

**Figura 3.** Herramienta FRAX® para el cálculo de riesgo absoluto de fractura en los siguientes 10 años<sup>11</sup>

dom Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>10</sup>, 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)<sup>11</sup>, 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)<sup>12</sup>, 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 insulnización 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/m<sup>2</sup>) y un control metabólico fuera de los objetivos (hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>] >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 fármacos<sup>1-3</sup>. 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<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; HTA: hipertensión arterial; PET-TAC: tomografía axial computarizada con tomografía de emisión de positrones.

lar presentes (mujer posmenopáusica, con hipertensión arterial [HTA], hiperlipidemia y diabetes) y el riesgo de fractura osteoporótica (baja densidad mineral ósea, diabetes).

Se plantean, por tanto, varias posibilidades terapéuticas: la triple terapia oral asociando un secretagogo o una glitazona, o bien la insulinización con una insulina basal o el uso de un análogo del GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*)<sup>1-3</sup>.

La triple terapia oral, aunque recogida en la mayoría de las guías de práctica clínica más actuales, sigue teniendo aún escasas evidencias que avalen su uso a largo plazo, y se suele recomendar sólo en los casos en los que la insulinización es inaceptable o imposible. Además, la elección de una glitazona en una mujer menopáusica con osteoporosis, una HTA de larga evolución (lo que aumenta el riesgo de insuficiencia cardiaca) y otros factores de riesgo cardiovascular, no parece la mejor elección por sus posibles efectos deletéreos, duplicando tanto el riesgo de fractura osteoporótica como los ingresos por insuficiencia cardiaca. La adición de una sulfonilurea tendría el riesgo de inducir hipoglucemias y ganancia de peso, además de sus posibles repercusiones sobre el agotamiento de la célula beta. La posibilidad de cambiar el inhibidor de DPP-IV por un secretagogo en dosis máximas, junto a dosis máximas de metformina, probablemente no aporte la potencia suficiente para conseguir el control metabólico deseado ( $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ ).

El único análogo del GLP-1 disponible en nuestro país por el momento, exenatida, sólo se reembolsa en pacientes obesos (no es nuestro caso), aunque sería una aproximación atractiva en un paciente en el que nos preocupara limitar tanto la ganancia de peso como la posibilidad de hipoglucemias, que podrían causar una caída con riesgo de fractura o desencadenar un episodio cardiovascular.

Por lo tanto, me inclinaría por recomendar el inicio de una insulina basal nocturna (al acostarse) en principio, sin modificar el resto del tratamiento. El objetivo sería una glucemia predesayuno en el rango 80-120 mg/dL, lo que se podría lograr con una NPH (insulina protamina neutra de Hagedorn), aunque el deseo de limitar tanto las hipoglucemias graves como la ganancia de peso podría aconsejar el inicio de un análogo basal como detemir.

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

Los estudios más recientes disponibles<sup>4,5</sup> no muestran ningún beneficio de la automonitorización de la glucemia capilar en pacientes con diabetes tipo 2 no tratados con insulina. No obstante, pueden ser útiles en algún subgrupo de pacientes en los que el valor obtenido resulte importante para mantener o iniciar modificaciones del estilo de vida.

Una vez iniciada la insulinoterapia, sólo serían precisos los valores de glucemia capilar predesayuno para que la paciente siguiera un esquema de autoajuste de dosis entre los diversos que han sido publicados. Por ejemplo, el esquema -3, 0, +3 (para una media de tres glucemias capilares basales menores de 80, entre 80 y 120, y por encima de 120 mg/dL, respectivamente) ha probado ser tan efectivo sobre la reducción de la  $\text{HbA}_{1c}$  como el

ajuste por un profesional médico<sup>6</sup>. Por supuesto que, tanto en caso de enfermedad intercurrente como de clínica sugerente de hiperglucemia o hipoglucemias, la paciente debería vigilar más de cerca sus cifras glucémicas.

### ¿Qué exploraciones, analíticas y pruebas complementarias deberían realizarse?

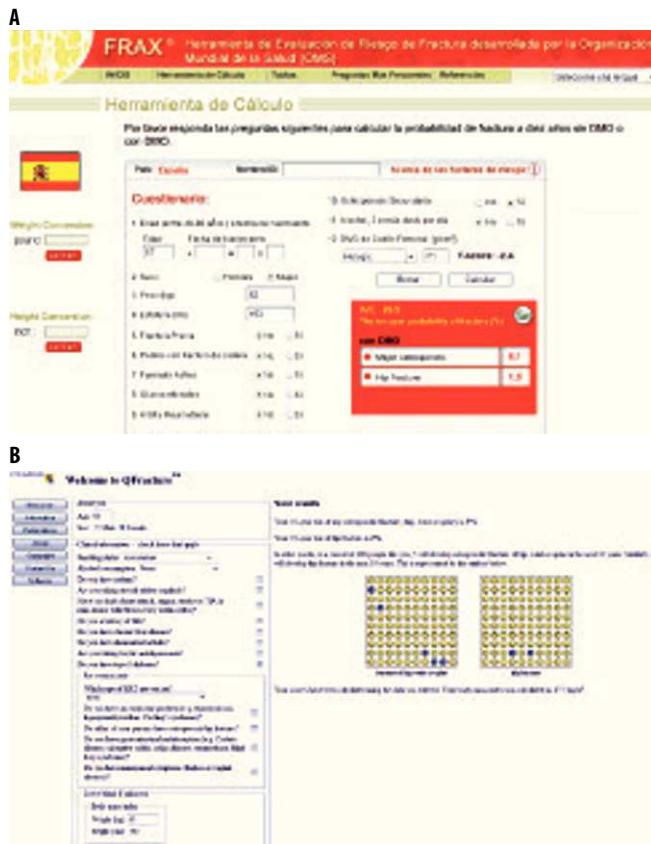
Hay algún aspecto llamativo en esta paciente, como la ausencia de retinopatía o nefropatía en presencia de un diagnóstico de neuropatía por electromiografía, junto a una astenia (al parecer) clínicamente significativa. Además, presenta una artrosis que precisa una potente terapia antiinflamatoria y que, junto con la astenia, limita su movilidad y favorece la ganancia de peso. Parece por lo tanto razonable valorar la necesidad de una terapia que no ha sido efectiva (gabapentina). También deberíamos descartar un efecto adverso de algunos de los fármacos que toma (tanto atorvastatina como risedronato se han asociado a molestias y síndromes dolorosos osteoarticulares de diferente intensidad).

Aunque resulta poco probable, se han descrito algunos casos de fracturas subtrocantéreas, incluso bilaterales, de difícil diagnóstico clínico (se manifiestan por dolor e impotencia funcional sin otros signos típicos de las fracturas de cadera) en sujetos tratados durante largo tiempo con aminobisfosfonatos. El examen detenido de una radiografía de las extremidades proximales de ambos fémures puede descartar el problema.

Por otra parte, la debilidad de miembros inferiores, que no parece deberse a un problema endocrinológico (no hay síntomas sugerentes de insuficiencia suprarrenal o alteración tiroidea relevantes), vascular (los pulsos son normales) o neurológico (no hay alteraciones de la sensibilidad o los reflejos, ni alteraciones del trofismo), obliga a descartar, en un paciente con un nivel de antígeno CA 19.9 elevado, la presencia de diversas patologías, tanto benignas como tumorales.

El CA 19.9 es un antígeno glucoconjungado, definido por un anticuerpo monoclonal IgG1, generado contra la línea celular del carcinoma cólico humano. El 80-90% de pacientes con cáncer de páncreas avanzado presentan niveles elevados del antígeno, con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 87%, cuando se considera un valor de corte de 37 UI/mL. También aparece elevado en el 55-89% de los cánceres gástricos, el 65% de los rectales, el 22-51% de los hepatocarcinomas y colangiocarcinomas, y de forma ocasional en el cáncer de ovario, útero y pulmón. En este sentido, debe recordarse que diversos cánceres, especialmente el de páncreas, el de mama y el de colon y recto, son más comunes entre los sujetos con diabetes. Puede asimismo estar elevado en procesos benignos como la pancreatitis aguda, el seudoquiste pancreático, la colangitis, la colecistitis, la hepatitis y la cirrosis; en procesos respiratorios como las bronquiectasias, la tuberculosis, la asbestosis, el asma bronquial, la fibrosis pulmonar y la neumonía intersticial idiopática, y en enfermedades reumatológicas (síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, lupus, dermatopolimiositis, etc.), aunque en concentraciones más bajas.

Por tanto, la repetición del sedimento urinario con un urocultivo, y una revisión ginecológica con citología y ultrasonografía



**Figura 4.** En la figura se muestran dos de los más recientes modelos de cálculo del riesgo absoluto de fractura o del riesgo porcentual de sufrir fractura en los siguientes 10 años. **A.** En el modelo FRAX®, desarrollado bajo el auspicio de la Organización Mundial de la Salud (disponible en: [http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool\\_SP.jsp?locationValue=4](http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool_SP.jsp?locationValue=4)), la densidad mineral ósea no es necesaria, aunque puede incluirse su información si está disponible. El resto de datos necesarios, como el peso, la talla, el sexo o la edad, así como algunos antecedentes personales y familiares relevantes, se pueden obtener fácilmente. Algunos autores han sugerido que, en nuestro medio y a pesar de estar ajustado para la tasa de fracturas de la población española, el FRAX® podría infraestimar hasta en un 50% el riesgo real. **B.** El modelo QFracture™, desarrollado en el Reino Unido y aún pendiente de publicar ajustado para población española (disponible en: <http://www.clinrisk.co.uk/qfracture/index.php>), posee el atractivo de no emplear la medida de la masa ósea y usar un mayor número de antecedentes y enfermedades crónicas concomitantes, y para nosotros, como diabetólogos o endocrinólogos, incluir específicamente el antecedente de diabetes o de enfermedades endocrinas como el síndrome de Cushing o el hipertiroidismo.

endovaginal, junto con una prueba de imagen abdominopélvica de alta resolución, podrían ser los siguientes pasos que dar antes de pensar en medidas más extremas como una PET-TAC.

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

Resulta también llamativa la osteoporosis de larga evolución que presenta la paciente y que parece haber sido tratada con bisfosfonatos durante quizás hasta 12 años. El uso de alguno de los motores de cálculo del riesgo de fractura, como el índice FRAX® (de la Organización Mundial de la Salud y calibrado según el riesgo de

fractura de la población española; disponible en: [http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool\\_SP.jsp?locationValue=4](http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool_SP.jsp?locationValue=4)) o el más reciente QFracture™ (que no utiliza los valores de densidad mineral ósea y sí considera el antecedente de diabetes; disponible en: <http://www.clinrisk.co.uk/qfracture/index.php>) (figura 4B), estima un riesgo de fractura en los próximos 10 años entre bajo y medio (entre 6,1 y 5% para cualquier fractura osteoporótica mayor, y entre 1,9 y 2% para la fractura de cadera). Este riesgo, además, debe haberse visto modificado sustancialmente por los más de 10 años de tratamiento con alguno de los fármacos más potentes para el tratamiento de la osteoporosis (un aminobisfosfonato), sin haber aparecido ninguna fractura en este tiempo. Por otro lado, los pacientes sin cambios de masa ósea relevantes, o incluso con pérdida de esta última, siguen obteniendo el beneficio de la reducción de las fracturas osteoporóticas con fármacos de esta clase.

Comoquiera que el efecto de los aminobisfosfonatos sobre el hueso puede prolongarse durante años tras la retirada del fármaco, no parecería descabellado ofrecerle a la paciente unas «vacaciones terapéuticas» de su tratamiento antiosteoporótico, con vigilancia densitométrica en 1 o 2 años. En caso de pérdida de masa ósea significativa y, sobre todo, en caso de fractura, probablemente me inclinaría por recomendarle un tratamiento anabólico, con bastante probabilidad teriparatida, tras lustros de tratamientos anticatabólicos potentes.

Por otra parte, no puedo compartir la retirada de los suplementos de calcio y vitamina D ni en ésta ni en ninguna otra paciente, salvo efectos secundarios no tolerables del calcio (náuseas, estreñimiento) o toxicidad por vitamina D, lo que resulta prácticamente imposible con los compuestos de calcio y vitamina D disponibles en un único comprimido. ■

### Declaración de potenciales conflictos de intereses

Ninguno relevante para esta actividad. En el periodo 2009-2010: fondos para la investigación clínica relacionada con la diabetes: Janssen, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Roche y sanofi-aventis. Participación en Bureau de Ponentes: Almirall, Lilly, MSD, Novo Nordisk.

### 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. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
2. National Collaborating Centre for Chronic Conditions and the Centre for Clinical Practice at National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. National Institute for Health and Clinical Excellence, May 2009. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87NICEGuideline.pdf>
3. Canadian Diabetes Association 2008. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. 2008;32 Suppl 1: S1-201.
4. Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A, et al. Impact of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ*. 2007;335:132.
5. Simon J, Gray A, Clarke P, Wade A, Neil A, Farmer A. Diabetes Glycaemic Education and Monitoring Trial Group. Cost-effectiveness of self-monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DIGEM trial. *BMJ*. 2008;336:1177-80.
6. Meneghini L, Koenen C, Weng W, Selam JL. The usage of a simplified self-titration dosing guideline (303 algorithm) for insulin detemir in patients with type 2 diabetes –results of the randomized, controlled PREDICTIVE 303 study. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:902-13.