

Caso clínico comentado por expertos

Diabetes tipo 2 y osteoporosis

Type 2 diabetes mellitus and osteoporosis

Anamnesis

Mujer de 67 años seguida en la consulta de endocrinología desde hace 9 años, cuando fue diagnosticada de diabetes mellitus tipo 2. Su control metabólico actual arroja unas cifras de HbA_{1c} del 7,9%, estando en tratamiento con metformina y vildagliptina.

Antecedentes personales

Presenta los siguientes antecedentes personales: cataratas intervenidas, hipertensión, hiperlipemia, hernia de hiato, artrosis, osteoporosis y rotura del menisco de la rodilla derecha (pendiente de intervención quirúrgica). Asimismo, presenta una sensación de astenia importante, sobre todo de miembros inferiores, y aunque el electromiograma mostró sólo una neuropatía periférica de grado leve, le fue prescrita, hace 2 años, gabapentina (actualmente en dosis de 600 mg/día), sin aparente mejoría de su sintomatología. Además de este fármaco, sigue tratamiento con un medicamento que lleva asociación de metformina y vildagliptina a razón de 50/1.000 mg, respectivamente, dos veces al día, losartán/hidroclorotiazida 50/12,5 mg/día, atorvastatina 20 mg/día, celecoxib 400 mg/día y risedronato sódico 35 mg una vez a la semana. El carbonato cálcico y el colecalciferol le fueron retirados de su tratamiento en el año 2008. Antes de la dosis semanal de risedronato, la paciente tomaba «otros medicamentos para los huesos» de manera diaria, pero que no sabe precisar.

No puede apenas caminar, por el menisco y por el «cansancio» de piernas que aqueja, y ha engordado 2 kg en los últimos 6 meses. No presenta retinopatía diabética ni datos de afectación de grandes vasos a nivel central o periférico. Se realiza controles glucémicos de 6 puntos una vez a la semana (3 preprandiales, y 3 posprandiales a las 2 horas) y nunca ha presentado una hipoglucemia sintomática. Las cifras de presión arterial tomadas en su domicilio están siempre por debajo de 135/85 mmHg.

Datos de la exploración actual

La exploración física actual revela un peso de 63 kg, una talla de 152 cm y una presión arterial de 132/74 mmHg. La auscultación cardiopulmonar es normal. Presenta pequeñas varices en ambos miembros inferiores. No hay edemas. Se palpan los pulsos periféricos, no hay alteraciones de la sensibilidad superficial o profunda en la exploración neuropática, ni tampoco alteraciones en los anexos.

En la analítica destacan: glucemia basal 168 mg/dL, HbA_{1c} 7,9%, ácido úrico 4,4 mg/dL, colesterol total 135 mg/dL, triglicéridos 147 mg/dL, colesterol HDL 40 mg/dL y microalbuminuria 2,7 mg/g de creatinina. En el sistemático de orina se observa la presencia de cristales de oxalato cálcico, bacteriuria, leucocituria y nitritos positivos. El resto de parámetros, como el hemograma, la coagulación, la función renal y hepática, el calcio, el fósforo y la vitamina D, se encuentran dentro de los límites de la normalidad. Los marcadores tumorales son normales, salvo el CA 19.9, que es de 45,89 UI/mL.

Se le han realizado varias densitometrías óseas. En la más reciente, la T-score de cadera derecha permanece invariable respecto a la del año anterior (-3,2), mientras que en la columna lumbar se observa una ligera mejoría (+0,4 hace 1 año, +0,9 actual). En la figura 1 se expone el histórico de las densitometrías óseas realizadas a la paciente a lo largo de los años en la región trocantérea. Nótese que el risedronato semanal comenzó a tomarlo a raíz de la densitometría realizada en 2007. Como ya hemos comentado, con anterioridad tomaba diariamente «otros medicamentos para los huesos», aunque no puede precisar cuáles eran.

Fecha de recepción: 8 de enero de 2010
Fecha de aceptación: 15 de enero de 2010

Correspondencia:

J.C. Obaya Rebollar. Centro de Salud Chopera. Paseo de la Chopera, 48.
28100 Alcobendas (Madrid). Correo electrónico: juancarlosobaya@yahoo.es

Lista de acrónimos citados en el texto:

ADA: American Diabetes Association; DM2: diabetes mellitus tipo 2; DPP-IV: dipeptidilpeptidasa IV; EASD: European Association for the Study of Diabetes; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; GLP-1: *glucagon-like peptide 1*; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; MEV: modificación del estilo de vida; MSC: Ministerio de Sanidad y Consumo; NICE: National Institute for Clinical Excellence; NPH: insulina protamina neutra de Hagedorn; TAC: tomografía axial computarizada.

¿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 insulínización 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 insulínización en

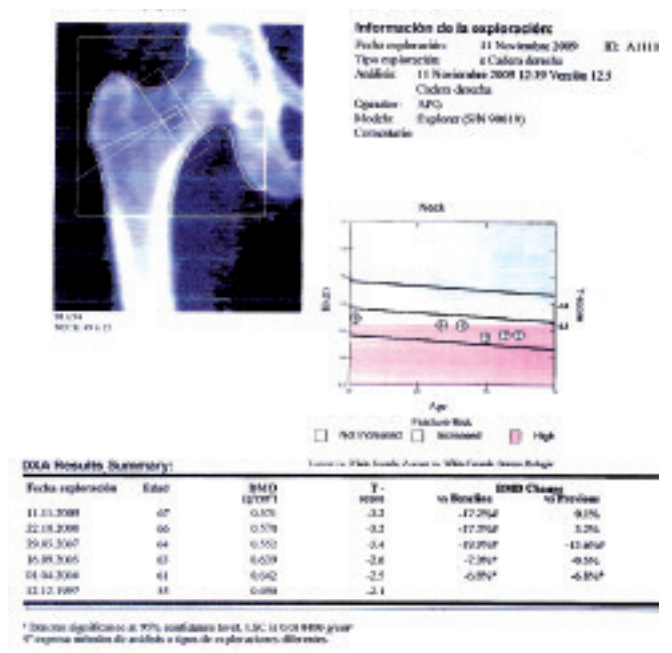


Figura 1. Resumen histórico de las densitometrías realizadas a la paciente a nivel trocántereo

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 reducir la 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 insulínización si el paciente es reticente y la HbA_{1c} no está por encima

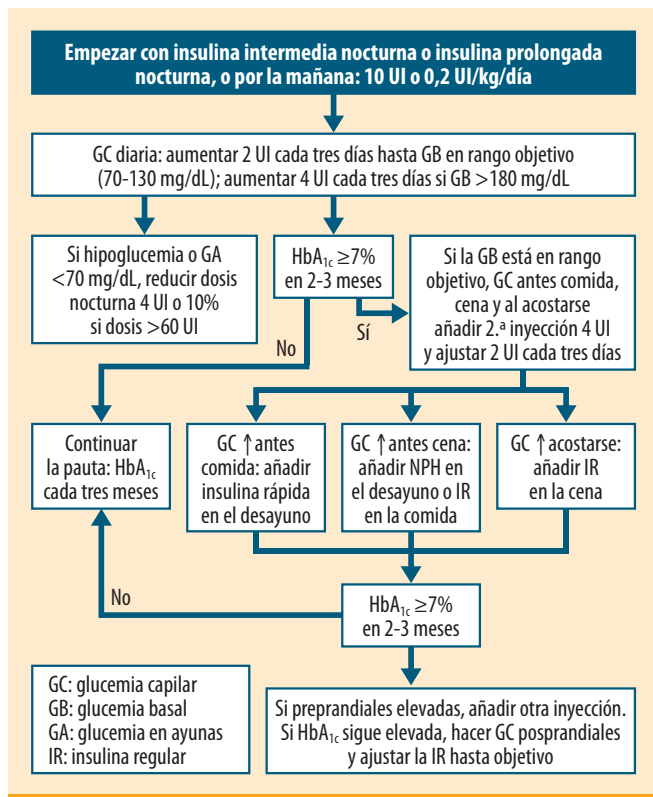


Figura 2. Algoritmo de inicio y ajuste de insulina en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 (ADA/EASD 2009)¹

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, recomendaríamos 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 nitritos), 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 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 bisfosfonatos 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 cardiacos 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 intereses en relación con el contenido de este manuscrito.

Bibliografía

- 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.
- 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>
- 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.
- Grupo de trabajo RED GEDAPS. Consenso del Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria en el inicio de insulización de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (online publication). Barcelona: Euromedica, 2009. Available at: <http://www.redgedaps.es/gestor/upload/file/DOCUMENTO%20DE%20CONSENSO-insulizar-AP.pdf>
- 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.
- 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.
- 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.
- American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes 2010. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1:S11-61.
- Bergental 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.
- Stevens R, Kothari V, Adler AI, Stratten 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>
- 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.
- 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 cardiovascu-

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@quiron.es

Lista de acrónimos 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.

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*)¹⁻³.

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 ($HbA_{1c} < 7\%$).

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^{4,5} 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 HbA_{1c} como el

ajuste por un profesional médico⁶. Por supuesto que, tanto en caso de enfermedad intercurrente como de clínica sugerente de hiperglucemia o hipoglucemia, 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 glucoconjugado, 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 colorectales, 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 seudoquistes 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), 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 quizá 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) (figura 4A), 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

- 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.
- 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>
- Canadian Diabetes Association 2008. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. 2008;32 Suppl 1: S1-201.
- 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.
- 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.
- 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.