

Mecanismos patofisiológicos en COVID-19 relacionados con el paciente diabético y recomendaciones terapéuticas



José M García Mateo, MD, FACE

Presidente, Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología

Resumen

La diabetes es una de las comorbilidades que más se asocian a la severidad de la infección por el coronavirus novel SARS-CoV-2, que causa un daño severo y agudo en el sistema respiratorio. Los pacientes diabéticos tienen más riesgo de complicaciones respiratorias severas o de fallo en múltiples órganos asociados a este virus. Esto ocurre con más frecuencia cuando el paciente diabético tiene un pobre control glucémico y metabólico. Dependiendo de la región, del 20% al 50% de los pacientes en esta pandemia padecen de diabetes. Ya que existe esta asociación entre diabetes y COVID-19, algunos expertos en diabetes y endocrinología han desarrollado recomendaciones prácticas para el manejo adecuado durante la pandemia. Para esto, necesitamos conocer los mecanismos de la relación entre la infección por coronavirus y la diabetes.

Palabras claves: COVID-19, ECA2 (enzima convertase de angiotensina 2), DPP4 (Dipeptidil peptidase 4), cetoacidosis, iECA (inhibidores de enzima convertase de angiotensina), BRA (bloqueadores del receptor de angiotensina).

Introducción

Desde enero de 2020 venimos enfrentado la pandemia inesperada causada por el virus SARS-CoV-2, que ya se ha convertido en una catástrofe global. Se ha demostrado que una gran cantidad de personas con COVID-19 tiene comorbilidades como diabetes, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular. En pacientes con estas condiciones, se ha notado un peor pronóstico asociado a la infección. Varios estudios han demostrado que la infección con COVID-19 se asocia a un deterioro en la glucemia del paciente diabético afectado. En base a esto, un grupo de expertos en diabetes ha desarrollado recomendaciones para el manejo de la diabetes en pacientes con COVID-19. Esto complementa las recomendaciones ya existentes para el manejo de la diabetes, tomando en cuenta los puntos claves en aquellos pacientes que se encuentran afectados además con COVID-19 (ver Figura 1).

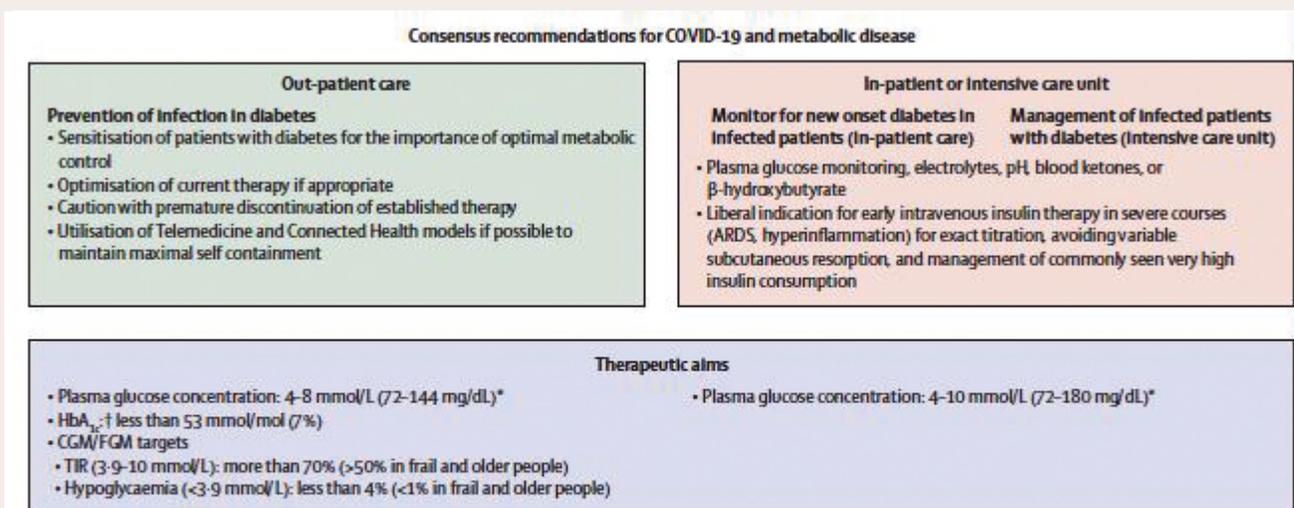


Figure: Flowchart for metabolic screening and type 1 and 2 diabetes management of patients with COVID-19

Older patients refers to those aged 70 and above. ARDS= Acute Respiratory Distress Syndrome. CGM=Continuous Glucose Measurement. FGM=Flash Glucose Measurement. HbA_{1c}=haemoglobin A_{1c}. TIR=time in range. *Target concentrations for lower plasma glucose can be adjusted to 5 mmol/l (90 mg/dl) in frail patients. †HbA_{1c} testing might not be possible at the time, but previous measurements if available allow for differentiation of chronic and acute decompensation.

Relaciones entre diabetes y COVID-19

Observaciones epidemiológicas han demostrado que los desenlaces fatales en los pacientes diabéticos con COVID-19 son aproximadamente un 50% más frecuentes que en los no diabéticos. Esto se debe a deficiencias en el sistema inmune, a comorbilidades asociadas y a la asociación de la diabetes tipo 2 con una edad más avanzada. Estos pacientes tienen una alta incidencia de enfermedad cardiovascular, lo que puede complicar el cuadro durante una infección aguda, como el COVID-19.

Entre los mecanismos que relacionan la diabetes con un peor pronóstico a la infección por COVID-19, está la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2 o ACE-2). ECA-2 se vincula a la facilitación del ingreso del virus SARS-CoV-2 a las células y al proceso inflamatorio. Además, la expresión de ECA-2 en las células beta pancreáticas puede afectar la secreción de insulina. Esto último sugiere que no solo la infección puede llevar a un descontrol de la glucemia en el paciente con historial de diabetes, sino que también puede aumentar el riesgo del diagnóstico de diabetes en un paciente sin esta condición. Este daño a la célula beta también es una posible explicación de varios casos en Italia de pacientes

con COVID-19 y con cetoacidosis diabética al momento de la admisión y con resistencia severa al tratamiento con insulina en altas dosis (y desproporcionado a su estado crítico). Otro mecanismo potencial está en la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), la cual también actúa como un receptor para la función del virus. Aún se desconoce si el uso de medicamentos que inhiben esta enzima (los que se usan actualmente para el control glucémico en pacientes diabéticos tipo 2) tiene un efecto en la reducción del proceso infeccioso del COVID-19.

Una reciente publicación sobre el comportamiento de la replicación de virus tipo RNA explica de una manera muy convincente la relación de este con el estado de hiperglucemia. La exagerada replicación viral asociada a la hiperglucemia lleva a una diseminación viral en células de diferentes sistemas como el respiratorio, el cardiovascular y el endocrino, entre otros, desatando una reacción inflamatoria diseminada (ver Figura 2). El estado hiperglucémico causa un ingreso exagerado de glucosa a la célula, lo que lleva a que el virus en esta la utilice como sustrato para la glicólisis, promoviendo la replicación viral. A su vez, uno de los productos de la glicólisis –el ácido pirúvico– sirve como sustrato para la lipogénesis, lo que promueve aún más la replicación viral.

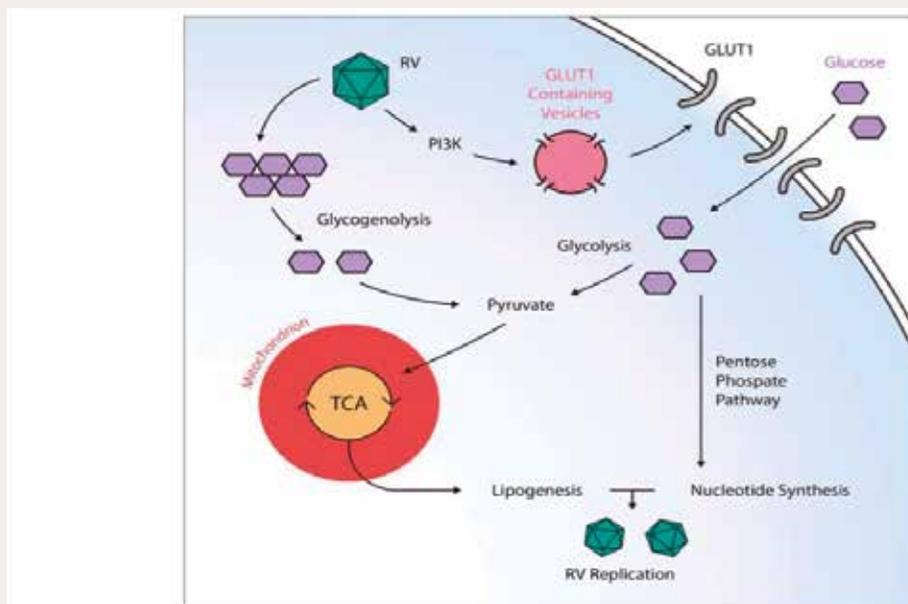


FIGURE 2 | Post-transcriptional manipulation of the host cell metabolism by the RNA virus rhinovirus. Rhinovirus (RV) orchestrates an anabolic reprogramming of the host cell metabolism: RV induces PI3K-dependent trafficking of GLUT1-containing vesicles to the cell membrane, ultimately leading to increased glucose uptake. Subsequently, RV increases both glycolysis and glycogenolysis, providing TCA intermediates needed for anabolic lipogenesis. Additionally, RV infection activates the pentose phosphate pathway, resulting in elevated nucleotide levels that support viral replication. GLUT, glucose transporter; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; RV, rhinovirus; TCA, tricarboxylic acid cycle.

Figura 2

Implicaciones en el manejo de la diabetes

Seguimiento del control metabólico y glucémico:

Además de las medidas generales recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (WHO) y el Centro de Control de Enfermedades (CDC), es importante que el paciente diabético mantenga sus controles médicos regulares. La telemedicina es una alternativa viable para disminuir la exposición en pacientes con mayor riesgo, aunque con limitaciones para la evaluación clínica total. Esta forma de evaluación ha obtenido mucho apoyo durante la pandemia y ha funcionado con éxito en la mayoría de los casos. Sin embargo, el paciente con múltiples complicaciones relacionadas o no con la diabetes y que requiere una evaluación más completa tomando signos vitales y examen físico y que no tenga diagnóstico de COVID-19, puede considerar la opción de visitar a su proveedor de salud. Esto requiere que las facilidades de este último cumplan con las recomendaciones para prevenir el contagio.

Hiper glucemia y condiciones asociadas:

La mayoría de los pacientes diabéticos tiene el síndrome metabólico que incluye obesidad, hipertensión y dislipidemia. El manejo de todos estos aspectos es de crucial importancia.

Durante esta pandemia ha surgido una controversia sobre el uso de inhibidores de ECA y BRA, los cuales son medicamentos de primera línea en la diabetes para el manejo de hipertensión y, a su vez, tienen beneficios cardio y renoprotectores. Las diferentes organizaciones internacionales en endocrinología, diabetología, cardiología y nefrología han tomado la posición de recomendar mantener el uso de estos agentes en pacientes tratados, ya que la evidencia científica sobre su beneficio es contundente. Algunas teorías sin base clara no tienen el apoyo para cambiar estas recomendaciones establecidas. La Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología y otras organizaciones locales han mantenido esta misma posición. Las estatinas tienen efectos antiinflamatorios que podrían aumentar la expresión de ECA-2. Aunque surgió la opinión de que esto podría tener relación con un aumento en la severidad por COVID-19, al igual que con los medicamentos antes mencionados, esta carece de base científica y su uso debe mantenerse para el control de

lípidos y para la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos.

Se debe poner énfasis en el monitoreo de glucosa —ya sea por glucómetros tradicionales o de uso continuo— ya que un pobre control glucémico podría aumentar las complicaciones relacionadas con la diabetes y con el COVID-19. El proceso inflamatorio de una infección viral puede aumentar la resistencia a la insulina y aumentar los requerimientos de esta. Detectar rápido estos cambios con un buen monitoreo es de suma importancia. Los pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 que dependen del uso de insulina están en mayor riesgo de una complicación de cetoacidosis diabética durante un proceso inflamatorio como el del COVID-19, por lo que, además de evaluar la glucosa, se deben monitorear las cetonas en sangre o en orina en caso de sospecha de esta complicación.

Uso de fármacos antidiabéticos en COVID-19

Metformina

Si el paciente está deshidratado o con fallo respiratorio, el riesgo de acidosis láctica aumenta. Esto es más común con la metformina, la cual debe discontinuarse inmediatamente en estos casos. En una enfermedad aguda, la función renal puede deteriorarse, pudiendo llevar a un acúmulo exagerado en los niveles de metformina y aumentando el riesgo de acidosis láctica.

Inhibidores de cotransportadores de sodio glucosa tipo 2:

Estos fármacos (presentaciones en el mercado: canagliflozina, empagliflozina, dapagliflozina y ertugliflozina), cuyo mecanismo innovador permite eliminar el exceso de glucosa en sangre, están aprobados para el manejo de diabetes tipo 2 y se han usado en estudios clínicos y por juicio clínico en diabetes tipo 1. El uso de 3 de estos (canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina) ha aumentado últimamente por su beneficio cardiorrenal en pacientes diabéticos tipo 2 e, inclusive en los no diabéticos. No obstante, estos están asociados a deshidratación y a cetoacidosis en situaciones de enfermedad inflamatoria aguda. Durante una pandemia como la actual, se debe detener el uso este tipo de medicamentos. Tampoco debe

iniciarse o continuar su uso durante una enfermedad respiratoria severa. Si se utiliza por juicio clínico en diabetes tipo 1, se debe considerar discontinuarlo durante la pandemia. La función renal debe ser monitoreada más de cerca en todos estos pacientes ya que estos fármacos podrían aumentar el riesgo de fallo renal agudo.

Por su mecanismo de acción y los beneficios demostrados, estos fármacos han sido atractivos como posibles terapias para interrumpir el proceso inflamatorio del COVID-19 asociado a daño celular y a complicaciones metabólicas. Uno de estos, dapagliflozina, es parte del estudio multicéntrico, randomizado, DARE-19, que tiene como principal objetivo determinar si dapagliflozina 10 mg es superior a placebo en reducir la progresión, las complicaciones y la mortalidad en los pacientes hospitalizados con COVID-19.

Inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (DPP4i):

Incluyen linagliptina, alogliptina, sitagliptina y saxagliptina. Estos son bastante seguros y bien tolerados y no se debe hacer modificaciones mayores, excepto en caso de insuficiencia renal, donde la dosis de todos ellos, excepto linagliptina, debe ser ajustada.

Agonistas del receptor de péptido similar a glucagon (GLP1):

Estos incluyen exenatide, lixisenatide, dulaglutide, liraglutide y semaglutide. Pueden causar síntomas gastrointestinales como náuseas y vómitos, así que se deben discontinuar en caso de deshidratación e insuficiencia renal aguda. Por su efectividad en el control glucémico, en la ausencia de hipoglucemia y por los beneficios cardiorrenales demostrados en diferentes estudios publicados, estos también han sido atractivos como posible terapia en pacientes con COVID-19.

Insulina

Es el único tratamiento que se debe usar en el paciente hospitalizado. No se debe parar su uso, en especial en los pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 con deficiencia severa de insulina (en especial la insulina basal). Es importante el monitoreo de glucosa en un estado agudo, y ajustar las dosis en base a los valores de glucosa obtenidos y al estado clínico del paciente.

Comentario

Es claro que estas recomendaciones se basan en opiniones de expertos en el tema, ya que es muy corto el tiempo para tener un estudio a largo plazo. A pesar de esto, hay varias terapias prometedoras para el manejo del proceso inflamatorio agudo del COVID-19 que afecta mayormente el sistema respiratorio. Los estudios más importantes deben centrarse en quienes están en mayor riesgo de complicaciones por el virus, como los pacientes con diabetes, más aún en aquellos con múltiples complicaciones crónicas.

Hoy en día, muchos piensan que una vacuna es la luz al final del túnel. Sin embargo, cuando esta esté disponible, debe darse prioridad a las personas en mayor riesgo. Por el momento las recomendaciones mencionadas en este artículo son una buena guía para reducir y prevenir complicaciones en la población diabética. 

Referencias

- Bernstein S, Rubino F, et al. Practical recommendations for diabetes in patients with COVID-19. Published online thelancet.com. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)
- AACE Position Statement: COVID-19 and Cardiometabolic Disease. Published online aace.com
- AACE Position Statement: COVID-19 and Diabetes. Online: aace.com
- Mayer K, Stock J, et al. Hijacking the Supplies: Metabolism as a Novel Facet of Virus-Host Interaction. *Front Immunol* 2019 Vol 10, Art. 1533.
- COVID-19 Clinical Guidance for the Cardiovascular Care Team [PDF]. (2020, March 6). American College of Cardiology.
- American Heart Association. (2020, March 17). Statement from the American Heart Association, the Heart Failure Society of America and the American College of Cardiology [Press release]. Retrieved April 13, 2020, from <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician>
- Issues of Cardiovascular Risk Management in People With Diabetes in the COVID-19 Era. Published online by ADA on diabetes.org. <https://doi.org/10.2337/dc20-0941>
- Posición de la Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología sobre el uso de inhibidores de angiotensina. spedpr.com.

Nuevos avances en la enfermedad renal diabética



Michelle Mangual, MD
Endocrinóloga

Definición y epidemiología

El diagnóstico clínico de enfermedad renal diabética (ERD) se basa en la presencia de albuminuria, en la disminución en la tasa de filtración glomerular (TFG) o en ambos hallazgos en pacientes con diabetes. El término de nefropatía diabética, a su vez, se utiliza en presencia de lesiones glomerulares clásicas que se observan en pacientes con diabetes.

La ERD es, en la actualidad, la primera causa de enfermedad renal crónica (ERC) en el mundo y, también, de la progresión a fallo renal. Esta contribuye al exceso en mortalidad por cualquier causa y a la muerte por enfermedad cardiovascular que acompañan a la diabetes. La prevalencia de diabetes ha aumentado en forma muy significativa en los últimos años, alcanzando un 13.7% en Puerto Rico para el 2019 (según International Diabetes Federation). Se proyecta que, para el año 2040, uno de cada diez adultos o 642 millones de personas en todo el mundo tendrán diabetes.¹

Cerca de la mitad de las personas con diabetes tipo 2 y un tercio de las personas con diabetes tipo 1 desarrollan enfermedad renal diabética.² Para las personas con diabetes, la presencia de la enfermedad renal aumenta el riesgo de muerte entre 5 y 6 veces.^{3,4} Lamentablemente, cerca del 90% de los pacientes con ERD mueren antes de requerir terapia de reemplazo renal (TRR). Entre aquellos que llegan a la ERC, el riesgo de muerte es de 10 a 100 veces más alto que para las personas con una función renal normal.⁵ Aunque las tasas de supervivencia de los pacientes que reciben TRR han mejorado en las últimas décadas, el aumento

del riesgo de muerte sigue siendo inaceptablemente alto, ya que un tercio de los pacientes tratados con diálisis de mantenimiento muere en los primeros 3 años del inicio de la terapia.⁶

Nuevas opciones terapéuticas

Estudios clínicos

En las últimas décadas se ha demostrado un beneficio significativo en cuanto a una reducción en la progresión de la insuficiencia renal utilizando antihipertensivos, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA).

El estudio RENAAL con losartán demostró una reducción del 16% en el riesgo relativo de la progresión de la enfermedad renal, mientras que el estudio IDNT con irbesartán demostró una reducción del 20%. Aunque estos resultados son significativos, aún existe un riesgo residual de progresión de la enfermedad renal de un 40%.^{7,8}

A partir de esta evidencia, se ha diseñado un sinnúmero de estudios clínicos con el fin de evaluar nuevas alternativas terapéuticas para así poder dirigir el tratamiento a los mecanismos fisiopatológicos que se asocian al desarrollo de la enfermedad renal.

Algunas de estas nuevas terapias incluyen: inhibición de la proteína quinasa C (PKC), tratamientos *anti-age*, tratamientos antifibróticos, antagonistas de endotelina, suplementos como vitamina D y tratamientos antihiperglucémicos.

Aspectos fisiopatológicos y efecto de SGLT2i

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) fueron aprobados por la FDA en 2013 para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En los estudios diseñados para demostrar la seguridad cardiovascular, se evaluó como un objetivo secundario la progresión de la enfermedad renal mediante la disminución en el doblaje de la creatinina sérica o la disminución en tasa de filtración glomerular (TFG), en el fallo renal y en muertes por causas renales. En estos estudios se demostró una reducción consistente (entre el 40% y el 47%) del riesgo relativo a través de toda la clase terapéutica.⁹⁻¹¹

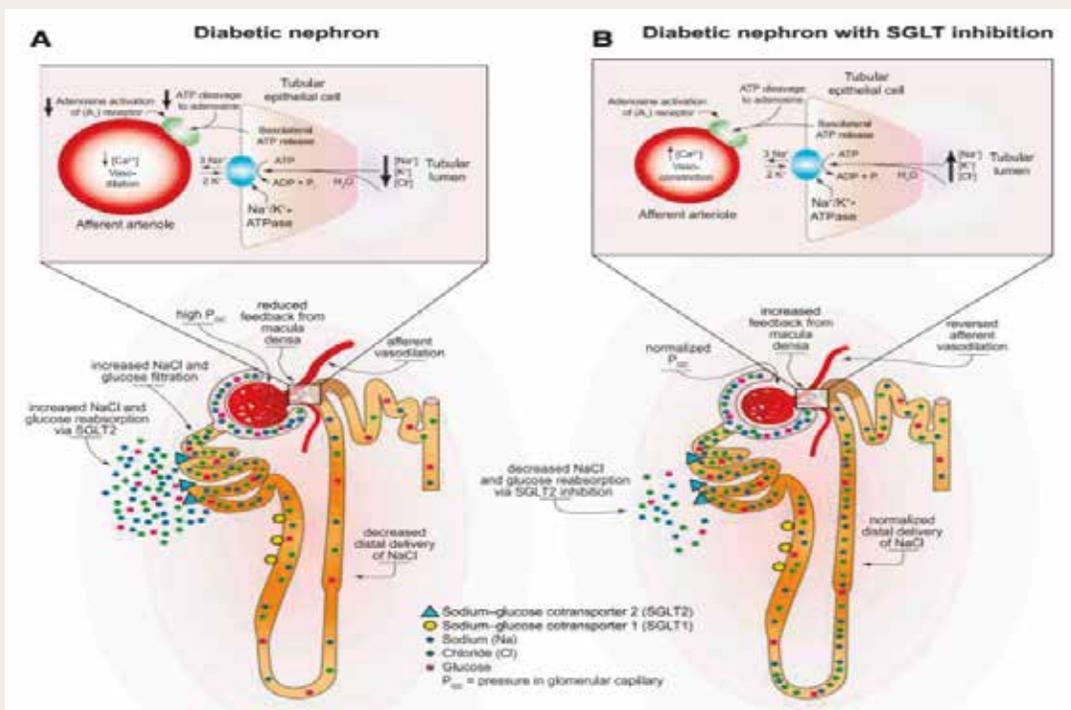
A partir de esta evidencia, se llevaron a cabo estudios diseñados específicamente para demostrar y confirmar este beneficio terapéutico: en el estudio DAPA-CKD¹² con dapagliflozín en pacientes con y sin diabetes que incluía pacientes con TFG entre 25-75 ml/min/1.73m² y con una razón de albumina a creatinina entre 200-5,000 mg/g; y en el estudio CREDENCE¹³ con canagliflozín en pacientes con diabetes con una

TFG entre 30-90 ml/min/1.73m² y con una razón de albumina a creatinina entre 300-5000 mg/g. La reducción del riesgo en la progresión de la enfermedad renal fue del 39% y del 34% respectivamente, ampliando la eficacia y la seguridad demostradas anteriormente, a una población con enfermedad renal avanzada. Esta evidencia nos ofrece una alternativa, tanto para la prevención como para el tratamiento de la ERD.

El beneficio renal observado con los SGLT2i es atribuido principalmente a la normalización en la hemodinámica glomerular a través de la restauración de la retroalimentación tubuloglomerular (Figura 1).

La hiperfiltración que resulta en hipertensión de la circulación capilar glomerular es un cambio hemodinámico temprano observado en al menos el 75% de los pacientes con diabetes tipo 1 y en un 40% de los pacientes que tienen diabetes tipo 2. La hiperfiltración glomerular está impulsada por alteraciones metabólicas, incluyendo la hiperglucemia, así como el aumento de la reabsorción tubular proximal de glucosa y sodio a través de SGLT1 y SGLT2.

Figura 1. Efectos de la diabetes y los SGLT2i en la hemodinámica renal. (Alicic RZ, et al. Diabetes. 2019; 68:248-257).



La retroalimentación tubuloglomerular es un mecanismo adaptativo a través del cual la reabsorción de sodio en la mácula densa promueve la liberación de adenosina. Esta adenosina, a su vez, actúa de manera paracrina para contraer la arteriola aferente. En la diabetes, como resultado de un aumento en la reabsorción de sodio en la zona del túbulo proximal, la entrega a la mácula densa disminuye, lo que lleva a reducir la reabsorción de solutos y a la consiguiente disminución de producción de adenosina. Al promover la vasodilatación arteriolar aferente, se contribuye a la hiperperfusión, a la hipertensión y a la hiperfiltración glomerular en los pacientes con diabetes.

Sin embargo, al bloquear la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, la inhibición de SGLT2 restablece el suministro de solutos a la mácula densa y, por lo tanto, restaura la retroalimentación tubuloglomerular normal. Esto tiene el efecto neto de revertir la vasodilatación aferente y de normalizar la hemodinámica glomerular.¹⁴ Se ha demostrado que este beneficio es independiente del control glucémico y que ocurrió en pacientes con o sin diabetes.

Agonistas de receptor de GLP-1

Otra clase terapéutica que también ha demostrado un beneficio en los resultados de la función renal en los pacientes con diabetes son los agonistas del receptor de GLP-1 (*glucagon like peptide type 1* o péptido similar al glucagón tipo 1). En estos, el beneficio se ha observado principalmente mediante la disminución de la progresión de la macroalbuminuria, determinada como objetivo secundario de diferentes estudios.¹⁵ Algunos de los mecanismos propuestos en estudios preclínicos son la disminución en la expansión mesangial y el engrosamiento de la membrana basal glomerular, una protección endotelial y la restauración de podocitos.¹⁶

Comentario

Finalmente, la ERD es responsable de un aumento significativo en la morbilidad y en la mortalidad en pacientes con diabetes. Algunos nuevos tratamientos están siendo continuamente investigados.

Los SGLT2i y, en menor grado, los agonistas del receptor de GLP-1 han demostrado beneficios para evitar la progresión de la enfermedad renal y se deben

considerar entre las alternativas de tratamiento para el control glucémico en los pacientes con diabetes, tanto para la prevención como para el tratamiento de la enfermedad renal. 

Referencias

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edit [Internet], 2019. Available from <http://diabetesatlas.org>.
2. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA* 2016; 316:602–610.
3. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24:302–308.
4. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of causespecific death. *N Engl J Med* 2011; 364:829–841.
5. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major non-communicable diseases. *Kidney Int* 2011; 80:1258–1270.
6. Storey BC, Staplin N, Harper CH, et al. Declining comorbidity-adjusted mortality rates in English patients receiving maintenance renal replacement therapy. *Kidney Int* 2018; 93:1165–1174.
7. Brenner B, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; 345:861-869.
8. Lewis EJ, et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345:851-860.
9. Wanner C, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375:323-334.
10. Neal B, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377:644-657.
11. Mosenson O, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7:606-617.
12. Hiddo JL, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020; published online September 24, 2020.
13. Perkovic V, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019; 380:2295-2306.
14. Alicic RZ, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition and Diabetic Kidney Disease. *Diabetes*. 2019; 68:248-257.
15. Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7:776785.
16. Tanaka T, et al. The potential for renoprotection with incretin-based drugs. *Kidney Int*. 2014; 86:701-711.

Nódulos en la glándula tiroides:

Un repaso de las indicaciones para las biopsias y el impacto de la pandemia del COVID-19 en las mismas



Ana M. Lúgaro Gómez, MD

Endocrinóloga

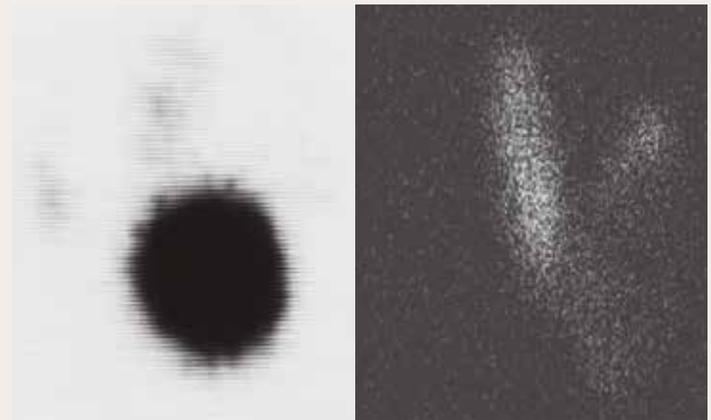
La identificación de nódulos en la glándula tiroides puede ser por el mismo paciente en el caso de nódulos palpables, o darse en un examen físico de rutina y como un hallazgo incidental –muy comúnmente hoy en día– en un estudio de imágenes (sonograma de cuello o carótidas, CT de cuello y pecho, PET-CT y/o MRI). El riesgo de cáncer de estos nódulos fluctúa de un 4% a un 6.5%. Los grupos con mayor riesgo para cáncer en un nódulo tiroideo son los adultos de menos de 30 años, los pacientes con historial de irradiación a cabeza y cuello y los pacientes con historial familiar de cáncer de tiroides.

Los nódulos pueden ser de etiología benigna por bocio multinodular, tiroiditis crónica (Hashimoto), quistes (simples, complejos –sólidos y coloides– o hemorrágicos), adenomas foliculares o adenomas de células de Hurthle.

Cuando se habla de malignidad en un nódulo de tiroides, se refiere a que es un carcinoma papilar, un carcinoma folicular (que incluye de células de Hurthle y papilar variante folicular), un cáncer medular o anaplásico, un linfoma de tiroides o una metástasis de otros carcinomas como de seno o renal.

Antes de considerar una biopsia de aguja fina (FNA), es necesario tomar en cuenta varios factores, como la función tiroidea. Si el TSH es normal o elevado, se pasa directamente a evaluar si ese nódulo cumple con los criterios para biopsia. Pero si, por el contrario, el TSH está suprimido, es necesario determinar si es un nódulo funcionante (“caliente”) o no funcionante

(“frío” o “tibio”) en una gammagrafía de tiroides. En este caso, los nódulos no funcionantes se envían a biopsia si cumplen con los criterios sonográficos para realizar la misma.



Cintigrafía (o gammagrafía) de tiroides: A. Nódulo caliente en lóbulo derecho tiroideo; B. nódulo frío en el lóbulo izquierdo.

Clasificación de nódulos tiroideos según su riesgo de malignidad

Al hacer la evaluación sonográfica y de acuerdo a la clasificación de American Thyroid Association de 2015 (entre otras semejantes) los nódulos tiroideos se catalogan de la siguiente manera, también considerando la probable indicación de biopsia de aguja fina (FNA):

- **Altamente sospechosos** (70-90 % de riesgo de malignidad): nódulos hipoeoicos sólidos con microcalcificaciones y márgenes irregulares, más altos que anchos, con extensión extratiroidea, con márgenes calcificados y extrusión de tejido, o cerca a nódulos

linfáticos que hayan perdido sus características normales. Biopsiar si miden 1 cm o más;

- **Sospecha intermedia** (10-20 % de riesgo de malignidad): nódulos hiperecoicos sólidos con bordes regulares. Biopsiar si miden 1 cm o más;
- **Sospecha baja** (5-10 % de riesgo de malignidad): nódulos hiperecoicos con márgenes regulares y sólidos y nódulos isoecoicos con márgenes regulares y sólidos. Biopsiar si miden 1.5 cm o más;
- **Sospecha muy baja** (menos de 3% de riesgo de malignidad): nódulos espongiiformes, nódulos parcialmente quísticos (complejos o heterogéneos) sin aspecto sospechoso. Biopsiar si miden 2 cm o más o considerar observar; y
- **Nódulos benignos** (menos de 1% de riesgo de malignidad): en nódulos completamente quísticos no hay indicación para biopsia, a menos que estuvieran ejerciendo compresión sobre estructuras adyacentes.

Los nódulos que no llenan los criterios de biopsia deben ser monitoreados con sonograma. La frecuencia de su evaluación depende de sus características sonográficas. Si miden menos de 1 cm y tienen características sospechosas, se recomienda seguimiento cada 6 a 12 meses; en los de riesgo bajo a intermedio cada 12 a 24 meses; y, en los de muy bajo riesgo, cada 2 a 3 años.



Sonograma de tiroides: Nódulo heterogéneo en lóbulo izquierdo tiroideo.

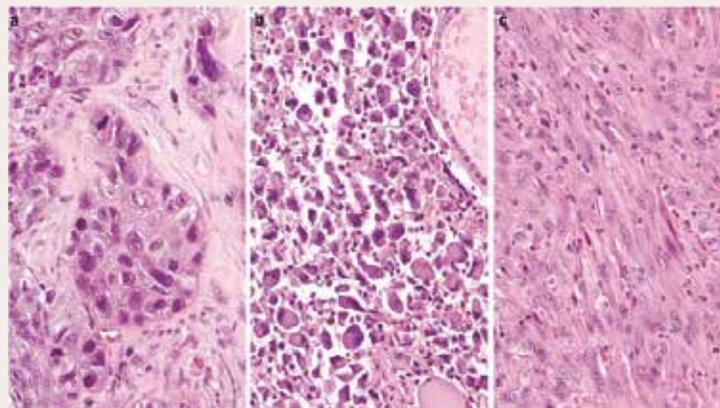
Biopsias en tiempos de pandemia COVID-19

A raíz de la pandemia COVID-19 ha surgido la pregunta de si todas las biopsias se deben retrasar o si debería haber excepciones.

La urgencia debe ser determinada por los factores de riesgo, por las características sonográficas y por el riesgo estructural del nódulo, tomando en consideración el riesgo a exposición al COVID-19.

Recomendaciones y comentario

Los cánceres tiroideos más comunes son los diferenciados, cuyo curso es indolente y cuya mortalidad es baja, de cerca del 0.5%. Si la sospecha es de cáncer medular por la localización del nódulo (tercio superior posterior lateral de los lóbulos) y por historial familiar, aunque no es la recomendación usual, se puede medir el nivel de calcitonina (>10pg/ml referir a biopsia de aguja fina, >100pg/ml referir directo a cirugía). Si se sospecha cáncer anaplásico tiroideo (masa de rápido crecimiento que produce compresión), se debe considerar referir a cirugía de forma urgente, ya que la progresión de la enfermedad suele ser agresiva. 



Patología microscópica de cáncer anaplásico tiroideo que es altamente variable (derecha a izquierda: escamoso, células gigantes y células fusiformes).

Referencias

1. Haugen et al. American Thyroid Association Guidelines 2015, Thyroid; October 2015.
2. Clinical Affairs Committee: Physicians Guidance to Thyroid FNA during COVID-19 Crisis. American Thyroid Association.
3. Li M, Marquez RC, Vinales KL, et al. Considerations for thyroid fine needle aspiration (FNA) biopsies during the COVID-19 pandemic. Clinical Thyroidology. 2020; 32:156-158.

La diabetes mellitus tipo 2 y el fallo cardiaco



Leticia Hernández Dávila, MD FACE

Endocrinóloga Clínica

Aspectos epidemiológicos

Las principales causas de muerte en Puerto Rico son las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y la diabetes mellitus. De acuerdo con los datos de los Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) hay una alta prevalencia de diabetes mellitus [16.7% CI (15.6-17.8)] y de enfermedades cardiovasculares [9.6% CI (8.7-10.6)].¹ La coexistencia de enfermedades cardiovasculares y de diabetes mellitus en nuestros pacientes es común, inclusive en pacientes jóvenes. Sabemos que los mecanismos de la enfermedad cardiovascular y de la diabetes mellitus están interrelacionados y que el riesgo de padecer una de estas condiciones aumenta si ya se padece una de las dos condiciones. El estudio Framingham encontró un riesgo 2 veces mayor de desarrollar fallo cardiaco en varones con diabetes mellitus y 5 veces mayor en mujeres con diabetes mellitus; este aumento de riesgo también es consistente en otros estudios observacionales. La presencia de ambas condiciones se relaciona con una mayor morbilidad y mortalidad.²

Factores de riesgo asociados a la diabetes

Entre los factores que se asocian a un aumento en riesgo de fallo cardiaco en pacientes con diabetes mellitus se encuentran: la edad, la duración de diabetes mellitus, el nivel de control glucémico, la presencia de complicaciones microvasculares –en particular la albuminuria– y la existencia de otras comorbilidades como la obesidad, la hipertensión arterial y la enfermedad vascular periférica.

En particular, la hiperglucemia y la hiperinsulinemia se relacionan con un aumento en la proliferación del músculo liso, con hipertrofia del ventrículo izquierdo, con rigidez arterial, con disfunción sistólica y diastó-

lica, con inflamación, con presencia de partículas más pequeñas y aterogénicas de lipoproteína de baja densidad, y con disfunción endotelial, entre otros. La resistencia a la insulina promueve la utilización de ácidos grasos como fuente de energía, y un aumento en la lipotoxicidad. La formación de productos avanzados de glucosilación también se relaciona con un aumento en la rigidez del ventrículo izquierdo y con una disminución en óxido nítrico. Además, la hiperinsulinemia se relaciona con activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y con cambios en el metabolismo de calcio.

Estudios anteriores como el ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)³ y el UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*)⁴ postularon que un control glucémico estricto podría aumentar la mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus (ACCORD) o ser ineficaz para reducirla (UKPDS). Estos hallazgos demostraron la necesidad de tener que evaluar concienzudamente los cambios que ocurren en el paciente con diabetes mellitus y que contribuyen a la morbilidad y mortalidad cardiovascular. El desarrollo de otros estudios para evaluar la seguridad cardiovascular de las terapias para el manejo de la diabetes mellitus sugiere que el mecanismo de acción de los medicamentos utilizados puede ser clave en términos de morbilidad y mortalidad cardiovascular.⁵

Efectos de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) en pacientes con fallo cardiaco

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa permiten la reabsorción de glucosa a nivel del túbulo proximal del riñón. Estos medicamentos han mostrado un efecto cardioprotector en pacientes de alto riesgo

cardiovascular. Sin embargo, al evaluar los diferentes medicamentos disponibles, los resultados no han sido consistentes en términos de su protección en la combinación de infarto no-fatal, apoplejía-no-fatal y muerte cardiovascular, o en estos factores de forma individual. Por ello, no podemos considerar la existencia de un efecto de clase. Sin embargo, al evaluar el efecto de los diferentes medicamentos disponibles en términos de fallo cardiaco, sí se ha encontrado un beneficio consistente.

El primero de estos medicamentos en mostrar este efecto fue **empagliflozina** en el estudio *EMPA-REG OUTCOME*⁶ (2015). En dicho estudio se observó una reducción de riesgo relativo del 35% (cociente de riesgo, 0.65; 95% CI, 0.50 a 0.85; P=0.002) en términos de hospitalizaciones por fallo cardiaco en pacientes con diabetes mellitus mayores de 18 años con enfermedad cardiovascular establecida tratados con empagliflozina vs. placebo. Recientemente, en el estudio *EMPEROR-Reduced*⁷ se encontró una reducción de un 25% en la combinación de mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por fallo cardiaco en pacientes con fallo cardiaco con y sin diabetes mellitus tratados con empagliflozina. Además, se encontró una disminución del 31% de hospitalizaciones por fallo cardiaco en estos pacientes comparados con aquellos tratados con placebo.

Los estudios *CANVAS* y *CANVAS-Renal*⁸ mostraron una reducción del 33% en hospitalizaciones por fallo cardiaco en pacientes tratados con **canagliflozina** vs. placebo.

La **dapagliflozina** mostró una reducción en hospitalizaciones por fallo cardiaco en pacientes con diabetes mellitus en el estudio *DECLARE-TIMI 58* y en pacientes con y sin diabetes mellitus en el estudio *DAPA-HF* (cociente de riesgo 0.73; 95% CI, 0.61 a 0.88)¹⁰.

El último inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 disponible en el mercado, **ertugliflozina**, también logró mostrar una reducción en hospitalizaciones por fallo cardiaco en el estudio *VERTIS-CV*.¹¹

Sin embargo, solo el medicamento **dapagliflozina** ha recibido la aprobación de la FDA para el tratamiento de fallo cardiaco en pacientes con y sin diabetes mellitus.

Comentario

Algunos de los mecanismos sugeridos para explicar el beneficio de estos hallazgos son los siguientes: disminución de peso y grasa visceral, y aumento en natriuresis, que resultan en disminución de la presión sanguínea y de volumen. Los cambios en volumen, a su vez, se asocian a disminución en la precarga. La glucosuria puede reducir los niveles de ácido úrico.

Estos medicamentos también aumentan los niveles de sodio a la mácula densa, lo que provoca constricción de la arteriola aferente y disminución de la presión intraglomerular, lo que, a su vez, redundaría en disminución de albuminuria y en inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona.¹² **G**

Referencias

1. CDC, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Prevalence & Trends Data [online]. 2015. [accessed Oct 8, 2020]. URL: <https://www.cdc.gov/brfss/brfssprevalence/>.
2. Kelly HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Impact of Glucose Lowering Agents, Heart Failure Therapies and Novel Therapeutic Strategies. *Circ Res*. 2019 Jan 4; 124(1): 121-141.
3. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *NEJM*. 2008 Jun 12; 358(24):2545-59.
4. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12; 352(9131):837-53.
5. Johnson JA et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ*. 2007 Sep 8; 335(7618): 497.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in DM2. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128.
7. Packer M, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383:1413-1424
8. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, et al. Group CPC Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377:644-657.
9. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357.
10. McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019; 381:1995-2008.
11. Cannon CP, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2020; 383: 1425-1435.
12. Yuliya L, Petter B, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporte-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications and Summary of Clinical Trials. *Circulation*. 2017 Oct 24; 136(17): 1643-1658.

Nuevas terapias basadas en incretinas en diabetes tipo 2:

Agonistas duales del receptor de GIP y de GLP-1



Jorge De Jesús, MD, FACE

Endocrinólogo Clínico

Definiciones para propósitos de este artículo:

GIP: péptido insulínico dependiente de glucosa (*glucose dependent insulinotropic peptide*);

GLP-1: péptido similar al glucagón (*glucagon-like peptide*);

GLP-1 RA: agonista del receptor de GLP-1.

Las incretinas son hormonas intestinales que se secretan ante el estímulo de la ingesta de alimentos.

Se ha demostrado que en el paciente diabético tipo 2 existen defectos en la acción de secreción y de metabolismo de las incretinas. Estos defectos contribuyen al estado de hiperglucemia que es característico de la diabetes tipo 2.

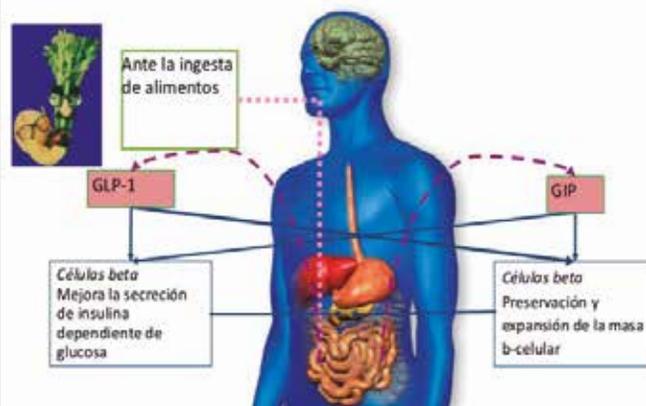
Tratamiento con GLP-1 RA

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 el tratamiento con agonistas del receptor de péptido similar al glucagón (GLP-1 RA) ha permitido una importante estrategia terapéutica al contribuir a mejorar los niveles de glucosa. Este beneficio terapéutico se logra por diferentes mecanismos:

- Se estimula la secreción de insulina dependiente de los niveles de glucosa;
- Se reduce la secreción de glucagón; y
- Se disminuye la velocidad del vaciamiento gástrico.

Estos agentes farmacológicos (GLP-1 RA) se han asociado también con la reducción del apetito y con la pérdida de peso. Para el tratamiento, es de suma importancia que se incremente la dosis de forma gradual ya que, de esa manera, se pueden evitar en ciertos casos algunos de los efectos secundarios como las náuseas, los vómitos o la diarrea. Sin embargo, esto no es fácil. En muchas ocasiones se convierte en un reto poder llegar a la dosis terapéutica adecuada con las menores consecuencias de dichos efectos no deseados, que pueden llevar inclusive a que algunos pacientes descontinúen la terapia.

Incretinas: Actividades que se superponen en la homeostasis de la glucosa



Por otro lado, existe también la limitación que, incluso tomando las dosis máximas recomendadas, no todos los pacientes pueden llegar a las metas de tratamiento que se desea alcanzar.

Alternativa para lograr el mejor tratamiento

Un nuevo enfoque que pudiese permitir una mejor efectividad de la terapia con los agonistas de GLP-1 es el tratamiento utilizando combinaciones con agentes farmacológicos agonistas del receptor de GIP.

Algunas características de GIP:

- Se sabe que el GIP es otra incretina secretada en el intestino y que su acción insulínica es dependiente de los niveles de glucosa;
- El GIP es una incretina responsable de la mayoría de los efectos postprandiales de estimulación de la secreción de insulina en los **individuos normales**. El GIP tiene efectos adicionales diferentes a las acciones del GLP-1 RA;
- El GIP tiene una acción importante en el metabolismo del tejido graso, de los carbohidratos y de los lípidos;
- Los efectos del GIP regulan la captación de glucosa, la lipólisis y la actividad de la lipasa lipoproteica;
- En el cerebro, el GIP activa neuronas localizadas en áreas diferentes a las que activa GLP-1. (En experimentos realizados en ratas, se administró GIP directamente al cerebro de estos animales, observándose que con este procedimiento se inhibía la ingesta de alimentos).

Uso combinado de GIP y de GLP-1 RA

La administración de agonistas del receptor de GLP-1 y de GIP puede tener efectos antieméticos y contribuir de esa manera a una mejor tolerancia de GLP1-RA, siempre y cuando se indiquen en forma combinada.

El uso de agonistas combinados de los receptores de GIP y GLP-1 podría tener efectos complementarios en el metabolismo, sin que empeoren los efectos indeseados gástricos que se atribuyen a los agonistas de GLP-1. En estudios llevados a cabo en pacientes con diabetes tipo 2 administrando agonistas de GIP y GLP-1, se han observado resultados beneficiosos en

la glucemia con una significativa mejor tolerancia que cuando se había utilizado el agonista GLP-1 solo.

Como una nueva alternativa, un agonista dual de los receptores de GIP y de GLP1 puede estar disponible para administración subcutánea, una vez a la semana.

Comentario

Los resultados con la nueva terapia basada en incretinas con agonistas duales del receptor de GIP y de GLP-1 en pacientes con diabetes tipo 2 han demostrado eficacia y tolerabilidad.

Se espera que el desarrollo en esta dirección continúe y que otros productos como este puedan estar disponibles para contribuir en el gran reto que es el tratamiento de la diabetes tipo 2. 

Referencias

- Frías JP, Nauck MA, Van J, Benson C, Bray R, et al. Efficacy and tolerability of tirzepatide, a dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes: A 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate different dose-escalation regimens. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Jun;22(6):938-946. doi: 10.1111/dom.13979.