

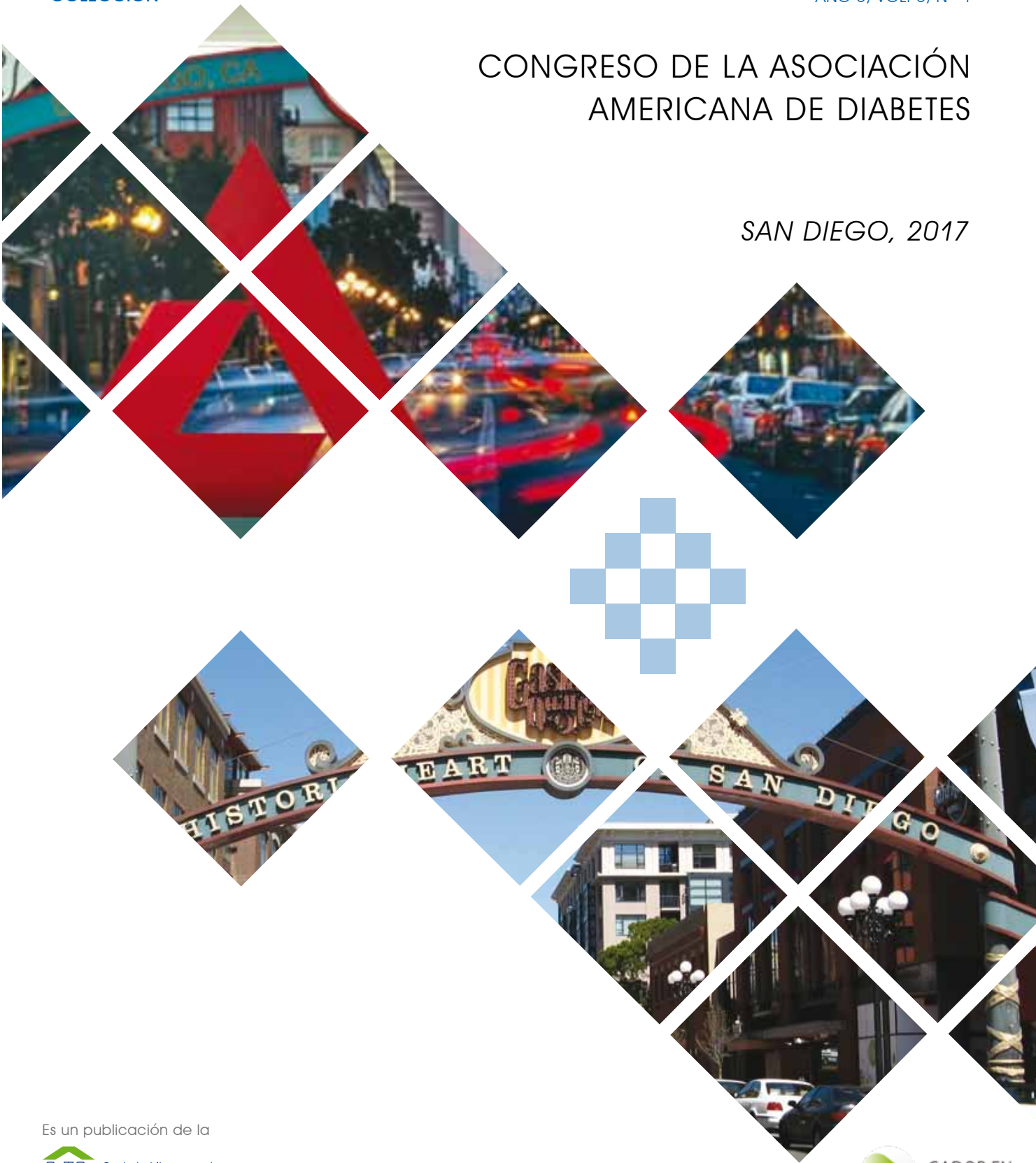
# QUID NOVI?

COLECCIÓN

AÑO 8, VOL. 8, Nº 4

CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN  
AMERICANA DE DIABETES

*SAN DIEGO, 2017*



Es un publicación de la



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica



GADOR EN  
DIABETES

# Diabesil<sup>®</sup> AP

Metformina 500 - 850 - 1000 mg

LA LÍNEA MÁS COMPLETA DE METFORMINAS AP



Envases conteniendo  
30, 60 y 100 comprimidos



GADOR EN  
DIABETES

Gador   
Al Cuidado de la Vida

# Congreso de la Asociación Americana de Diabetes San Diego 2017

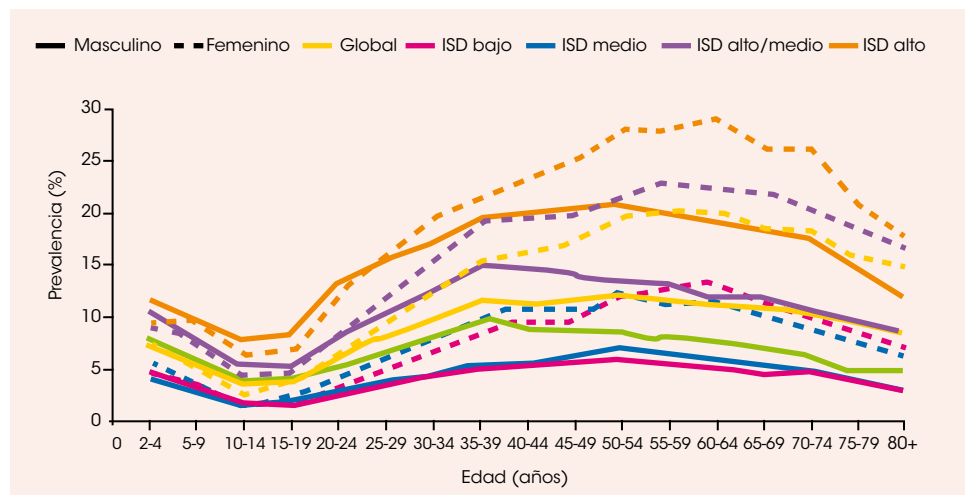


**Dra. Carla Musso**  
 Coordinadora de Diabetes de la Unidad Metabólica, Fundación Favalaro; Médica endocrinóloga del Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Unidad Asistencial Dr. C. Milstein; Integrante del Comité de Diabetes y Obesidad, Sociedad Argentina de Diabetes; Integrante del Departamento de Metabolismo de Hidratos de Carbono y Lípidos, Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM). Ciudad de Buenos Aires, Argentina; Investigadora clínica, National Institutes of Health, Maryland, EE.UU.

## Introducción

Una vez más, el Congreso Americano de Diabetes congregó a miles de profesionales de la salud de todo el mundo para mostrar los nuevos resultados de estudios relacionados con la diabetes y dar a conocer adelantos en el tratamiento.

Este año el encuentro fue en la ciudad de San Diego, en el sur de California, que es conocida por su clima templado mediterráneo y sus extensas playas. Es famosa, entre otras cosas, por el *Balboa Park*, que cuenta con decenas de museos, el famoso zoológico de San Diego y sus extensas áreas verdes. El *Gaslamp Quarter*, una zona victoriana restaurada del centro de la ciudad, es un gran atractivo turístico. La mayoría de los edificios se han convertido en restaurantes, bares y tiendas muy particulares. Es la zona de entretenimiento de la ciudad donde se imponía un café después de permanecer largas horas en las sesiones del congreso. El foco del encuentro de este año estuvo en tecnología aplicada al control de la diabetes. La obesidad que acompaña a la diabetes, con nuevos datos epidemiológicos, estuvo presente en cada disertación, así como alternativas de tratamiento tanto médico como quirúrgico (Figura 1).



**Figura 1.** Prevalencia de obesidad mundial de acuerdo con el índice sociodemográfico (ISD) tomado en quintiles hasta 2015. Fuente: NEJM 12 de junio 2017, en línea.

Se dieron a conocer los resultados de estudios muy esperados: uno de ellos fue el CANVAS, que analizó el canagliflozin, un inhibidor de SGLT2, y también el DEVOTE, que comparó la utilización de insulina degludec frente a la insulina glargina; ambos ensayos evaluaron si la implementación de dichos tratamientos modifican el riesgo cardiovascular.



## Novedades del congreso

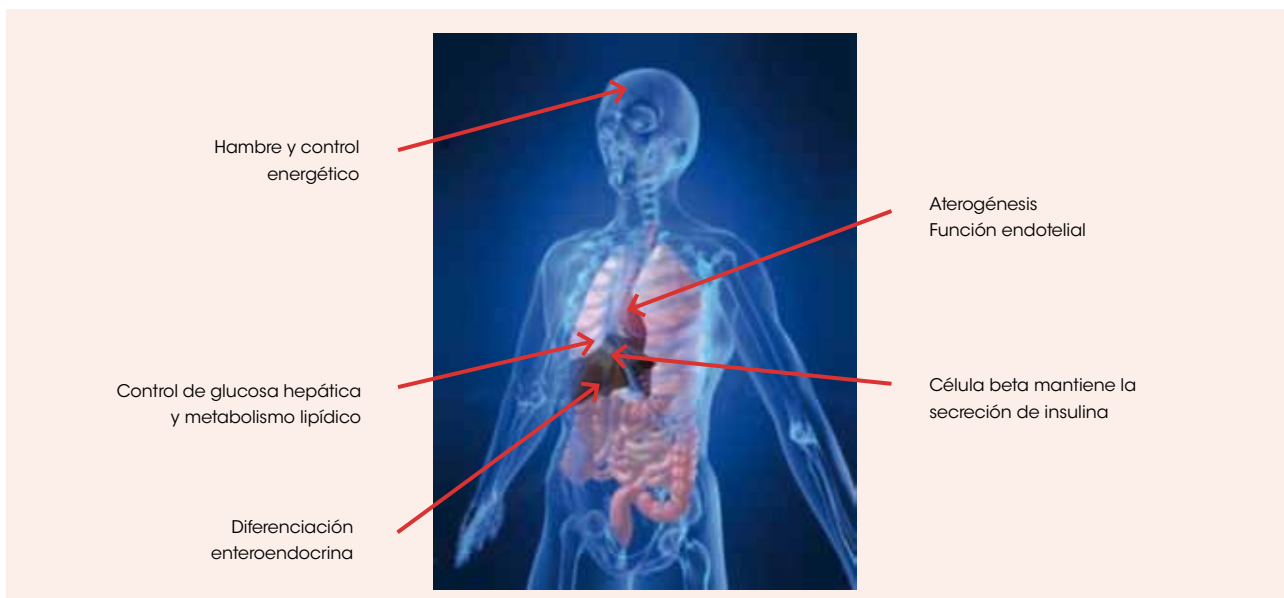
El programa del congreso está organizado en ocho áreas que incluyen temas clínicos y básicos, razón por la que todos los profesionales de la salud con especial interés en la diabetes encuentran simposios y conferencias acordes con el área en la que se desempeñan.

En las presentaciones orales o pósters tenemos la posibilidad de ver los resultados de investigación de grupos de trabajo de todo el mundo, donde se pueden escuchar temas originales, nuevos desarrollos de terapéutica o proyectos de investigación en áreas nuevas.

En este congreso el foco estuvo orientado a la tecnología aplicada a la diabetes, como la monitorización continua de la glucosa y los nuevos y más precisos infusores de insulina, temas que generan adhesión, particularmente en los más jóvenes con diabetes tipo 1, sin despreciar su implementación en la diabetes tipo 2.

El domingo, la charla central fue la conferencia del presidente de la ADA, el Dr. Alvin Powers, que con su discurso tranquilo pero enfático nos invitó a formar parte activa del ecosistema de la diabetes y a involucrarnos desde nuestro lugar de trabajo. Anunció, además, al ganador de la medalla *Banting*, premio denominado así en honor a Frederick Banting, por el descubrimiento de la insulina en 1921, que es otorgado a un científico destacado por sus logros académicos y por su trayectoria en el área de la diabetes, quien debe exponer su trabajo más trascendente en la denominada *Banting Lecture*, una de las conferencias con mayor asistencia de todo el congreso. Este año, esta distinción fue entregada al Dr. Domenico Accili, profesor y director del *Diabetes Research Center of Columbia University College of Physicians and Surgeons*. Sus logros académicos en investigación están relacionados con dilucidar la acción de la insulina. El descubrimiento del gen *FOXO*, que regula la insulina y la leptina, la producción hepática de glucosa, la síntesis de triglicéridos, la composición de ácidos biliares, la función de la célula beta, la diferenciación de células progenitoras intestinales, la aterogénesis y la función endotelial fue clave, y es un objetivo a modificar con diferentes estrategias terapéuticas en investigación (Figura 2). En el laboratorio del Dr. Accili se han identificado 15 inhibidores de la proteína FOXO, algunos de los cuales aumentan la sensibilidad a la insulina sin aumentar la lipogénesis.

Por su parte, el logo de *Stop Diabetes* forma parte de un movimiento de concientización para intentar detener la expansión de la diabetes. El objetivo es movilizar a la población general, voluntarios, donantes, corporaciones y profesionales de la salud para involucrarlos en la difusión de los cambios en hábitos de vida saludables y en la recolección de fondos para educación e investigación en diabetes. Se sugiere a todos lo que quieran solidarizarse con esta causa que el día domingo, en el contexto del Congreso, se vistan con algo rojo.

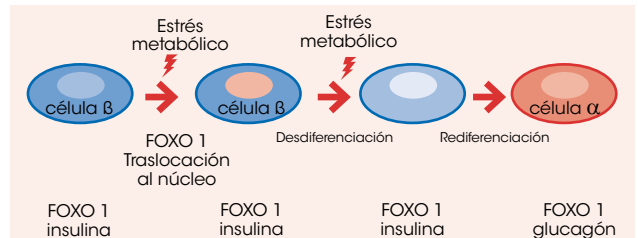


**Figura 2.** La proteína FOXO participa en numerosos procesos fisiológicos que afectan el metabolismo, el sistema inmunitario y la proliferación celular.  
Fuente: Pajvani UB, Accili D. The new biology of diabetes. *Diabetologia* 58(11):2459-68, Nov 2015.

## Unidad temática I: Ensayos clínicos y *Banting Lecture*

**Banting Lecture.** El Dr. Domenico Accili fue el ganador de la medalla *Banting*, la máxima distinción que se entrega en el contexto de este congreso. En el comienzo de su charla mencionó que la función de la célula beta tiene tres anomalías: la insuficiente respuesta para liberar insulina, la reducción del número de células beta y una respuesta inapropiada de glucagón. La proteína FOXO conecta las tres.

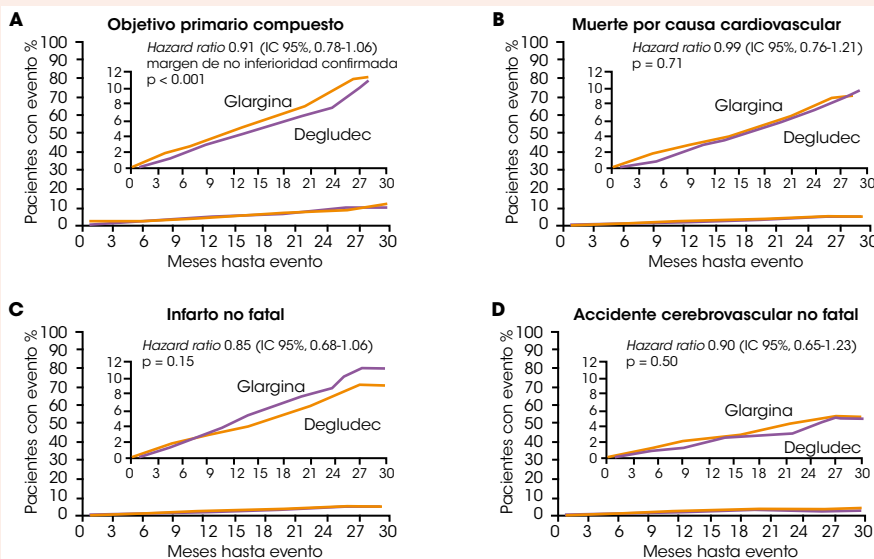
Su trabajo está basado en la acción de la insulina y sus interacciones con mediadores, tanto a nivel de la membrana citoplasmática como en el núcleo, modificando factores de transcripción, como FOXO, que es el regulador de la función de la célula beta (Figura 3). Ante la situación de hiperglucemia crónica, se produce la depleción de FOXO, aumenta la oxidación de lípidos que genera una insuficiente secreción de insulina, y la célula beta pierde la capacidad de diferenciación, y se convierte en célula productora de glucagón, y esto explica el aumento de los niveles de glucagón en la diabetes. Agrega el Dr. Accili que la buena noticia es que la hiperglucemia no mata a la célula beta sino que la silencia. Es posible rediferenciar a la célula beta y restaurar su función. Hay un gen que podría ser el responsable de esta acción y es lo que está tratando de probar, así como encontrar un patrón de acción farmacológica para intervenir.



**Figura 3.** Efectos metabólicos y del estrés oxidativo sobre la célula beta. Fuente: Kitamura T. The role of FOXO1 in  $\beta$ -cell failure and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 9(10):615-23, Oct 2013.

### DEVOTE: *Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes.*

El DEVOTE es un estudio multicéntrico multinacional, aleatorizado, a doble ciego y paralelo, realizado para confirmar la seguridad cardiovascular de la insulina degludec ( $n = 3818$ ) comparada con insulina glargina U100 ( $n = 3819$ ). Fueron incluidos en este trabajo 7637 pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, que recibieron tratamiento con una de las dos insulinas basales más el tratamiento estándar. Es importante destacar que este estudio fue conducido por eventos (Figura 4). El objetivo primario compuesto era demostrar el tiempo transcurrido hasta el evento cardiovascular (muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, o accidente cerebrovascular no fatal) con un margen de no inferioridad de 1.3. El objetivo secundario era la presencia de hipoglucemia grave (Figura 5).



**Figura 4.** Análisis de Kaplan-Meier de los objetivos primarios compuestos del estudio DEVOTE. Fuente: Marso SP et al. *Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes.* *NEJM*, Jun 2017



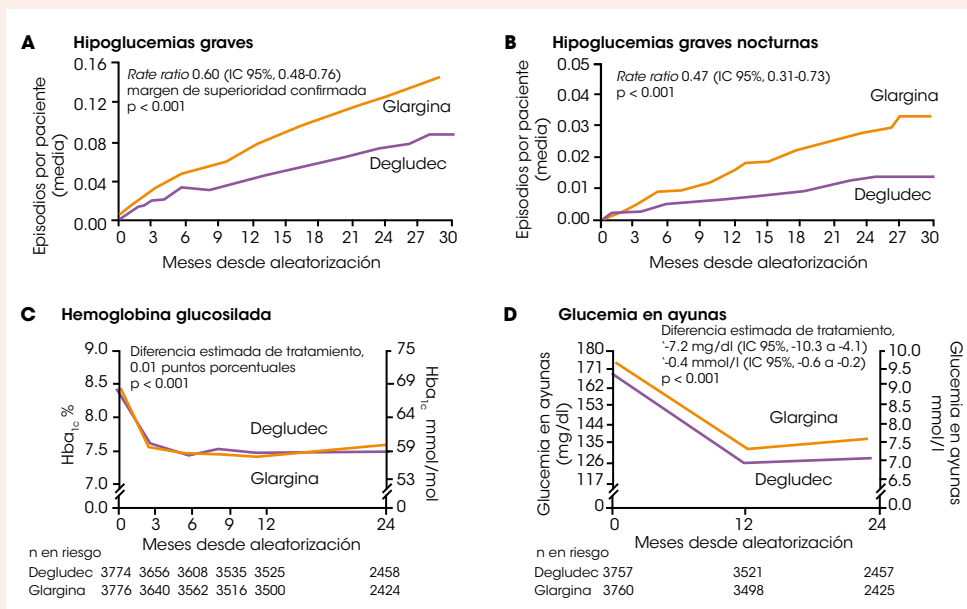


Figura 5. Hipoglucemia en el estudio DEVOTE.

Fuente: Marso SP et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. NEJM, Jun 2017

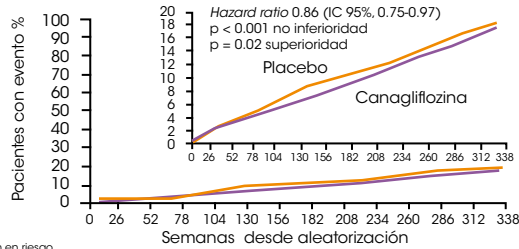
De los pacientes aleatorizados, el 85.2% tenían enfermedad cardiovascular establecida, enfermedad renal crónica o ambas. La edad promedio era de 65 años, la duración de la diabetes de 16.4 años. La HbA<sub>1c</sub> 8.4% ± 1.7%. El objetivo primario se dio en 325 pacientes en el grupo tratado con insulina degludec (8.5%), y en 356 en el grupo de glargina (9.3%) (*hazard ratio* [HR]: 0.91; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.78 a 1.06; p < 0.001 para no inferioridad). La glucemia en ayunas fue significativamente menor en el grupo con degludec frente al de glargina (128 ± 56 mg/dl contra 136 ± 57 mg/dl; p < 0.001). Se registró hipoglucemia grave en 187 pacientes (4.9%) en el grupo de degludec y en 252 (6.6%) personas que recibían glargina, con una diferencia de 1.7% (r: 0.60; p < 0.001 para superioridad; el resto de los efectos adversos no difirieron entre ambos grupos. Podemos concluir que la insulina degludec mostró ser no inferior con respecto a la glargina en la aparición de eventos vasculares mayores.

**CANVAS: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes.** Otros resultados esperados fueron los de este estudio realizado con el inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) canagliflozina, en dosis de 100 y 300 mg frente a placebo. El programa CANVAS estuvo integrado por dos estudios en los que fueron incluidos 10 142 pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular (ECV). El seguimiento

de los enfermos fue de 188.2 semanas. El objetivo primario fue un combinado de muerte por causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal (Figura 6). La población estudiada tenía un promedio de edad de 63.3 años, el promedio de duración de la diabetes fue de 13.5 años y 65.6% tenía antecedentes de ECV. Los resultados para el objetivo primario demostraron superioridad con respecto al placebo (tuvo lugar en 26.9 contra 31.5 participantes por 1000 pacientes/año; HR: 0.86; IC 95%: 0.75 a 0.97; p < 0.001 para no inferioridad; p = 0.02 para superioridad) (Figura 7).

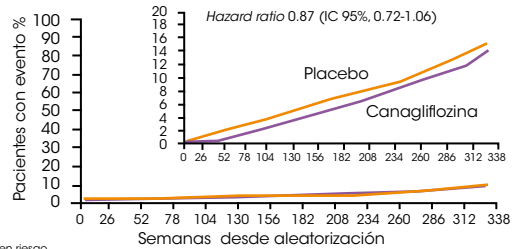
También mostró beneficios con respecto a la progresión de la albuminuria (HR: 0.73; IC 95%: 0.67 a 0.79) y para el objetivo compuesto de 40% reducción en el filtrado glomerular y la necesidad de diálisis o muerte por causa renal (HR: 0.60; IC 95%: 0.47 a 0.77). Los efectos adversos informados fueron el mayor riesgo de amputación de miembros inferiores (6.3 contra 3.4 participantes por 1000 pacientes/año; HR: 1.97; IC 95%: 1.41 a 2.75); las amputaciones fueron de los dedos del pie o de los metatarsos. Se pudo concluir que en ambos trabajos con pacientes diabéticos y elevado riesgo cardiovascular, quienes recibían el tratamiento con canagliflozina tenían menos riesgo de eventos cardiovasculares con respecto a aquellos asignados a placebo, pero presentaron mayor riesgo de amputación.

**A Muerte por causa cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal**



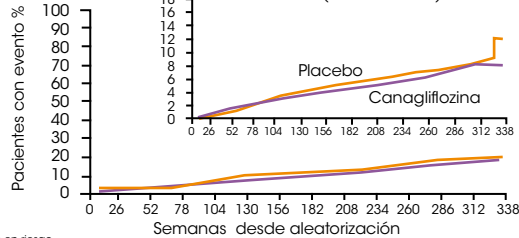
n en riesgo	4347	4239	4153	4061	2942	1626	1240	1217	1187	1156	1120	1095	789	216
Placebo	4347	4239	4153	4061	2942	1626	1240	1217	1187	1156	1120	1095	789	216
Canagliflozina	5795	5672	5566	5447	4343	2984	2555	2513	2460	2419	2363	2311	1661	448

**B Muerte por causa cardiovascular**



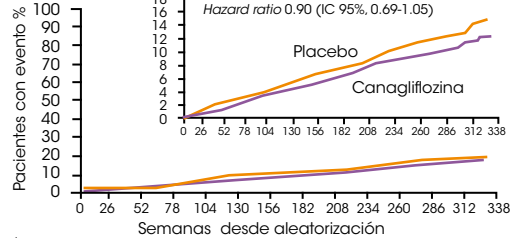
n en riesgo	4347	4316	4279	4236	3119	1759	1356	1344	1328	1310	1292	1280	924	258
Placebo	4347	4316	4279	4236	3119	1759	1356	1344	1328	1310	1292	1280	924	258
Canagliflozina	5795	5768	5723	5679	4576	3182	2761	2736	2710	2687	2651	2615	1904	532

**C ACV no fatal**



n en riesgo	4347	4270	4197	4123	3004	1667	1274	1255	1232	1208	1177	1155	829	232
Placebo	4347	4270	4197	4123	3004	1667	1274	1255	1232	1208	1177	1155	829	232
Canagliflozina	5795	5702	5615	5530	4414	3043	2621	2588	2543	2511	2464	2415	1751	481

**D IAM no fatal**

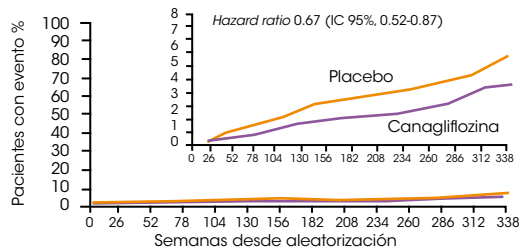


n en riesgo	4347	4256	4187	4109	2986	1647	1255	1233	1207	1179	1146	1126	812	223
Placebo	4347	4256	4187	4109	2986	1647	1255	1233	1207	1179	1146	1126	812	223
Canagliflozina	5795	5711	5625	5513	4405	3029	2602	2565	2516	2476	2425	2382	1728	468

Figura 6. Resultados del estudio CANVAS.

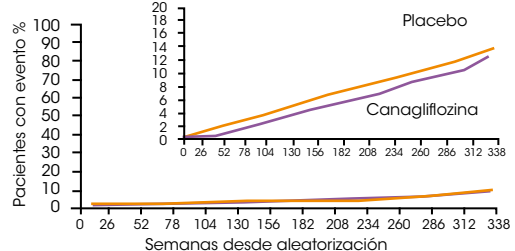
Fuente: Neal B, Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. NEJM, Jun 2017

**A Hospitalización por insuficiencia cardíaca**



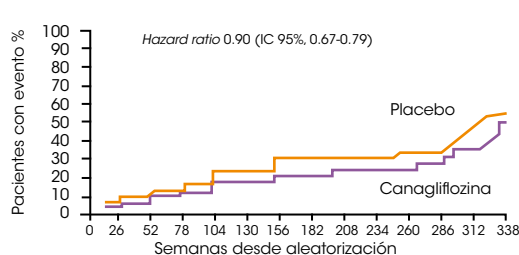
n en riesgo	4347	4267	4198	4123	3011	1667	1274	1256	1236	1210	1180	1158	829	233
Placebo	4347	4267	4198	4123	3011	1667	1274	1256	1236	1210	1180	1158	829	233
Canagliflozina	5795	5732	5653	5564	4437	3059	2643	2610	2572	2540	2498	2451	1782	490

**B Muerte por todas causas**



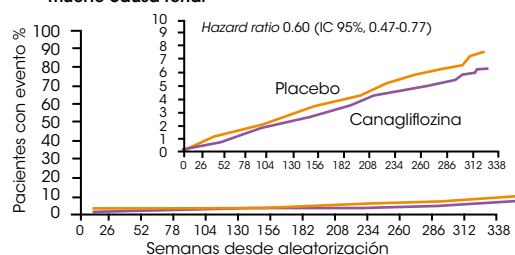
n en riesgo	4347	4316	4279	4236	3119	1759	1356	1344	1328	1310	1292	1280	924	258
Placebo	4347	4316	4279	4236	3119	1759	1356	1344	1328	1310	1292	1280	924	258
Canagliflozina	5795	5768	5723	5679	4576	3182	2761	2736	2710	2687	2651	2615	1904	532

**C Progresión de albuminuria**



n en riesgo	3819	3473	3096	2700	1690	877	724	652	626	565	548	485	303	67
Placebo	3819	3473	3096	2700	1690	877	724	652	626	565	548	485	303	67
Canagliflozina	5196	4791	4475	4027	2968	1951	1730	1593	1528	1408	1354	1213	775	185

**D Reducción de 40% del filtrado glomerular, evitar diálisis o muerte causa renal**



n en riesgo	4347	4287	4227	4151	3029	1674	1274	1253	1229	1202	1173	1148	819	229
Placebo	4347	4287	4227	4151	3029	1674	1274	1253	1229	1202	1173	1148	819	229
Canagliflozina	5795	5737	5664	5578	4454	3071	2654	2623	2576	2542	2495	2450	1781	493

Figura 7. Resultados del estudio CANVAS y enfermedad renal.



## Unidad temática II: Educación diabetológica, aspectos nutricionales de la diabetes

Este año, Brenda Montgomery, presidenta del área de cuidado de la salud y educación de la ADA, habló del estudio *Diabetes Prevention Program* (DPP), que comenzó en 1996 y continúa mejorando la vida de las personas con diabetes y prediabetes que participaron. Sobre la base de sus resultados, la ADA dio apoyo y difusión a programas de vida saludable, dado que las personas con prediabetes que estuvieron en la rama del estudio con cambios de estilo de vida redujeron su riesgo de evolucionar a diabetes en un 58%, en comparación con placebo, y en un 31% *versus* metformina. Con respecto al DPPOS, continuación a largo plazo del DPP, es un modelo de trabajo en colaboración para obtener resultados a largo plazo. El DPP ha dado origen a numerosos trabajos focalizados en la pérdida de peso que se han puesto en práctica a nivel nacional e internacional. Montgomery se refirió a la necesidad de darle prioridad a la prevención, y si bien no se puede negar que ha habido muchos adelantos desde 1993 en esta área, agrega que la ADA sigue trabajando arduamente, destacando que los pequeños cambios pueden hacer una gran diferencia. La educadora en diabetes, Davida Kruger, enfermera del *Henry Ford Health System*, ganadora del premio a la mejor educadora, afirmó que no hay duda de que la diabetes se trata en equipo, y que el paciente con diabetes es el miembro más importante del equipo. Contó que su madre y su abuela eran diabéticas y que no habían recibido educación; si bien fueron medicadas y lograron los objetivos de buen control, destacó que si hubieran recibido educación su calidad de vida habría sido mejor. Señaló que hay un espacio vacío entre el médico y el paciente, que debe ser ocupado por la educadora.

**Nutrición.** El Dr. Joshua Thaler presentó los datos de su investigación sobre el efecto de que una dieta rica en grasas desencadena un proceso inflamatorio e induce hiperfagia a nivel sistema nervioso central con la consecuente aparición de obesidad. La microglía y los astrocitos modulan las señales inflamatorias y aumentan el *set point* del equilibrio energético. Recibió un premio por descubrir que animales que recibieron dieta rica en grasas presentaban gliosis en el hipotálamo, similar a lo que ocurre en la enfermedad de Alzheimer o en la esclerosis múltiple.

Otro tema relacionado con el estado nutricional de los pacientes fue abordado por la Dra. Kathleen Page, profesora asistente de la división de endocrinología de la *Southern California School of Medicine*, quien está a cargo del estudio

del impacto de la diabetes gestacional a nivel cerebral de los niños con madres con el trastorno metabólico mencionado. La diabetes gestacional ha aumentado su prevalencia y los hijos de estas madres tienen mayor predisposición a presentar obesidad y diabetes tipo 2. El tiempo de exposición en el útero implica mayor grasa visceral a futuro, así como diabetes y riesgo cardiovascular. En estos casos, el índice cintura/talla que determina obesidad abdominal se asoció con mayor índice de masa corporal (IMC) de la madre antes del embarazo.

El Dr. Praveen Sethupathy presentó los resultados de su investigación sobre cuáles serían los microARN que influyen en la renovación de las células intestinales que tienen como función absorber nutrientes y liberar hormonas que ayudan a mantener la homeostasis energética del cuerpo.

## Unidad temática III: Terapéutica

**Tratamiento personalizado.** Este simposio fue muy interesante porque si bien es un tema conocido, no siempre se tienen en cuenta las características del paciente a tratar; así fue como comenzó la Dra. Sandeep Vijan, profesora de la Universidad de Michigan. Su trabajo está basado en evaluar e implementar intervenciones rentables para ser incorporadas en el sistema de salud, que incluyan riesgos, beneficios y efectividad de la intervención personalizada en las distintas enfermedades crónicas.

La Dra. Rosalinda Mc Coy, profesora asistente de la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota, habló de las consecuencias del sobretratamiento. Sin duda tiene efectos deletéreos en el paciente tanto a corto como a largo plazo. El impacto es aún más grande cuando se implementa en adultos mayores o personas frágiles, con resultados francamente negativos y evitables. Uno de los efectos adversos más comunes es la hipoglucemia, que en este grupo etario se confunde con trastornos cognitivos, aumenta la tasa de fracturas por caídas, incrementa las hospitalizaciones y la mortalidad. Además, la problemática de la polifarmacia implica un elevado costo, interacciones medicamentosas y efectos adversos.

La Dra. Wexler, utilizando como base del tratamiento de diabetes los lineamientos de la ADA de 2017, evaluó estudios en personas con diabetes y enfermedad cardiovascular y otro sobre enfermedad hepática, reforzando el concepto de individualizar el tratamiento. Anunció que tendremos más ayuda cuando se den a conocer los resultados del estudio GRADE, en 2021, que se está llevando a cabo en los *National Institutes of Health* de los Estados Unidos, en el departamento denominado *National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Disease* (NIDDK). Citó ejemplos para tomar hasta tanto, como la implementación





de la empagliflozina o liraglutida en la enfermedad cardiovascular por los resultados obtenidos en dos grandes estudios, como el EMPA REG y el LEADER, o de pioglitazona en la enfermedad hepática.

**Genoma.** Muchos investigadores están abocados al estudio del genoma (*Genome Wide Association Studies* [GWAS]) para identificar nuevas terapéuticas para el tratamiento de la diabetes. El Dr. Stephen Rich, profesor de salud pública y director del centro de salud pública y genoma de la Universidad de Virginia, revela la importancia de secuenciar todo el genoma para identificar pacientes con riesgo de insuficiencia de la célula beta y de progresión a diabetes; en ellos, una intervención temprana podría evitar la progresión de la enfermedad. La genética también ayuda a saber qué pacientes tendrán más autoanticuerpos, y en esta línea hay un trabajo de investigación en niños para determinar cuáles tendrán más riesgo de progresión de la enfermedad asociada con autoanticuerpos. Pero no sólo la genética es importante en este aspecto, sino el fenotipo del paciente, agrega.

El Dr. Pociot, profesor del Departamento de Pediatría del Hospital Harlev y Gentofte y en el centro de diabetes Steno, en Gentofte, ambos en Dinamarca, enfatizó sobre la importancia del estudio del genoma como forma de conocer aún más sobre la patogénesis de la diabetes 1 y 2.

**Terapias combinadas.** Este simposio fue más que recomendable, no sólo por los destacados disertantes sino porque "es lo que se viene". Combinar drogas que actúan por distintos mecanismos en un solo comprimido o en una sola inyección ha demostrado mejorar la adhesión al tratamiento, y por consiguiente lograr los objetivos. Comenzó el Dr. James Gavin, profesor de medicina en la *Morehouse School of Medicine* en Atlanta, dando un panorama desalentador en cuanto a la inercia médica, es decir mantener a los pacientes con tratamientos ineficientes por muchos años y, de esta manera, aumentar la tasa de complicaciones; hoy, con las herramientas nuevas existentes, resulta difícil de creer que aún exista tal inercia. Los doctores Roopa Mentha, de la ciudad de México, junto con Luigi Meneghini, de Dallas, mencionaron y describieron todas las combinaciones posibles ya existentes, abriendo un amplio abanico de alternativas terapéuticas. En cuanto a las inyectables combinadas como lixisenatide/glargina, degludec/liraglutida o degludec/aspártica han demostrado ventajas al estar asociadas.

El Dr. John Buse, jefe de la división de Endocrinología y Diabetes del *Translational and Clinical Sciences Institute*, en la Universidad de Carolina del Norte, planteó su charla con tres preguntas con respecto de los tratamientos combinados:

¿cuáles?, ¿por qué? y ¿cuándo? En cuanto a cuáles drogas combinar, sin duda aquellas que al actuar por distintos mecanismos mejoran la sinergia con el uso conjunto. También hizo referencia a las asociaciones clásicas de metformina con sulfonilureas, con inhibidores de la DPP4, con inhibidores de SGLT2, las premezclas de insulinas (lispro 75/25 y 50/50, aspártica 70/30 y degludec/aspártica) y las más novedosas: agonistas de GLP-1 con insulina (lixisenatide/glargina y liraglutida/degludec), inhibidores de SGLT2 con insulina o con GLP-1 semanal y otra nueva asociación de inhibidores de SGLT2 con fentermina para potenciar la reducción de peso.

¿Por qué? Han demostrado que se logra mayor adhesión y mejor eficacia con el uso conjunto, con reducción de cantidad de comprimidos, disminuyendo olvidos de toma de medicación y mejorando objetivos glucémicos.

¿Cuándo? En forma temprana, pero siempre después de haber incorporado la importancia de cambios de hábitos.

**Tecnología.** *Monitorización continua de los niveles de glucosa:* dado que la tecnología fue uno de los pilares de este congreso, este simposio marcó la importancia que cobra la monitorización continua de la glucosa (MCG), cada vez en forma más sencilla, pero que nos obliga a aprender a interpretarla para aprovechar esta herramienta y alcanzar objetivos de buen control. El Dr. Bergenstal, director ejecutivo del Centro Internacional de Diabetes de Parque Nocollet, se refirió a las ventajas de tener sistemas de MCG para conocer el rango de valores de glucemia, el tiempo por debajo o por encima del promedio y la variabilidad, que impacta en hipoglucemia e hiperglucemia y los efectos deletéreos de ambas. Podemos con este método evaluar distintas medicaciones para la diabetes, compararlas y conocer cuál es la más efectiva y con menor variabilidad. Fueron evaluados los tres documentos publicados sobre MCG y otros tres que están en vías de publicación.

El Dr. Simon Heller, profesor de la Universidad de Sheffield, Inglaterra, destacó la necesidad de evitar la hipoglucemia porque tiene consecuencias serias y no se logra crear conciencia de ello. Este concepto fue tomado también por el Dr. Thomas Danne, director del Departamento de Endocrinología y Diabetes Pediátrica en la Universidad de Hannover, Alemania, quien dijo que deberíamos tener los conceptos de "alerta de hipoglucemia" e "hipoglucemia seria". Niveles de glucemia menores de 70 mg/dl deberían considerarse "alerta de hipoglucemia", y por debajo de 54 mg/dl en pacientes asintomáticos serían "hipoglucemias serias". Remarcó que lo más importante de la variabilidad glucémica es el coeficiente de variación (CV), que es independiente de la media de glucosa. Se debe considerar glucemia estable cuando el CV es menor de 33% e inestable



cuando el CV es mayor de 50%, intermedio entre ambos valores. Terminó su charla afirmando que una MCG más la determinación de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) pueden establecer con mayor confianza si una insulina o un infusor de insulina o la implementación de un tratamiento en un centro de diabetes con determinadas características llevan al paciente a alcanzar los objetivos glucémicos establecidos.

El Dr. Aron Kowalski, jefe de la *Juvenile Diabetes Research Foundation* (JDRF) se refirió al hecho de que la determinación de los niveles de HbA<sub>1c</sub> tiene sus limitaciones, dado que sirve como objetivo de control para evitar complicaciones pero no da información sobre las hipoglucemias del paciente, razón por la que la MCG aporta este dato fundamental y muestra la foto real de las glucemias de ese paciente; ambas determinaciones no compiten entre sí, sino que suman información. Con la MCG tenemos la posibilidad de medir desde 98 a 288 valores de glucemia por día y, de esta manera, se pueden tomar decisiones de mayor control a lo largo del día. Todos los disertantes estuvieron de acuerdo en pedir a la industria que desarrolle estos sistemas de MCG que produzca una forma simple, tanto para médicos como para pacientes, para comprender la información que se obtiene y actuar en consecuencia.

## Unidad temática IV: Complicaciones crónicas y comorbilidades

**Neuropatía.** En las dos primeras charlas de esta sesión se habló de gastroparesia. La Dra. Rodica Pop-Busul, profesora de Endocrinología y Metabolismo de Centro de Neuropatía de Michigan, destacó la importancia del diagnóstico para poder implementar el tratamiento adecuado y del impacto de la hipoglucemia y la hiperglucemia en relación con el vaciado gástrico. Mencionó las incretinas por el efecto de enlentecimiento del vaciado gástrico que estas provocan, haciendo hincapié en tener precaución cuando se indican en pacientes con gastroparesia, dado que podría potenciarse su efecto. Dado que las manifestaciones de la gastroparesia son diversas y en muchos de los casos son asintomáticas, es una de las complicaciones subdiagnosticadas, pero hay que buscarla dado que puede ser causa de hipoglucemia.

El Dr. Christopher Gibbons, profesor asociado de Neurología de la Universidad de Harvard, habló de la relación de la neuropatía en la prediabetes, dado que es la resistencia a la insulina y no sólo la hiperglucemia la causa de la neuropatía, quedando demostrado así que la prediabetes no es una entidad inocua, sino que en ella deben

implementarse cambios de hábitos de vida, y descenso de peso en caso de sobrepeso u obesidad, todas medidas tendientes a mejorar la resistencia a la insulina.

**Deterioro cognitivo.** En este simposio se habló específicamente del deterioro cognitivo asociado con la edad y con la hipoglucemia como principal causa, en los pacientes diabéticos; cómo reconocer los síntomas y cuáles serían las medidas a tomar. Para ello el Dr. Alan Jacobson, profesor de Psiquiatría de Harvard, afirmó que hay más preguntas que respuestas; en la diabetes tipo 2 se asocia la edad con la hipoglucemia pero en la diabetes tipo 1 no queda claro. Este tema se está estudiando en el estudio EDIC, continuación del DCCT.

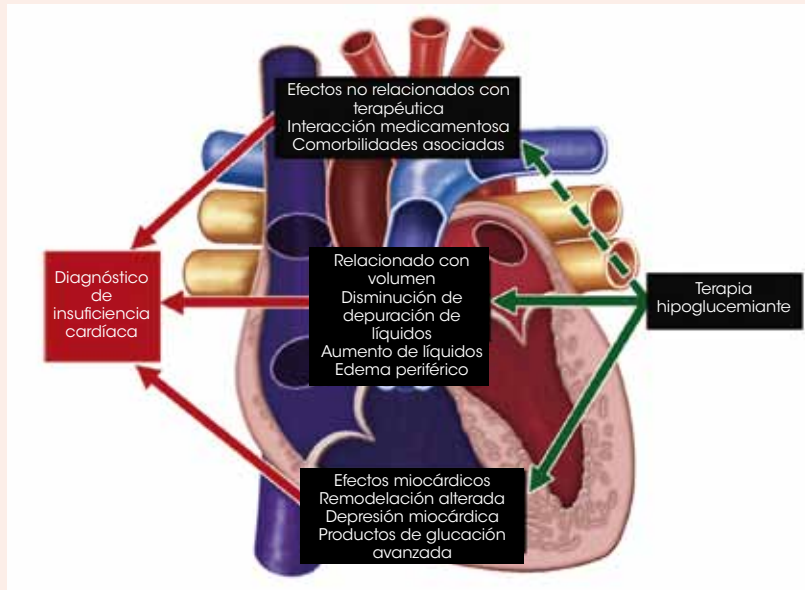
La educadora Deborah Hinnen se refirió a la diabetes como una enfermedad arrolladora, que independientemente de que el paciente tenga o no deterioro cognitivo, tiene que modificar y recordar tantas cosas relacionadas con la enfermedad, como medicación, monitorización de glucemia, comida saludable y actividad física que debe recibir recordatorios y estrategias para no cometer errores, en forma continua.

**Enfermedad cardiovascular.** Se discutieron los efectos de las distintas drogas que se utilizan en el tratamiento de la diabetes y que tienen impacto en la insuficiencia cardíaca. La Dra. Shannon Dunlay, profesora asociada de la Clínica Mayo, Minnesota, describió los cambios estructurales y funcionales que tienen lugar en el corazón de las personas con diabetes y que conducen a insuficiencia cardíaca, y sus consecuencias (Figura 8). El estrés oxidativo, producto del mal control metabólico, es uno de los factores preponderantes en la aparición de insuficiencia cardíaca. Enfatizó que dada la clara y alta asociación de ambas enfermedades hay que diagnosticarlas, controlarlas implementando el tratamiento adecuado y, en el mejor de los casos, evitarlas.

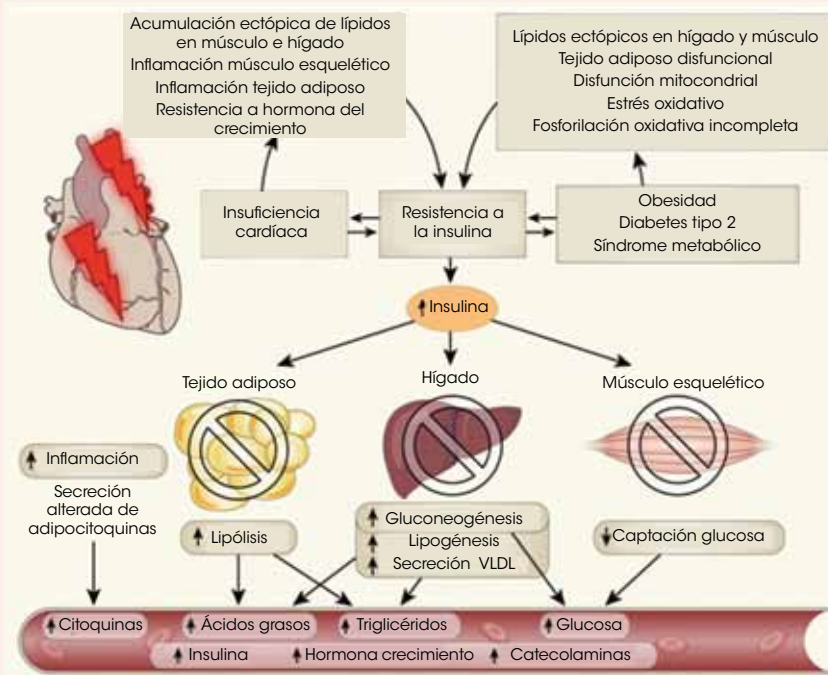
Siguiendo este consejo fue que el Dr. Eldrin Lewis, profesor de Medicina de Harvard, enfatizó el riesgo que implica la asociación de ambas y que hoy contamos con algunas herramientas terapéuticas que podrían mejorar la insuficiencia cardíaca. Es el caso de los inhibidores de SGLT2, que han demostrado un efecto de clase, como también los agonistas de GLP-1, como liraglutida.

El Dr. Dale Abel, director del Centro de Investigación en Diabetes de la Universidad de Iowa, se refirió al mecanismo de resistencia a la insulina como principal responsable de disfunción cardíaca, hipertrofia del miocardio y trastornos en la señalización de la insulina (Figura 9).

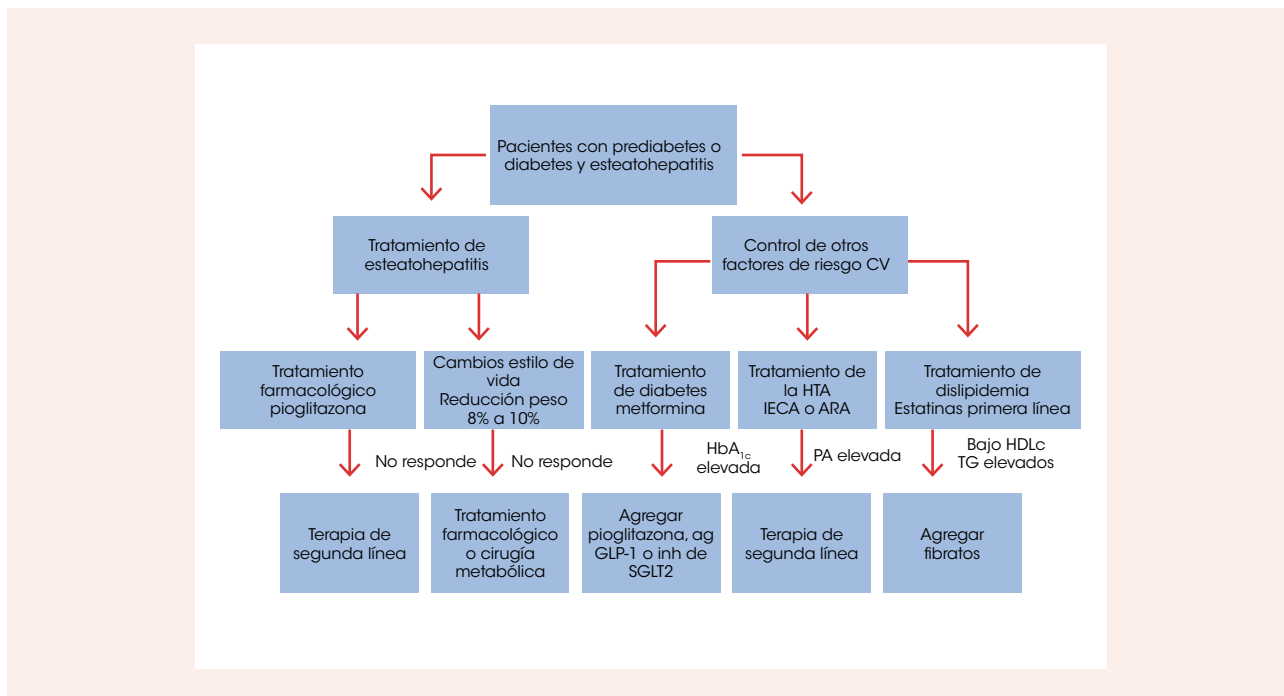
Por último, el Dr. Jacob Udell, profesor asistente de la División de Cardiología de la Universidad de Toronto, se refirió al hecho de que todo paciente con más de



**Figura 8.** Insuficiencia cardíaca y antidiabéticos orales. Potenciales explicaciones de la asociación de terapias hipoglucemiantes e insuficiencia cardíaca encontrada en los últimos estudios.  
Fuente: Deepak L Bhatt, JAAC, 2014.



**Figura 9.** Sumatoria de los mecanismos que asocian resistencia a la insulina e insuficiencia cardíaca.  
Fuente: Riehle C et al. Insulin Signaling and Heart Failure. Circ Res 118(7):1151-1169, 2016.



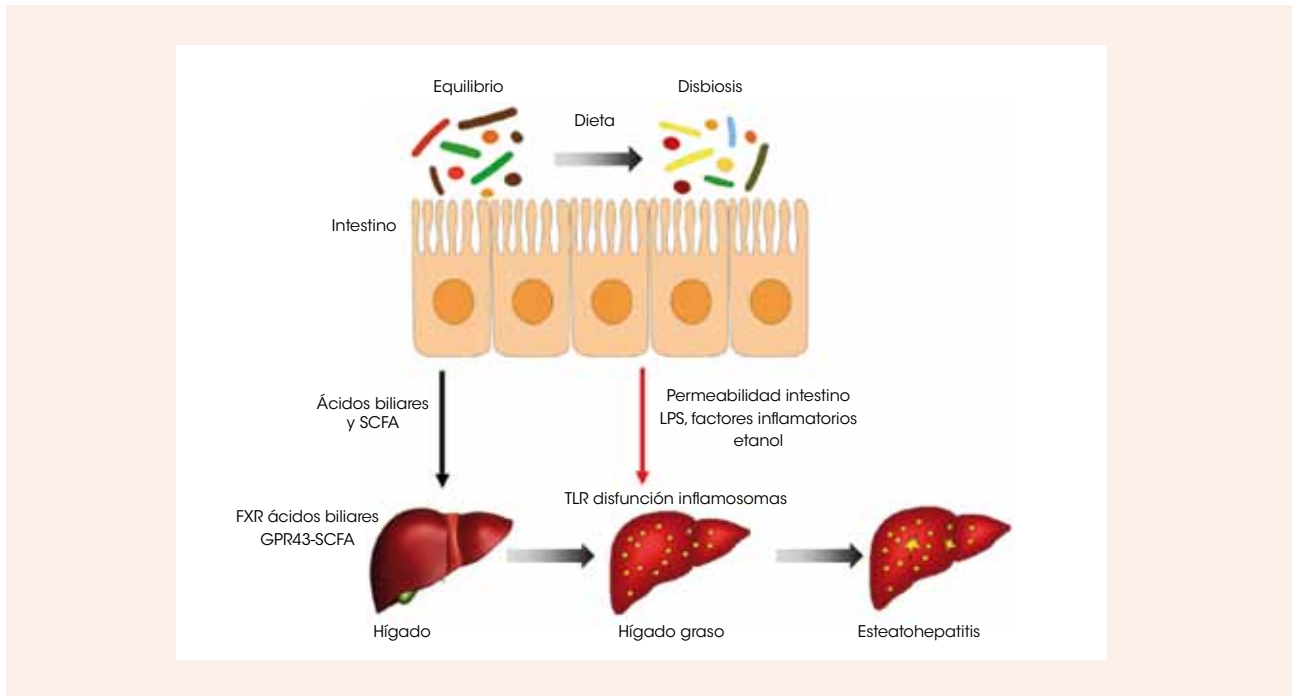
**Figura 10.** Algoritmo de tratamiento de esteatohepatitis. IECA, inhibidores enzima convertidora de angiotensina; ARA, antagonistas receptor de angiotensina; PA, presión arterial; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad. Fuente: Bril F, Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. Diabetes Care 40:419-430, Mar 2017.

un síntoma de insuficiencia cardíaca debe ser evaluado exhaustivamente para poder implementar rápidamente el tratamiento. Mencionó las guías de clasificación de la enfermedad, en las que se tienen en cuenta los fármacos a utilizar o evitar en cada estadio.

**Esteatosis hepática.** El Dr. Keneth Cusi, argentino, jefe de la División de Endocrinología y Diabetes en la Universidad de Florida, se manifestó con preocupación acerca de la falta de alarma del impacto negativo que tiene la grasa que se acumula en el hígado, no solo porque promueve aterosclerosis, dislipidemia y obesidad, sino por su evolución a esteatohepatitis, enfermedad inflamatoria que progresa a cirrosis o a carcinoma hepático y a enfermedad cardiovascular. Dado que ahora se conoce el mecanismo de la esteatosis y las consecuencias clínicas, y sobre todo habiendo demostrado que hay un tratamiento eficaz que revierte la situación de esteatohepatitis, tenemos la obligación de diagnosticarla e implementarla a la brevedad posible (Figura 10). La terapéutica del hígado graso debería hacerse con pioglitazona, dado que un estudio realizado con este fármaco mostró cambios significativos con biopsia hepática postratamiento en 2/3 de los pacientes.

Junto al Dr. Bril, también argentino, han diseñado un algoritmo para el diagnóstico y tratamiento del hígado graso. El Dr. Alan Saltiel, director del Instituto de Diabetes y Metabolismo de la Universidad de California en San Diego, profundizó sobre la relación entre el adipocito y el hígado, especialmente con una citoquina, la interleuquina 6 (IL-6), y cuál es la razón por la que el adipocito la libera en mayor cuantía en determinadas situaciones. La IL-6 tendría la función de aumentar la oxidación de los ácidos grasos e inhibir la gluconeogénesis hepática. Una de las nuevas drogas que el Dr. Saltiel investiga sensibilizaría a los adipocitos con respecto a adrenalina y esta sería la responsable de estimular la liberación de IL-6. Tal vez hay alguna otra hormona actuando pero por ahora podríamos decir que es la que dirige la orquesta del metabolismo, concluye en Dr. Saltiel, refiriéndose a la interacción entre adrenalina e IL-6.

El Dr. Schnabl, profesor asociado de Gastroenterología de la Universidad de California en San Diego estudia la interacción entre el hígado y el intestino. Dado que la vena porta mantiene conectado el intestino con el hígado, no solo los nutrientes llegan al hígado sino también las toxinas bacterianas y micóticas. Hay modificaciones en la microbiota



**Figura 11.** Microbiota: su impacto en la aparición y progresión de enfermedad hepática no alcohólica a esteatohepatitis. SCFA [short chain fatty acid], ácidos grasos cadena corta; LPS, lipopolisacáridos; FXR, ácidos biliares Farnesoid X Receptor; GPR43-SCFA G, receptor de unión de proteína 43; TLRs [toll receptors], receptores altos  
 Fuente: Bashiardes S et al., Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota. Mol Metab. 5(9):782-794, Jun 2016

intestinal en presencia de enfermedad hepática, tanto alcohólica como no alcohólica. También destacó la utilidad de los probióticos y prebióticos en función de mejorar la enfermedad hepática.

**Microbiota.** Cada día surgen más datos del papel de la microbiota en las enfermedades y en la salud metabólica. Se la relaciona con obesidad, diabetes, esteatosis hepática, inmunidad intestinal, como un modulador tanto de estas enfermedades como del estado de salud.

El Dr. Jonathan Schertzer, profesor asistente de Bioquímica de la Universidad McMaster, en Ontario, expresó que en animales de experimentación la hiperglucemia es suficiente para aumentar la gravedad de las infecciones intestinales y que su descenso rápidamente mejora los parámetros inflamatorios. También se observó que el uso de antibióticos

puede incrementar el riesgo de infecciones y modificar la flora normal, lo que sumado a la alteración de los parámetros metabólicos es causa de resultados negativos. El Dr. Peter Crawford, director del programa cardiometabólico y profesor asociado de Medicina Interna en el Instituto Médico de Sanford Burnham, investiga la relación entre la microbiota y la enfermedad hepática no alcohólica (EHNA), una de las complicaciones crónicas más importantes de la diabetes. Se conoce que al menos un 10% de los casos de EHNA evolucionan a esteatohepatitis (Figura 11), primera causa de cirrosis que implica, en muchos casos, la necesidad de trasplante hepático o puede evolucionar a hepatocarcinoma. Uno de los trastornos encontrados es la alteración en el intercambio de cuerpos cetónicos entre los hepatocitos y los macrófagos que induce modificaciones que llevan a fibrosis y progresión de la enfermedad hepática.



## Conclusiones

Fue sorprendente el mensaje claro y conciso del Dr. Alvin Powers, presidente de la *American Diabetes Association* (ADA), en el que destacó con énfasis que debemos estar dispuestos a luchar por cambiar la creciente tendencia de diabetes y obesidad en el mundo. Se refirió al lugar que cada persona tiene en el ecosistema de la diabetes, en donde el paciente está en el medio, rodeado de su familia, amigos, profesionales de la salud, y la ADA cerrando ese círculo, en el que tiene un papel central de ayuda para poder afrontar el desafío que representa esta enfermedad. Mencionó todo lo que no conocemos aún de la diabetes, como las causas de la diabetes, tipo 1 y tipo 2, cuantos tipos de diabetes existen, el no poder clasificar la hiperglucemia de una manera inteligente, no tener estrategias efectivas para lograr la disminución de peso y los cambios de hábitos de vida y sostenerlos en el tiempo. Finalizó diciendo que la ADA ha elaborado estrategias para vencer los desafíos que se ponen en juego en el ecosistema de la diabetes. Hizo un llamado a investigar y a hacer innovaciones a gran escala para prevenir o eventualmente curar la diabetes a toda persona que quiera involucrarse, jóvenes y no tanto, todos juntos, para hacer la diferencia. Provocó aplausos en varios puntos de su discurso por su sinceridad y compromiso.

Todas las novedades del congreso de la ADA de 2017, con nuevas combinaciones de fármacos, tanto orales como inyectables, nos obligan a considerar estos tratamientos más novedosos y orientados sobre todo al paciente diabético con sobrepeso u obesidad, que con estas nuevas herramientas combinadas en forma diaria o semanal tendrían un beneficio adicional sobre el peso corporal. Los resultados de los estudios que esperábamos, como el DEVOTE y el CANVAS, nos dan la pauta de que lo solicitado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en cuanto al riesgo cardiovascular de cada droga aprobada, nos ha aportado un dato importante para nuestra práctica diaria.

La tecnología ocupó un lugar importante dado que hay nuevos dispositivos para la monitorización continua de la glucosa, como también infusores de insulina que requieren cada vez menos la intervención del paciente.



**Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica**

**SIIC, Consejo de Dirección:**  
Edificio Calmer,  
Avda. Belgrano 430 (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4342 4901  
comunicaciones@siic.com  
www.siic.info

La presente serie de Quid Novi? (QN), exclusivamente dedicada al Congreso de la Asociación Americana de Diabetes, San Diego 2017, fue propuesta y patrocinada por Laboratorios Gador S.A. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de los firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto. El Departamento Editorial de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) reproduce con fidelidad las opiniones personales y los conceptos científicos escritos por la Doctora Carla Musso, corresponsal científica destacada en el evento. SIIC realizó la producción científica, literaria en castellano, la interpretación de lenguas extranjeras y la gráfica general de esta versión impresa. Colección Quid Novi? Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.



**DIABESIL®:** comprimidos recubiertos. **DIABESIL® AP 850 / DIABESIL® AP 1000:** comprimidos recubiertos Venta bajo receta. **COMPOSICION:** Diabesil®: cada comprimido recubierto contiene metformina clorhidrato 500 mg y excipientes c.s. Diabesil® AP 850 / Diabesil® AP 1000: cada comprimido recubierto contiene metformina clorhidrato 850 y 1000 mg respectivamente y excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** antihiper glucemiante oral del grupo de las biguanidas. **INDICACIONES:** diabetes no insulino dependiente, en especial del obeso. Diabetes insulino dependiente, asociada a insulino terapia. Complementación de la insulino resistencia. Fallos primarios o secundarios de las sulfonilureas. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** Diabesil®: la dosis usual es de 2 a 3 comprimidos por día repartidos con las principales comidas. La dosis máxima es de 2500 mg (5 comprimidos) por día. Diabesil® AP 850: la dosis usual es de 2 comp/día, la cual puede aumentarse a 3 comp/día. La dosis máxima aconsejada no debe superar a 3000 mg/día. Diabesil® AP 1000: la dosis usual es de 1 a 2 comp/día. La dosis máxima aconsejada es de 3 comp/día (3000 mg). **Pasaje de otra terapia anti diabética oral a metformina:** cuando se cambia de agentes hipoglucemiantes orales estándar, a metformina, generalmente no se necesita período de transición, excepto con clorpropamida, con la cual debe tenerse precaución durante las primeras dos semanas debido a la extensa retención en el organismo, lo que puede llevar a la suma de los efectos de ambas drogas y posible hipoglucemia. **Terapia concomitante con sulfonilureas:** si los pacientes no han respondido a 4 semanas de dosis máximas de metformina como monoterapia, debe considerarse la adición gradual de una sulfonilurea oral, mientras se continúa con la metformina a dosis plenas. Si los pacientes no responden satisfactoriamente en 1 a 3 meses de terapia concomitante a dosis plenas de metformina y dosis plenas de una sulfonilurea oral, debe considerarse la discontinuación de la terapia oral y el pasaje a insulino terapia. **Uso concomitante de metformina e insulino terapia en Diabetes tipo I:** si la dosis de insulina es inferior a 40 unidades por día, se administrará la dosis habitual de 2 comp/día. Simultáneamente se reducirá la dosis de insulina a razón de 2 a 4 unidades, de acuerdo a los controles glucémicos. Si la dosis de insulina es mayor a 40 unidades por día, es preferible internar al paciente para efectuar la asociación. De acuerdo a los controles glucémicos obtenidos se disminuirá progresivamente la dosis de la insulina. **CONTRAINDICACIONES:** insuficiencia renal (creatinina >1,5 mg/dL en hombre y >1,4 mg/dL en mujeres o alteraciones del clearance de creatinina). Insuficiencia hepática, respiratoria y/o cardíaca. Corona-riopatías o arteriosclerosis avanzada. Etilismo. Embarazo. Lactancia. Enfermos de edad avanzada, o muy debilitados o adelgazados. Exploración radiológica con administración intravenosa de medios de contraste. Patología aguda que implique riesgos de alteraciones de la función renal: deshidratación (diarrea, vómitos), fiebre, estados infecciosos y/o hipóxicos graves (shock, septicemias, infección urinaria, neumopatías), administración intravascular de agentes de contraste iodados. Cetoacidosis diabética. Cirugía mayor: estadio pre y post-quirúrgico. Hipersensibilidad a la metformina. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** puede provocar en algunos casos, acidosis láctica como efecto secundario. Interrumpir su administración si aparece una condición clínica que predisponga a la hipoxia tisular, como infecciones graves (principalmente urinarias), hemorragias importantes, anemia avanzada, entre otros. La creatinina sérica debe ser medida antes de iniciar el tratamiento con metformina y vigilada periódicamente (1 ó 2 veces al año). En pacientes con valores aumentados y en ancianos controlar 2 a 4 veces al año. Algunos medicamentos hiperglucemiantes (corticoides, diuréticos tiazídicos, anovulatorios orales, etc.) pueden precisar un ajuste de la dosis, o bien la asociación con insulina o sulfonilureas. La metformina, utilizada sola, no provoca hipoglucemia; es necesario tener precaución en caso de administración concomitante de metformina con insulina o sulfonilurea debido a una posible potenciación de la acción. El paciente deberá evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento. La aparición de fiebre, trauma, infección o cirugía, puede causar la pérdida del control de la glucemia en un paciente diabético estabilizado, y en estas circunstancias puede ser necesario suspender el tratamiento con metformina y administrar temporalmente insulina. Son susceptibles a la hipoglucemia los pacientes ancianos, debilitados o subalimentados, con insuficiencia adrenal o pituitaria, o intoxicación con alcohol. La hipoglucemia puede ser difícil de identificar en los pacientes de edad avanzada y en aquellos tratados con bloqueantes beta-adrenérgicos. La metformina debe discontinuarse 48 hs antes y retomarse 48 hs después de una cirugía mayor. **Acidosis láctica:** los primeros síntomas son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de apetito o aletargamiento. El paciente debe consultar al médico si aparece uno o varios de dichos síntomas y, especialmente, si no tienen relación con el inicio de la medicación, el aumento de dosis, una causa alimenticia o medicamentosa fácilmente identificable (antibióticos, analgésicos, etc.) o una enfermedad ocasional no relacionada con la diabetes. **Interacciones medicamentosas:** alcohol, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, furosemida, contrastes iodados, nifedipina, drogas catiónicas (amiloride, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima, vancomicina, cimetidina) vitamina B12, tiazidas y otros diuréticos, corticoides, fenotiazinas, danazol, hormonas tiroideas, estrógenos, anovulatorios, fentolina, ácido nicotínico, simpaticomiméticos (agonistas  $\beta_2$ ), clorpromazina en dosis elevadas, bloqueantes de los canales de calcio e isoniazida. Cuando estos se administran conjuntamente con metformina, el paciente deberá ser estrechamente controlado con el fin de mantener un control adecuado de su glucemia. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de metformina en niños menores de 10 años. Debido a la posibilidad de disminución de la función renal en los ancianos, se recomienda comenzar con dosis bajas y luego ajustar de acuerdo al clearance renal. La monoterapia con metformina no causa hipoglucemia y por lo tanto, no ejerce efecto alguno sobre la habilidad para conducir y manejar máquinas, aunque se deberá estar alerta cuando metformina se usa en combinación con otros anti-diabéticos. **REACCIONES ADVERSAS:** frecuentes: se han descrito algunos casos de intolerancia digestiva (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito) durante los primeros días de tratamiento, de carácter leve y que en general no obligan a la interrupción del mismo. Estos efectos se minimizan tomando la medicación durante o después de las comidas y administrándolo 2 ó 3 veces por día, también puede ayudar a mejorar la tolerancia la administración progresiva de la posología. Ocasionalmente se pueden presentar gusto metálico, debilidad. Raramente pueden presentarse anemia megaloblástica, absorción reducida de Vitamina B12 durante tratamientos prolongados con metformina, hipoglucemia (por uso concomitante con otro anti diabético), acidosis láctica, eritema, prurito, laxitud, urticaria, trastornos hepatobiliares. **PRESENTACIONES:** Diabesil® / Diabesil® AP 850 / Diabesil® AP 1000: envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos. **GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Abr-2009 (Diabesil® AP 850/1000) y Ene-2012 (Diabesil®).**

**DIABESIL® AP 500:** comprimidos de acción prolongada. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** cada comprimido de acción prolongada contiene metformina clorhidrato 500 mg y excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** antihiper glucemiante oral del grupo de las biguanidas. **INDICACIONES:** Se encuentra indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2, particularmente en pacientes con sobrepeso. Puede ser utilizado como monoterapia, en terapia combinada con otros agentes hipoglucemiantes orales o con insulina. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** La dosis deberá ser individualizada, según la eficacia y la tolerancia del paciente, respetando la dosis diaria máxima recomendada, que en adultos es de 2000 mg. Se deberá comenzar el tratamiento con una dosis baja y aumentarse gradualmente. El esquema recomendado es de 500 mg de DIABESIL® AP una vez al día con la cena. Las dosis deberán aumentarse a razón de 500 mg por semana hasta alcanzar un máximo de 2000 mg diarios administrados con la cena. Si no se logra el objetivo con 2000 mg de DIABESIL® AP, en una toma diaria se podrá intentar con 1000 mg dos veces al día. Si se necesitaran dosis más altas de metformina, podrá emplearse metformina de liberación inmediata, a una dosis máxima de 2550 mg en tomas fraccionadas. Los comprimidos nunca deben triturarse ni masticarse, deben tragarse enteros. Ocasionalmente, los excipientes pueden aparecer en las heces como una masa blanda hidratada. **Tratamiento concomitante con DIABESIL® AP e insulina.** La dosis de insulina deberá continuarse al iniciar el tratamiento con DIABESIL® AP. La dosis inicial del tratamiento será de 1 comprimido de 500 mg una vez al día. La dosis deberá aumentarse 500 mg después de aproximadamente 1 semana, en aquellos pacientes que no respondan satisfactoriamente, pudiendo aumentar 500 mg todas las semanas hasta alcanzar el control glucémico deseado, sin sobrepasar la dosis máxima de 2000 mg. Cambio a otro anti diabético oral. Generalmente no es necesario un período de transición, al pasar de un hipoglucemiante oral que no sean clorpropamida a DIABESIL® AP. Es necesario actuar con precaución durante las dos primeras semanas, ya que podría provocar una superposición de los efectos e hipoglucemia. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de metformina o cualquiera de los componentes del producto. Acidosis metabólica aguda o crónica, inclusive cetoacidosis diabética, con o sin coma (la cetoacidosis diabética debe ser tratada con insulina). Enfermedad renal o disfunción renal (según niveles séricos de creatinina  $\geq 1,4$  mg/dl en mujeres,



>1,5 mg/dl en hombres, o con depuración anormal de creatinina) que también pueden ser secundarias a afecciones tales como: infarto agudo de miocardio, colapso cardiovascular (shock), deshidratación y septicemia. Estados hipóxicos. Insuficiencia cardíaca o respiratoria. Insuficiencia hepática. Intoxicación alcohólica aguda. Alcoholismo. Deberá suspenderse temporalmente la administración de DIABESIL® AP en pacientes sometidos a estudios radiológicos con administración intravascular de materiales de contraste yodados. El uso de tales productos puede provocar una alteración aguda de la función renal. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Como consecuencia de la acumulación de metformina puede ocurrir una complicación rara pero grave, conocida como acidosis láctica. Esta complicación metabólica puede desarrollarse en presencia de otras situaciones fisiopatológicas, entre ellas la diabetes mellitus, y en presencia de hipoperfusión tisular e hipoxemia significativa. Se encuentran en mayor riesgo los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) con necesidad de intervención farmacológica, principalmente aquéllos con ICC aguda o inestable con riesgo de hipoperfusión e hipoxemia. Este riesgo también se incrementa con la edad del paciente y el grado de disfunción renal. Se deberá suspender transitoriamente la administración del fármaco antes de cualquier procedimiento quirúrgico y de un estudio radiológico con contraste intravascular. Deberá suspenderse de inmediato la administración del fármaco en presencia de cualquier afección asociada con hipoxemia, sepsis o deshidratación, y en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática (debido al deterioro de la capacidad de eliminar el lactato). El alcohol potencia los efectos de la metformina sobre el metabolismo del lactato, por lo cual se advertirá sobre los riesgos del consumo excesivo de alcohol (agudo o crónico), al recibir este tratamiento. Se deberá sospechar de acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica sin cetonuria (cetouria y cetonuria). La acidosis láctica es una emergencia médica que debe ser tratada en un ambiente hospitalario. Deberá suspenderse de inmediato la administración de metformina e iniciarse medidas generales de sostén. Se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada. Esta medida a menudo permite la rápida reversión de los síntomas y la recuperación. En los estudios clínicos llevados a cabo con metformina de liberación inmediata, se observó una disminución de los niveles de vitamina B12 (previamente normales) sin manifestaciones clínicas, en alrededor del 7% de los pacientes. Esta reducción, posiblemente debida a una interferencia con la absorción de la vitamina B12 del complejo B12-factor intrínseco, rápidamente revierte al suspender el tratamiento o suplementar y muy rara vez se asocia con anemia. Se recomienda que todos los pacientes que reciben metformina de liberación prolongada realicen la determinación anual de los parámetros hematológicos, y se investigue y trate toda alteración detectada. En ciertas personas cuya ingesta o absorción de vitamina B12 o calcio son deficientes, parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de vitamina B12. En estos casos podría estar indicado el dosaje de la vitamina cada dos o tres años. Los estudios intravasculares con medios de contraste yodados (angiografía, urográfico, colangiografía, y tomografía computada con materiales de contraste intravascular) en pacientes que reciben metformina, pueden provocar alteración aguda de la función renal y han sido asociados con acidosis láctica. Se deberá interrumpir la administración en forma transitoria al momento o antes del estudio y por 48 horas después del mismo. Se deberá suspender en forma temporal la administración, ante cualquier intervención quirúrgica (salvo procedimientos menores, que no requieran restricción de alimentos y líquidos) y no deberá reanudarse hasta que el paciente no haya vuelto a alimentarse por vía oral y la función renal no se haya normalizado. Los pacientes con niveles séricos de creatinina que excedan el límite superior del rango normal para su edad, no deben recibir DIABESIL® AP. En pacientes de edad avanzada, la dosis deberá ser cuidadosamente ajustada hasta fijar la dosis mínima efectiva. Se debe interrumpir en forma inmediata la administración de DIABESIL® AP en pacientes que presenten colapso cardiovascular (shock) por cualquier causa, ICC aguda, infarto agudo de miocardio y otras afecciones caracterizadas por hipoxemia, que han sido asociadas con acidosis láctica y pueden provocar azoemia prerrenal. Los pacientes que reciben DIABESIL® AP solo, en condiciones habituales de uso no desarrollan hipoglucemia, pero puede ocurrir cuando un ejercicio extenuante no es compensado con las calorías apropiadas, al ingerir una cantidad de calorías deficiente, o al utilizar en forma conjunta con otros agentes hipoglucemiantes (insulina o sulfonilureas) o etanol. Son particularmente susceptibles a la hipoglucemia: los debilitados, con intoxicación alcohólica, los ancianos, los malnutridos, los que padecen de insuficiencia suprarrenal o hipofisaria. La hipoglucemia en el anciano y en aquellos que reciben agentes beta-bloqueantes puede ser de difícil reconocimiento. Cuando pacientes estables con cualquier régimen antidiabético son expuestos a situaciones de estrés, tales como cirugía, fiebre, infección, traumatismo puede ocurrir una alteración transitoria del control glucémico, pudiendo ser necesario interrumpir el tratamiento con DIABESIL® AP y administrar en forma transitoria insulina. Una vez superado el episodio agudo podrá reiniciarse el tratamiento con DIABESIL® AP. **Interacciones medicamentosas:** Medicamentos catiónicos (ranitidina, amilorida, triamtereno, digoxina, trimetoprima morfina, procainamida, quinina, vancomicina, quinidina). Estos tienen capacidad potencial de interactuar con la metformina, compitiendo por los sistemas comunes de transporte tubular renal. Cimetidina, Nifedipina, Furosemida: aumentan Cmax y AUC de metformina. Medicamentos que tienden a producir hiperglucemia y pueden causar la pérdida del control glucémico: corticoides, productos tiroideos, isoniazida, estrógenos, tiazidas y otros diuréticos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, fenotiazinas, simpaticomiméticos, bloqueantes de los canales del calcio. **REACCIONES ADVERSAS:** Las reacciones adversas reportadas en un estudio clínico controlado con placebo, con metformina de liberación inmediata en monoterapia fueron las siguientes: frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, flatulencias; ocasionales: indigestión, astenia, cefalea, molestias abdominales, alteraciones ungueales, aumento de la sudoración, molestias torácicas, hipoglucemia, escalofríos, erupción cutánea, síndrome pseudogripal, alteraciones del gusto, rubor, palpitaciones, deposiciones anormales, mialgia, mareos, disnea. **PRESENTACIONES:** envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos de acción prolongada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Abr2015.

**NEURO BILETAN®.** Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** cada comprimido recubierto contiene: ácido tióctico 600mg; excipientes cs. **ACCION TERAPEUTICA:** antioxidante. **INDICACIONES:** trastornos de la sensibilidad debido a polineuropatía diabética. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** la dosis depende del cuadro clínico y del criterio médico. Dosis usual: 600 mg diarios en una toma, ingiriendo los comprimidos sin masticar, lejos de las comidas. Dosis máxima 1200 mg/día. **CONTRAINDICACIONES:** hipersensibilidad conocida a los componentes. No deberá ser utilizado en niños y adolescentes dado que no hay suficiente información clínica disponible para su administración en estos grupos etarios. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** por disminuir el efecto terapéutico del ácido tióctico, no debe ingerirse durante el tratamiento, bebidas alcohólicas o medicamentos que contengan alcohol. **Interacciones medicamentosas:** dadas las propiedades quelantes y reductoras, no se recomienda su administración conjunta con otros medicamentos. Tampoco deberá ser administrado concomitantemente con compuestos metálicos (que contengan hierro, magnesio o productos lácteos debido al contenido de calcio). Se deberá evitar la ingesta de estos productos durante las 2 horas previas y las 4 horas posteriores a la ingesta del ácido tióctico. El ácido tióctico debe ser tomado 30 minutos antes de la ingesta de alimentos. La administración conjunta con cisplatino ocasiona la pérdida de la acción terapéutica de este último. La administración de ácido tióctico en pacientes diabéticos tratados con insulina o antidiabéticos orales, puede eventualmente originar hipoglucemia. Controlar la glucemia antes y durante el tratamiento, pues podría eventualmente ocurrir un descenso de la misma. No existe suficiente evidencia sobre la seguridad y eficacia de la administración del producto en pediatría, embarazo y lactancia, por lo que no se recomienda su uso. **REACCIONES ADVERSAS:** descensos en el nivel de glucemia, síntomas que asemejan hipoglucemia como mareos, diaforesis, cefalea y alteraciones visuales. Trastornos gastrointestinales como, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea. Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupciones de la piel, urticaria, prurito, pérdida temporal del sentido del gusto. **PRESENTACIONES:** envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos. GADOR S.A. Darwin 429. C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha última revisión ANMAT: Sep-2011.

**OMECAP® 90.** Cápsulas blandas. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** Cada cápsula blanda contiene Ácidos Omega 3 esterios etílicos al 90% 1000 mg y excipientes respectivamente. **ACCION TERAPEUTICA:** Hipolipemiante. **INDICACIONES:** Hipertrigliceridemia, Tratamiento adyuvante en la prevención secundaria tras un infarto de

miocardio. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: Tras infarto de miocardio: Una cápsula diaria. Hipertrigliceridemia: Tratamiento inicial de dos cápsulas diarias. Si no se obtiene una respuesta adecuada, puede aumentarse la dosis a cuatro cápsulas diarias. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo, a la soja o a algún otro de sus excipientes. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Debido al aumento moderado del tiempo de hemorragia (con la dosis elevada, es decir, 4 cápsulas), debe monitorizarse a los pacientes que reciban tratamiento anticoagulante y ha de ajustarse la dosis de anticoagulante en caso de ser necesario. El uso de este medicamento no excluye la necesidad de vigilancia, generalmente necesaria en esta clase de pacientes. Debe considerarse el aumento del tiempo de hemorragia en pacientes con un alto riesgo de hemorragia (a causa de traumatismo grave, cirugía, etc.). Se dispone únicamente de información limitada con respecto al uso en pacientes con insuficiencia renal. En el caso de hipertrigliceridemia no se dispone de experiencia en cuanto a su combinación con fibratos. En pacientes con alteración hepática (en particular en los que reciban la dosis elevada, es decir, 4 cápsulas) es necesario una monitorización regular de la función hepática (AST y ALT). REACCIONES ADVERSAS: La frecuencia de las reacciones adversas se define como sigue: Frecuentes (>1/100, <1/10); Poco frecuentes (>1/1000, <1/100); Raros (>1/10000, <1/1000); Muy raros (>1/10000), incluyendo notificaciones aisladas. Infecciones: Poco frecuentes: gastroenteritis. Trastornos del sistema inmunitario: Poco frecuentes: hipersensibilidad. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Raros: hiperglucemia. Trastornos del sistema nervioso: Poco frecuentes: mareo, disgeusia. Raros: cefalea. Trastornos vasculares: Muy raros: hipotensión. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Muy raros: sequedad nasal. Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: dispepsia, náusea. Poco frecuentes: dolor abdominal, trastornos gastrointestinales, gastritis, epigastralgia. Raros: dolor gastrointestinal. Muy raros: hemorragia gastrointestinal baja. Trastornos hepato-biliares: Raros: alteraciones hepáticas. Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos: Raros: acné, erupción pruriginosa. Muy raros: urticaria. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. PRESENTACIONES: OMECAP®90: envases con 30 cápsulas blandas. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires. Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Jul-2016

SINLIP®. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. COMPOSICION: cada comprimido contiene rosuvastatina 5, 10, 20 y 40 mg y excipientes. ACCION TERAPEUTICA: hipolipemiente. INDICACIONES: hiperlipidemia y dislipidemia mixta, pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe), hipertrigliceridemia, disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia tipo III), hipercolesterolemia familiar homocigótica, retraso de la progresión de la aterosclerosis, prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: el rango posológico de SINLIP® es de 5 a 40 mg por vía oral una vez al día. La dosis habitual inicial es de 10-20 mg. SINLIP® puede administrarse en una sola toma en cualquier momento del día, junto o alejado de las comidas. La dosis de 40 mg de SINLIP® deberá emplearse únicamente en aquellos pacientes que no hayan alcanzado el nivel de C-LDL deseado con la dosis de 20 mg. Para ver posología específica de cada indicación ver prospecto completo. CONTRAINDICACIONES: SINLIP® se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente del producto; enfermedad hepática activa o con aumentos persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas. Embarazo y Lactancia: dado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente las de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, pueden causar daño fetal si se la administra a una mujer embarazada o con posibilidad de embarazarse. La seguridad de la rosuvastatina durante la lactancia no ha sido establecida. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Efectos Musculoesqueléticos. Con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa se informaron casos de miopatía y rhabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria. Estos pueden presentarse con cualquiera de las dosis, pero aumentan con la dosis más alta (40 mg). Usar con precaución en pacientes con factores predisponentes a la miopatía (por ej. edad >65 años, hipotiroidismo insatisfactoriamente tratado, disfunción renal). El riesgo de miopatía podrá verse incrementado con la administración concomitante de otros agentes hipolipemiantes (fibratos o niacina), gemfibrozil, ciclosporina, lopinavir/ritonavir o atazanavir/ ritonavir y colchicina. El tratamiento con SINLIP® deberá suspenderse si los niveles de creatina-cinasa se elevan sensiblemente o ante el diagnóstico o sospecha de miopatía, y en aquellos que presenten signos o síntomas serios y agudos indicativos de miopatía o predisponentes al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a rhabdomiólisis. Existen reportes de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM). Se deberá advertir a todos los pacientes que informen inmediatamente sobre cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, particularmente si cursa con malestar general o fiebre. Anormalidades y Control de las Enzimas Hepáticas. Se recomienda controlar las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y si ocurren signos y síntomas de injuria hepática. Con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluido rosuvastatina, se informó de aumentos de las aminotransferasas séricas (AST [TGO] o ALT [TGP]), en su mayoría fueron transitorias y se resolvieron o mejoraron durante la continuación de la terapéutica o después de una breve interrupción de la misma. También se informaron dos casos de ictericia, los cuales se resolvieron después de la suspensión de la terapéutica. SINLIP® deberá emplearse con precaución en pacientes que consumen grandes cantidades de alcohol y/o presentan antecedentes de enfermedad hepática crónica. La enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes e inexplicables de las aminotransferasas, constituye una contraindicación para el empleo de SINLIP®. Coadministración con Anticoagulantes Cumarínicos. Se deberá tener precaución cuando se administren anticoagulantes junto con SINLIP® debido a la potenciación de los anticoagulantes cumarínicos en prolongar el tiempo de protrombina/RIN. Se deberá determinar el RIN antes de comenzar el tratamiento con SINLIP® y con suficiente frecuencia durante las primeras etapas del mismo para detectar cualquier alteración significativa en el RIN. Proteinuria y Hematuria. Se informó que los pacientes tratados con rosuvastatina presentaban hematuria microscópica y proteinuria positiva en tiras reactivas. Estos hallazgos fueron más frecuentes en pacientes que recibían 40 mg en comparación con dosis más bajas, si bien fueron generalmente transitorios y no se vieron asociados con un empeoramiento de la función renal. Se desconoce la significación clínica de este hallazgo. Efectos Endocrinos. Con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se informaron aumentos en la HbA1c y en los niveles de glucemia en ayunas. Si bien los estudios clínicos demostraron que rosuvastatina administrado en monoterapia no reduce la concentración plasmática basal de cortisol ni daña la reserva suprarrenal, se deberá tener precaución cuando se coadministre SINLIP® con agentes que puedan disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroideas endógenas, tales como el ketoconazol, la espironolactona y la cimetidina. REACCIONES ADVERSAS en estudios clínicos controlados las reacciones adversas que más llevaron a la suspensión prematura de la terapéutica fueron: mialgia, dolor abdominal y náuseas. Las reacciones adversas más frecuentemente informadas (incidencia ≥2%) fueron: cefalea, mialgia, dolor abdominal, astenia, náuseas, artralgia, mareos, creatinina-cinasa sanguínea elevada, ALT >3 veces el límite superior del rango normal. PRESENTACIONES: SINLIP® 5, 10 y 20: envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos. SINLIP® 40: envase con 30 comprimidos recubiertos. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Oct-2014.

# NEUROBILETAN® 600

ÁCIDO TIÓCTICO

Neuroprotección eficaz y segura.<sup>1</sup>

- Reduce los síntomas de la polineuropatía diabética.<sup>1</sup>
- Mejora los déficits neuropáticos de la polineuropatía diabética.<sup>1-3</sup>



1

UNA TOMA  
DIARIA

PAMI 50%

pap



Referencias: 1. Ziegler D, y col. Oral treatment with  $\alpha$ -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial. Diabetes Care 2006; 29: 2365-2370. 2. Rosas Guzmán J, y col. Guía práctica en el manejo de la polineuropatía diabética NEURALAD 2010 [En línea] Asociación Latinoamericana de Diabetes. Disponible en [http://www.alad-latinoamerica.org/DOCConsenso/Polineuropatia\\_diabetica\\_2010.pdf](http://www.alad-latinoamerica.org/DOCConsenso/Polineuropatia_diabetica_2010.pdf) [Consultada el 6 de noviembre 2012] 3. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy. A critical Review. Treat Endocrinol 2004; 3: 173-189.

 GADOR EN  
DIABETES

 Gador  
Al Cuidado de la Vida



Para poder superar  
las metas Ud. requiere

# SINLIP®

ROSUVASTATINA 5 • 10 • 20 • 40 mg

## Potencia Hipolipemiante

- La estatina más potente <sup>1</sup>
- Mayor número de pacientes logran alcanzar las metas de LDL-C < 100 mg/dl <sup>2</sup>
- Logra un aumento del 14.7% del HDL-C <sup>3</sup>
- Reduce en un 44% la incidencia del primer evento cardiovascular mayor <sup>4</sup>
- Reduce en un 48% el riesgo relativo de accidente cerebrovascular <sup>4</sup>



#### PRESENTACIONES:

Sinlip® 5, 10 y 20 mg: Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos.

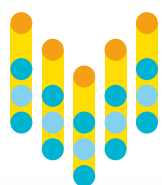
Sinlip® 40 mg: Envase con 30 comprimidos recubiertos.



1: Insull W Jr, Ghali JK y col; Achieving low-density lipoprotein cholesterol goals in high-risk patients in managed care: comparison of rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin in the SOLAR trial; Mayo Clin Proc 2007 May;82(5):543-50. 2. Efthimiadis A; Rosuvastatin and cardiovascular disease: did the strongest statin hold the initial promises? Angiology. 2008 Apr-May;59(2 Suppl):625-45. 3. Nissen SE y col. Effect of a very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID Trial. JAMA 2006, 295 (13):1556-65. 4. Ridker PM y col. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Eng J Med 2008, Nov 20: 359(21):2195-207.

# 90

AHORA SUS PACIENTES CUENTAN CON LA MÁXIMA CONCENTRACIÓN DE OMEGA 3 <sup>(1)</sup>



## Omecap<sup>®</sup> 90

OMEGA 3 al 90%

Eficacia natural<sup>(2)</sup>



Cada cápsula blanda de OMECAP<sup>®</sup> 90 contiene: Ácidos Omega 3 esterés etílicos al 90%

PRESENTACIÓN

**30**  
CÁPSULAS  
BLANDAS



REFERENCIAS: 1. Prospecto de Omecap<sup>®</sup> 90. Fecha de última revisión de ANMAT Julio-2016. 2. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Lancet 1999; 354:447-55