

Respuesta del Dr. Juan Carlos Obaya Rebollar

¿Qué cambios propone en el tratamiento antidiabético de esta paciente?

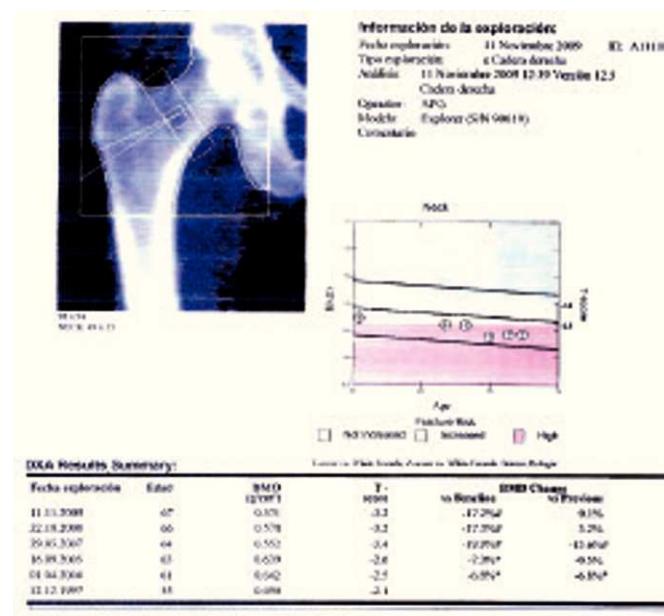
La paciente presenta una diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de larga evolución (9 años), con un mal control metabólico reciente (hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] >7%, glucemia basal 168 mg/dL) y sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] 27,3 kg/m²) a pesar del tratamiento combinado con metformina y vildagliptina en dosis submáximas. Los objetivos de control metabólico que debemos perseguir en nuestra paciente, y que vienen recogidos en las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) y de la European Association for the Study of Diabetes (EASD) (tabla 1)¹, incluyen una HbA_{1c} inferior al 7%, y para ello se deben mantener glucemias preprandiales de 70 a 130 mg/dL, mientras que las posprandiales no deben superar los 180 mg/dL.

La DM2 es una enfermedad progresiva. Con el paso del tiempo la HbA_{1c} va incrementándose, por lo que se requiere la intensificación del tratamiento con varios fármacos orales o la combinación de éstos con insulina. La justificación de la terapia combinada se basa no sólo en el fracaso de la monoterapia a largo plazo, sino también en el aprovechamiento del efecto sinérgico de los diferentes mecanismos de acción de los medicamentos. Esta opción terapéutica permite utilizar dosis menores, reduciendo la frecuencia y gravedad de los efectos adversos de los fármacos con una efectividad superior.

La asociación de una sulfonilurea y metformina es la combinación con mayor experiencia y tiene una gran efectividad, y la recomiendan la mayor parte de las guías terapéuticas^{1,2}. Otras asociaciones (metformina más inhibidor de la dipeptidilpeptidasa IV [DPP-IV], metformina más un análogo del GLP-1 [*glucagon-like peptide 1*] o metformina más una glitazona) constituyen una alternativa cuando hay una contraindicación o intolerancia a la asociación anterior (como pudiera ser el riesgo de hipoglucemia asociado a la sulfonilurea)². Probablemente, ésta es la razón que determinó la elección de la combinación de metformina y vildagliptina en nuestra paciente, máxime si tenemos en cuenta que una hipoglucemia podría determinar un mayor riesgo de caída y, secundariamente, una fractura en una paciente con osteoporosis.

Tomando como base las recomendaciones de la guía del National Institute for Clinical Excellence (NICE) 2009² y de la reciente guía de práctica clínica del Ministerio de Sanidad y Consumo³ (MSC), se aconseja que los cambios se hagan rápidamente para mantener una HbA_{1c} dentro del objetivo terapéutico (<7%) y llegar a la insulinización precoz, a fin de preservar la función de la célula beta y prevenir las complicaciones crónicas.

La primera opción cuando se produce un fallo secundario de los fármacos orales es añadir una dosis basal nocturna de insulina intermedia NPH o NPL, o de análogo lento (detemir o glargina), a cualquier hora del día si se trata de este último¹⁻⁴. La dosis nocturna de insulina frena la producción hepática de glucosa en estado de ayunas y disminuye la hiperglucemia basal. El aumento de peso y las hipoglucemias son menores que con la insulinización en



* 200000 significación al 95% confidencial intervalo 1.96.

^a El promedio de los análisis es igual de los análisis diferentes.

Figura 1. Resumen histórico de las densitometrías realizadas a la paciente a nivel trocantéreo

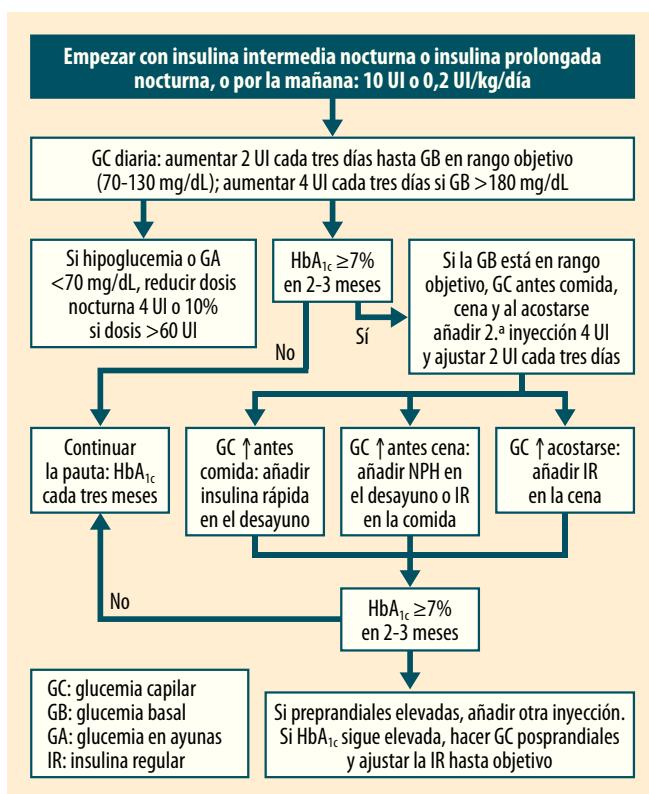
Tabla 1. Objetivos de control de la ADA-EASD 2009¹

HbA _{1c}	<7%
Glucemia preprandial	70-130 mg/dL
Glucemia posprandial	<180 mg/dL
Presión arterial	<130/80 mmHg
Colesterol total	<200 mg/dL
Colesterol LDL	<100 mg/dL
Colesterol HDL	>40 mg/dL
Triglicéridos	<150 mg/dL

ADA: American Diabetes Association; EASD: European Association for the Study of Diabetes.

monoterapia. En los pacientes tratados con dos o más fármacos se recomienda mantener metformina y suspender el resto, aunque no hay suficientes evidencias para recomendar la suspensión o continuación de los otros fármacos orales. La dosis inicial recomendada es de 10 unidades o de 0,2 UI/kg/día, según el algoritmo propuesto por la ADA/EASD (figura 2). La elección de un análogo de insulina de acción prolongada frente a la insulina protamina neutra de Hagedorn (NPH) se fundamenta en un perfil de acción más predecible y un menor riesgo de hipoglucemias, especialmente nocturnas⁵. El parámetro que utilizaremos para guiarnos en el ajuste es la glucemia en ayunas, y nuestro objetivo será reducirla por debajo de 130 mg/dL.

Otra posibilidad terapéutica contemplada por algunas guías^{1,2,6} sería la triple terapia oral. Ésta constituye una alternativa a la insulinización si el paciente es reticente y la HbA_{1c} no está por encima



del 8,5%⁶, pero su eficacia es menor, en parte debido a la disminución del cumplimiento terapéutico y por la mayor incidencia de efectos secundarios. La combinación triple más potente sería la de una glitazona, una sulfonilurea y metformina, aunque pueden emplearse otros fármacos en caso de intolerancia o contraindicación de alguno de los mencionados^{2,6}. En caso de considerarse necesario el uso de una glitazona, se ha sugerido seleccionar pioglitazona, por su perfil de seguridad cardiovascular presumiblemente más favorable¹. Sin embargo, en el caso clínico que nos ocupa (mujer diabética con criterios densitométricos de osteoporosis), al añadir una glitazona al esquema terapéutico debemos valorar la evidencia que sugiere que las glitazonas disminuyen la densidad mineral ósea y aumentan el riesgo de fracturas, sobre todo en mujeres⁷.

¿Qué perfiles glucémicos deberían realizarse con el cambio de terapia que propone?

Según las recomendaciones de la ADA⁸ y de la guía de práctica clínica del MSC³, se acepta que la automonitorización de la glucosa sanguínea es útil en los pacientes con DM2 en tratamiento con insulina. En nuestra paciente, dado que se encuentra en fase de ajuste por inicio de tratamiento con insulina en dosis única diaria, recomendaremos la realización diaria de las glucemias en ayunas⁹, explicándole un esquema de autoajuste de la dosis que es simple y eficaz: incrementar 2 UI cada 3 días mientras las glucemias capilares superen el objetivo planteado de 130 mg/dL, y disminuir 2 UI si la glucemia capilar media es inferior a 80 mg/dL.

¿Qué exploraciones, analíticas y pruebas complementarias deberían realizarse?

En primer lugar, y debido a las alteraciones en el sistemático de orina (bacteriuria, leucocituria y nitratos), repetiría la analítica incluyendo un urinocultivo para confirmar una posible infección urinaria que estuviera contribuyendo a empeorar su control metabólico.

En cuanto a la presencia de complicaciones microvasculares, resulta extraño el diagnóstico de neuropatía periférica por electromiografía en una paciente con exploración neuropática y vascular normal, y en ausencia de complicaciones más precoces y frecuentes en los diabéticos de larga evolución, como por ejemplo la retinopatía y la neuropatía. Por este motivo, creo que deberíamos replantearnos la indicación de gabapentina, más cuando no ha sido efectiva.

La presencia de astenia importante y la elevación del marcador tumoral CA 19.9 (valor normal en adultos <37 UI/mL) nos obliga a descartar diversas patologías. El CA 19.9 se eleva en el 20-40% de los carcinomas gástricos y de colon y en el 75-95% de los cánceres de páncreas. También puede elevarse en enfermedades no neoplásicas como la pancreatitis y la colitis ulcerosa, la patología biliar (20%), las hepatopatías, la tuberculosis y en la propia diabetes, aunque en concentraciones más bajas. En general, los marcadores tumorales tienen poco valor en el diagnóstico de neoplasia maligna, pues no son lo bastante específicos y resultan poco sensibles en los estadios iniciales de la enfermedad. Su utilidad radica en el seguimiento de los procesos tumorales. Por estas razones, podríamos plantearnos solicitar una ecografía abdominal y, si fuera preciso, una tomografía axial computarizada (TAC) abdominal.

Otra de las posibles causas de astenia y debilidad de miembros inferiores debemos buscarla en la yatrogenia. Esta paciente sigue tratamiento con dos fármacos, atorvastatina y risedronato, que tienen entre sus efectos secundarios la debilidad, los calambres y los dolores musculoesqueléticos. Por esta razón se podría pedir una analítica que incluyera CPK, e incluso retirar transitoriamente dichos tratamientos y valorar la respuesta, máxime si tenemos en cuenta que el colesterol LDL de esta paciente está controlado (65 mg/dL con un objetivo <100 mg/dL), y que el efecto de los bisfósfonatos se mantiene tras la retirada del fármaco.

¿Qué otros cambios realizaría en el resto de la terapia de esta paciente?

Algunas guías recogen la posibilidad de añadir ácido acetilsalicílico en dosis bajas, de 75-162 mg/día. La ADA⁸ lo recomienda en pacientes con aumento del riesgo cardiovascular (riesgo a 10 años >10%); esto incluye a la mayoría de los hombres de >50 años o a las mujeres >60 años que tienen al menos otro factor de riesgo cardiovascular (FRCV), como por ejemplo antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares, hipertensión, tabaquismo, dislipidemia o albuminuria. El NICE² lo recomienda en todos los DM2 ≥50 años o en <50 años con presencia de FRCV.

En esta paciente, dicho tratamiento es más que discutible si consideramos el balance riesgo/beneficio. La estimación del riesgo cardiovascular de nuestra paciente, basado en el United King-



Figura 3. Herramienta FRAX® para el cálculo de riesgo absoluto de fractura en los siguientes 10 años¹¹

dom Prospective Diabetes Study (UKPDS)¹⁰, da como resultado un riesgo de episodios cardíacos del 12,3%, y de ictus del 8,8% a 10 años (riesgo bajo); además, debemos recordar el uso de antiinflamatorios (celecoxib), que incrementaría el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

En cuanto al tratamiento de la osteoporosis, cabe recordar que los pacientes con mayor riesgo de fractura son los que más pueden beneficiarse del tratamiento farmacológico. Disponemos de algunas escalas de cálculo del riesgo absoluto de fractura, como el índice FRAX® (figura 3)¹¹, que en la paciente que nos ocupa estima un riesgo de fractura medio del 9,5% para cualquier fractura osteoporótica mayor, y del 4,4% para la fractura de cadera. La respuesta terapéutica se considera aceptable si hay un aumento $\geq 5\%$ en la zona lumbar y $\geq 8\%$ en la zona femoral. En el caso de nuestra paciente, no hay cambios en la densidad mineral ósea desde 2007, razón que nos obliga a evaluar la adherencia y el cumplimiento terapéutico y a añadir suplementos de calcio (500-1.000 mg/día) y vitamina D (800 UI/día)¹², que habían sido suspendidos

del esquema terapéutico sin una causa razonable, como por ejemplo presencia de efectos secundarios gastrointestinales. ■

Declaración de potenciales conflictos de intereses

Juan Carlos Obaya Rebollar declara no tener ningún conflicto de interés en relación con el contenido de este manuscrito.

Bibliografía

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. 2009 [Internet]. NICE; 2009. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87NICEGuideline.pdf>
3. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco, 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA n.º 2006/08.
4. Grupo de trabajo RED GEDAPS. Consenso del Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria en el inicio de insulinización de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (online publication). Barcelona: Euromedice, 2009. Available at: <http://www.redgedaps.es/gestor/upload/file/DOCUMENTO%20DE%20CONSENSO-insulinizar-AP.pdf>
5. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a metaanalysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:950-5.
6. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology. Consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract*. 2009;15:540-59.
7. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med*. 2008;168:820-5.
8. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes 2010. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S11-61.
9. Bergenfelz RM, Gavin JR. The role of self-monitoring of blood glucose in the care of people with diabetes: report of a global consensus conference. *Am J Med*. 2005;118 Suppl 9A:1S-6.
10. Stevens R, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, Holman RR. UKPDS 56: The UKPDS Risk Engine: a model for the risk of coronary heart disease in type 2 diabetes. *Clinical Science*. 2001;101:671-9. Available at: <http://www.dtu.ox.ac.uk>
11. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19:385-97.
12. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA*. 2001;285:785-95.

Respuesta del Dr. Esteban Jódar

¿Qué cambios propone en el tratamiento antidiabético de esta paciente?

Se trata de una paciente con una diabetes avanzada, de 9 años de evolución, con sobrepeso (IMC 27,3 kg/m²) y un control metabólico fuera de los objetivos (hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] >7%, glucemia basal 168 mg/dL) a pesar del tratamiento combinado con dos fármacos orales (metformina y vildagliptina) en dosis adecuadas. Podemos suponer que la elección de un inhibi-

dor de la dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) como segundo fármaco debe derivar del intento de su médico por limitar las hipoglucemias y la ganancia de peso, ya que la mayoría de las guías clínicas considerarían como tratamiento estándar el uso de una sulfonilurea o de insulina basal tras el fracaso de la monoterapia con metformina, por la limitada experiencia a largo plazo con el uso de estos fármacos¹⁻³. Ese intento de limitar las hipoglucemias parece razonable a la vista de los factores de riesgo cardiovascular.

Lista de acronymos citados en el texto:

DPP-IV: dipeptidilpeptidasa IV; GLP-1: glucagon-like peptide 1; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HTA: hipertensión arterial; PET-TAC: tomografía axial computarizada con tomografía de emisión de positrones.

Fecha de recepción: 30 de noviembre de 2009
Fecha de aceptación: 15 de diciembre de 2009

Correspondencia:

E. Jódar. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Quirón. Diego Velázquez, 2. 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid). Correo electrónico: ejodar.mad@quieron.es