

## Las sulfonilureas, las glitazonas y las insulinas aumentan el riesgo de fractura de cadera en personas mayores.

*Startup-Linde J, Gregersen S, Frost M, Vestergaard P. Use of glucose-lowering drugs and risk of fracture in patients with type 2 diabetes. Bone. 2016 Nov 23;95:136-142. doi: 10.1016/j.bone.2016.11.026.*

*Wallander M, Axelsson KF, Nilsson AG, Lundh D, Lorentzon M. Type 2 Diabetes and Risk of Hip Fractures and Non-Skeletal Fall Injuries in the Elderly: A Study From the Fractures and Fall Injuries in the Elderly Cohort (FRAILCO). J Bone Miner Res. 2016 Sep 24. doi: 10.1002/jbmr.3002.*

Las sulfonilureas, las glitazonas y las insulinas aumentan el riesgo de fractura de cadera en personas mayores

Un efecto secundario colateral de ciertos antidiabéticos no insulínicos (ADNI) es la posibilidad de aumentar el riesgo de fracturas, fracturas osteoporóticas o fracturas patológicas en lugares no habituales de la enfermedad osteoporótica. **La diabetes tipo 2 (DM2), por este motivo, aumenta el riesgo de osteoporosis y de fractura de cadera hasta en 1,4 veces más que las personas sin DM2, según algún estudio (no es unánime). Con todo, aun no siendo esta patología un factor de riesgo de osteoporosis per se, pues la densidad mineral ósea (DMO) en comparación con pacientes no DM2 está normal e incluso aumentada, el tipo de medicación y la edad de presentación de esta patología serían dos hechos diferenciales que aumentarían el riesgo de padecer una fractura de cadera.**

Uno de los estudios que comentamos, es un análisis de una cohorte prospectiva que intenta investigar si los ADNI tienen alguna influencia en el riesgo de fractura de cadera en pacientes con DM2.

Los pacientes fueron captados de un registro de pacientes de Dinamarca the Danish National Patient Registry (180.000 pacientes con DM2), por un lado, y se cruzaron datos con la información proveniente de la dispensación farmacéutica proveniente del Register of Medicinal Product Statistics, durante el período de tiempo entre enero del 1996 y diciembre del 2011. El objetivo primario fue la exposición a ADNI y la fractura de cadera. Para ello se utilizó un método estadístico de regresión múltiple tipo Cox.

Tras 5,5 años de seguimiento tras el diagnóstico se produjeron 5.244 fracturas de cadera, 10.905 fracturas osteoporóticas mayores y 20.557 otro tipo de fracturas.

La utilización de insulina, metformina, inhibidores de los dipeptidil peptidasa-4 y análogos agonistas de los glucagon-peptido-1 se asociaron con menor riesgo de fractura de cadera.

**La utilización de sulfonilureas (SU) durante 90 días se asoció con un aumento del riesgo de fractura de cadera, hazard ratio (HR) 1,64 (IC 95% 1,54-1,75) tanto en hombres como en mujeres, al tiempo que el no haber utilizado estos ADNI no se asociaba con aumento del riesgo de fractura. Más allá de los 90 días el riesgo de fractura se hacía extensivo a otros lugares del cuerpo.**

**La utilización de glitazonas durante 90 días se asociaba con un incremento en el riesgo de fractura de cadera, HR 2,07 (IC 95% 1,39-3,07), al tiempo que su no utilización no aumentaba el riesgo. En éstas el riesgo estuvo aumentado en las mujeres pero no en los hombres.**

Análisis secundarios mostraron un incremento en el riesgo de algún tipo de fractura, fuera fractura osteoporótica mayor, vertebral o en antebrazo en utilizadores recientes de SU y de glitazonas, mientras se reducía con otras medicaciones.

**Concluyen que las SU y las glitazonas aumentan el riesgo de fractura de cadera. Las hipoglucemias de las SU podrían ser el mecanismo por el que se produjeran caídas y con ello fracturas, aunque no casa con los datos de las insulinas, que por el contrario no aumentarían el riesgo. Con todo, el antecedente de fracturas previas, la avanzada edad y las caídas fueron factores comunes a este tipo de pacientes. Por ello, tal vez evitar las SU en personas mayores o con riesgos de caídas.**

En este sentido, otro estudio reciente en personas mayores valoró estos aspectos, el riesgo de fractura de cadera y de lesiones no esqueléticas debidas a caídas en una cohorte importante de personas ancianas, según su comorbilidad, medicación antidiabética y evaluación del riesgo de caída. Estudiaron si el riesgo de fracturas en pacientes con o sin DM2 se relaciona con el riesgo de caída o por otras características óseas específicas.

Para ello se incluyeron a 429.313 ancianos (80,8± 8,2 años, 58% mujeres) provenientes del registro sueco "Senior Alert" cuyos datos se relacionaron con otros registros sanitarios del país. Se identificaron a 79.159 individuos con DM2 (45% con tratamiento insulínico, un 41% con ADNI y un 14% sin tratamiento farmacológico) y 343.603 sin DM2. Durante un seguimiento aproximado de 670.000 personas/año, se identificaron 36.132 fracturas (15.572 de cadera) y 20.019 lesiones no esqueléticas debidas a caídas.

En el modelo de regresión multivariante Cox, donde el grupo de referencia era los pacientes sin DM2 y el objetivo era la fractura de cadera, el grupo de tratamiento insulínico se asoció con un incremento del riesgo de fractura, HR ajustado 1,24 (IC 95% 1,16-1,32), en cambio no hubo riesgo con los ADNI, HR 1,03 (IC 95% 0,97-1,11), así como en el grupo sin tratamiento se redujo el riesgo HR 0,88 (IC 95% 0,79-0,98).

Tanto el grupo con tratamiento insulínico (HR 1,12) como el de ADNI (HR 1,12), pero no el grupo sin tratamiento, fueron predictores de daños no esqueléticos debidos a caídas, así como otro tipo de fracturas, sean de extremidades superiores, tobillo, fracturas osteoporóticas pero no de muñeca.

Un análisis diferenciado mostró que en los varones el riesgo de fractura de cadera solo se incrementa en los tratados con insulina, pero en las mujeres este diagnóstico estaba relacionado tanto con el tratamiento insulínico como con los ANDI.

Este estudio afirma, al contrario del anterior, que el riesgo de fractura de cadera en ancianos se incrementa tanto en varones o mujeres con DM2 si utilizan insulina, pero otro tipo de lesiones relacionadas con las caídas no diferencian el tipo de tratamiento médico.

## Modificaciones de la ficha técnica de metformina.

Tras las modificaciones que realizó la FDA al uso de metformina en pacientes con insuficiencia renal, (hemos leído, abril 2016), la Comisión Europea informa de las modificaciones en la ficha técnica relacionadas con las conclusiones del CHMP y el PRAC.

Los Anexos de la Decisión Europea incluyen las conclusiones científicas (anexo II) y las modificaciones relevantes a realizar en la ficha técnica (anexo III).

La metformina, en monoterapia o en combinación con otros medicamentos, está considerada la primera elección en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM) y su uso está ampliamente generalizado en la UE. Actualmente, el uso de la metformina en pacientes con insuficiencia renal no está armonizado en la UE y está contraindicado en pacientes en diferentes fases de insuficiencia renal moderada dependiendo del Estado miembro y del producto.

Han quedado demostrados los beneficios de la metformina en el tratamiento de la T2DM en pacientes con insuficiencia renal moderada en términos de reducción del riesgo cardiovascular y de mortalidad general. Además, el tratamiento con metformina reduce el deterioro posterior de la función renal y proporciona beneficios adicionales micro y macrovasculares significativos en esta población de pacientes.

En general, la metformina se ha utilizado de manera segura en pacientes con insuficiencia renal moderada a dosis reducidas sin provocar elevaciones significativas en plasma de metformina o de lactato. Además, las directrices clínicas recientes sobre el tratamiento de la T2DM recomiendan el uso de la metformina en la insuficiencia renal moderada. Dado que existe una relación clara entre la función renal y la exposición a la metformina, cabe concluir una recomendación de una dosis diaria de 2000 mg/día y de 1000 mg/día en pacientes con insuficiencia renal moderada en las etapas 3a y 3b, respectivamente, a partir de los datos proporcionados.

En insuficiencia renal, se debe evaluar la tasa de filtración glomerular (TFG) antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

TFG ml/min	Dosis diaria máxima total (a dividir en 2-3 dosis diarias)	Consideraciones adicionales
60-89	3.000 mg	Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.
45-59	2.000 mg	Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar el inicio con metformina. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.
30-44	1.000 mg	
< 30		Metformina está contraindicada.

La metformina está contraindicada en cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética) y en insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min).

En cuanto a las advertencias y precauciones especiales de empleo relacionadas con la acidosis láctica, el posible riesgo elevado de lactoacidosis podría reducirse suficientemente en pacientes con insuficiencia renal moderada (TFG superior a 30 ml/min) con las recomendaciones de dosificación, control adicional de la función renal antes y durante el tratamiento, y advertencias y precauciones actualizadas en el resumen de las características de producto (RCP) y el prospecto.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma.

Se debe interrumpir antes de la administración de contrastes yodados y en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural.

## Metaanálisis comparativo entre los distintos antidiabéticos en asociación.

*Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. JAMA. 2016 Jul 19;316(3):313-24. doi: 10.1001/jama.2016.9400.*

*Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, Zaccaro E, Coleman CI. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. PLoS One. 2015 Apr 28;10(4):e0125879. doi: 10.1371/journal.pone.0125879. eCollection 2015.*

Tenemos por costumbre en este bloc ir cambiando de temas para no focalizarnos siempre en el tratamiento y en los últimos fármacos que han salido al mercado. Sin embargo, no por ello podemos soslayarlos y conviene hacer de vez en cuando un repaso de las diferencias entre éstos, tanto por su acción o eficacia como por sus efectos secundarios que justamente es el factor diferencial que hace que optemos por unos u otros. Máximo cuando contamos con 9 familias de fármacos antidiabéticos en España (incluyendo las insulinas).

**Como es sabido la metformina (MET) sigue encontrándose en la primera línea del tratamiento por su coste-efectividad y efectos secundarios. En segundo escalón se recomiendan las sulfonilureas (SU), con todos sus matices que hemos comentado en otros post, u otros fármacos como los inhibidores de las dipeptidil peptidasa 4 (inh DPP-4), los inhibidores de los cotransportadores 2 sodio-glucosa renal (inh SGLT-2) y los análogos de los glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Las glitazonas, las meglitinidas, y los inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas intestinales son alternativas que quedan en un segundo nivel. A partir de aquí, de no alcanzarse los objetivos se recomienda una triple terapia. La premisa de prescribir tratamientos centrados en el paciente obliga a considerar la eficacia junto con la ganancia ponderal, el riesgo de hipoglucemias y las comorbilidades.**

Todas estas familias tienen resultados distintos a nivel cardiovascular o renal, unos conocidos o probados y otros que se intuyen pero aún por demostrar. En general, los estudios de no inferioridad cardiovascular sugieren que los inh SGLT-2 y los GLP-1 tendrían las menores tasas en muerte cardiovascular (MCV), infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, y accidente vasculocerebral (AVC) no fatal, cuando se prescriben a pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) de alto riesgo cardiovascular, como hemos visto en otros post. Con todo, faltan estudios que comparen en este sentido diferentes fármacos simultáneamente "head to head", asociados, lo que obliga a utilizar revisiones sistemáticas y metaanálisis. Hoy presentamos otra de éstas.

Se trata de una revisión sistemática con metaanálisis realizado siguiendo los postulados ad hoc por PRISMA. Se hizo una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con más de 24 semanas de duración hasta marzo del 2016 que compararan dos tipos de fármacos antidiabéticos para el tratamiento de la DM2. Para ello, se recurrió a las bases de datos médicas Cochrane Library, Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, y EMBASE. De 9819 citaciones se eligieron 301 ECA con 118.094 pacientes, 177 ECA (56 598 pacientes) en fármacos en monoterapia, 109 ECA (53 030) a las que se les añadió MET (doble asociación), y 29 ECA (10 598) triple asociación MET+SU y otro fármaco antidiabético.

Según éste no se encontraron diferencias significativas entre los fármacos en monoterapia, biterapia o triterapia en la probabilidad de MCV o mortalidad por cualquier causa (MCC).

**En comparación con la MET utilizando diferencias medias estandarizadas (SMD) con respecto a los diferentes fármacos como las SU 0,18 (IC 95% 0,01-0,34), las glitazonas 0,16 (IC 95% 0,00-0,31), los inh DPP-4 0,33 (IC 95% 0,13 -0,52), y los inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas 0,35 (IC 95% 0,12 -0,58) en monoterapia se asociaron con niveles de HbA1c superiores.**

Tanto las SU, odds ratio (OR) 3,13 (IC 95% 2,39-4,12), diferencia de riesgo (RD) del 10% (IC 95% 7-13%), como las insulinas basales, OR 17,9 (IC 95% 1,97 -162), y RD del 10% (IC 95% 0,08-20%), fueron los fármacos con mayor posibilidad de producir hipoglucemias comparadas con la MET (diferencia absoluta del riesgo del 10%).

Cuando a la MET se les asocian otros fármacos los descensos de HbA1c fueron similares, aunque la asociación con los inh SGLT-2 serían los que generarían menor probabilidad de hipoglucemia, OR 0,12 (IC 95% 0,08-0,18) y RD -22% (-27 al -18%).

En la triple terapia con la MET+SU la asociación de los GLP-1 sería la que generaría menor riesgo de hipoglucemia, OR 0,60 (IC 95% 0,39 a 0,94) y RD -10% (IC 95% -18 a -2%).

**Concluyen que entre adultos con DM2 no se encontraron diferencias significativas entre las 9 familias de fármacos antidiabéticos solos o en combinación con respecto al riesgo de MCV o MCC. La MET sola o en asociación tuvo menor HbA1c o no se destacaron diferencias en comparación con otros fármacos, sin los efectos adversos de hipoglucemias o de aumento de peso.**

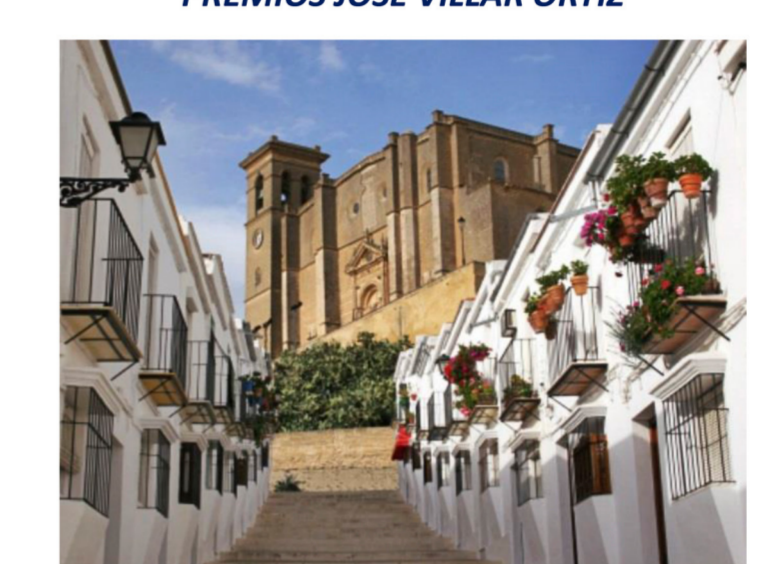
**Todos los fármacos fueron efectivos cuando se les añadió MET lo que confirma a este fármaco como el que utilizar en primera opción en monoterapia.**

Hazte SOCI@ de la SAHTA o Actualiza tus datos +

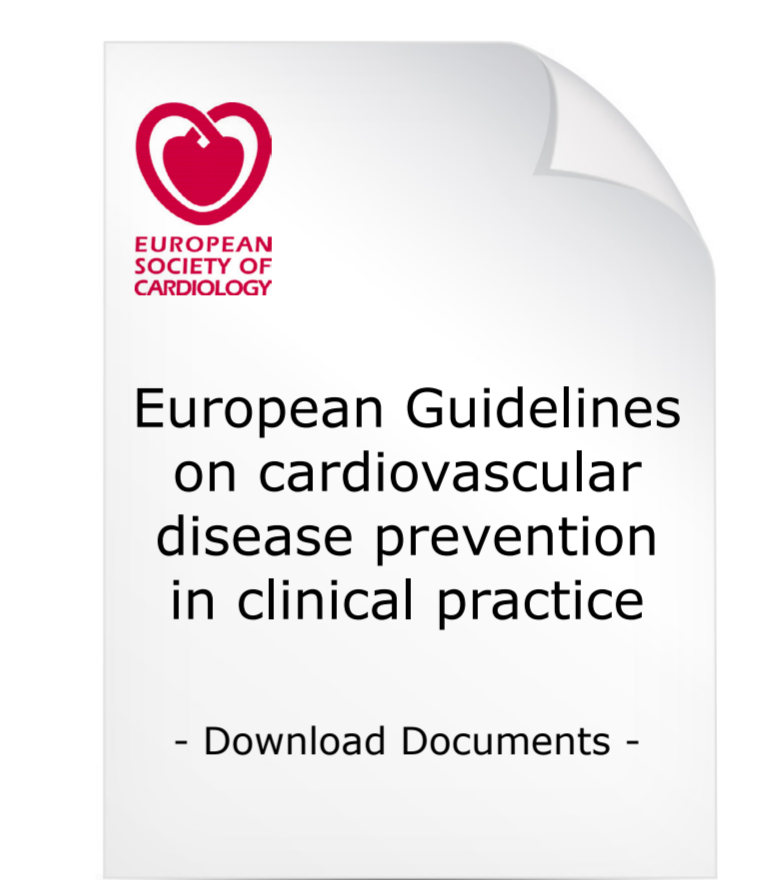
La SAHTA en las Redes Sociales Sigue todas las actividades y novedades de la Sociedad en



X ENCUENTRO DE MEDICOS RESIDENTES SAHTA 2017 Casos clínicos de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular "PREMIOS JOSE VILLAR ORTIZ"



Fecha: 31 de marzo y 1 de Abril de 2017 Lugar: Osuna (Sevilla) Hotel Las Casas del Duque Escuela Andaluza de Economía Social



PLAN CUÍDATE+ -SAL = +SALUD



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO Agencia española de seguridad alimentaria y nutrición