

Destacados de la XV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición (Sociedad Española de Medicina Interna)

María Martínez Cuevas¹, Fátima Victoria Villafañe Sanz²

Medicina familiar y comunitaria. ¹ Centro de Salud de Fuencarral. Hospital de La Paz. Madrid. ² Centro de Salud Arturo Eyries. Hospital Río Hortega. Valladolid

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, estudios epidemiológicos, enfermedades cardiovasculares, hipoglucemiantes.

RESUMEN

El pasado mes de enero se celebró la XV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Interna en formato virtual, como consecuencia de los inconvenientes de la crisis por la covid-19. En las diferentes mesas se abordó la relación entre obesidad y síndrome metabólico condicionado por el aumento de leptina y el descenso de adiponectina. También se comentaron las opciones terapéuticas para la obesidad aprobadas por la Unión Europea y los factores predictores desfavorables en la evolución de la covid-19. Se revisaron los resultados cardiovasculares de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (haciendo referencia a los estudios REWIND, SUSTAIN y LEADER) y se analizó el grado de prescripción de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 en función de las recomendaciones de las guías clínicas. La reunión finalizó con la exposición del estudio COBALTA, que compara la seguridad entre diferentes insulinas basales en pacientes ingresados.

La XV Reunión de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), desarrollada en formato virtual el pasado mes de enero, dado el contexto pandémico de covid-19, abordó la obesidad desde un enfoque científico de actualización de conocimiento. A continuación, resumiremos los aspectos más relevantes de este encuentro.

MESA REDONDA. ¿HAN CAMBIADO NUESTRA PRÁCTICA MÉDICA LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1? UNA REFLEXIÓN PARA LOS NUEVOS TIEMPOS

Numerosos estudios¹ confirman el aumento de la incidencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en nuestro medio y su relación con la obesidad y adiposidad, de manera que la reducción de peso se traduce en beneficio en la evolución del paciente con DM2. De esta forma, en el tratamiento de la DM2 se propone el abordaje multifactorial de los factores de riesgo, centrado no solo en el control glucémico, sino también en otros aspectos como la obesidad. El exclusivo enfoque glucocéntrico ha demostrado prevenir las complicaciones microvasculares sin reducir las macrovasculares o la mortalidad.

El efecto beneficioso de algunos fármacos sobre los factores de riesgo cardiovascular (RCV)² ha demostrado, en ocasiones, modificar el curso de la enfermedad. La reducción de la tasa de eventos macrovasculares (*major adverse cardiovascular events* [MACE]) guarda relación con la acción de estos fármacos en diferentes órganos: en el hígado, disminuyendo la adiposidad; en el corazón, mejorando la contractilidad miocárdica; en el páncreas, aumentando la secreción de insulina y disminuyendo la de glucagón; en cuanto a los huesos, aumentando la osteogénesis; en el aparato digestivo, enlenteciendo el vaciado gástrico; sobre el sistema renal, aumentando la diuresis y disminuyendo la albuminuria y la inflamación renal; en el sistema nervioso central, reduciendo el apetito; y sobre el sistema muscular, aumentando la sensibilidad a la insulina y la recaptación de glucosa.

Las familias de fármacos antidiabéticos más recientes, como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1), han mostrado efectos beneficiosos renales³ sobre la macro y la microalbuminuria, de manera que en los pacientes con DM2 se pueden emplear teniendo en cuenta que hay un mayor beneficio con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en pacientes con

riesgo alto de insuficiencia cardíaca o con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

En esta mesa redonda se comentó la frecuencia de la DM2 como comorbilidad asociada en pacientes ingresados en los servicios de medicina interna, y se apreció en estos otras comorbilidades. Se ha observado que la enfermedad cardiovascular es el motivo de ingreso de hasta el 40 % de estos pacientes.

El estudio Medicina Interna y DIAbetes (MIDIA)⁴ analizó una muestra de 928 pacientes que ingresaron durante el año 2019 en Medicina Interna. De ellos, el 33 % tenía obesidad, el 83 % hipertensión arterial, el 65 % dislipemia, el 14 % microalbuminuria y el 61 % enfermedad cardiovascular establecida. De la muestra, el 63 % presentaba una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) ≤ 8 % y un índice de comorbilidad de Charlson de 4. Sobre el total de pacientes de la muestra que cumplían con los criterios para recibir un arGLP1, solamente el 2,6 % lo tenía pautado.

Entre los argumentos favorables para el tratamiento con fármacos arGLP1 se señalaron los siguientes: el efecto favorable sobre la pérdida de peso, descenso de la HbA_{1c} y mejoría en la presión arterial y en el perfil lipídico. Además, su administración puede ser en algunos casos semanal, lo que favorece la adherencia terapéutica. Asimismo, estos fármacos tienen un riesgo bajo de hipoglucemia, lo que les aporta un relevante perfil de seguridad. No debemos olvidar que pueden combinarse tanto con insulina como con otros antidiabéticos no insulínicos y pueden emplearse en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (con filtrado glomerular superior a 15 ml/min/1,73 m²). Del mismo modo, las recomendaciones más recientes de las guías de práctica clínica apoyan su uso como primera opción cuando hay que elegir un fármaco inyectable.

De igual forma, se comentaron los posicionamientos de algunas guías sobre el perfil del paciente que se puede beneficiar del tratamiento con arGLP1. Tanto el algoritmo de DM2 de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS)⁵ como las recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la DM2 del Grupo de Trabajo de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la SEMI sugieren su utilización en la mayoría de los condicionantes clínicos propuestos (mal control glucémico, obesidad, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, RCV alto, etc.), a excepción de pacientes frágiles, presencia de sarcopenia o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección muy reducida. Estas excepciones se establecen porque en estos grupos no hay evidencia suficiente sobre sus beneficios.

Entre las causas que sugieren su infrautilización destaca el coste económico, pues el sistema sanitario solo financia estos tratamientos en pacientes con un índice de masa corporal superior a 30 kg/m², por lo que el resto de los pacientes ha de asumir su coste.

Finalmente, a modo de conclusión, se comentó un metaalgoritmo avalado por diferentes sociedades científicas (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria [SEMFyC], Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición [SEEN], Sociedad Española de Diabetes [SED], SEMI y redGDPS) que consensuaba el uso de arGLP1 en las siguientes situaciones:

- DM2 desde el diagnóstico de DM2.
- Mal control con el tratamiento previo.
- HbA_{1c} por encima de los objetivos individuales pactados con el paciente.
- Necesidad de control del peso.
- Riesgo alto de hipoglucemia.
- Enfermedad cardiovascular establecida o incluso cuando el riesgo es elevado.
- Nefropatía e incluso en pacientes con microalbuminuria, antes de que desarrollen daño renal.

CONFERENCIA MAGISTRAL. ABORDAJE DE LA OBESIDAD: ¿ESTAMOS HACIENDO TODO LO QUE PODEMOS?

La obesidad es una enfermedad crónica no derivada de la baja voluntad de las personas, condicionada por el aumento de grasa corporal y en la que existen diferentes factores etiológicos: estrés, alteraciones homeostáticas y genéticas, interacción hormonal y cronodisrupción, entre otras, que conducen a un desequilibrio energético.

Actualmente, una de las clasificaciones más empleadas es la estadificación de la obesidad de Edmonton, utilizada como referencia en alguna guía clínica⁶. Dicha estadificación consiste en la identificación de las comorbilidades y de la limitación funcional que pueden ocurrir en relación con la obesidad. Establece tres grupos generales, cada uno de ellos con un abordaje concreto en el que se integran datos médicos, funcionales y mentales y, finalmente, uno global.

En los estudios que se presentaron, se muestra la asociación de obesidad y síndrome metabólico con aumento de concentraciones de leptina sérica y descenso de adiponectina, y se llega a considerar el cociente adiponectina-leptina como estimador de riesgo cardiometabólico (donde $<0,5$ indica un aumento grave del riesgo; $0,5-1,0$, incremento del riesgo moderado-medio; y ≥ 1 , normal).

Posteriormente, se comentaron las actuales opciones terapéuticas para el tratamiento de la obesidad aprobadas en la Unión Europea: liraglutida (única formulación de arGLP1 con indicación para el tratamiento de la obesidad, si hay un índice de masa corporal $>30 \text{ kg/m}^2$, o $>27 \text{ kg/m}^2$ si existen comorbilidades asociadas), bupropion/naltrexona (con datos insuficientes aún respecto a su empleo en DM2 y mayores de 65 años) y orlistat.

MESA REDONDA. OBESIDAD, DIABETES Y COVID-19

En la evolución de la infección por coronavirus existen condicionantes que pueden determinar mayor riesgo en la gravedad de la enfermedad, como son obesidad, hígado graso, disbiosis de la microbiota intestinal y bajos niveles de vitamina D. El mayor predictor de pronóstico desfavorable fue la edad y, en segundo lugar, la obesidad, especialmente cuando el índice de masa corporal del paciente es superior a 40 kg/m^2 .

Se describió que la entrada del virus en el organismo se hacía a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (pulmón, plasma, corazón o tejido adiposo) y se señaló cierta propensión en pacientes con hígado graso no alcohólico, lo que permite explicar el incremento de morbimortalidad e ingresos hospitalarios en pacientes obesos. Una de las hipótesis sugiere que la transformación de lipofibroblastos en miofibroblastos contribuye a un mayor depósito de líquidos, inflamación, fibrosis pulmonar y resistencia insulínica. También la potencial interacción entre el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) y los productos bacterianos puede dar lugar a disbiosis intestinal, lo que condicionaría la permeabilidad de la barrera intestinal, que alteraría el sistema renina-angiotensina-aldosterona y produciría una fuga a la circulación de sustancias inflamatorias y respuesta inmunitaria.

La obesidad se ha relacionado con niveles bajos de vitamina D; a su vez, niveles bajos de vitamina D se asocian con complicaciones en pacientes con covid-19. Clínicamente, se expone como un objetivo mejorar el control metabólico de los pacientes, pues se han demostrado peores resultados cuando la HbA_{1c} está elevada.

El papel de los antidiabéticos orales de interés

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 han sido los que más interés han despertado desde la aparición del coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-

CoV-1) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), al demostrarse la entrada del virus a través de sus receptores. Este hecho se documenta con un estudio retrospectivo de casos y controles, en el que se observó una reducción mayor del 50 % de mortalidad en 338 pacientes con DM2 hospitalizados por covid-19 tras utilizar sitagliptina asociada a regímenes de insulina en comparación con insulina sola.

Existe un registro *online* llamado SEMI-COVID-19 de una cohorte nacional, observacional, que recoge datos epidemiológicos, clínicos, de tratamiento y evolución de los pacientes con covid-19 durante su ingreso y estancia hospitalaria; su análisis concluye que ninguno de los fármacos hipoglucemiantes analizados (metformina, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, insulina, metformina + inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, metformina + inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y metformina + insulina) mostró asociación significativa con muertes intrahospitalarias ni con el resultado combinado de necesidad de ingreso en unidades de cuidados intensivos, muerte intrahospitalaria, complicaciones intrahospitalarias o estancia prolongada.

MESA REDONDA. PREVENCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1. DE LA EVIDENCIA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

En esta mesa se comentaron aspectos relevantes sobre la interpretación estadística de estudios clínicos y su aplicación a la práctica clínica habitual. La comparación de diferentes estudios en la búsqueda del fármaco adecuado en la elección individualizada para el tratamiento de la DM2 es frecuente entre los clínicos. Estas comparaciones generalmente son insuficientes para establecer diferencias entre moléculas debido a las condiciones de cada estudio: diseño, población estudiada, criterios de inclusión, objetivos del estudio, etc.

Tomando como ejemplo estudios de seguridad cardiovascular de fármacos arGLP1 (REWIND con dulaglutida, LEADER con liraglutida y SUSTAIN con semaglutida) que han demostrado reducción del MACE, se comentaron algunas de sus diferencias.

Partiendo de la base del diseño, REWIND se diseñó para demostrar superioridad, LEADER inicialmente fue un estudio de no inferioridad y posteriormente de superioridad (en lo que se denomina estrategia de test jerárquica, que en este

caso consistió inicialmente en confirmar que se cumplía la no inferioridad y a partir de ahí estudiar la superioridad) y, finalmente, SUSTAIN fue un estudio de no inferioridad (donde el test de superioridad para el objetivo primario no estaba preespecificado). Los conceptos de superioridad y no inferioridad se describen como el grado en el que el intervalo de confianza de una determinada variable sobrepasa o no los límites estadísticos y clínicos de modo que la superioridad equivaldría a resultados clínicos y numéricamente significativos y la no inferioridad tendría significación numérica pero no una clara significación clínica. Estos valores de superioridad y no inferioridad deben quedar preestablecidos en el diseño del estudio previo al análisis de los datos.

Otro aspecto relevante en el análisis de comparaciones entre estudios es la población estudiada. Así, es importante valorar la proporción de pacientes con eventos cardiovasculares previos o sin ellos, la proporción de hombres y mujeres en cada estudio, la edad o comorbilidades de cada población, los niveles de HbA_{1c} o el tiempo de seguimiento del estudio. A este respecto, se debatió sobre los conceptos de prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares frente a la visión más vanguardista del RCV como un continuo en el que pueden aparecer eventos clínicos. En este sentido, se vio que pacientes sin eventos cardiovasculares previos pueden tener una carga de mal control de factores de RCV mucho mayor que la de aquellos pacientes que ya habían presentado un evento. Es relevante, en relación con esto, valorar integralmente todos los factores de riesgo y el tiempo de evolución de estos en pacientes con DM2 para establecer su RCV.

También se comentó como posible limitación establecer comparaciones entre las variables principales observadas, que con gran frecuencia no son iguales entre los diferentes ensayos.

Entre las conclusiones expresadas tras comparar los diferentes estudios de seguridad cardiovascular de arGLP1 en esta mesa, destacaremos:

- Los arGLP1 se establecen como fármacos de elección en pacientes con enfermedad cardiovascular o riesgo alto de padecerla.
- El objetivo del tratamiento del paciente con DM2 es reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares y mejorar su calidad de vida. Para ello se deben prescribir fármacos con efecto protector cardiovascular, controlar de manera integral los factores de RCV y actuar precozmente antes de la aparición de complicaciones.
- La dulaglutida es el único fármaco que ha demostrado reducción de complicaciones cardiovasculares en el paciente con DM2 sin eventos cardiovasculares previos de forma general en una población que tiene un RCV alto establecido.

ENCUENTRO CON EL EXPERTO. CONTROL DEL PACIENTE FRÁGIL TRAS EL ESTALLIDO DE LA CRISIS POR COVID-19

La fragilidad es una situación frecuente en nuestra práctica clínica (probablemente asociada al envejecimiento de la población) que guarda relación con una menor supervivencia. Se estima que actualmente entre el 14 y el 25 % de la población tiene criterios de fragilidad, y llega hasta el 40 % en pacientes mayores de 80 años.

La fragilidad mantiene una relación dual con la DM2 (9,4-27,7 % según los entornos), dado que ambas directa o indirectamente dan lugar a sarcopenia, y comparte con la obesidad el incremento del RCV.

Se propone, en el manejo de los pacientes con fragilidad, definir los objetivos de control metabólico readaptando nutrición, ejercicio (aeróbico, de resistencia y flexibilidad) y objetivos de HbA_{1c}, considerando los condicionantes clínicos acompañantes (como pueden ser la hemodiálisis o la necesidad de transfusiones), adaptando los cuidados en beneficio del paciente y evitando, en la medida de lo posible, la sobrecarga del cuidador. En el seguimiento de las comorbilidades cardiovasculares es prioritario un control adecuado de la presión arterial sobre la glucemia. Las recomendaciones se recogen en el algoritmo de tratamiento del paciente frágil, entre las cuales se recomienda:

- En pacientes de complejidad intermedia: HbA_{1c} <8 %, glucosa diurna de 90-150 mg/dl, glucosa nocturna de 100-180 mg/dl y presión arterial <140/90 mmHg. Respecto al control lipídico, se recomienda el tratamiento con estatinas salvo contraindicación o intolerancia.
- En pacientes de complejidad alta, se deben evitar los controles basados en HbA_{1c} con un tratamiento orientado a evitar la hipoglucemia y la hiperglucemia sintomática: glucosa diurna de 100-180 mg/dl, glucosa nocturna de 110-200 mg/dl, presión arterial <150/90 mm Hg y control lipídico, considerando la introducción de estatinas.

TED TALK. GLA-300 HOSPITAL TRIAL. EXPERT VISION

En esta mesa, centrada en la repercusión del mal control metabólico en el paciente ingresado, se debatieron las estrategias de control glucémico en el hospital. En caso de cifras superiores a 180 mg/dl de glucosa en plasma, se recomienda iniciar tratamiento insulínico; el objetivo glucémico es de 140-180 mg/dl y el esquema preferido es la pauta bolo basal,

con insulina basal y rápida. A este respecto, se presentaron estudios⁷ que compararon tratamientos con diferentes insulinas basales en pacientes hospitalizados y se observó que la glargina de 300 UI/ml (Gla-300) en el ámbito hospitalario es tan eficaz como la glargina de 100 UI/ml en el tratamiento de pacientes médicos y quirúrgicos, pero la Gla-300 es más segura por su menor incidencia de hipoglucemias graves en el paciente hospitalizado.

El estudio COBALTA⁸ valoró a 112 pacientes con DM2 con mal control metabólico (HbA_{1c} del 8-10 %) tratados con agentes orales o insulina antes del ingreso. Durante el

ingreso los pacientes recibieron tratamiento con insulina en pauta bolo basal (la insulina basal fue Gla-300) y al alta su tratamiento incluía Gla-300 asociada o no a antidiabéticos orales. El objetivo del estudio fue analizar la variación de HbA_{1c} a los seis meses de tratamiento. Entre los resultados y conclusiones de este estudio, se observó una mejoría significativa de los niveles de HbA_{1c} a los seis meses respecto al ingreso, una mayor tasa de hipoglucemias graves en los pacientes tratados con insulina glargina de 100 UI/ml a los seis meses respecto a los tratados con Gla-300, reducción de la glucemia basal y un grado alto de satisfacción por parte de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020;10(1):2765.
2. Ferro EG, Michos ED, Bhatt DL, Lincoff AM, Elshazly MB. New Decade, New FDA guidance for diabetes drug development. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(21):2522-6.
3. Li J, Albajrami O, Zhuo M, Hawley CE, Paik JM. Decision Algorithm for prescribing SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2020;15(11):1678-88.
4. Ena J, Carretero-Gómez J, Zapatero-Gaviria A, Carrasco Sánchez FJ, Del Romero-Sánchez M, González-Becerra C, et al. Uso de terapia antihiperglucemiante con beneficio cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 que requieren hospitalización: un estudio transversal. *Rev Clin Esp*. 2020;S0014-2565(20)30059-X.
5. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, García Soidán FJ, Nadal JF. Algoritmo de tratamiento de la DM2 de la redGDPS 2020. 2020. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020> [último acceso: 6 de febrero de 2021].
6. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Can Med Assoc J*. 2020;192(31):E875-91.
7. Pasquel FJ, Lansang MC, Khowaja A, Urrutia MA, Cardona S, Albury B, et al. A randomized controlled trial comparing glargine U300 and glargine U100 for the inpatient management of medicine and surgery patients with type 2 diabetes: glargine U300 Hospital Trial. *Diabetes Care*. 2020;43(6):1242-8.
8. Perez A, Carrasco-Sánchez FJ, González C, Seguí-Ripoll JM, Trescolí C, Ena J, et al. Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) during hospitalization and therapy intensification at discharge in patients with insufficiently controlled type 2 diabetes: results of the phase IV COBALTA trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001518.