislipidemia aterogénica (triglicéridos \geq 204 mg/dl y C-HDL \leq 34 mg/dl) la terapia combinada de simvastatina y fenofibrato redujo la tasa de eventos cardiovasculares en un 31% en comparación con la simvastatina sola, con una reducción absoluta de riesgo del 4.95%, para un NNT (número de pacientes que es necesario tratar para reducir un evento) bajo (de 20 en 5 años). En estos pacientes con dislipidemia aterogénica hubo un riesgo de desarrollar un evento cardiovascular comparable al existente en las personas con enfermedad cardiovascular previa (17.3 vs 18.1%). Además, tuvieron un riesgo relativo de eventos cardiovasculares mayores un 70% más alto que aquellos sin dislipidemia aterogénica, a pesar de alcanzar un C-LDL medio de 80 mg/dl. Hay que destacar que solo el 17.6% (941 de 5,518) de los pacientes del estudio ACCORD tenía dislipidemia aterogénica, por lo que más del 80% de ellos no tenía que ser tratado con un fibrato (3). Luego de finalizado el estudio ACCORD, se completó un seguimiento adicional de cinco años, para un total de 9.7 años en el contexto del estudio ACCORDION o ACCORD Follow-on Study (4). Se selec-

cionaron 4,644 participantes del estudio ACCORD de los 5,518 originales, según la presencia de diabetes tipo 2 y de enfermedad cardiovascular prevalente o de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y niveles de C-HDL menores de 50 mg/dl en los hombres o menores de 55 mg/dl en las mujeres, e individuos afroamericanos. Luego de un seguimiento promedio de 9.7 años tras la aleatorización, el HR para el desenlace primario del estudio dentro de los participantes originalmente aleatorizados a fenofibrato versus placebo (HR: 0.93; IC 95%: 0.83-1.05; $p = 0.25$) fue comparable con el originalmente observado en el ACCORD (HR: 0.92; IC 95%: 0.79-1.08; $p = 0.32$). A pesar de estos resultados globales neutros, se continuó encontrando evidencia de que la terapia con fenofibrato redujo efectivamente la enfermedad cardiovascular en los participantes del estudio con dislipidemia aterogénica, definida como niveles de triglicéridos mayores de 204 mg/dl y niveles de C-HDL menores de 34 mg/dl, para un HR de 0.73, con un IC 95% de 0.56-0.95. Estos resultados sugieren que la terapia con fenofibrato puede reducir la enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia y C-HDL bajo (4). Como los resultados benéficos de la terapia con fenofibrato sobre desenlaces cardiovasculares en el estudio ACCORD y en el ACCORDION corresponden a un grupo preespecificado de pacientes y no ocurrieron en la cohorte total de los mismos, muchas autoridades los consideran como generadores de hipótesis y no como evidencia fehaciente para hacer recomendaciones definitivas. Sin embargo, en función de la evidencia disponible y de las consideraciones señaladas, es opinión de los autores que la adición de fenofibrato a la terapia hipolipemiente en aquellos pacientes que habiendo alcanzado un número adecuado de lipoproteínas aterogénicas con una estatina a dosis propicia (combinadas o no con ezetimibe e inhibidores de la PCSK9 según se requiera), persisten con triglicéridos iguales o mayores de 200 mg/dl y C-HDL menor de 40 mg/dl.

En fecha reciente, después de la publicación de las recomendaciones de la ALAD (1) y de ACC/AHA (2), se publicaron los resultados del estudio REDUCE-IT (5). Este fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo que envolvió 8,179 pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o con diabetes y otros factores de riesgo, que estaban recibiendo terapia con estatina y que tenían un nivel de triglicéridos en ayunas de 135 a 499 mg/dl y un nivel de C-LDL de 41 a 100 mg/dl (5). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 2 g de icosapent etil (un éster de EPA-ácido eicosapentaenoico- altamente purificado y estable) dos veces al día (dosis diaria total de 4 g) o placebo. El desenlace primario fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto del miocardio no fatal, accidente cerebrovascular (ACV) no fatal, revascularización coronaria o angina inestable. El desenlace secundario clave fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto del miocardio no fatal o ACV no fatal. El 70.7% de los pacientes enrolados se encontraba en prevención secundaria de eventos cardiovasculares. Los pacientes fueron seguidos por 4.9 años. La terapia con icosapent etil redujo el desenlace primario en un 25% (HR, 0.75; 95% CI, 0.68 a 0.83; $p < 0.001$). El NNT fue de 24 (5). El desenlace secundario clave fue reducido en un 24% en el grupo que recibió tratamiento con icosapent etil (HR, 0.74; 95% CI, 0.65 to 0.83; $p < 0.001$), con un NNT de 28 (5). La tasa de muerte cardiovascular fue significativamente menor en el grupo de icosapent etil que en el grupo placebo (HR, 0.80; 95% CI, 0.66 to 0.98; $P = 0.03$). El estudio concluyó que en pacientes con triglicéridos elevados a pesar del uso de estatinas, el riesgo de eventos isquémicos, incluyendo muerte cardiovascular, fue significativamente menor dentro de aquellos que recibieron 2 g de icosapent etil dos veces al día en comparación con aquellos que recibieron placebo. De seguro que los resultados del estudio REDUCE-IT serán considerados de la manera más apropiada en la elaboración de las guías futuras para el manejo de pacientes con dislipidemia.

Referencias bibliográficas

1. Castillo-Núñez YC, Aguilar-Salinas CA, Mendivil-Anaya CO, Rodríguez M, Lyra R. Consenso del Grupo de Tareas de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) sobre el diagnóstico y manejo de la dislipidemia diabética. *Rev ALAD* 2018;8:118-140
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139:e1046-e1081
3. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574
4. Elam MB, Ginsberg HN, Lovato LC, Corson M, Largay J, Leiter LA, et al. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with type 2 diabetes. *JAMA Cardiol* 2017;2:370-380
5. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, et al. Cardiovascular risk reduction with Icosapent Ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22

Denosumab. El Sistema RANK/RANKL/OPG y sus implicaciones en el tratamiento de la osteoporosis

Dr. Casimiro Velazco

Médico Endocrinólogo-Investigador Clínico.

casimirovelazco@drvelazco.co

Introducción

El hueso está formado por un tejido conjuntivo especializado que cumple múltiples funciones: sirve de sostén (gracias a su dureza y rigidez), es el eje de la locomoción, protege los órganos blandos, provee un entramado trabecular para soporte de la médula ósea, transmite la fuerza de contracción muscular de una parte del cuerpo a todo el cuerpo. También, es un reservorio iónico para la homeostasis mineral (calcio, fósforo, magnesio, flúor, etcétera), interviniendo así en la coagulación de la sangre, en la contracción muscular y en la transmisión del impulso nervioso, además de estar situado como la tercera línea de defensa de la homeostasis ácido-base, después de la compensación pulmonar y renal. Es un órgano eminentemente endócrino pues interactúa con la vitamina D (VTD), la hormona paratiroidea (PTH), la calcitonina, las hormonas sexuales, citoquinas, prostaglandinas y otros factores locales, que lo convierten en una estructura con una gran actividad metabólica. Es un órgano vivo, desarrolla una actividad continua a lo largo de toda la vida llamada remodelado, o recambio óseo, fenómeno imprescindible para mantener una estructura ósea correcta, capaz de asegurar la competencia biomecánica del hueso y prevenir el acúmulo de

lesiones por fatiga. A pesar de todo esto y a través del tiempo, la reabsorción del hueso supera a la formación, la robustez del hueso se deteriora, disminuye su resistencia y ocurre la fractura.

Cuando se pierde el equilibrio fisiológico en el remodelado óseo, sea con predominio de la resorción sobre la formación, disminución tanto de la resorción como de la formación (siendo más marcada esta última) o un aumento de la actividad osteoclástica, acompañado de una disminución de la actividad osteoblástica, los huesos experimentan un proceso de remodelado que abarca su micro-destrucción, seguida de su micro-reconstrucción, en donde intervienen dos estirpes celulares: los osteoclastos, que destruyen hueso viejo, y los osteoblastos, células encargadas de la formación ósea.

La descompensación mantenida entre las actividades osteoclástica y osteoblástica da lugar a estados patológicos: osteopetrosis (predominio de actividad osteoblástica); y osteoporosis (cuando existe una preponderancia neta de actividad osteoclástica). La osteoporosis es un proceso fisiológico asociado a la

menopausia en más de la mitad de las mujeres; pero es también un signo clínico que acompaña a diversas enfermedades.

No olvidemos que los osteoclastos son células hematopoyéticas, multinucleadas derivadas de los monocitos, células pluripotenciales de la médula ósea que van a convertirse en células macrófagas y terminan diferenciándose en pre-osteoclastos para finalmente convertirse en osteoclastos maduros. El conocimiento de este proceso surge a raíz del descubrimiento de lo que se conoce como factor de necrosis tumoral (TNF), cuyo aislamiento y purificación no se logró hasta el 1984. Actualmente utilizamos el término de manera genérica para referirnos a un conjunto de moléculas (proteínas y glucoproteínas) que regulan diversos aspectos del crecimiento y diferenciación celular. Este descubrimiento dio pie a que en la década del 1990 un grupo de investigadores detectaran una vía de señalización que permite explicar esta última etapa en la diferenciación y activación de los osteoclastos.

Papel del sistema RANK / RANK-L / OPG en la regulación del metabolismo óseo.

Esta nueva vía de señalización está constituida por tres moléculas: el RANK (Receptor Activator del factor de transcripción Nuclear κ B), el RANK-L (ligando del RANK) y la OPG (OsteoProteGerina), perteneciendo todas a la superfamilia del factor de necrosis tumoral. La osteoclastogénesis requiere de una íntima relación entre el tejido óseo y los osteoclastos inmaduros. Hoy sabemos que algunas moléculas relacionadas con el factor de necrosis tumoral estimulan este proceso, entre éstos tenemos al RANK-L y el CSF-1 (Colony-Stimulating Factor-1 / Factor Estimulante de Colonia-1). A partir de aquí se desencadena una cascada de interacciones moleculares donde tiene lugar la des-represión de algunos genes, cuya transcripción y traducción hacen posible la síntesis de algunas citoquinas, necesarias para la maduración de los osteoclastos; entre

estos genes tenemos a la CATK (Catepsina K), TRAP (Fosfatasa Alcalina Tartrato Resistente), Integrina β 3, el receptor para la calcitonina y posiblemente otras no conocidas.

En el remodelado óseo normal, la cantidad de hueso reabsorbido por los osteoclastos es igual a la cantidad de hueso formado por los osteoblastos. Existe una vía crítica de señalización que hace que los osteoclastos y los osteoblastos trabajen juntos para mantener un equilibrio entre la resorción y la formación de hueso, a esto se le conoce como la vía del RANK-L / RANK / OPG. El RANK-L (ligando del receptor activador del factor nuclear Kappa-B) es una citoquina relacionada con el factor de necrosis tumoral (TNF) que es producida y secretada por los osteoblastos en respuesta a algunos factores de crecimiento, hormonas y otras citoquinas que estimulan la resorción ósea. Las citocinas (también denominadas citoquinas) son proteínas de bajo peso molecular, esenciales para la comunicación intercelular. Éstas regulan la función de las células que las producen sobre otros tipos celulares y lo hacen induciendo la activación de algunos receptores específicos de membrana. Estos mediadores controlan muchas funciones fisiológicas críticas como lo es la diferenciación y maduración celular, apoptosis y muchos otros procesos biológicos.

Cuando el RANK-L, mediador esencial para la formación, funcionamiento y supervivencia del osteoclasto, se une a su receptor transmembranoso RANK, presente en la superficie de los osteoclastos inmaduros, estos pasan a ser osteoclastos maduros.

Por otro lado, el cuerpo produce naturalmente una proteína soluble llamada osteoprotegerina (OPG), cuya actividad biológica contrarresta los efectos del RANKL y actúa como defensa contra la pérdida ósea. La OPG actúa como receptor señuelo uniéndose al RANKL, lo neutraliza, los osteoclastos son inhibidos y, por lo tanto, la resorción ósea cesa.

No debemos olvidar que el sistema RANK-L/RANK/OPG, trabaja como regulador de la resorción y formación, de aquí que cualquier alteración en este proceso de regulación, termina produciendo un desequilibrio que pudiera afectar la densidad mineral ósea (DMO) y llevar a osteoporosis. A raíz de estos descubrimientos los investigadores se han planteado nuevas estrategias para el manejo de la osteoporosis, incluyendo la modificación activa de la enfermedad ya establecida. Es justamente a raíz de estos hallazgos que se ha logrado identificar a Denosumab, un anticuerpo monoclonal totalmente humano, isotipo IgG2, con alta afinidad al receptor activador del factor nuclear Kappa-B, una citoquina esencial en la formación, fusión, y supervivencia de los osteoclastos.

Denosumab fue aprobado por la FDA en el 2010 y por la EMA en el 2011 para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con riesgo elevado de fracturas; para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con el tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides en adultos con riesgo elevado de fracturas. Denosumab ha demostrado que incrementa significativamente la DMO y reduce la incidencia de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales.

Farmacocinética

Después de la administración vía subcutánea, Denosumab mostró una farmacocinética no lineal con dosis de 60 mg. La biodisponibilidad fue de 61% y las concentraciones máximas en suero (Cmax) fueron de 6 µg/mL (rango de 1 a 17 µg/mL), lo cual ocurrió a los 10 días (rango de 2 a 28 días). La vida media del medicamento fue de 26 días (rango de 6 a 52 días), el 53% no presentaba niveles medibles de Denosumab a los 6 meses, y no se observó acumulación o cambio en el tiempo.

Denosumab está compuesto únicamente por aminoácidos y carbohidratos igual que cualquier otra inmunoglobulina, por lo que sigue las rutas de eliminación de las inmunoglobulinas degradándose en péptidos pequeños y aminoácidos. No se encontró con Denosumab que la edad fuera un factor para considerar. No existen datos en niños menores de 18 años y el medicamento no es afectado por la raza. El grado de insuficiencia renal no tuvo efecto en la farmacocinética ni farmacodinamia, por lo que no requiere ajuste de dosis. Referente a la insuficiencia hepática no se han realizado estudios clínicos que evalúen al medicamento desde el punto de vista farmacocinético. Farmacodinamia

Farmacodinamia

En torno a su mecanismo de acción ha sido descrita más arriba; sin embargo, es interesante hacer ver que con la dosis de 60 mg de Denosumab vía subcutánea se produce una reducción rápida en suero del marcador de resorción ósea, el telopéptido tipo 1C (CTX), a 6 horas de la administración. Esto se mantiene así durante 6 meses y pasado este tiempo la reducción se atenúa, reflejando así la reversibilidad de sus efectos.

Inmunogenicidad

Ninguna evidencia de alteración en el perfil farmacocinético, de toxicidad o respuesta clínica, se asoció con el desarrollo de anticuerpos vinculantes.

Observaciones

Los casos de osteonecrosis mandibular (OM) se notificaron predominantemente en pacientes con cáncer avanzado los cuales recibían 120 mg de Denosumab cada 4 semanas. La OM se notificó con poca frecuencia en pacientes que llevaban tratamiento de la forma regular, 60 mg cada 6 meses.

El concepto de descanso del fármaco no aplica para Denosumab porque el efecto antiresortivo es reversible al discontinuar el fármaco.

En pacientes con osteoporosis tratados con Denosumab por más de 2 años, y que discontinúan el tratamiento, es prudente la administración de algún bisfosfonato durante un año para prevenir una pérdida ósea rápida.

Aun cuando se han descrito algunos casos de fracturas femorales atípicas en pacientes que han recibido Denosumab, no hay evidencias claras de un riesgo asociado con la duración del tratamiento.

Es importante una dieta con un adecuado consumo de calcio y VTD, de manera que se cuente con el sustrato necesario para la correcta mineralización ósea. Se hace imprescindible corregir los niveles de calcio y VTD antes de iniciar el tratamiento. Esta medida debe

acompañarse de la posible supresión de factores de riesgo como el consumo de tabaco y la implementación de un régimen de actividad física. La intolerancia al tratamiento es rara.

Denosumab: Resumen

Denosumab incrementa significativamente la DMO en el hueso trabecular y el hueso cortical y reduce la incidencia de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales, en comparación con otros bisfosfonatos en todos los sitios evaluados luego de 12 meses de tratamiento.

Denosumab fue aprobado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con riesgo elevado de fracturas.

A largo plazo y hasta por 10 años consecutivos, la incidencia de fracturas permanece baja y por debajo de las observadas en placebo.

Referencias bibliográficas

1. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;8:756-765.
2. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:513-523.
3. Lamy O, Stoll D, Aubry-Rozier B, Rodriguez EG. Stopping Denosumab. *Curr Osteoporos Rep* 2019;17:8-15
4. Lamy O, Stoll D, Gonzalez-Rodriguez E, Hans D, Aubry-Rozier B. Severe rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: nine clinical cases report. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:354-358.
5. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res* 2018;33:190-198
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS Nota informativa (DENOSUMAB): posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento Fecha de publicación: 5 de junio de 2019
7. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E. Underestimation of vertebral fractures after denosumab discontinuation. *J Bone Miner Res* 2018;33:547.
8. Bone HG, Wagman RB, Brandl ML, Brown JP, Chapurlat R, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the

phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:513-523

Sus aliados para la Salud Ósea

DEMILOS
600 mg/1000 UI
comprimidos bucodispersables



Triamin[®]

Vitamina D₃ 100,000 UI /2 mL



Único tratamiento con la dosis adecuada de
Calcio Elemental y Vitamina D

SOLUCIÓN ÓPTIMA
EN UNA SOLA DOSIS

Diabetes Mellitus tipo 2. ¿Una enfermedad incurable?

Por: Dr. Jimmy Barranco Ventura

Médico Bioquímico-Nutriólogo, Maestro de Nutriología Clínica en la Residencia Nacional de Endocrinología y Nutrición (RENAEN); Coordinador y Maestro de la Maestría en Nutriología Clínica del Instituto Tecnológico de Santo Domingo (INTEC); Nutriólogo Clínico del Centro de Diagnóstico, Medicina Avanzada y Telemedicina (CEDIMAT).

barranco.jimmy@yahoo.com

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica no transmisible que constituye una pandemia cuya prevalencia mundial es de 424.9 millones de personas (8.8%), de las cuales el 80% vive en países de bajos y medianos ingresos. En el año 2017 unos 46 millones de personas en Norteamérica y el Caribe padecían de diabetes mellitus, y se estima que para el año 2024 esta cifra se incrementará en un 35%, afectando a unos 46 millones de personas (1).

Según el estudio “Caracterización de la Diabetes Mellitus en República Dominicana”, realizado en una población de 10, 548 personas mayores de 18 años de edad, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en nuestro país es de 13.45%, mientras que la prediabetes afecta al 9.30% de los dominicanos (2). Indudablemente que el crecimiento exponencial de la diabetes mellitus se asocia con la alta prevalencia de obesidad, los malos hábitos alimentarios y el sedentarismo que caracterizan a nuestro mundo globalizado, y la influencia que tienen éstos y otros factores de riesgo según la Tabla No.1 (3)

1. Patrones de alimentación y riesgo de diabetes mellitus.

Según algunos estudios las dietas caracterizadas por un alto contenido de grasa a expensas de carnes procesadas, lácteos enteros, cereales refinados, azúcares y bebidas azucaradas aumentan el riesgo de diabetes en un 60% (Tabla No. 2). Este patrón de alimentación tiende a ser hiperenergético y favorece el desarrollo de la obesidad, una condición de riesgo causante de resistencia a la insulina y que afecta al 85% de los pacientes diabéticos tipo 2. En tal sentido, los sujetos con un índice de masa corporal (IMC) mayor de 35 kg/m² tienen una probabilidad de sufrir diabetes 6.5 veces mayor que en aquellos cuyo IMC es de 20-25 kg/m². Además, la carga glucémica de estas dietas es alta, por lo cual requieren una mayor secreción de insulina para normalizar la glucemia. La hiperglucemia resultante del alto consumo de cereales refinados y azúcares, junto con la resistencia a la insulina causada por la obesidad, al paso de los años pueden desen-

Tabla No.1: FACTORES DE RIESGO DE DIABETES MELLITUS

| Factores | Riesgo relativo | Factores | Riesgo relativo |
|------------------------------------|--|--|---|
| Obesidad | a) IMC>35 kg/m ² : 6.5 b) C.C.: 1.035/cm | Diabetes gestacional | 7.5 |
| Apnea obstructiva del sueño | a) Pre-DM2: 1.2-1.7 b) DM2: 1.15-1.30 | Peso al nacer (PN) | a) Alto PN: 1.36 b) Bajo PN: 1.47 |
| ECA/ICC | 7.5 | Síndrome de Ovario Poliquístico | a) Alt. glucemia: 1.4 b) Diabetes Gestacional : 2.94 |
| Tabaquismo | 1.4 | Hx. familiar de DM-2 | a) Un padre: 2.0-3.0 b) Ambos: 5.0-6.0 |

cadena en una disfunción de las células beta del páncreas (por acumulación de grasas) con la aparición de diabetes mellitus.

Por otro lado, el alto consumo de granos integrales, frutas, verduras, pescados y aves disminuye el riesgo de diabetes en un 20%; mientras que el mayor beneficio se obtiene con la dieta mediterránea, ya que reduce el riesgo en un 40% (3). El efecto protector de estas dietas se debe a su alto contenido de fibras fermentables (pectinas, gomas, mucílagos, etc), las cuales retardan el

vaciamiento gástrico provocando saciedad, y atenúan la hiperglucemia posprandial al modular la absorción intestinal de la glucosa. En adición, las fibras controlan los niveles circulantes de colesterol y triglicéridos. Este tipo de dieta tiene una carga glucémica menor, por lo cual se necesita menos insulina para lograr el control de la glucemia. Además, por su riqueza en bioflavonoides y otros antioxidantes este patrón de alimentación rico en frutas y verduras (vegetales) disminuye la respuesta inflamatoria y la resistencia a la insulina (4)

Tabla No.2: PATRONES DE ALIMENTACIÓN Y RIESGO (R.R.) DE DIABETES MELLITUS

| Patrón dietético | R.R | Patrón dietético | R.R |
|--|-----|---|-----|
| 1- Alto consumo de: carnes procesadas, lácteos altos en grasa, bebidas azucaradas, dulces y postres. | 1.6 | 3- Alto consumo de: verduras, frutas, pescado, aves y cereales integrales | 0.8 |
| 2- Alto consumo de: granos refinados | 1.6 | 4- Dieta Mediterránea (al consumo de): frutas, verduras, cereales integrales, nueces y aceite de oliva. | 0.6 |

2- Estilo de vida y prevención de la diabetes.

Existen varios estudios sobre la prevención de la diabetes mellitus en pacientes prediabéticos sometidos a diferentes programas de intervención basados en la modificación del estilo de vida (cambios en la dieta y promoción de la actividad física) que resulte en la pérdida de peso y el control de la obesidad (5-10). Estas intervenciones reducen significativamente el riesgo de diabetes en una proporción de 47-67% durante un período de 3-6 años (Tabla No. 3).

En el estudio DaQing realizado en una población de 577 pacientes el riesgo de diabetes se redujo un 45% a los 23 años de seguimiento (6). A los 30 años de seguimiento en el grupo de intervención el inicio de la diabetes se retrasó en casi 4 años, comparado con el grupo control. De igual manera, los eventos cardiovasculares se redujeron en un 26%, la incidencia de complicaciones microvasculares fue un 33% más baja, y hubo una reducción de las muertes cardiovasculares de 33% y de la mortalidad por todas las causas de 26% (10).

Tabla No.3: INTERVENCIONES EN EL ESTILO DE VIDA Y PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

| Estudios (ref.) | País | Tiempo | Población (n) | Resultado (Dismin. Riesgo) DM-2) | Seguimiento (Dism.Riesgo) |
|-------------------|-----------|----------|---------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Malmö (5) | Suecia | 6 años | 308 | -63 % | N/A |
| DaQing (6) | China | 6 años | 577 | -47 % | 20 años (-43%) 23 años (-45%) |
| DPS (7) | Finlandia | 3.2 años | 522 | -58 % | 7 años (-43%) 13 años (-32%) |
| DPP (8) | USA | 3 años | 3,234 | -58 % | 10 años (-34%) 15 años (-27%) |
| DPS (9) | Japón | 4 años | 458 | -67 % | N/A |

Por otro lado, la dieta mediterránea puede reducir el riesgo de diabetes mellitus en un 35% a los 3.5 años de

intervención (11,12); y hasta un máximo de 83% a los 4.4 años (13).

Tabla No.4: DIETA MEDITERRÁNEA Y PREVENCIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

| Referencia | País/Año | Sexo/Edad | (n) | Diseño | Tiempo (años) | Resultado | Raza/Etnia | OR/RR ajustado |
|-------------------------|-------------|-----------|--------|----------------|---------------|--------------------|---|----------------|
| Martínez et al. (13) | España/2008 | M/F 20-90 | 13,380 | Prosp. cohorte | 4.4 | Incidencia DM-2 | Blanca | 0.17 |
| Mozaffarian et al. (11) | Italia/2007 | M/F 59 | 8,291 | RCT | 3.5 | Incidencia DM-2 | Blanca | 0.65 |
| Gu et al. (12) | USA/2010 | M/F 65 | 2,778 | Long. | 4.0 | Insulina en ayunas | Negros no hispanos, Blancos hispanos y no hispanos, otros | 0.66 |

3- Remisión de la diabetes mellitus.

El tratamiento básico de la diabetes mellitus tipo 2 consiste en el uso de antidiabéticos orales, insulina, dietoterapia y cambios en el estilo de vida, incluyendo la actividad física y la eliminación de los hábitos tóxicos (14). También se utilizan medicamentos para tratar las comorbilidades presentes (hipertensión arterial, dislipidemias, etc); y a medida que la enfermedad progresa se requieren nuevos fármacos para controlar las complicaciones (retinopatía, nefropatía, neuropatía y complicaciones cardiovasculares, entre otras). Esto significa que para el paciente diabético el diagnóstico de esta enfermedad es el inicio de un proceso crónico que requiere la implementación de una serie de medidas terapéuticas que hacen cada vez más complejo su manejo. Sin embargo, algunos estudios recientes sugieren que este proceso parece que no sea inevitable, en vista de que la diabetes puede ser remisible parcial o completamente, por lo menos en algunos pacientes, y sobre todo, si la intervención se realiza lo más temprano posible (en los primeros 6 años de diagnosticada). Según algunos reportes la cirugía bariátrica / metabólica puede inducir una remisión de la diabetes hasta en el 95% de los pacientes (15-17).

3.1-¿En qué consiste la remisión de la diabetes?

Según una declaración de consenso de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) la remisión de la diabetes mellitus tipo-2 consiste en alcanzar una glucemia por debajo del rango diabético sin la necesidad de requerir ningún tratamiento farmacológico antihiperglucemiante (antidiabéticos orales / insulina) o quirúrgico que implique el reemplazo repetido de artefactos endoluminales-ajuste de la banda gástrica o del balón gástrico (18)

a) La remisión parcial consiste en mantener unos valores de hiperglucemia por debajo del diagnóstico de diabetes (glucemia en ayunas de 100-125 mg/dL) y una hemoglobina glucosilada (HbA1C) <6.5% por lo

menos durante 1 año, en ausencia de cualquier tratamiento farmacológico activo o procedimientos continuos (Tabla No. 5).

b) La remisión completa es el regreso a los valores “normales” del metabolismo de la glucosa (HbA1C dentro del rango de referencia y glucemia en ayunas <100 mg/dL) por lo menos durante un año en ausencia de cualquier tratamiento farmacológico activo o procedimientos continuos.

La remisión de la diabetes tipo 2 puede ocurrir después de una cirugía bariátrica / metabólica o mediante la intervención en el estilo de vida (dieta y ejercicios) que conducen a la pérdida de peso corporal.

c) La remisión prolongada es una remisión completa que tiene una duración mayor de 5 años; lo cual corresponde a lo que se conoce como “curación médica” de una enfermedad. Sin embargo, estrictamente hablando, no existe la curación absoluta de una enfermedad, en vista de que ésta podría recurrir en cualquier momento de la vida, si reaparece el factor o los factores desencadenantes de la misma.

En comparación con aquellos sujetos que nunca han sido diabéticos, los pacientes diabéticos en remisión de su enfermedad tienen mayor riesgo de padecerla de nuevo, sobre todo aquéllos que tienen antecedentes familiares de diabetes, y quienes retornan a un estilo de vida poco saludable: alimentación hiperenergética con alto contenido de granos refinados, azúcares, bebidas endulzadas, grasas saturadas; una vida sedentaria y la práctica de hábitos tóxicos (tabaco y alcohol), etc.

3.2- Seguimiento y tamizaje.

La simple normalización de la glucemia no significa la desaparición de las complicaciones asociadas a la diabetes ya establecidas, tales como retinopatía, neuropatía, complicaciones cardiovasculares, etc. Por lo tanto, se necesita un monitoreo permanente de las mismas.

Tabla No.5: CLASIFICACIÓN DE LA REMISIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

| Tipo de Remisión | Hiper glucemia por debajo de los valores diagnósticos de diabetes mellitus |
|----------------------------|--|
| Remisión Parcial | Por lo menos 1 año de duración Ningún tratamiento farmacológico activo ni procedimientos de reemplazo |
| Remisión Completa | Valores de glucemia en el rango de referencia |
| Remisión Prolongada | Remisión completa durante un mínimo de 5 años |

La ADA recomienda, además, que en la remisión parcial o completa con menos de 5 años de evolución se deben mantener las mismas metas establecidas para los pacientes diabéticos en el tratamiento de las comorbilidades (hipertensión arterial y dislipidemias). Si la remisión completa sobrepasa los 5 años, entonces se pueden considerar las mismas metas que para los pacientes no diabéticos, siempre y cuando el paciente permanezca sin recurrencia de la diabetes y sin eventos cardiovasculares. Entonces, el tamizaje de las complicaciones podría realizarse con menor frecuencia, dependiendo del estado de cada complicación. El tamizaje de una complicación en particular puede suspenderse por completo sólo si el paciente no tiene antecedentes de haber presentado tal complicación.

3.3- Intervención nutricional y remisión de la diabetes mellitus.

Tradicionalmente la diabetes mellitus tipo-2 ha sido considerada como una enfermedad crónica, progresiva e irreversible. Sin embargo, en los últimos años han aumentado las evidencias que favorecen la posibilidad de lograr una remisión mediante la intervención dietética y cambios en el estilo de vida que provoquen una pérdida sostenida de peso corporal y el control

de la obesidad, una condición asociada con resistencia a la insulina y a un mayor riesgo de diabetes mellitus (19).

No obstante, existen controversias en relación al déficit energético y a la proporción adecuada de macronutrientos requerida para lograr una remisión de la enfermedad.

a) Dieta hipoenergética (“hipocalórica”).

A pesar de que el estudio UKPDS ha demostrado que la diabetes mellitus es una enfermedad progresiva de manera consistente, la normalización rápida de la glucemia observada después de la cirugía bariátrica sugiere que el deterioro de la enfermedad no es inevitable (20, 21).

En vista de que el principal cambio realizado después de una cirugía bariátrica es una restricción energética rápida, las dietas hipoenergéticas han sido utilizadas como una herramienta para estudiar los mecanismos involucrados en la remisión de la diabetes. En una población de pacientes con diabetes tipo 2, la glucemia en ayunas se normalizó siete días después de ser sometidos a una dieta hipoenergética, a pesar de haberse eliminado el uso de metformina (22).

Además, siete semanas después hubo una normalización gradual en la secreción de insulina estimulada por la glucosa. Para determinar si esto se debía a la restricción energética o a un cambio en la proporción de los macronutrientes los pacientes recibieron una dieta de 610 kcal/día: una fórmula dietética líquida de 510 kcal y aproximadamente unas 100 kcal en forma de verduras (vegetales) no almidonáceas para lograr una pérdida de 15 kg de peso corporal. Esta dieta estaba constituida por 41 gramos de proteínas, 59 gramos de hidratos de carbono (30 gramos de azúcar) y 11.4 gramos de grasa; cubriendo los requerimientos diarios de vitaminas y nutrientes inorgánicos (minerales). El hecho de que se haya logrado un buen control glucémico a pesar del alto contenido de azúcar, sugiere que lo importante no es lo que se come sino el déficit energético de la dieta. Este balance energético negativo obliga a que el organismo movilice sus reservas energéticas, utilizando primero la grasa intrahepática; encontrándose que una disminución del 30% de esta grasa hepática en los primeros siete días fue suficiente para mejorar la sensibilidad hepática a la insulina. Además hubo una disminución del contenido de grasa pancreática durante ocho semanas, mejorando también la función de las células beta, debido a una recuperación por rediferenciación de la secreción de insulina después de haberse removido la grasa acumulada (23).

La remisión inicial de la diabetes mellitus tipo 2 está asociada con la duración de la diabetes. DiRECT es el primer estudio aleatorio cuyo resultado primario fue determinar el impacto que tiene la modificación de la dieta y la intervención en el estilo de vida sobre la remisión de la diabetes mellitus. Se realizó en una población de 298 pacientes de 26-65 años de edad diagnosticados de diabetes en los últimos 6 años, con un índice de masa corporal (IMC) de 27-45 kg/m².

Se encontró que el 46% de los pacientes intervenidos permanecieron libres de diabetes durante un año luego de ser sometidos a un programa dieté-

tico estructurado con una dieta muy baja en energía y actividad física que permitieran lograr una pérdida mínima de 15 kg de peso (**Tabla No. 6A**). En el grupo control la remisión fue apenas de un 4% (24).

Tabla No. 6A PÉRDIDA DE PESO Y REMISIÓN DE LA DIABETES MELLITUS (ESTUDIO DIRECT).

| Características | Intervención n (%) | Control n(%) |
|--------------------------|--------------------|--------------|
| Pérdida de peso (+15 kg) | 36 (24) | 0 |
| Remisión de la DM-2 | 68 (46) | 6 (4) |
| Total | 149 | 149 |

La remisión de la diabetes fue proporcional a la pérdida de peso, observándose la máxima remisión (86%) en aquellos pacientes que habían perdido más de 15 kg de peso (**Tabla 6 B**).

Tabla No. 6B: PÉRDIDA DE PESO Y REMISIÓN DE LA DIABETES MELLITUS (ESTUDIO DIRECT).

| Cambio de peso | Remisión n (%) | Total |
|-----------------|----------------|-------|
| Ganancia | 0 | 76 |
| -(0-5 kg) | 6 (7) | 89 |
| -(5-10 kg) | 19 (34) | 56 |
| -(10-15 kg) | 16 (57) | 28 |
| >15 kg | 31 (86) | 36 |
| Población total | 149 (52) | 285 |

Según algunos autores la limitante que tienen las dietas muy bajas en energía para lograr una remisión de la diabetes radica en la pobre adherencia a largo plazo por parte de los pacientes debido al uso de formulaciones comerciales líquidas en substitución de una o varias comidas regulares. Además, el cambio de hábitos alimentarios y del estilo de vida representa un reto para los pacientes, ya que tienen que luchar contra los patrones culturales muy arraigados, establecidos en el hogar durante los primeros años de vida.

En el Look-AHEAD, el estudio aleatorio más grande de intervención sobre el estilo de vida realizado en una población de pacientes diabéticos tipo 2 (n= 5,145), el uso de una dieta de 1,200-1800 calorías al día, hipograsa y restringida en grasas saturadas (incluyendo el

uso de comidas líquidas de reemplazo) y la intervención en el estilo de vida (175 minutos a la semana de actividad física intensa más consejería individual y grupal periódica) produjo mayor pérdida de peso que la dieta control; los niveles de glucemia se normalizaron al año y a los 4 años de la intervención; y la remisión por lo menos parcial de la diabetes mellitus al año fue de un 11.5%, comparado con el 2% observado en el grupo control que sólo recibió 3 sesiones grupales al año de apoyo sobre educación para la diabetes, ejercicio físico y apoyo social (25)

Sin embargo, al cuarto año la remisión de la diabetes se redujo a un 7.3% en el grupo de intervención, mientras que en el grupo control la remisión permaneció en un 2.0% (Tabla No.7).

Tabla No. 7: PREVALENCIA DE REMISIÓN DE LA DIABETES SEGÚN CONDICIÓN Y AÑOS DE SEGUIMIENTO (ESTUDIO LOOK AHEAD).

| Tiempo de Seguimiento | Remisión parcial o completa de la DM-2 (%) | |
|-----------------------|--|-------------------------|
| | Grupo intervención (n=2,241) | Grupo control (n=2,262) |
| 1 año | 11.9 | 2.0 |
| 2 años | 10.4 | 2.3 |
| 3 años | 8.7 | 2.2 |
| 4 años | 7.3 | 2.2 |

A pesar de la falta de estudios a largo plazo sobre la remisión de la diabetes mellitus tipo 2, existe mucho entusiasmo sobre el tema debido a que la normalización de la glucemia se asocia con una disminución del riesgo cardiovascular (26). Además se han reportado algunos casos de pacientes que necesitaban la amputación de algún miembro, pero retornaron a un estado

de bajo riesgo en 2-4 años debido a que la desaparición de la neuropatía dolorosa (27).

Por otro lado, se ha observado que la disminución brusca de la glucemia puede empeorar la maculopatía o retinopatía proliferativa; por lo cual se recomienda realizar estudios de imágenes de la retina a los 4-6

meses en aquellos sujetos con retinopatía progresiva que han sido sometidos a una dieta muy hipoenergética de remisión (28).

b) Dietas bajas en hidratos de carbono.

Antes del descubrimiento de la insulina el tratamiento de la diabetes se basaba en la restricción de los hidratos de carbono de la dieta, debido a que de los tres macronutrientes, ellos son los que tienen el mayor impacto sobre la glucemia y los niveles de insulina (29, 30).

Según una revisión realizada por la Asociación Americana de Diabetes (ADA, siglas de su nombre en inglés) las dietas restringidas en hidratos de carbono (menos de 40% del valor energético total) tienen mayor impacto en la reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA1C) que las dietas restringidas en grasa, y se necesita una dosis menor de antiabéticos orales para controlar la glucemia (31).

En un estudio aleatorio, el patrón de alimentación bajo en hidratos de carbono al estilo mediterráneo, a pesar de producir una pérdida de peso mínima de 2 kg, se asoció con una mayor tasa de remisión al menos parcial de la diabetes mellitus tipo 2 de un 14.7% al año y 5% a los 6 años, comparada con la dieta baja en grasa cuyas tasas de remisión fueron de 4.7% y 0%, respectivamente (32).

En uno de los estudios de mayor control, realizado en pacientes diabéticos hospitalizados, se encontró que los valores de HbA1C disminuyeron de 7.3% a 6.8% en tan solo dos semanas bajo un régimen dietético restringido en hidratos de carbono (33).

Según algunos expertos los beneficios derivados de las dietas restringidas en hidratos de carbono se deben a que provocan saciedad y pérdida de peso, mejoran la sensibilidad a la insulina y su secreción (34).

En vista de que las dietas restringidas en hidratos de

carbono son altas en grasa, existe cierta preocupación porque pudieran aumentar el riesgo cardiovascular. Sin embargo, en una revisión sistemática se encontró que los pacientes diabéticos sometidos a una dieta restringida en hidratos de carbono presentaron una mejoría en el perfil lipídico (aumento del colesterol-HDL, disminución de los triglicéridos), sin ningún empeoramiento de los niveles del colesterol-LDL cuando (31). Además, estas dietas pueden disminuir los niveles de las partículas más aterogénicas pequeñas y densas de lipoproteínas de baja densidad (35).

En vista de que estas dietas pueden ser altas en grasas saturadas es importante vigilar la posibilidad de que algunos pacientes puedan presentar una elevación del colesterol-LDL. Por otro lado, estas dietas son muy altas en proteínas, por lo cual existe cierta preocupación sobre el riesgo de que ocurra algún deterioro de la función renal. Sin embargo esto no se ha observado en pacientes sin alteración o con una alteración leve de la función renal; pero no se han realizado estudios en pacientes con daño importante de la función renal (36-38).

Del mismo modo, aunque estas dietas son altas en fósforo se piensa que podrían causar hipercalcemia y un mayor riesgo para la formación de cálculos renales y el desarrollo de osteoporosis, tales complicaciones no se han podido verificar. En la actualidad existen muy pocas evidencias que sustenten la aparición de estos trastornos; y hacen falta nuevos estudios a largo plazo que puedan evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica en los pacientes diabéticos sometidos a dietas restringidas en hidratos de carbono (39-41).

Por otro lado, las dietas muy bajas en hidratos de carbono pueden causar algunos efectos secundarios, tales como cefalea, fatiga y calambres, debido a que la pérdida importante de agua y electrolitos por el riñón causa deshidratación. Para evitar estos síntomas se

recomienda aumentar el consumo de agua y de sodio, particularmente durante las primeras dos semanas después de su inicio, debido al aumento de la diuresis que provoca.

Para disminuir el riesgo de hipoglucemia, en los pacientes diabéticos sometidos a una dieta muy baja en hidratos de carbono, el endocrinólogo tratante debe reducir la dosis de los fármacos utilizados para controlar la glucemia. La restricción de hidratos de carbono podría limitar el consumo de fibras, vitaminas y otros micronutrientes; por lo cual se recomienda limitar los azúcares y los cereales refinados, e incluir en la dieta los granos integrales, considerando el uso de suplementos de multivitaminas y nutrientes inorgánicos o minerales (42).

c) Pérdida de peso y remisión de la diabetes mellitus tipo-2

Según las evidencias no existe un plan alimentario ideal que les permita a los diabéticos lograr una pérdida significativa de peso tal, que favorezca la remisión de su enfermedad. Ningún plan es superior a los demás, en vista de que los resultados obtenidos varían de un estudio a otro; y debido a que los planes alimentarios estudiados utilizan diversas proporciones de macronutrientes los resultados obtenidos son mixtos en cuanto a la pérdida de peso y a sus efectos sobre el perfil lipídico, los valores de HbA1c y el control de la presión arterial (43-46).

Así, para poder alcanzar una pérdida importante y sostenida de peso corporal (7-15%) es necesario diseñar un plan nutricional individualizado en base al patrón alimentario de cada paciente, la disponibilidad y accesibilidad de los alimentos, el grado de escolaridad y el nivel socioeconómico, considerando también su estilo de vida, la actividad física y las comorbilidades presentes (47).

En realidad la mejor dieta para perder peso es aquella que consigue la “mejor adherencia” por parte

del paciente. Además, en la actualidad existen evidencias en favor de que la actividad física por sí sola o como parte de un plan comprensivo del estilo de vida puede prevenir la progresión de la diabetes mellitus tipo 2 en las personas con alto riesgo (48,49).

Los beneficios obtenidos por los ejercicios aeróbicos y los de resistencia son aditivos cuando se usan en forma combinada (50).

4- Recomendaciones dietéticas finales.

4.1- Los pacientes prediabéticos y diabéticos que estén en obesidad o sobrepeso, una vez hecho el diagnóstico de su condición mórbida, deben ser sometidos a un programa dietético estructurado, hipoenergético equilibrado a fin de lograr una pérdida de peso 7-15% y alcanzar un índice de masa corporal saludable (IMC) saludable. Este programa debe ir acompañado de sesiones educativas individuales y grupales, así como de un plan de actividad física moderada de 175 min por semana, sin dejar más de días continuos sin ejercitarse.

4.2- El plan de alimentación debe elaborarse en base al nivel socioeconómico y académico del paciente, respetando las preferencias alimentarias y la disponibilidad de los diferentes grupos de alimentos, bajo la condición de que éstos sean nutritivos y saludables; prefiriendo el consumo de granos integrales y leguminosas, frutas y verduras, lácteos descremados, pescados y aves de corral, aceite de oliva, nueces y aguacate.

4.3- Preferir el consumo de alimentos con bajo índice glucémico, y elaborar diferentes menús de baja carga glucémica.

4.4- Distribuir los granos integrales de manera proporcional entre las principales comidas, y siempre combinarlos con un alimento proteico (nueces, huevos, lácteos y cárnicos), una fruta o verdura (fuentes

de fibras y antioxidantes) y aceite de oliva, nueces o aguacate, a fin de provocar saciedad temprana, retrasar el vaciamiento gástrico y estimular una secreción gradual de insulina, evitando así el agotamiento temprano de las células beta del páncreas.

Referencias bibliográficas

1. International Diabetes Federation, 2017 IDF Diabetes Atlas 8th Edition www.diabetesatlas.org
2. Ibrahim Amar, XVII- Jornada de Investigación Científica, “Universidad Autónoma de Santo Domingo”, Sto. Dgo. 20-22 noviembre, 2018.
3. Wu Y et al. Risk Factors Contributing to Type 2. Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention *Int. J. Med. Sci.* 2014, 11(11): 1185-1200.
4. Kastorini CM, Panagiotakos DB. Mediterranean diet and diabetes prevention: Myth or fact? *World J Diabetes.* 2010;1:65-7.
5. Eriksson KF, Lindgärde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia.* 1991 Dec;34(12):891-8
6. Li G, Zhang P, Wang J, An Y, Gong Q, Gregg EW, Yang W, Zhang B, Shuai Y, Hong J, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing diabetes prevention study: A 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:474-80
7. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673-1679
8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403
9. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: A Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:152-62.
10. Gong Q, Zhang P, Wang J et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study *Lancet Diabetes & Endocrinology* 2019; 7(6):452-61
11. Mozaffarian D, Marfisi R, Levantesi G et al. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors. *Lancet.* 2007;370:667-75.
12. Gu Y, Luchsinger JA, Stern Y, Scarmeas N. Mediterranean diet, inflammatory and metabolic biomarkers, and risk of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;22:483-92.
13. Martínez-González MA, D la Fuente-Arrillaga C, Núñez-Cordoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Beunza JJ, Vazquez Z, Benito S, Tortosa A, Bes-Rastrollo M. Adher-

ence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study *BMJ*. 2008;336 (7657):1348-51.

14. Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42 Suppl 1:S1-S193.

15. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Nanni G, Castagneto M, Bornstein S, Rubino F. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow up of an open label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386(9997):964-973.

16. Courcoulas AP, Goodpaster BH, Eagleton JK, Belle SH, Kalarchian MA, Lang W, Toledo FG, Jakicic JM. Surgical vs medical treatments for type 2 diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2014;149(7):707-715.

17. Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH, Pierson SK, Eagleton JK, Kalarchian MA, DeLany JP, Lang W, Jakicic JM. Three-year outcomes of bariatric surgery vs lifestyle intervention for type 2 diabetes mellitus treatment: A randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2015;150(10):931-940

18. Buse JB, Caprio S, Ceriello A, et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care*. 2009; 32(11):2133-2135.

19. McCombie L, Leslie W, Taylor R, Kennon B, Sattar N, Lean MEJ. Beating type 2 diabetes into remission. *BMJ* 2017;358:j4030. 10.1136/bmj.j4030 28903916.

20. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RUK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999;281:2005-12.

21. Guidone C, Manco M, Valera-Mora E, et al . Mechanisms of recovery from type 2 diabetes after malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes* 2006;55:2025-31.

22. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 2011;54:2506-14.

23. White MG, Shaw JA, Taylor R. Type 2 Diabetes: The Pathologic Basis of Reversible β -Cell Dysfunction. *Diabetes Care* 2016;39:2080-8.

24. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018;391:541-51).

25. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, et al. Look AHEAD Research Group. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA* 2012;308:2489-96

26. Steven S, Hollingsworth KG, Al-Mrabeh A, et al . Very low-calorie diet and 6 months of weight stability in type 2 diabetes: pathophysiological changes in responders and nonresponders. *Diabetes Care* 2016;39:808-15.

27. Peters C, Steven S, Taylor R. Case 73: Reversal of type 2 diabetes by weight loss despite presence of macro- and microvascular complications. In: Draznin B, ed. *diabetes case studies real problems, practical solutions*. American Diabetes Association, 2015:271-4.

28. The Kroc Collaborative Study Group. Diabetic retinopathy after two years of intensified insulin treatment. Follow-up of the Kroc Collaborative Study. *JAMA* 1988;260:37-41).

29. Westman EC, Yancy WS Jr, Humphreys M. Dietary treatment of diabetes mellitus in the pre-insulin era (1914-1922). *Perspect Biol Med* 2006;49:77-83.

30. Bisschop PH, De Sain-Van Der Velden MG, Stellaard F, et al. Dietary carbohydrate deprivation increases 24-hour nitrogen excretion without affecting postabsorptive hepatic or whole body protein metabolism in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3801-5.
31. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care* 2012;35:434-45.
32. Esposito K, Maiorino MI, Petrizzo M, Bellastella G, Giugliano D. The effects of a Mediterranean diet on the need for diabetes drugs and remission of newly diagnosed type 2 diabetes: follow-up of a randomized trial. *Diabetes Care* 2014;37:1824-1830.
33. Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2005;142:403-11.
34. Feinman RD, Pogozelski WK, Astrup A, et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base. *Nutrition* 2015;31:1-13.
35. Volek JS, Sharman MJ, Forsythe CE. Modification of lipoproteins by very low-carbohydrate diets. *J Nutr* 2005;135:1339-42.
36. Friedman AN, Ogden LG, Foster GD, et al. Comparative effects of low-carbohydrate high-protein versus low-fat diets on the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1103-11.
37. Jesudason DR, Pedersen E, Clifton PM. Weight-loss diets in people with type 2 diabetes and renal disease: a randomized controlled trial of the effect of different dietary protein amounts. *Am J Clin Nutr* 2013;98:494-501.
38. Brinkworth GD, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM. Renal function following long-term weight loss in individuals with abdominal obesity on a very-low-carbohydrate diet vs high-carbohydrate diet. *J Am Diet Assoc* 2010;110:633-8.
39. Reddy ST, Wang CY, Sakhaee K, Brinkley L, Pak CY. Effect of low-carbohydrate high-protein diets on acid-base balance, stone-forming propensity, and calcium metabolism. *Am J Kidney Dis* 2002;40:265-74.
40. Brinkworth GD, Wycherley TP, Noakes M, Buckley JD, Clifton PM. Long-term effects of a very-low-carbohydrate weight-loss diet and an isocaloric low-fat diet on bone health in obese adults. *Nutrition* 2016;32:1033-6.
41. Liu AY, Silvestre MP, Poppitt SD. Prevention of type 2 diabetes through lifestyle modification: is there a role for higher-protein diets? *American Society for Nutrition. Adv Nutr* 2015;13(6):665-73.
42. Forouhi NG, Misra A, Mohan V, Taylor R, Yancy W. Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. *BMJ* 2018;361:k2234).
43. Berger S, Raman G, Vishwanathan R, Jacques PF, Johnson EJ. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2015;102:276-294
44. McNamara DJ. Dietary cholesterol, heart disease risk and cognitive dissonance. *Proc Nutr Soc* 2014;73:161-166
45. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22
46. Ericson U, Hellstrand S, Brunkwall L, et al. Food sources of fat may clarify the inconsistent role of dietary fat intake for incidence of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2015;101:1065-1080)

47. Franz MJ. Diabetes nutrition therapy: effectiveness, macronutrients, eating patterns and weight management. *Am J Med Sci* 2016;351: 374–379).

48. Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Eckel RH, Stacpoole PW. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care* 2003;26:557–562

49. Sigal RJ, Alberga AS, Goldfield GS, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on percentage body

fat and cardiometabolic risk markers in obese adolescents: the Healthy Eating Aerobic and Resistance Training.

50. Qiu J, Liu Y, Yue Y, Qin Y, Li Z. Dietary tartary buckwheat intake attenuates insulin resistance and improves lipid profiles in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nutr Res* 2016;36:1392–1401.

Oftalmopatía de Graves: diagnóstico y tratamiento

Dra. Juana Jiménez Arias.

Médico internista y endocrinólogo, Centro Médico Padre Fantino, La Vega, República Dominicana

juanajimenezarias42@hotmail.com

La oftalmopatía de Graves es un trastorno complejo asociado con enfermedad tiroidea autoinmune que está caracterizada por expansión y remodelación del contenido orbitario, como una consecuencia de la inflamación de los tejidos retrobulbares, incremento de la adipogénesis y acumulación de glicosaminoglicanos (GAG) hidrofílicos dentro de los músculos retrooculares¹. Aunque es comúnmente llamada oftalmopatía de Graves, es una enfermedad primaria de la órbita y es más correcto el término de Orbitopatía de Graves (OG).

Representa la principal manifestación extratiroidea de la enfermedad de Graves y la más común².

Patogénesis

En la enfermedad de Graves, el principal autoantígeno es el receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSHR), el cual es expresado primariamente en la glándula tiroides, pero también está presente en los adipocitos, fibroblastos y en una variedad de sitios adicionales. El anticuerpo anti TSHR y las células T activadas juegan un rol importante en la patogénesis de la orbitopatía de Graves por activación de los fibroblastos retrooculares y del receptor de TSH en los adipocitos¹.

El volumen de los músculos retrooculares y del tejido conectivo retroocular está incrementado, debido a una proliferación de fibroblastos, a inflamación y a la acumulación de GAG hidrofílicos, principalmente ácido hialurónico^{2,3}.

La secreción de GAG por los fibroblastos orbitarios está incrementada por los anticuerpos contra el TSHR y por las células T activadas, vía la secreción de citoquinas (interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 1, 2, 4, 5 y 10, implicando que la activación de las células T y las células B son parte integral de este proceso (Figura 1).

La acumulación de GAG a su vez conduce a la acumulación de fluidos, a inflamación muscular y a un aumento de presión en la órbita. Estos cambios, junto con la adipogénesis retroocular, desplazan el globo ocular hacia adelante, llevando a disfunción de los músculos extraoculares y a una alteración del drenaje venoso⁴.

El TSHR es el principal antígeno para la orbitopatía de Graves. Otros autoantígenos (factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y la tiroglobulina) han sido implicados en la patogénesis de la orbitopatía de Graves, pero éstos tienen una importancia secundaria en relación al TSHR, en el inicio de la enfermedad^{5,6}.

Los títulos altos de autoanticuerpos contra el TSHR han sido relacionados con la presencia y severidad de las manifestaciones extratiroideas de la enfermedad de Graves (orbitopatía y dermopatía)¹.

También parece existir una reacción cruzada entre el TSHR y el IGF-1R en los fibroblastos orbitarios, debido a que la activación del TSHR por los autoanticuerpos contra el TSHR lleva a una traducción de señal del IGF1 y existe un efecto sinérgico sobre la producción

de GAG hidrofílicos, luego de la activación de ambos receptores^{7,8}.

Algunas de las células musculares y de los fibroblastos expresan el antígeno leucocitario humano clase II (HLA clase II), como se ve en las células tiroideas en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, lo cual sugiere que ellas pueden presentar el antígeno a las células T y a las células dendríticas, por lo tanto, sirven para perpetuar o a iniciar el proceso patológico^{9,10}.

Entre los hallazgos clínicos más consistentes con esta patología se encuentra el aumento de tamaño de manera dramática de los músculos extraoculares, esto se traduce en alteraciones de la motilidad ocular, primordialmente por factores mecánicos¹¹.

Los cambios histológicos presentes en esta enfermedad son un aumento de las células inflamatorias, con depósito de matriz extracelular entre las fibras musculares. La matriz extracelular que se secreta por los fibroblastos oculares es hidrofílica, con gran capacidad para atraer moléculas de agua, con subsecuente incremento del edema presente en estos pacientes. El músculo elevador del párpado presenta hipertrofia y no cambios inflamatorios, como los descritos para el resto de causas de proptosis¹².

Los linfocitos T son las células predominantes en esta respuesta inflamatoria, tanto CD8 como CD4. De la misma manera, ambos subtipos de linfocitos TCD4+: Th1 y Th2, se encuentran presentes.

En los pacientes con oftalmopatía de menos de 2 años de duración se presenta mayor actividad Th1, en tanto que los que padecen la enfermedad por más de dos años presentan mayor actividad Th2¹¹.

Otro hallazgo importante es el incremento en la producción de moléculas de adhesión en el tejido

retroocular, aparte de las otras moléculas de la respuesta inflamatoria^{11,12}.

Se considera que la oftalmopatía en la enfermedad de Graves es por sí misma un proceso autoinmunitario, ligado a la enfermedad primaria tiroidea. Es bien sabido que el sistema inmune de estos pacientes reconoce un antígeno tiroideo como extraño, de esta misma manera se puede reconocer el mismo antígeno o un epítotope con gran semejanza al antígeno original en el tejido orbitario.

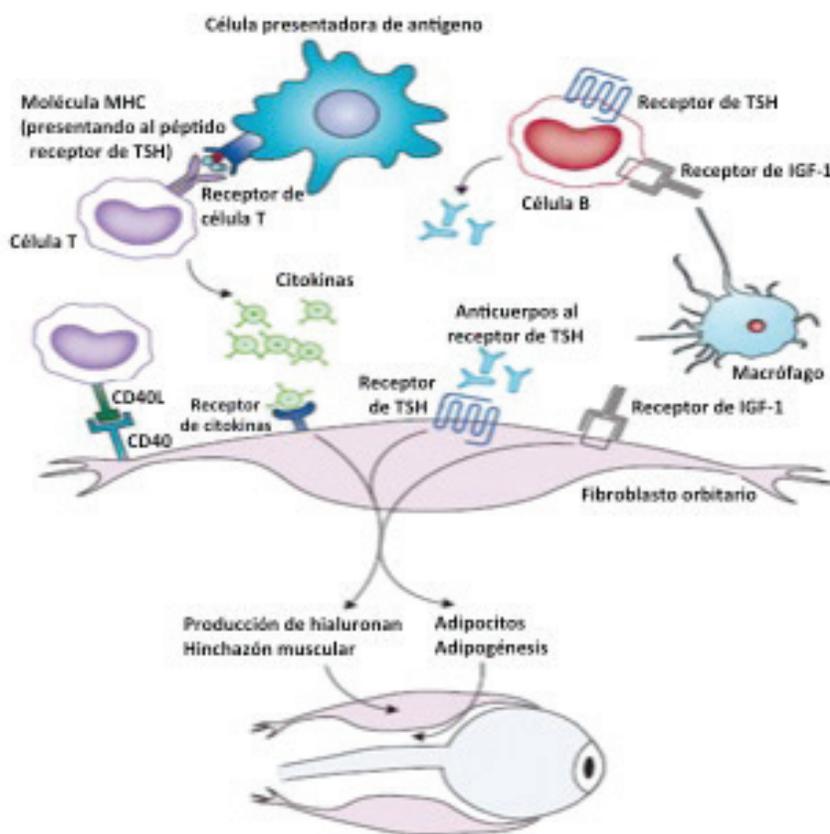
El antígeno 64-kDa se ha aislado en el suero de los pacientes con oftalmopatía por enfermedad de Graves. Esta proteína es mitocondrial intracelular y, ante la respuesta inflamatoria anteriormente descrita, muestra mayor exposición a antígenos intracelulares con desarrollo de anticuerpos contra los mismos¹².

Se han encontrado niveles elevados de anticuerpos dirigidos contra el TSHR en la órbita, específicamente en el tejido retroorbitario y en los fibroblastos orbitarios. De esta manera, los fibroblastos con mayor expresión de receptores de TSH presentan una capacidad de transformación hacia adipocitos de manera acelerada, contribuyendo al aumento del tejido graso en este sitio¹².

Epidemiología

La mayoría de los pacientes con enfermedad de Graves no tiene orbitopatía de Graves¹³. Aproximadamente 20% a 25% de los pacientes con enfermedad de Graves tiene orbitopatía clínicamente obvia, siendo ésta generalmente leve e inactiva. Un 5% tiene una enfermedad moderada a severa y activa. Menos de un 1% tiene orbitopatía de Graves amenazante de la visión con neuropatía óptica distiroidea¹⁴.

Figura 1. Fisiopatología de la oftalmopatía de Graves



Wilmar M. Wiersinga. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves’ ophthalmopathy. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:134-42.

En unos pocos pacientes (inicialmente eutiroides o hipotiroides), la orbitopatía de Graves precede al hipertiroidismo¹⁵⁻¹⁶.

En lugar de ser una complicación de la enfermedad de Graves parece ser una expresión concomitante del mismo proceso patológico autoinmune subyacente dirigido contra auto-antígenos cruzados en los tejidos tiroideos y retrobulbar¹⁷.

La prevalencia es de 2.9 casos por 100 mil habitantes/año en hombres y de 16 casos por 100 mil habitantes/año en mujeres, con un pico entre la quinta y séptima décadas de la vida (40-60 años)¹⁸⁻¹⁹.

La incidencia de enfermedad de Graves en Suecia es de 210 millones por año, con una relación de 3.9:1 mujeres/hombres. La de OG es de 42,2 millones/año (20.1%)².

El engrosamiento de los músculos retrooculares es evidente en una gran proporción de los pacientes en las imágenes de la órbita (ultrasonografía, tomografía computarizada o imagen de resonancia magnética -IRM-).

En un estudio de IRM de 17 pacientes que no tenían hallazgos clínicos de orbitopatía, 12 tenían agrandamiento de los músculos extraoculares, siendo bilateral en ocho casos¹⁹.

Factores de riesgo

-Genéticos: asociación demostrada en casos de historia familiar de enfermedad de Graves o de tiroiditis de Hashimoto, presencia de otras enfermedades autoinmunes y alta concordancia en gemelos idénticos. Ciertos haplotipos del HLA han sido asociados con la enfermedad²⁰.

-Sexo: es más común en mujeres que en hombres, pero en éstos es mucho más severa, por razones desconocidas²¹.

-Fumar: el fumar cigarrillos es un factor de riesgo confirmado para orbitopatía de Graves. Como un ejemplo, en un estudio de casos y controles en Australia, el aumento de riesgo de orbitopatía fue en fumadores actuales en comparación con los que nunca habían fumado^{2,22,23}.

Fumar está asociado con un incremento del volumen del tejido conectivo de la órbita, al parecer por un efecto tóxico directo y por cambios inmunológicos²⁴.

In vitro, los estudios sugieren que el fumar cigarrillos estimula la producción de GAG hidrofílicos y la adipogénesis en una manera dependiente de la dosis²⁵.

-Terapia con radioyodo: la terapia con yodoradioactivo puede llevar al desarrollo o empeoramiento de la orbitopatía.

-Edad avanzada y el estrés ^{21,24}.

-Hipertiroidismo severo: niveles de triyodotironina (T3) mayores de 5nmol/l²⁵.

-Altos niveles de anticuerpos contra el TSHR, especialmente anticuerpos estimulantes del TSHR²⁶.

-Hipotiroidismo pobremente controlado después de la terapia con yodo radioactivo²⁷.

Hallazgos de laboratorio

En la mayoría de los pacientes, la orbitopatía ocurre en el contexto de enfermedad de Graves (bajos niveles de TSH, altos niveles de tiroxina libre o de triyodotironina), pero en aproximadamente 10% de los pacientes el hipertiroidismo de Graves está ausente²⁸.

Algunas veces, la orbitopatía ocurre en pacientes con hipotiroidismo (altos niveles de TSH, bajos niveles de T4), debido a tiroiditis de Hashimoto. Estos pacientes pueden tener anticuerpos estimulantes del TSHR, pero inadecuada reserva tiroidea²⁹.

La orbitopatía precede al hipertiroidismo en el 20% de los casos, ocurre durante el hipertiroidismo en el 40% de los casos o en los seis meses posteriores al diagnóstico en aproximadamente 20%-40%²⁸.

Marcadores séricos de la OG

Los anticuerpos específicos de la enfermedad de Graves incluyen los anticuerpos contra el TSHR (anti-TSHR o TRab) y la inmunoglobulina estimulante del tiroides (TSI). La inmunoglobulina inhibidora de la unión de la TSH a su receptor (TBII) es otro nombre para los anticuerpos contra el TSHR.

Medir los niveles de anticuerpos anti-TSHR pueden ayudar a confirmar y obviamente, diagnosticar y asesorar la severidad de la condición además de ayudar en monitorear la respuesta del paciente al tratamiento. El bioensayo de TSI detecta niveles más bajos de autoanticuerpos anti-TSHR y es usado para diferenciar la enfermedad de Graves de la tiroiditis de Hashimoto, al igual que para evaluar la enfermedad de Graves subclínica durante el embarazo²⁹.

Hay una excelente correlación entre las TSIs y la actividad clínica³⁰. La medición seriada de éstos durante la fase inflamatoria puede ayudar a dirigir la toma de decisiones clínicas^{31,32}.

Imágenes en la OG

La tomografía computarizada de órbita (OCT) es una herramienta de investigación moderna con costo moderado y muy buena resolución para la imagen de las estructuras orbitarias. Las imágenes de baja densidad (grasa) y de alta densidad (músculo orbitario y nervio óptico) con cortes de 1 mm son útiles en identificar el tipo de remodelación que tiene lugar en la órbita³³.

La oftalmopatía unilateral puede aparecer en la evaluación clínica, siendo bilateral en el 50% a 75% de los pacientes en la OCT, con un engrosamiento asimétrico de los músculos extraoculares en aproximadamente el 30% de los pacientes. Los hallazgos que son más sugestivos de OG son: incremento de volumen de los músculos extraoculares (engrosamiento en forma de huso mayor de 4 mm), envolvimiento de los músculos rectos (inferior más que el medial y éste más que el superior), congestión vascular, afectación sinusal, leve arqueamiento ocasional de la pared orbitaria medial ("signo de la Coca Cola") y compresión del nervio óptico por agrandamiento de los músculos extraoculares y rara vez, por agrandamiento de las glándulas lacrimales³⁴.

La imagen de resonancia magnética (IRM) provee detalles anatómicos de la órbita de alta calidad y ayuda a asesorar la actividad de la enfermedad en pacientes con OG. Comparada con la tomografía computarizada, la IRM provee mejor diferenciación de los tejidos y es más sensitiva a alteraciones en el contenido de agua o concentración de hidrogeniones. Las imágenes ponderadas en T2 proveen alta sensibilidad para la demostración del edema dentro de los múscu-

los extraoculares y la grasa orbitaria. Está indicada en pacientes con enfermedad tiroidea y visión disminuída para delineación de la inflamación desde la enfermedad fibrótica cuando hay dudas entre si la intervención médica o quirúrgica es la apropiada y para monitorear el progreso de la enfermedad o la respuesta al tratamiento³⁵.

Otra herramienta de investigación útil ha sido el octreoscan, el cual es considerado extremadamente sensitivo para evaluar la inflamación del tejido orbitario, la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento³⁵.

El ultrasonido orbitario es útil en la detección de los defectos de los músculos extraoculares, pero es menos confiable que la IRM. Puede, sin embargo, diagnosticar con precisión la oftalmopatía de Graves y medir el grosor de los músculos orbitarios después de la radioterapia³⁶.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El hallazgo clínico más común es la retracción del párpado superior e inferior en grados variables.

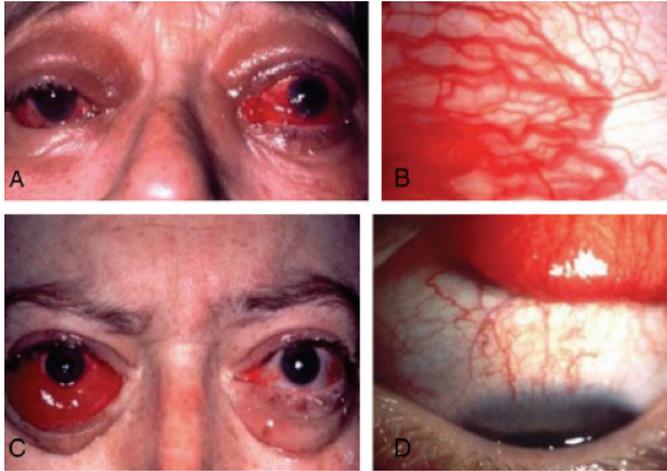
Figura 2. Signos de retracción palpebral vistos en la OG



A. Demuestra retracción bilateral sin proptosis. **B.** Muestra retracción palpebral bilateral con proptosis. **C.** Exhibe retracción y proptosis unilateral. **D.** Muestra retraso palpebral en la mirada hacia abajo.

Melcescu E, Horton WB, Kim D, et al. Graves Orbitopathy: Update on diagnosis and therapy. South Med J. 2014;107:34-43.

Figura 3. Envolvimiento de los tejidos blandos

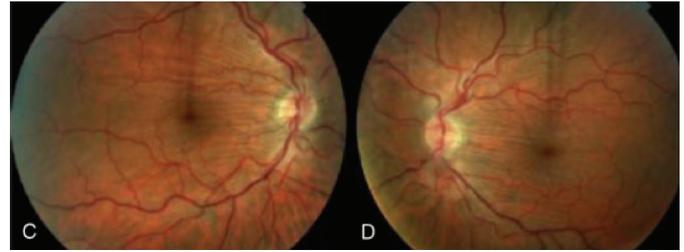
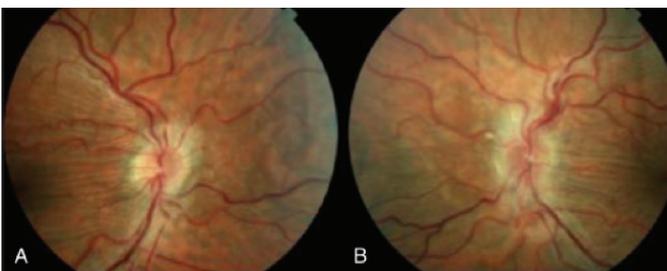


A. Edema periorbitario y palpebral. **B.** Hiperemia conjuntival. **C.** Quemosis. **D.** Queratocojuntivitis límbica superior.

Melcescu E, Horton WB, Kim D, et al. Graves Orbitopathy: Update on diagnosis and therapy. South Med J. 2014;107:34-43.

La neuropatía óptica distiroidea (NOD) ocurre en aproximadamente el 5% de los pacientes con OG. Las manifestaciones tempranas son defectos en la visión de los colores y una apariencia del disco generalmente normal; las manifestaciones más avanzadas incluyen la inflamación del nervio óptico y estrías de la retina (figura 4).

Figura 4. Nervio óptico bilateral y estrías retinianas vistas en la OG

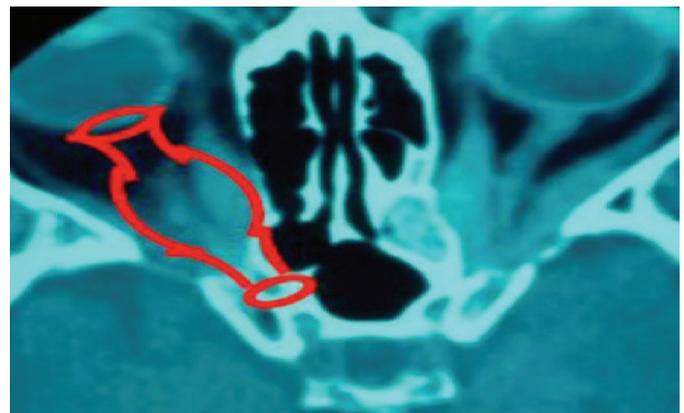


A. Demuestra nervio óptico edematizado y estrías de la retina en el ojo derecho de un paciente con OG antes del tratamiento. La agudeza visual (AV) era 20/100. **B.** Muestra el ojo izquierdo antes del tratamiento con AV 20/200. **C.** Muestra el Ojo derecho post-tratamiento. La AV es 20/20. **D.** Ojo izquierdo post-tratamiento, AV 20/20

Melcescu E, Horton WB, Kim D, et al. Graves Orbitopathy: Update on diagnosis and therapy. South Med J. 2014;107:34-43.

La NOD es causada por la compresión del nervio óptico en el ápice de la órbita debido al agrandamiento de los músculos extraoculares. La atenuación de la pared orbital medial por el músculo recto medial resulta en el "signo de la Coca Cola" (figura 5A).

Figura 5A. Manifestaciones de neuropatía óptica en la OG.



Signo de la Coca Cola.

Melcescu E, Horton WB, Kim D, et al. Graves Orbitopathy: Update on diagnosis and therapy. South Med J. 2014;107:34-43.

Figura 5B. Neuropatía óptica distiroidea.



B) NOD en presencia de proptosis significativa. **C)** NOD en ausencia de proptosis

Melcescu E, Horton WB, Kim D, et al. Graves Orbitopathy: Update on diagnosis and therapy. *South Med J.* 2014;107:34-43.

Las anomalías electrofisiológicas son el indicador más sensitivo de una NOD incipiente. Los potenciales corticales evocados visuales (VECPs), son útiles en la detección temprana de anomalías del nervio óptico. En pacientes con OG afectados de NOD, la pérdida de la visión ocurre de manera insidiosa en el contexto de una orbitopatía inflamatoria y congestiva.

La latencia prolongada de los VECPs está asociada con hipotiroidismo, con reversión a valores normales al alcanzar el eutiroidismo con la terapia con levotiroxina³⁷.

Los estudios han mostrado que los VECPs en pacientes con OG pueden detectar disfunción asintomática del nervio óptico en la ausencia de deterioro de la agudeza visual. Como una herramienta complementaria al examen del campo visual en el examen oftalmológico, puede ayudar en mejorar la detección de la enfermedad en un estadio temprano³⁸.

Puntaje y clasificación de la actividad de la enfermedad.

En la aproximación inicial al paciente primero realizar una determinación del volumen de la tiroides por

un simple examen físico, debido a que el tamaño del bocio, correlaciona con la severidad de la enfermedad de Graves y la OG.

Es importante la evaluación de una posible dermatopatía coexistente (ocurriendo entre el 4%-13% de los pacientes)³⁹.

Es crucial distinguir entre una enfermedad en una fase activa e inflamatoria, de una en fase quiescente, debido a que el tratamiento es distinto en los dos estadios. Los pacientes con empeoramiento de los déficits o actividad persistente en la fase inflamatoria necesitan ser considerados para tratamientos adicionales y realizar intervenciones que limiten su discapacidad³⁷. Por el contrario, los pacientes con enfermedad en la fase quiescente e inactiva, son buenos candidatos para la cirugía de rehabilitación^{38,39}

Los estudios han mostrado buena correlación entre los TSIs y el puntaje de actividad clínica⁴⁰.

El puntaje de actividad clínica (PAC) fue introducido en 1989 para estadiar y clasificar la fase inflamatoria de la enfermedad⁴¹.

El PAC asigna un punto a cada uno de los 7 signos o síntomas indicativos de inflamación. **(Tabla 1)**

| Hallazgo Clínico | Puntaje |
|----------------------------------|------------------------|
| Dolor retrobulbar | 0-1 |
| Dolor a los movimientos oculares | 0-1 |
| Enrojecimiento palpebral | 0-1 |
| Edema conjuntival | 0-1 |
| Quemosis | 0-1 |
| Edema de la carúncula | 0-1 |
| Edema palpebral | 0-1 |
| Total | 0-2 OG inactiva |
| | 3-7 OG Activa |

Melcescu E, Horton WB, Kim D, et al. Graves Orbitopathy: Update on diagnosis and therapy. *South Med J.* 2014;107:34-43.

La clasificación VISA fue desarrollada para evaluar la visión, inflamación, estrabismo y apariencia. Estos 4 parámetros son usados en el contexto oficial para recordar los cambios clínicos, para guiar y asesorar la terapia. (Tabla 2).

| Tabla 2. Parámetros para el puntaje de inflamación VISA | |
|---|--|
| Hallazgo Clínico | Puntaje |
| Dolor Orbitario | 0-2 |
| Quemosis | 0-2 |
| Edema palpebral | 0-2 |
| Inyección conjuntival | 0-2 |
| Inyección palpebral | 0-2 |
| Total | ≤4/8OG leve ≥5/8 OG moderada a severa |

Dolman PJ, Rootman J. VISA classification for Graves' orbitopathy. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2006; 22:319-324

Este sistema de clasificación ayuda de manera directa al manejo apropiado en una secuencia lógica al apuntar a los aspectos más relevantes de la enfermedad: La disfunción visual desde la ON es la primera prioridad. La inflamación es el siguiente signo y la terapia específica con el implemento de medidas conservadoras. El tratamiento médico se basa en corticoesteroides, agentes inmunosupresivos, radioterapia o su combinación. El estrabismo y los cambios en la apariencia son usualmente manejados con terapia médica y expectante hasta que los signos de inflamación y de progresión de la enfermedad han disminuído⁴².

En la práctica clínica es recomendable entender las diferencias entre las escalas VISA y PAC. La terapia es elegida basada en el grado de inflamación activa

(presente o no) y la evidencia de progresión. Un puntaje VISA menor de 4/8 sin otros hallazgos clínicos es indicativo de una OG leve y puede ser manejado conservadoramente, mientras que un puntaje igual o mayor de 5/8 indica enfermedad moderada a severa, llevando a terapias más agresivas (corticosteroides endovenosos o cirugía de descompresión)⁴³.

La declaración del consenso del grupo europeo sobre orbitopatía de Graves del 2016 tiene posiciones claras y recomendaciones específicas para el manejo de la OG. Los autores recomiendan una estratificación inicial de los pacientes en: leve, moderada o severa (Tabla 3), o categorías amenazantes de la visión (Tabla 4), así como una determinación de la actividad de la enfermedad.

| Tabla 3. Severidad de la OG según el NO SPECS | |
|---|--|
| 0 | No signos ni síntomas |
| 1 | Sólo signos |
| 2 | Afectación de tejidos con signos y síntomas |
| 3 | Proptosis |
| 4 | Afectación de los músculos extraoculares(0, ausencia;1,mínima;2,moderado;3,severo) |
| 5 | Afectación corneal |
| 6 | Pérdida de la visión |

Leve: menor de 4 puntos. **Moderada:** mayor de 5. **Severa:** cualquier puntaje con clase 6 (pérdida de visión).

Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group On Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016;5:9-26

Tabla 4. Clasificación de la severidad de OG según EUGOGO

| | |
|-----------------------------------|---|
| OG amenazante de la visión | Pacientes con NOD y/o ruptura corneal. Esta categoría requiere intervención inmediata. |
| OG moderada a severa | Pacientes sin OG amenazante de la visión cuya enfermedad ocular tiene suficiente impacto en su vida diaria que justifica los riesgos de la inmunosupresión (si la enfermedad está activa) o intervención quirúrgica (si está inactiva). Retracción palpebral mayor de 2mm, envolvimiento de tejidos blandos moderada a severa, exoftalmos mayor de 2mm, diplopía constante o inconstante. |
| OG leve | Pacientes cuyos síntomas de OG tienen sólo un menor impacto en su vida diaria. Retracción palpebral menor de 2mm, leve envolvimiento de los tejidos blandos, exoftalmos menor de 2mm, diplopía transitoria o ausente, exposición corneal sensible a lubricantes. |

Bartelena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group On Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016;5:9-26

Diagnóstico Diferencial

- Celulitis orbitaria.
- Obesidad severa.
- Síndrome de Cushing.
- Miositis orbitaria.
- Histiocitosis.
- Miastenia Gravis.
- Tumores Orbitarios.
- Miopatía de los músculos extraoculares inducida por estatinas.

Tratamiento

La elección entre las diferentes opciones o aproximaciones terapéuticas para la orbitopatía tiroidea depende de varios factores del paciente como: la edad, el volumen tiroideo, el grado de actividad y severidad de la OG asociada⁴⁴.

Un diagnóstico temprano permite una apropiada evaluación y puede evitar el inicio de severas complicaciones.

Tratamiento de la disfunción tiroidea

La terapia de la enfermedad de Graves cuando está asociada a OG, debe tener como objetivo inicial la restauración del eutiroidismo tan rápido como sea posible.

La estabilidad del eutiroidismo puede inducir amioración a grados leves de OG y puede contribuir a la optimización de las respuesta iniciales a las terapias inmonusupresivas, cuando son indicados.

El eutiroidismo también representa la condición esencial en la cual los pacientes pueden ser llevados a procedimientos de rehabilitación quirúrgica.

Los tratamientos disponibles para el hipertiroidismo de Graves incluyen drogas antitiroideas como aproximación inicial y subsecuentemente ablación definitiva del tejido tiroideo por cirugía o terapia con yodo radioactivo. La elección de la terapia definitiva depende de factores como: edad del paciente, el volumen tiroideo, el hábito tabáquico, la severidad del hipertiroidismo, hipertiroidismo de inicio reciente, la presencia de OG y su grado de severidad y actividad. La restauración del eutiroidismo permanente es frecuentemente obtenido sólo después del tratamiento definitivo con yodo radioactivo o cirugía⁴⁴.

La terapia con yodoradioactivo se ha asociado al desarrollo y a la progresión de la OG, la cual se previene con la administración profiláctica de esteroides orales.

Basados en evidencias recientes, bajas dosis de esteroides (0.2mg/kg/día de prednisona por 6 semanas) profilácticos deben ser utilizados cuando se trata pactes con enfermedad de Graves' con yodo radioactivo, con o sin preexistente OG, siempre y cuando los factores de riesgo para desarrollo de OG sean identificados⁴⁵.

En pacientes con OG moderada se requieren altas dosis de esteroides⁴⁶.

| Tabla 5. Uso de glucocorticoides orales (GO) para prevención del desarrollo o progresión de la OG cuando el yodoradioactivo (RAI) es usado para tratar el hipertiroidismo de Graves. | | |
|---|-------------------|-------------------|
| | RAI con GO | RAI sin GO |
| No OG (no fumadores) | No recomendado | Recomendado |
| No OG (fumadores) | ----- | Data insuficiente |
| OG presente inactiva (fumadores o no) | No recomendado | Recomendado |
| OG presente activa y leve (no fumadores) | Aceptable | Aceptable |
| OG presente activa y leve (fumadores) | Recomendado | No recomendado |
| OG presente activa y moderada-severa o amenazante de la visión (fumadores o no) | Data insuficiente | No recomendado |

Melcescu E, Horton WB, Kim D, et al. Graves Orbitopathy: Update on diagnosis and therapy. *South Med J.* 2014;107:34-43

Hay poca data disponible sobre el riesgo de una nueva ocurrencia o reactivación de una previa OG luego de una tiroidectomía.

Cese del tabaquismo

El abandono del cigarrillo es un paso terapéutico esencial, porque ha sido asociado con disminución de la probabilidad de desarrollo de proptosis, diplopía y de progresión a una OG más severa⁴⁷.

Suplementación con antioxidantes

El selenio tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e inmunomoduladoras.

Recientemente, un estudio clínico multicéntrico, randomizado, controlado con placebo ha mostrado que un curso de 6 meses con selenio (selenito sódico 100 mcg dos veces al día), puede ser efectivo en el mejoramiento de la calidad de vida y de los signos clínicos de la OG, sin causar eventos adversos significativos⁴⁸.

Tratamiento de la orbitopatía de Graves leve

En la mayoría de los casos la calidad de vida de los pacientes con OG leve no está severamente afectada y la terapia de soporte es definitivamente la más aceptada.

Diferentes medidas locales pueden ser utilizadas: lubricantes durante el día, y ungüentos o cremas durante la noche, los cuales son recomendados cuando los síntomas de resequedad y exposición corneal como enrojecimiento, picazón, fotosensibilidad, lagrimeo excesivo y sensación de cuerpo extraño están presentes.

La fotofobia puede ser controlada con lentes de sol en el día y la inflamación congestiva periorbitaria puede mejorar con la elevación de la cabeza durante la noche⁴⁹.

La terapia inmunosupresiva o la radioterapia orbitaria no está recomendada, porque los riesgos superan los beneficios, con excepción de los casos de OG leve activa⁴⁹.

Las inyecciones de toxina botulínica tipo A pueden ser consideradas para reducir la retracción palpebral superior⁵⁰.

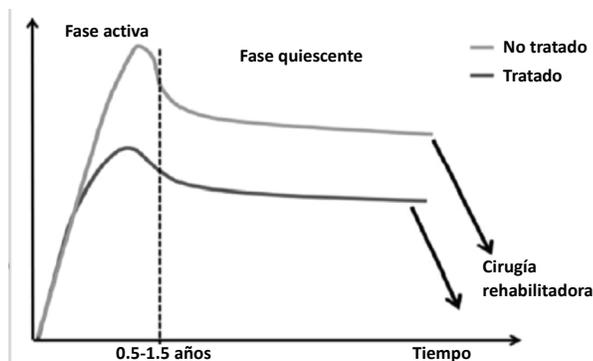
Tratamiento de la orbitopatía de Graves moderada a severa.

El curso natural autolimitante de la OG se caracteriza por una fase de inflamación activa de los tejidos orbitarios, en la cual la gravedad de la enfermedad generalmente progresa, seguido de una fase de estabilización y mejoría de la inflamación y una remisión parcial de los signos de la enfermedad (figura 6).

La terapia inmunosupresiva ejerce sus efectos sólo en la fase activa de la OG, mientras en la fibrosis sólo puede beneficiarse de una cirugía de rehabilitación.

En los pacientes con la enfermedad activa, el objetivo del tratamiento médico es reducir los signos inflamatorios y el grado de compresión alrededor del nervio óptico por los músculos oculares y consecuentemente, la necesidad de una cirugía de rehabilitación⁵¹. La terapia inmunosupresiva sólo puede ejercer sus efectos en la fase activa inflamatoria; en la inactiva, cirugía de rehabilitación (figura 6)

Figura 6. Curso natural de la orbitopatía de Graves



Menconi F, Profilo MA, Leo M, et al. Spontaneous improvement of untreated mild Graves' ophthalmopathy: Rundle's curve revisited. *Thyroid* 2014;24:60-66.

Glucocorticoides

Hasta la fecha, los glucocorticoides (GC) representan la terapia de elección para la OG activa y moderada-severa, así como para la NOD, debido a que ellos ejercen un efecto antiinflamatorio y a altas dosis, un efecto inmunosupresor.

En estudios in vitro se ha mostrado que los GC disminuyen la síntesis y secreción de GAG hidrofílicos por los fibroblastos orbitarios y regulación hacia abajo de algunas moléculas de adhesión. inhibición de la secreción de citoquinas y anticuerpos, interferencia con las funciones de los linfocitos T y B, disminución del reclutamiento de neutrófilos y macrófagos en los sitios de inflamación⁵².

La eficacia del tratamiento se basa mucho en una gran variabilidad interindividual que puede conducir a un fracaso del tratamiento o toxicidad inducida por medicamentos.

La terapia oral está más comúnmente asociada al desarrollo de efectos secundarios a largo plazo, incluyendo hepatotoxicidad, síndrome de Cushing, hipertensión, psicosis, infecciones, enfermedad úlcero péptica, osteoporosis, glaucoma y diabetes mellitus.

Estudios subsecuentes han mostrado que los pulsos intravenosos de metilprednisolona son más efectivos (70-80% de respondedores) y tienen mejor perfil de seguridad comparado con la prednisona oral⁵³.

En pacientes con enfermedad activa y severa, la tasa de respuesta a los pulsos endovenosos (ev) de glucocorticoides es del 80%.

Las dosis recomendadas para los pacientes con enfermedad activa y de moderada a severa orbitopatía es un curso de 0.5 gr ev de methylprednisolona semanal por seis semanas, seguidas por 0.25 gr semanal por 6 semanas más, hasta llegar a una dosis acumulada de 4.5 gr. Un régimen alternativo usando esta misma dosis acumulativa de 4.5 gr en 4 semanas tuvo menor eficacia (41 vs 77) y más efectos secundarios que el régimen de 12 semanas⁵³.

La dosis total no debe exceder los 8 gr y la de 4.5 gr es la preferida porque no suprime el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

Para prevenir la exacerbación inducida por radioyodo de una inicialmente leve o ausente OG, se recomiendan dosis de prednisona de 0.2 mg/kg de peso, iniciada un día después de la aplicación del yodo y suspenderla después de 6 semanas.

La morbilidad y mortalidad de la terapia con GC en OG ha sido estimada en un 6.5% y 0.6%, respectivamente⁵⁴.

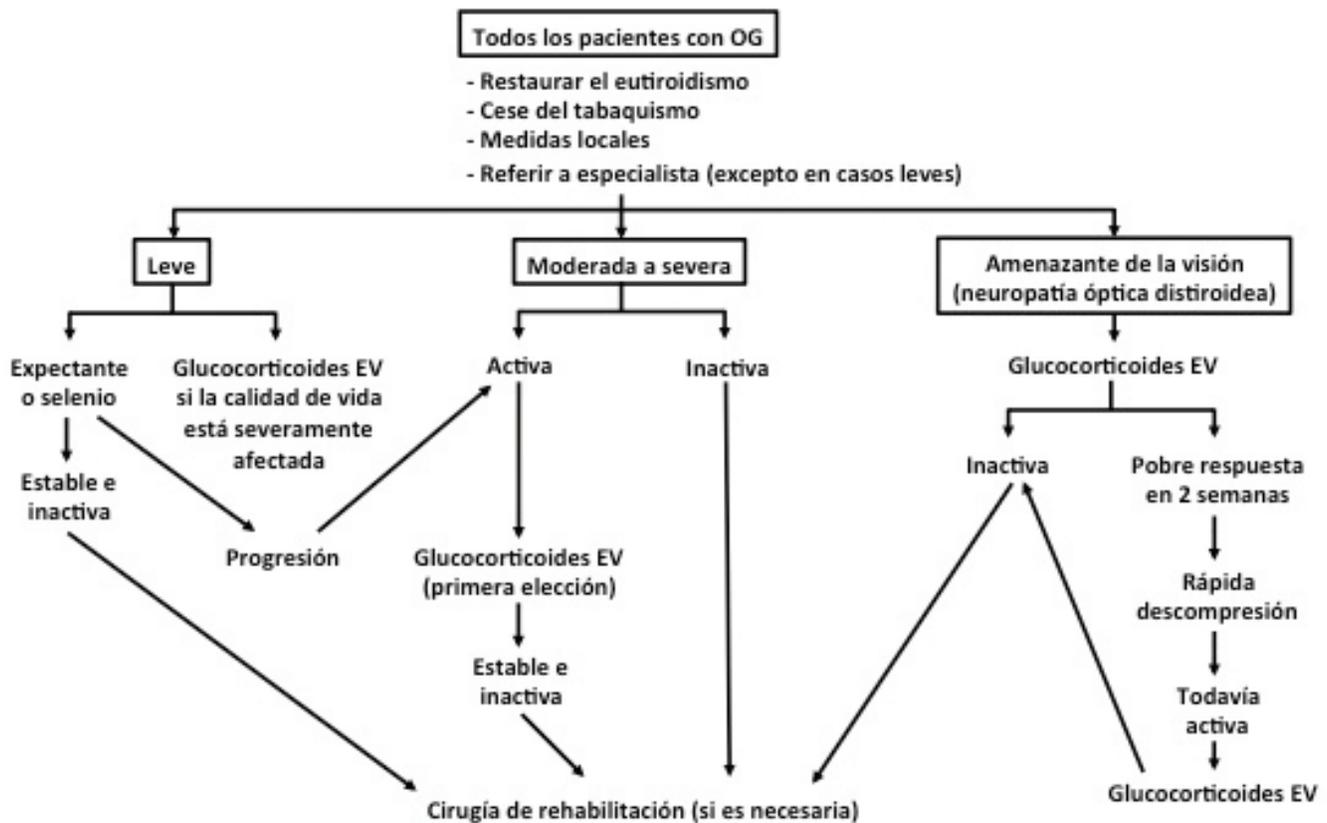
El fallo hepático agudo y los eventos cardiovasculares asociados con la administración de GC son

potencialmente fatales, por lo cual es crucial un monitoreo cuidadoso durante la terapia⁵⁵.

Un incremento marcado de las enzimas hepáticas, comúnmente asintomática, es el evento adverso más común asociado con los GC intravenosos.

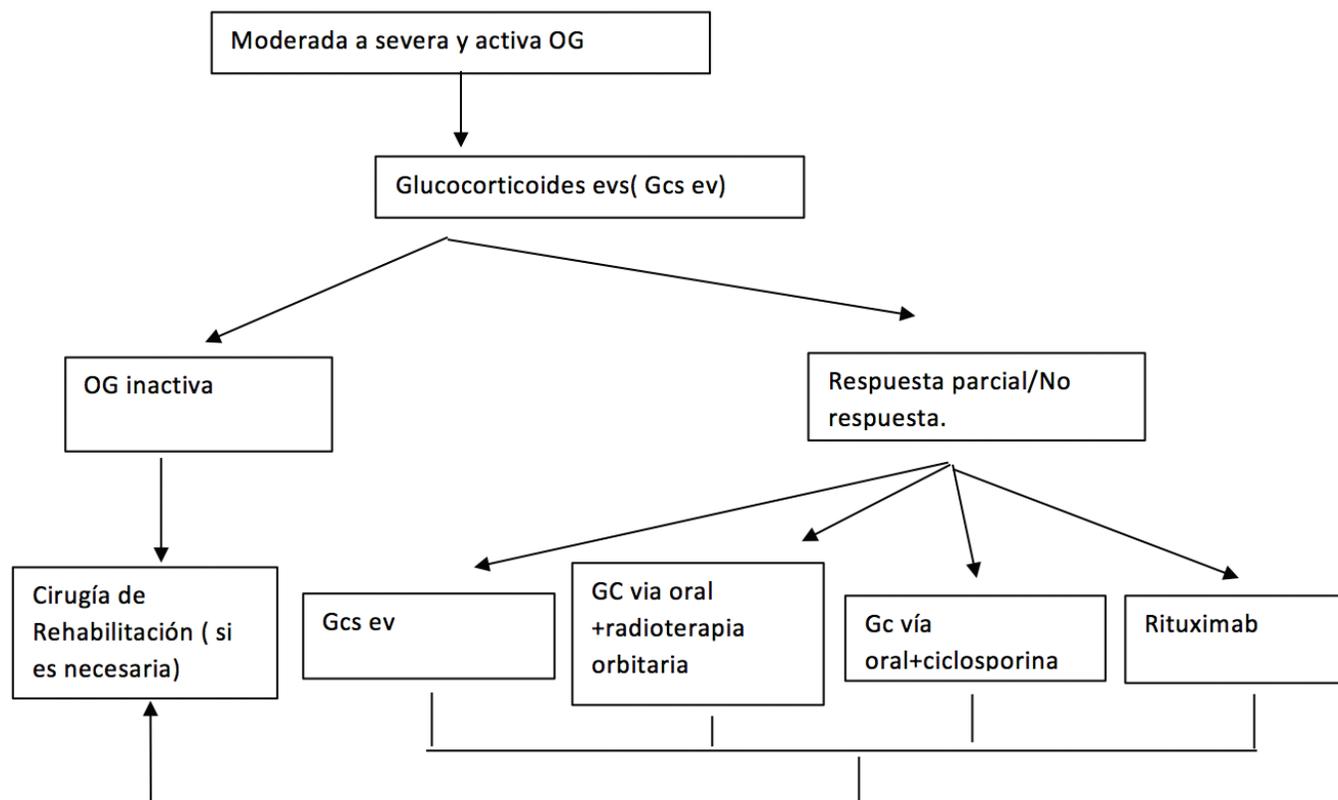
Antes de la administración de la metilprednisolona ev es recomendable la determinación de los virus hepatotrópicos, de los autoanticuerpos relacionados a hepatitis autoinmune y un monitoreo continuo de las enzimas hepáticas, para rápidamente identificar y tratar las complicaciones (56,57).

Figura 7. Manejo de la oftalmopatía de Graves. EUGOGO 2016.



Bartelena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group On Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016;5:9-26

Figura 8. Tratamiento de la OG EUGOGO 2016



Primera línea de tratamiento en pacientes con OG moderada a severa y activa. Opciones en el caso de una respuesta incompleta o ausente al tratamiento .

Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group On Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016;5:9-26

RADIOTERAPIA

La irradiación a la órbita está indicada en pacientes con OG activa asociada con diplopía y motilidad restringida⁵⁸.

Los linfocitos y fibroblastos orbitarios son sensibles a la radiación ionizante y dosis acumulativas entre 10 a 20 Gy pueden ser efectivas⁵⁸. Los mejores resultados se obtienen cuando se utiliza de manera temprana, al inicio de los síntomas, ya que se logra disminuir la inflamación palpebral-conjuntival y mejorar

la motilidad durante la fase activa, inflamatoria.

La irradiación debe ser evitada en pacientes jóvenes menores de 35 años, con retinopatía diabética e hipertensión severa.

Es ineficaz contra la restricción de los músculos extraoculares fibróticos, el estrabismo y la proptosis crónica⁵⁹.

Puede producir irritación ocular temporalmente e incrementar la inflamación de los tejidos blandos durante un periodo de 2 a 36 semanas. Es por eso

importante, continuar con esteroides orales durante el curso de la misma y reducirlos gradualmente en 3 meses.

Para evaluar la eficacia y seguridad de la radioterapia orbitaria, así como su toxicidad aguda y tardía, la universidad de Atenas realizó un estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados con OG, tratados con esta modalidad de terapéutica radioterapia externa tridimensional). Se incluyeron 17 pacientes (7 hombres y 10 mujeres). La media de edad fue de 58 años, la media del puntaje de actividad fue de 8.65; los síntomas de presentación fueron dolor, proptosis, enrojecimiento palpebral, disfunción de los músculos extraoculares con disminución de los movimientos oculares. Todos los pacientes recibieron glucocorticoides previamente. La dosis utilizada fue de 20Gy fraccionados en 10 días (2 Gy por día), llegando a la conclusión al final del mismo de que la radioterapia orbitaria es una opción de tratamiento bien establecida y eficaz, incluso si han fallado a otras terapéuticas como corticosteroides o descompresión quirúrgica^{60,61}.

Cirugía de descompresión orbitaria.

Es un procedimiento quirúrgico en el cual se remueven partes de las paredes de la órbita o del contenido de grasa de la misma, dejando el hueso intacto. No tiene ventajas sobre los esteroides sobre la mejoría de la agudeza visual a corto plazo y la manipulación quirúrgica puede empeorar la inflamación orbitaria, si se realiza en la fase aguda⁶².

Indicaciones

- Neuropatía óptica causada que no responda a corticosteroides en dosis altas.
- Inflamación orbitaria severa.
- Proptosis excesiva que conduce a queratitis por exposición, ulceración corneal o defecto cosmético debilitante.
- Alivio del dolor.

La órbita puede descomprimirse quitando la pared lateral, el techo o la pared medial y el piso. Por lo general, se puede alcanzar un resultado excelente, con una reducción sustancial de la proptosis y el edema. Sin embargo, la diplopía generalmente no mejora y puede empeorar, por lo que la cirugía del músculo ocular casi siempre se necesita más tarde.

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el CD20, el cual es expresado en las células B. En estudios observacionales, se ha informado que el rituximab, es tan efectivo como los glucocorticoides sin los efectos secundarios relacionados con los glucocorticoides. Dos ensayos prospectivos que evaluaron el tratamiento con rituximab para la orbitopatía mostraron resultados contradictorios, aunque los pacientes diferían en la gravedad y duración de la enfermedad en estos estudios. El ensayo que mostró la efectividad del rituximab trató la enfermedad más temprano en su evolución e incluyó pacientes más gravemente afectados, mientras que el ensayo negativo estudió pacientes con signos más leves y más tardíamente en el curso de su enfermedad. Ambos estudios mostraron una alta tasa de efectos adversos del rituximab, incluidas nuevas neuropatías ópticas y reacciones a la perfusión.

En el 2006, fueron reportados dos casos de espectacular mejoría de OG resistente a esteroides después del tratamiento con rituximab⁶³.

Puede usarse en pacientes con enfermedad refractaria a los glucocorticoides, enfermedad grave que desean evitar la cirugía de descompresión o, rara vez, como terapia inicial si los glucocorticoides están contraindicados o son mal tolerados. La selección de pacientes para la terapia con rituximab es importante, y los pacientes con OG de inicio nuevo y grave pueden ser los que más se benefician de este enfoque

Teprotumumab

En un estudio publicado en el NEJM en Mayo de 2017, se evaluó el efecto de teprotumumab (un anticuerpo monoclonal humano que inhibe el IGF-1R) en la OG. Fue un estudio doble ciego, al azar, controlado con placebo para determinar su eficacia y seguridad, en

pacientes con activa, y moderada a severa oftalmopatía de Graves, durante 24 semanas. Se llegó a la conclusión de que, en pacientes con oftalmopatía activa, el Teprotumumab fue más efectivo que el placebo en reducir la proptosis y el puntaje de actividad clínica (69 % vs 20%)⁵⁷.

Tabla 6. Información general disponible de la terapia con altas dosis de glucocorticoides, Rituximab, Tocilizumab y teprotumumab para la oftalmopatía de Graves de moderada a severa y activa, como resultado de estudios clínicos randomizados.

| | Glucocorticoides | Rituximab | Tocilizumab | Teprotumumab |
|--|--------------------------|----------------------------|--------------|--------------|
| Estudio de prueba inicial | Más efectivo que placebo | No diferencias con placebo | Más efectivo | Más efectivo |
| Efectos secundarios a corto plazo | Conocidos | Desconocidos | Desconocidos | Desconocidos |
| Durabilidad | Conocidos | Desconocidos | Desconocidos | Desconocidos |
| Comparación con glucocorticoi- des ev | ----- | Si | No | No |

Smith TJ and Luigi Bartalena L. Will biologicals agents supplant systemic glucocorticoids as the first-line treatment for thyroid-associated ophthalmopathy?. Eur J Endocrinol 2019;181:D27-D43.

Posibles blancos para el tratamiento de OG.

En un artículo presentado en la revista J Clin Endocrinol Metab en Julio 2014, se llegó a la conclusión de que la inhibición combinada de la señalización in vitro fosfatidil inositol 3 kinasa IA/IB (PI3K IA/IB) y del objetivo mamífero del complejo de la rapamicina (mTORC1), disminuyen tanto la adipogénesis como la acumulación de GAG hidrofílicos. Por eso pueden ser una alternativa a la terapia no inmunosupresora de la OG y como éstos inhibidores actúan en el tejido remodelado, pueden ser una estrategia terapéutica más lógica⁵⁸.

En los fibroblastos orbitarios se están estudiando drogas que actúen contra el TSHR (anticuerpos bloqueadores del receptor de TSH, antagonistas del

receptor de TSH). In vitro, inhiben tanto la adipogénesis como la síntesis de ácido hialurónico⁶⁵.

(Isalimab (modulador de la actividad humoral)

ATX-GD-59 (una vacuna que previene la producción de anticuerpos estimulantes contra el receptor de TSH), medicamentos actuando contra el CD 20(células B) y las células T(CD3,CTLA4) y otras drogas que bloqueen las principales citoquinas involucradas en la fisiopatología (factor de necrosis tumoral alfa,interleuquina 1 y 6).

Perspectivas y conclusiones

Aunque la OG es la manifestación extratiroidea más frecuente de la enfermedad de Graves, es poco frecuente. Sin embargo, tiene un efecto negativo sobre

la calidad de vida de individuos afectados, aún cuando sea leve⁶⁶.

En el manejo de estos pacientes es necesario un equipo multidisciplinario, incluyendo endocrinólogo, oftalmólogo, cirujano de cabeza y cuello y médicos nucleares con experiencia en enfermedad de Graves.

Los conocimientos sobre la patogénesis de la OG han mejorado, pero los tratamientos para las formas severas aún son imperfectos, debido a que ellos no trabajan precisamente en los mecanismos patogénicos⁴.

Varios compuestos como análogos de la somatostatina, azatioprina, ciamexona e inmunoglobulinas endovenosas han sido utilizados con efectividad marginal.

Hay muchos estudios en progreso, nuevas aproximaciones terapéuticas, como inmunosupresores (como el micofenolato), biológicos (como el tocilizumab) y anticuerpos monoclonales como el anti 1GF-1R.

Las recomendaciones sobre el papel de los nuevos agentes, tendrán que esperar los resultados de largos estudios clínicos controlados y al azar.

Referencias bibliográficas

1. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol* 2003;148:491-495
2. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association /European Group On Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J* 2016;5:9-26
3. Eckstein AK, Plicht M, Lax H, et al. Thyrotropin receptor or autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3464-3470
4. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010;362:726-738
5. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: Current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993;14:747-793
6. Banga JP, Moshkelgosha S, Berchner-Pfannschmidt U, Eckstein A. Modeling Graves' orbitopathy in experimental Graves' Disease. *Horm Metab Res* 2015;47:797-803
7. Valyasevi RW, Erickson DZ, Harteneck DA, et al. Differentiation of human orbital preadipocyte fibroblasts induces expression of functional thyrotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2557-2562
8. Davies T, Marians R, Latif R. The TSH receptor reveals itself. *J Clin Invest* 2002;110:161-164
9. Krieger CC, Neumann S, Place RF, et al. Bidirectional TSH and IGF-1 receptor cross talk mediates stimulation of hyaluronan secretion by graves' disease immunoglobins. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100 :1071-1077
10. Krieger CC, Perry JD, Morgan SJ, et al. TSH/IGF-1 receptor cross-talk rapidly activates extracellular signal-regulated Kinases in multiple cell Types. *Endocrinology* 2017;158:3676-3683
11. McGregor AM. Has the target autoantigen for Graves' ophthalmopathy been found? *Lancet* 1998;352:595-596
12. Marino M, Lisi S, Pinchera A, et al. Identification of thyroglobulin in orbital tissues of patients with thyroid-as-

sociated ophthalmopathy. *Thyroid* 2001;11:177-185

13. Fatourechi V. Medical treatment of Graves ophthalmopathy. *Ophthalmol Clin North Am* 2000;13: 683-691.

14. Hatton MP, Rubin PA. The pathophysiology of Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Ophthalmopathy Clin North Am* 2002;13:113-119

15. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of graves ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000;21 :168-199

16. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism seen a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1443-1449

17. Lesho E, Jones RE. Hypothyroid Graves' disease. *South Med J* 1997;90:1201-1203

18. Melcescu E, Horton WB, Pitman KT, et al. Euthyroid Graves' orbitopathy and incidental papillary thyroid microcarcinoma. *Hormones (Athens)* 2013 ;12:298-304

19. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of graves ophthalmopathy :reality and perspectives. *Endocr Rev* 2000;21 :168-199

20. Brent GA. Graves' disease. *N Engl J Med* 2008;358:2594-2605

21. Villadolid MC, Yokoyama N, Izumi M, et al. Untreated Graves' disease patients without clinical ophthalmopathy demonstrate a high frequency of extraocular muscle enlargement by magnetic resonance. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2830-2833

22. Perros P, Crombie AL, Matthews JN, Kendall -Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid -associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin Endocrinol (Oxf)*

1993;38:367-372

23. Khong JJ, Finch S, De Silva C, et al. Risk Factors for Graves' Orbitopathy; the Australian Thyroid-Associated Orbitopathy Research (ATOR) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:2711-2720

24. Costabel U, Bross KJ, Reuter C, et al. Alterations in immunoregulatory T-cell subsets in cigarette smokers. A phenotypic analysis of bronchoalveolar and blood lymphocytes. *Chest* 1986;90:39-44

25. Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, O'shea D. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy-a novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:59-64

26. Davies TF. Graves' disease: Pathogenesis. In: Werner Ingbar's *The Thyroid*, 8th ed, Braverman LE, Utiger RD (eds), Lippincott, Williams Wilkins, Philadelphia 2000. p.518

27. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010;362:725-738

28. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338:73-78

29. Kahaly GJ, Diana T, Glang J, et al. Thyroid Stimulating Antibodies are highly prevalent in Hashimoto's Thyroiditis and associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1998-2004

30. Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF, et al. Chronology of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol* 1996;121:426-434

31. Leschik JJ, Diana T, Olivo PD, et al. Analytical performance and clinical utility of a bioassay for thyroid-stimulating immunoglobulins. *Am J Clin Pathol* 2013;139:192-200

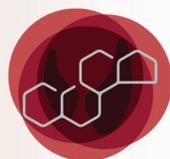
32. Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, et al. Association of thyrotropin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52:267-271
33. Schott M, Minich WB, Willenberg HS, et al. Relevance of TSH receptor stimulating and blocking autoantibody measurement for the prediction of relapse in Graves' disease. *Horm Metab Res* 2005; 37:741-744
34. Muller-Forell W, Kahaly GJ. Neuroimaging of Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:259-271.
35. Kahaly GJ. Imaging in Thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2001;145:107-118
36. Erickson BA, Harris GJ, Lewandowski MF, et al. Echographic monitoring of response of extraocular muscles to irradiation in Graves' ophthalmopathy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1995;31:651-660
37. Landenson PW, Stakes JW, Ridgway EC. Reversible alteration of the visual evoked potential in hypothyroidism. *Am J Med* 1984;77:1010-1014
38. Salvi M, Spaggiari E, Neri F, et al. The study of visual evoked potentials in patients with thyroid-associated ophthalmopathy identifies asymptomatic optic nerve involvement. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1027-1030
39. Bartalena L, Tanda ML. Clinical Practice: Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2009;360:994-1001
40. Bartley GB, Fatourehchi V, Kadrmas EF, et al. The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olms. *Am J Ophthalmol* 1995;120:511-517
41. Mourits MP, Koorneef L, Wiersinga WM, et al. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989;73:639-644
42. Gerding MN, Prummel MF, Kalmann R, et al. The use of colour slides in the assessment of changes in soft tissue involvement in Graves' Ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest* 1998; 21:459-462
43. Dolman PJ, Rootman J. VISA classification for Graves' orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006; 22:319-324
44. Hegedus L, Bonnema SJ, Smith TJ, Brix TH. Treating the thyroid in the presence of Graves ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:313-324.
45. Lai A, Sassi L, Compri E, Marino F, Silvelli P, Piantanida E, Tannada ML, Bartalena L. Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent Graves orbitopathy: a retro-spective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1333-1337
46. Shiber S, Stiebel-Kalish H, Shimon I, Grossman A, Robenshtok E. Glucocorticoid regimens for prevention of Graves ophthalmopathy progression following radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2014;24: 1515-1523
47. Pfeilschifer J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol* 1996;45:477-481
48. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, Altea MA, Nardi M, Pitz S, Boboridis K, Silvelli P, von Arx G, Mourits MP, Baldeschi L, Bencivelli W, Wiersinga W. European Group on Graves Orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves orbitopathy. *N Engl J Med* 2011;364: 1920-1931
49. Salvi M, Curro N, Management of mild Graves orbitopathy. In wiersinga WM, Kahaly GJ (EDS.) *Graves orbitopathy. A multidisciplinary approach – questions and answers. 2nd, revised version.* Basel: Karger; 2010: p. 111-119

50. Uddin JM, Davies PD. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection. *Ophthalmology* 2001;109:1183-1187
51. Menconi F, Profilo MA, Leo M, et al. Spontaneous improvement of untreated mild Graves' ophthalmopathy: Rundle's curve revisited. *Thyroid* 2014;24:60-66
52. Heufelder AE, Wenzel BE, Bahn RS. Glucocorticoids modulate the synthesis and expression of a 72 KDa heat shock protein in cultured Graves' retroocular fibroblast. *Acta Endocrinol* 1993;128:60-66
53. Matejka G, Verges B, Vaillant G et al. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Horm Metab Res* 1998;30:93-98
54. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:320-332
55. Marcocci C, Watt T, Altea MA, et al. European Group of Graves' orbitopathy. Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 2011;166:247-253
56. Bartalena L. Graves' Disease Complications. In: de Groot LJ. *Thyroid Disease Manager*. Chapter 12 <http://www.thyroidmanager.org/>
57. Zhang L, Grennan-Jones F, Draman MS, et al. Possible targets for nonimmunosuppressive therapy of Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(7):E1183-E1190
58. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2017;376:1748-1761
59. Mourits MP, Van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB, et al. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2000;355:1505-1509
60. Kahaly GJ, Rosler HP, Pitz S, et al. Low-versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:102-108
61. Kowloulias V, Kouvaris J, Zygianni A, et al. Efficacy and toxicity of radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: The university of Athens experience. *Head Neck Oncol* 2013;5:1-7
62. Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P, et al. Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:323-328
63. Salvi M, Vannuchi G, Campi I, et al. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol* 2006;154:511-517
64. Wiersinga WM. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves'. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:134-142
66. Gerding MN, Wiersinga WM, Terwee CB, et al. Quality of life in patients with Graves' ophthalmopathy is markedly decreased: measurement by the medical outcomes study instrument. *Thyroid* 1997;7:885-889



Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición

La Sociedad Dominicana De Endocrinología Y Nutrición (SODENN) es una asociación sin Fines de Lucro de conformidad con las leyes de la República Dominicana.



SODENN

SOCIEDAD DOMINICANA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN
Fundada en el 1974

www.sodenn.com

Tenemos en venta y promoción

- T-Shirts
- Sombrillas
- Batas médicas
- Gorras
- Toallas
- Lapiceros

Contáctanos

Sociedad Dominicana de Endocrinología y Nutrición (SODENN)
Avenida Independencia No. 157, Apt. 501, Edificio Médico Profesional G-5,
Santo Domingo, República Dominicana RNC: 4-01-51661-6 / Tel. 809-221-8894

Calendario SODENN

Enero 2020

Miércoles 15

Planificación del estudio de volumen tiroideo

Jueves 23

Reunión de directiva planificación agenda 2020

Febrero 2020

Viernes 7 - Sabado 8

2do. Simposio de Endocrinología SODENN-Capítulo
Dominicano AACE, Puerto Rico, Costa Rica, México,
Colombia, EUA

Sábado 15

Simposio de tiroides y autoinmunidad, Región Norte

Marzo 2020

Miércoles 4

Simposio de metabolismo óseo y menopausia.
Actividad con ginecólogos

Martes 10

Reunión de directiva

Viernes 20 - Sábado 21

Jornada de tecnología en diabetes

Sábado 28 - Martes 31

ENDO 2020, San Francisco California

Abril 2020

Jueves 2

Reunión de directiva

Miércoles 15

Cena-Conferencia de diabetes

Sábado 25

Actividad en la Región Sur, diabetes y tiroides

Miércoles 29 - Sábado 2 mayo

Abril ISCD meeting Minneapolis, MN

Jueves 30

Cena - Conferencia

Mayo 2020

Martes 5

Reunión de directiva

Martes 6

AACE meeting, Washington, DC

Miércoles 20

Cena-conferencia, celebración de día mundial de la tiroides

Sábado 23

Campaña del día mundial de la Tiroides, en plaza comercial, evaluación de los nódulos tiroideos

Jueves 28 - Sábado 30

Spring 2020 meeting thyroid Association 2020, NY, EUA

Sábado 30

Actividad Región Norte

Junio 2020

Martes 2

Reunión Directiva

Miércoles 3

Cena-conferencia actividad con gastroenterólogos

Viernes 5

Jornada con cirujanos, Simposio clínico-quirúrgico (Cirugía metabólica, tiroides, adrenales, hipófisis)

Viernes 12 - Martes 16

ADA 80TH SCIENTIFIC SESSIONS, Chicago, Illinois

Sábado 20

Actividad en la Región Este

Julio 2020

Jueves 2

Reunión directiva

Sábado 11

Actividad taller de dietoterapia, con invitado internacional

Agosto 2020

Domingo 9

Simposio Diabetes y riñón, Región Norte

Miércoles 12

Actividad de complicaciones de la diabetes con cardiólogos

Sábado 29 - Domingo 30

Actividad en la Región SUR

Fecha a definir

Maratón 5-10k, controlando la diabetes

Septiembre 2020

Jueves 3

Cena - Conferencia lípidos con cardiólogos

Martes 8 - Domingo 13

90th Annual Meeting of the American Thyroid

Miércoles 16

Cena Conferencia

Domingo 20 - Sábado 26

EASD 2020, Viena, Austria

Octubre 2020

Viernes 9 - Martes 13

International Congress of Endocrinology (ICE), Buenos

Viernes 9 / Domingo 11

Jornada Endocrinológica, Región Norte

Miercoles 14

Conferencia sobre salud ósea y vitamina D

Martes 20

Conferencia del Día Mundial de la Osteoporosis

Noviembre 2020

Jueves 12

Conferencia Día Mundial de la Diabetes

Sábado 14

Campaña de publicidad en periódicos medios televisivos y plaza comercial, Día Mundial de la Diabetes

Diciembre 2020

Sábado 5

Almuerzo de Navidad

XXII Curso intensivo de diabetes, endocrinología y enfermedades metabólicas. Miami, Florida, EUA

NUEVO

SOLLIQUA®
insulina glargina (100 U/ml) & lixisenatida
EFICAZ, SIMPLE Y ACCESIBLE

LA SINERGI A QUE LLEVARÁ A SUS PACIENTES A METAS DE CONTROL.

 **74%** DE LOS PACIENTES LOGRA **CONTROL INTEGRAL**¹

 **POTENTE Y CONSISTENTE REDUCCIÓN DE HbA_{1C}**¹

 **MAYOR TOLERABILIDAD** VS. COMPONENTES POR SEPARADO
PARA EVENTOS ADVERSOS¹

 **EFFECTO BENÉFICO SOBRE PESO CORPORAL**²

 **SIMPLE APLICACIÓN UNA VEZ AL DÍA**¹⁻³



Mayor información a disposición en el Departamento Médico de Sanofi: infomedpac@sanofi.com.
En Bolivia, Centro América y Caribe: Sanofi-Aventis de Panamá S.A. Torre Evolution, piso 32 Calle 50 y Aquilino de la Guardia Obarrio-Ciudad de Panamá, República de Panamá Tel.: (507) 382-9500. Sitio Web: <http://www.sanofi.com.pa/1/pa/sp/index.jsp>
En Ecuador: Sanofi-Aventis del Ecuador S.A., Av. De los Shyris N3727 y Naciones Unidas, Edif. Silva Nunez, piso 7, Tel.: (593) 2 2994300.
Para reportes de eventos adversos: En Centro América y Caribe: drugs.camwi@sanofi.com.
En Bolivia y Ecuador: farmacovigilancia.ecuador@sanofi.com

Material uso exclusivo para el profesional de la Salud

SAPAC.LALI.19.09.1074 - 09/19



Escanee el código QR
para acceder a la IPP

SANOFI 

REFERENCIAS

- Rosenstock J, et al. Benefits of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide, Versus Insulin Glargine and Lixisenatide Monocomponents in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Oral Agents: The LixiLan-O Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016 DOI: 10.2337/dc16-0917.
- Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and safety of Lixilan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: The Lixilan-L randomized trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):1972-1980.
- Información Para Prescribir Solliqua



Febrero / 7 y 8 2020

2^{do.} SIMPOSIO ENDOCRINOLOGÍA SODENN

CAPITULO DOMINICANO DE AACE

Síndrome de ovarios poliquísticos e hiperprolactinemia.

Osteoporosis y menopausia

Nódulos y cáncer de tiroides

Enfermedades metabólicas (enfermedad hepática grasa no alcohólica, diabetes)

Riesgo cardiovascular en diabetes

Invitados internacionales:



Dr. José Guillermo Jiménez



Dr. Jorge Castillo



Dra. Miriam Allende



Dr. Nelson Watts



Dra. Sonia Cerdas



Dr. Chi Hao Chen Ku



Dr. Carlos Alvayero



Dr. Enrique Caballero

7 y 8 de Febrero 2020,
Embassy Suites by Hilton

PEC Tours. 809-540-5898,
pectourssdq@gmail.com