

QUID NOVI?

COLECCIÓN

AÑO 9, VOL. 9, Nº 4

CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN
AMERICANA DE DIABETES

ORLANDO, 2018



Es un publicación de la



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica



GADOR EN
DIABETES

Diabesil[®] AP

Metformina 500 - 850 - 1000 mg

LA LÍNEA MÁS COMPLETA DE METFORMINAS AP



Envases conteniendo
30, 60 y 100 comprimidos



GADOR EN
DIABETES

Para más información DIABESIL[®] AP visite www.gador.com.ar

Gador 
Al Cuidado de la Vida

Congreso de la Asociación Americana de Diabetes Orlando 2018



Dra. Carla Musso
Médica endocrinóloga
Coordinadora de Diabetes
de la Unidad Metabólica,
Fundación Favalaro.
Servicio de Endocrinología y
Metabolismo, UA Dr. Milstein.
Investigadora clínica,
National Institutes of Health,
Maryland, EE.UU.
Integrante del Comité de
Diabetes y Obesidad de
la Sociedad Argentina de
Diabetes (SAD); Directora del
curso online "De la obesidad
a la Diabetes" (SAD);
Co-Directora curso online
"Diabetes y enfermedad
cardiovascular: acercando
al cardiólogo y diabetólogo"
(SAD/SAC).
Integrante del Departamento
de Metabolismo de Hidratos
de Carbono y Lípidos de
la Sociedad Argentina
de Endocrinología y
Metabolismo (SAEM).

Introducción

Este año, el Congreso Americano de Diabetes tuvo su sede en Orlando, Florida, una ciudad con gran interés turístico por los diversos parques de Disney y sus fuegos artificiales que se observan desde varios puntos de la ciudad. El centro de la ciudad de Orlando, mejor conocido como *Downtown Orlando*, ha sido objeto de continua reestructuración, y también una atracción turística. La mayoría de la economía de la ciudad está relacionada con la actividad turística y la industria de las convenciones también desempeña un papel importante debido a la proximidad de las atracciones.

El Centro de Convenciones del Condado de Orange donde se desarrolló el congreso ADA es uno de los complejos más grandes en Estados Unidos.

Con casi 16 000 asistentes poniéndose al día con las nuevas tendencias y novedades, se dieron a conocer resultados de varios estudios como el VADT-F, el BRIGHT, el DIRECT y todo lo relacionado con el tratamiento de la diabetes, tanto de medicación inyectable y todas las posibles combinaciones, como oral, con los nuevos mecanismos y acciones que, además del control metabólico, tienen impacto en la enfermedad cardiovascular. Los adelantos tecnológicos, como los nuevos reflectómetros e infusores de insulina, hacen foco en el control glucémico, pero, sobre todo, en mejorar la variabilidad de la glucemia como factor nocivo, atrajeron la atención de muchos.





Novedades del congreso

Este encuentro es muy interesante porque se presentan temas clínicos y básicos, de manera tal 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. Despiertan especial interés las presentaciones orales o la modalidad de pósteres ya que dan la posibilidad de ver resultados de investigación de grupos de trabajo de todo el mundo, en los que se pueden escuchar temas originales, nuevos desarrollos de terapéutica o proyectos de investigación en áreas nuevas. Una vez más el foco del congreso está orientado al área tecnológica, a las asociaciones de fármacos inyectables y a la tríada de enfermedad renal, cardíaca y diabetes. El domingo fue un día muy esperado, en el que la presidenta de ADA, la doctora Jane Rush, profesora de medicina, química y bioingeniería de la Universidad de Colorado, en su discurso, fue clara en los objetivos buscados: “una vida libre de diabetes y sus complicaciones”. Asimismo, hizo “un llamado a la acción” (Figura 1). La diabetes es una enfermedad que no da vacaciones ni al paciente ni a sus familias, y destacó la importancia del acompañamiento del grupo familiar en el transcurso de la enfermedad. Destacó que los pacientes pasan algunas horas por año con su médico y, el resto del tiempo, solos o con su familia, tratando de manejar su enfermedad.

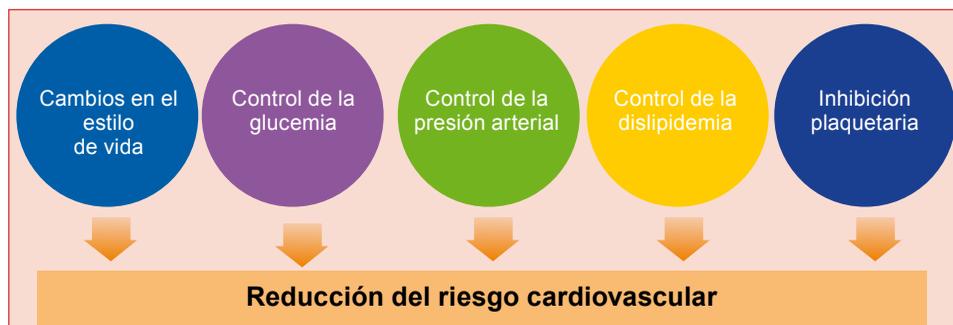


Figura 1. En la diabetes tipo 2 se debe implementar un abordaje individualizado y multisectorial de los factores de riesgo cardiovascular.

La Dra. Rush mencionó a la diabetes como la enfermedad “fuera de control” dado que la estimación actual para el año 2030 es de 693 millones de personas con diabetes; de esta forma, invitó a no darnos por vencidos, sino a cambiar el curso de esa tendencia.

El costo en diabetes fue, en 2017, de 377 mil millones de dólares en los Estados Unidos y, a pesar de lo que se gasta en diabetes, un 50% de las personas que la padecen desconoce su diagnóstico.

Esto implica que estos pacientes van a presentar las complicaciones de la enfermedad dado que no han recibido educación diabetológica, ni se han tomado medidas higiénico-dietarias ni farmacológicas. Finalizó su discurso afirmando que el tratamiento temprano de la diabetes cambia la aparición de las complicaciones de la enfermedad, como también el pronóstico de vida.

Además, la Dra. Rush anunció al ganador de la medalla Banting: el Dr. Gerald Shulman, doctor en medicina, profesor de Fisiología celular y molecular de la carrera de Medicina de la Universidad de Yale, que ha focalizado su investigación en los mecanismos moleculares de la insulinoresistencia hepática y periférica, con cientos de publicaciones en revistas de alto impacto.

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, los voluntarios, los donantes, las corporaciones y los profesionales de la salud para involucrarlos en la difusión de los cambios hacia hábitos de vida saludables y en la recolección de fondos para educación e investigación en diabetes. Como todos los años, se sugiere a todos los que quieran solidarizarse con esta causa que el día domingo, en el contexto del Congreso, se vistan con algo rojo.



Unidad temática I: Ensayos clínicos y *Banting Lecture*

Banting Lecture. El Dr. Gerald Shulman, ganador de la medalla Banting, la máxima distinción que se entrega en el contexto de este congreso, dio una conferencia imperdible mostrando que lo más importante es conocer el metabolismo normal de la glucosa para poder entender cuándo y qué mecanismos están alterados en la hiperglucemia. En la diabetes tipo 2 (DBT2), la relación glucosa e insulina está afectada y el músculo no puede captar glucosa, como tampoco se puede inhibir la

producción hepática de glucosa, situación denominada insulinoresistencia (Figura 2). Esto lleva a una reducción en la producción de insulina por la célula beta; en este sentido, agregó que la medicación actual para personas con diabetes está focalizada en la hiperglucemia, cuya falencia más importante es la insulinoresistencia. El Dr. Shulman y su equipo han utilizado la resonancia magnética nuclear (RMN) por espectroscopia para estudiar el metabolismo intracelular de una manera no invasiva y muy precisa a nivel muscular y hepático. La insulina, con un efecto directo sobre su receptor, y la activación de las vías de señalización regulan el metabolismo de la glucosa estimulando la síntesis de

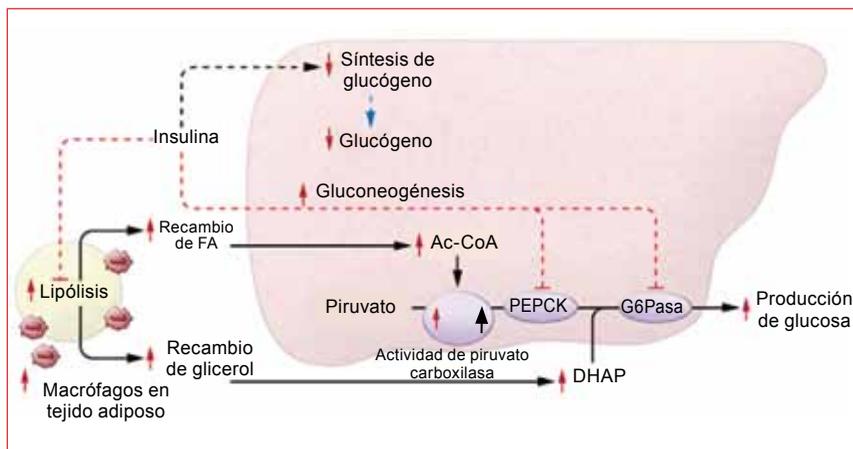


Figura 2. Patogénesis de la insulinoresistencia: integración de señales y vías. El incremento de la lipólisis, dado por la infiltración e inflamación del tejido adiposo, lleva al aumento de los ácidos grasos libres, la disminución de la síntesis de glucógeno y el incremento de la gluconeogénesis, lo que conduce a hiperglucemia y diabetes. PEPCK, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa; G6Pasa, glucosa-6-fosfatasa; DHAP, dihidroxiacetona fosfato.



glucógeno. La supresión de la lipólisis en tejidos periféricos y en el hígado reduce también la gluconeogénesis (Figura 3). Lo importante sería poder encontrar fármacos que reduzcan los mediadores del metabolismo de la glucosa y de la insulinorresistencia, como el diacilglicerol hepático y la acetil

CoA, así como fármacos que aumenten la oxidación de grasa hepática a nivel mitocondrial; de esa manera se podría revertir la diabetes. Llevar a cabo estudios con drogas que impacten a esos niveles nos dará nuevas herramientas terapéuticas.

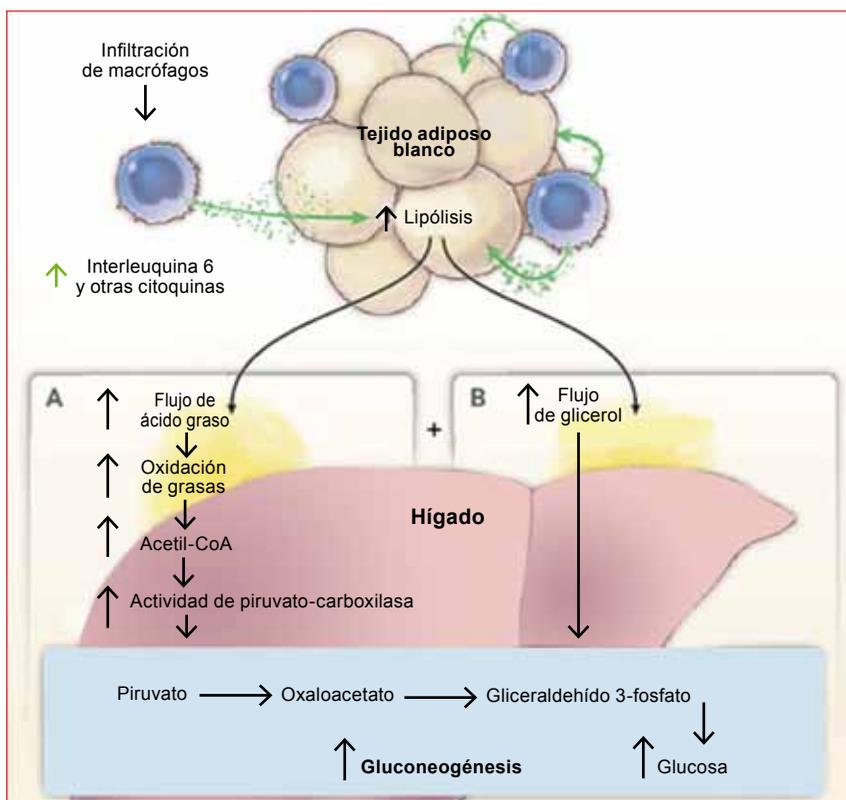


Figura 3. Potencial efecto de la lipólisis inducida por macrófagos que infiltran órganos ectópicos provocando aumento de la gluconeogénesis e hiperglucemia.

BRIGHT: Bivalirudin in Acute Myocardial Infarction vs. Heparin and GPI Plus Heparin Trial. Es un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado, cuyo objetivo primario fue demostrar la no inferioridad en el descenso de los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) con insulina glargina U300 vs. insulina degludec U100. Es el primer estudio que compara directamente la eficacia y la seguridad de las dos insulinas de nueva generación, de 24 semanas de duración. Entre los objetivos secundarios se evaluaron: cambios en la glucemia en ayunas, en el autocontrol glucémico en ayunas y en el perfil de 8 puntos y en la variabilidad. Como objetivos de seguridad se evaluaron la incidencia y las tasas

anuales de hipoglucemias confirmadas (≤ 70 y < 54 mg/dl) durante las 24 semanas, y durante las semanas 0 a 12 (período de titulación) y las semanas 13 a 24 (período de mantenimiento). Participaron en este estudio 929 pacientes con DBT2, mayores de 18 años, con mal control glucémico y tratados con antidiabéticos orales (ADO) \pm análogos de los receptores del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), sin tratamiento previo con insulina. Los pacientes fueron aleatorizados a un grupo que recibía glargina U300 ($n = 466$) y otro grupo que recibía degludec U100 ($n = 463$). No se discontinuó el tratamiento con ADO antes de la aleatorización.

Los principales resultados arrojados por el estudio BRIGHT fueron los siguientes:

- Glargina U300 demostró una poderosa reducción del 1.6% de los valores de HbA_{1c} a las 24 semanas, con lo que se cumplió el criterio de no inferioridad vs. degludec U100 (criterio de valoración primario).
- No se encontraron diferencias significativas entre glargina U300 y degludec U100 con respecto a la glucemia en ayunas, el autocontrol de la glucemia en ayunas, como tampoco en el perfil de autocontrol glucémico de 8 puntos, la variabilidad glucémica ni los eventos adversos emergentes del tratamiento.
- Se encontraron diferencias significativas, con menor tasa de incidencia de hipoglucemia, tanto en las 24 horas del día como nocturna (00.00 a 06.00 h) con glargina U300 en el período de titulación (semanas 0 a 12), con respecto a degludec U100. La reducción en la incidencia de hipoglucemia en este período fue de un 26%, con el valor de corte de 70 mg/dl, y de un 37% con el valor de corte de 54 mg/dl. Con respecto a la tasa de eventos, la hipoglucemia confirmada ≤ 70 mg/dl fue reducida con glargina U300 vs.

degludec en un 23%, y en un 43% en la tasa de eventos < 54 mg/dl.

- En cuanto a las hipoglucemias nocturnas, el resultado principal fue la reducción del 35% de la tasa de hipoglucemia ≤ 70 mg/dl, confirmada en el período de titulación con glargina U300 vs. degludec U100.
- No se encontraron diferencias significativas en las hipoglucemias en el período de mantenimiento (semanas 13 a 24).
- El incremento de peso fue menor con glargina U300 vs. degludec U100 (2.0 ± 3.8 kg vs. 2.3 ± 3.6 kg, respectivamente).

En conclusión, los pacientes con DBT2 *naïve* de insulina, inadecuadamente controlados con ADO \pm análogos de los receptores de GLP-1, que iniciaron tratamiento con insulina glargina U300 y degludec U100, alcanzaron un control glucémico similar, presentándose una reducción de la tasa y de incidencia de hipoglucemia en el período de titulación durante las 24 horas del día significativamente menor en el grupo de pacientes que recibieron glargina U300. También se demostró este beneficio en los pacientes que recibieron glargina U300 en la tasa de hipoglucemia nocturna confirmada ≤ 70 mg/dl (Figura 4).

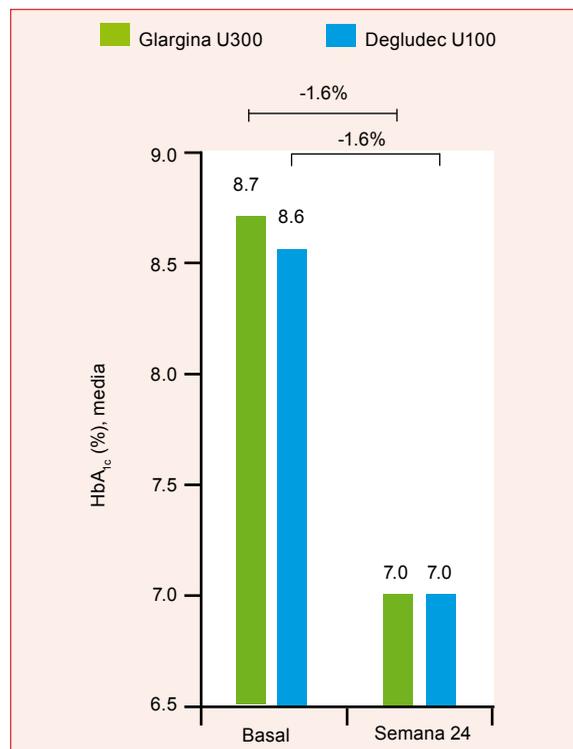


Figura 4. No inferioridad de insulina glargina U300 vs. insulina degludec U100 en la reducción de los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) al final del estudio BRIGHT.



DiRECT: Diabetes Remission Clinical Trial. Es un estudio diseñado para determinar si un programa estructurado e intensivo para bajar de peso, implementado en un sistema de atención primaria, sería adecuado para restablecer la normoglucemia. Otros objetivos fueron poder entender los mecanismos de remisión de la diabetes e identificar predictores fisiológicos de dicha respuesta. Lo que se planteó en este simposio fue un subanálisis del estudio que aportó información sobre nuevas asociaciones entre cambios metabólicos, glucagón y metabolismo de la glucosa. Entre los pacientes sometidos a dietas muy estrictas de bajo aporte calórico (800 calorías) o sometidos a cirugía bariátrica vs. tratamiento convencional, en el primer grupo con pérdida de peso drástica se puso de manifiesto el impacto a nivel hepático, tal como mencionó el Dr. Roy Taylor, de la Universidad de Newcastle, Reino Unido. La infiltración grasa a nivel hepático antes del cambio de peso era del 16%, mientras que luego del tratamiento descendió al 3%; esto implica que la reducción de peso provocó en la célula beta disminución de la lipotoxicidad y de la glucotoxicidad, comenzando a funcionar y a restablecer niveles normales de glucemia. En ambos grupos, antes del cambio dietario, fue suspendida la medicación para la diabetes y se realizó RMN a ambos grupos para verificar el grado de infiltración grasa. A los 12 meses de tratamiento, en el grupo de pacientes sometidos a dieta, el promedio de descenso fue de 10.5 kg. La grasa hepática, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), los triglicéridos (TG) y la grasa intrapancreática descendieron a niveles normales. En 37 de 56 pacientes (68.8%) se lograron normalizar los valores de HbA_{1c}, restaurando el primer pico de secreción pancreática de insulina, en los que la menor duración de la diabetes representa uno de los predictores de remisión. Este estudio ha demostrado la utilidad y la importancia del descenso de peso para revertir y mejorar los parámetros metabólicos.

VADT-F: Veterans Affairs Diabetes Trial. Este estudio fue realizado en 1791 pacientes, veteranos de guerra con múltiples comorbilidades, con un promedio de edad de 60 años, con 11.5 años promedio de diagnóstico de diabetes. Los valores promedio de HbA_{1c} en el grupo intensificado fue del 6.9% vs. 8.4% en grupo control. El seguimiento a 10 años de este estudio demostró que el control estricto de la glucemia vs. tratamiento convencional en pacientes con múltiples comorbilidades disminuyó el riesgo cardiovascular, tal como lo mencionó el Dr. Peter Reaven, director del *Diabetes Research Program* de Phoenix, *Veterans Administration Care System*, a cargo del estudio. Ahora, con el seguimiento a 15 años, lo que nos preguntamos es si esa diferencia tiene impacto a largo plazo, es decir, el denominado efecto

memoria. Si bien a los cinco años se vio una tendencia a la disminución del riesgo cardiovascular, a los 10 años hubo una reducción de eventos cardiovasculares del 17% con respecto al grupo convencional, pero no hubo diferencias en la mortalidad cardiovascular o la mortalidad por todas las causas. El control intensivo de la glucemia en pacientes con diabetes de larga evolución disminuye las complicaciones a largo plazo, pero el Dr. Reaven mencionó que serán necesarios otros cinco años de seguimiento para tener respuestas contundentes.

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

Diagnóstico. La presidenta de Educación y Cuidado de la Salud de la ADA, Felicia Hill Briggs, profesora de medicina en *John Hopkins University and Health Care Center*, que tiene diagnóstico de DBT1 desde los nueve años, refirió que hace 42 años está en relación con la ADA, donde afirma haber encontrado toda la ayuda y el apoyo que necesitó cuando fue diagnosticada su enfermedad. Está comprometida a contener y trabajar en pos de la prevención y la cura de la diabetes. Su foco está en conseguir fondos para lograr mejorar el diagnóstico de la diabetes y en desarrollar el *Diabetes Prevention Program (DPP)* en los estados y en poblaciones con menos recursos, como los latinos. Se comprometió a trabajar ajustando los tratamientos para mejorar el valor de HbA_{1c}, dado que se comprobó que mejorar el control significa una disminución importante en los gastos en salud. Datos recientes arrojaron un ahorro de 3 mil millones de dólares en tres años. Pidió el compromiso de todos para lograr los objetivos, refiriéndose a una nueva era de oportunidades, por lo que recibió un acalorado aplauso. También la educadora en diabetes Jackie Boucher aportó información sobre la importancia de la tecnología en la diabetes, mencionando que hoy hay tantas herramientas para implementar con el fin de lograr los objetivos que no podemos dejar a los pacientes sin alcanzar las metas.

Cambios de estilo de vida. Se mencionó en varias oportunidades el reciente estudio en el que se muestra que los norteamericanos tendrían corta expectativa de vida con respecto a otros países desarrollados. Se evaluaron cinco factores de estilo de vida de bajo riesgo:

- No haber fumado.
- Índice de masa corporal (IMC) de 18.5 a 24.9 kg/m².
- ≥ 30 minutos por día de actividad física.
- Moderada ingesta de alcohol.
- Alimentación saludable.

Se estimó una escala de riesgo de 0 a 5 asociado con mortalidad, con lo que se concluyó que el adoptar un estilo

de vida saludable reduce sustancialmente la mortalidad y prolonga la expectativa de vida (Figura 5).

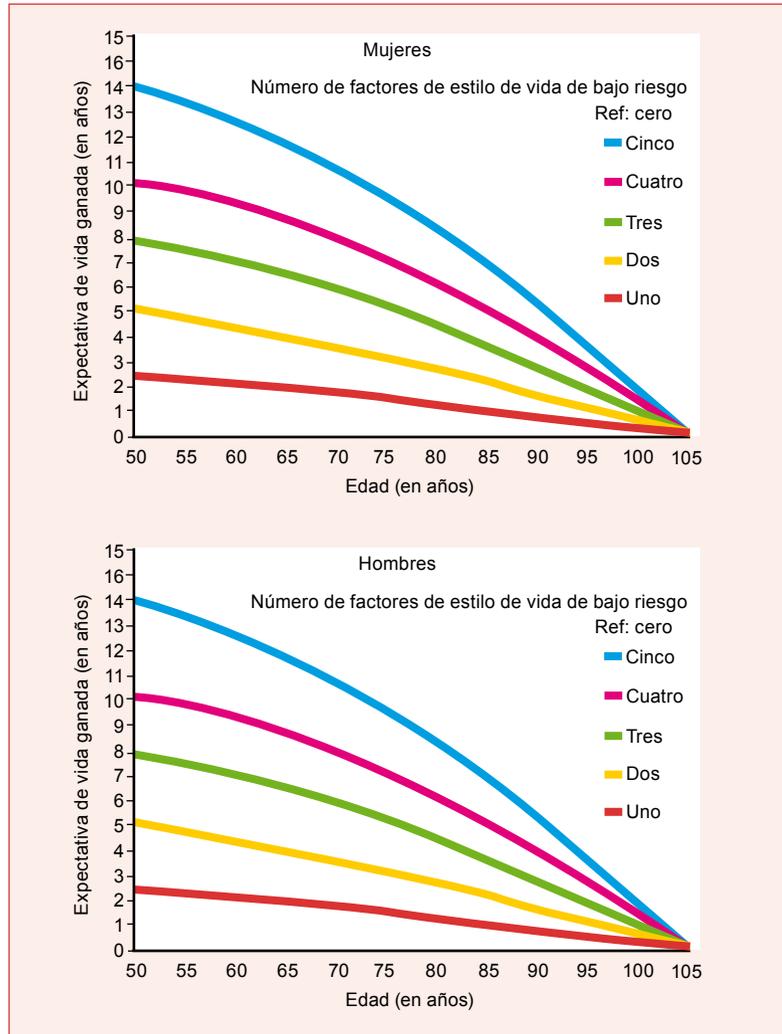


Figura 5. Cantidad de factores de bajo riesgo en mujeres y hombres estadounidenses, relacionados con la expectativa de vida.

Unidad temática III: Terapéutica

Guías ADA-EASD 2018. Este simposio fue trascendente para escuchar los nuevos lineamientos del tratamiento de los pacientes con diabetes. Estas guías conjuntas comenzaron en 2012 y se actualizaron en 2015, 2017 y en abril de 2018;

el documento final revisado se presentará en octubre en el Congreso Europeo de Diabetes (EASD). El Dr. John Buse, MD y PhD, jefe del Centro de Diabetes de la Universidad de Carolina del Norte (EE.UU.), describió el encuentro de médicos de múltiples especialidades de EE.UU. y Europa con especial interés en obesidad, diabetes y cuidados primarios para enriquecer las recomendaciones en todos sus aspectos.



Destacó la modificación que harán en cuanto a la indicación de un segundo fármaco de elección en el algoritmo de tratamiento después de los cambios de estilo de vida y metformina; en caso de que el paciente no presente un evento cardiovascular establecido pero alto riesgo de manifestar insuficiencia cardíaca, se debería implementar, como droga de elección, los inhibidores de SGLT2, mientras que en caso de un paciente con riesgo de enfermedad aterosclerótica, lo indicado serían los agonistas de GLP-1. La Dra. Debora Wexler, profesora de la Universidad de Harvard, hablo de la importancia de considerar en las guías de tratamiento de la diabetes las comorbilidades de dicha enfermedad, con particular interés en las cardiovasculares, causa de muerte de los paciente con diabetes. Revisarán y recibirán opiniones de pacientes, clínicos y obras sociales, como también evaluarán lo relacionado con costos y rentabilidad.

Inhibidores de SGLT2, ¿en diabetes tipo 1? Si bien no ha sido aún aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU., su implementación en pacientes con DBT1 se ha incrementado dado que se logra un descenso de los valores de HbA_{1c}, del peso, de la presión arterial, de la glucemia en ayunas y de la insulinemia, con mejoría de la calidad de vida. El Dr. Ele Ferrannini, profesor de medicina en el Instituto de Fisiología de la Universidad de Pisa (Italia), menciona el mayor riesgo de desencadenar cetoacidosis diabética relacionado con la glucosuria y con la glucemia no muy elevada. También el Dr. Buse comentó que él utiliza SGLT2 en sus pacientes debido al impacto positivo que tiene en el control metabólico. En este sentido, se refirió a la sotagliflozina, que es un inhibidor dual de SGLT1 y SGLT2, y al programa Tandem 3 que evalúa la seguridad de utilizar sotagliflozina en la DBT1 mal controlada. En este estudio hubo más casos de cetoacidosis diabética, razón por la cual se debe tener precaución y elegir bien al paciente y controlar su respuesta individualmente.

Terapias combinadas: insulinas e hipoglucemiantes.

Si bien este ya es un tema que está en los congresos de diabetes desde hace al menos dos años, en este simposio se planteó la combinación fija de insulina basal más agonistas de GLP-1, siempre con metformina, si no hubiera una contraindicación para esta última. Esto fue planteado en primer término por la Dra. Vivian Fonseca, ex presidenta de la ADA, jefa de la Sección de Endocrinología y profesora de medicina de la Universidad de Tulane. Recalcó que esta terapéutica sería más eficaz que la intensificación secuencial, teniendo como ventaja lograr objetivos sin

hipoglucemia y sin aumento de peso. Han sido aprobadas por la FDA la combinación de liraglutida e insulina degludec y de glargina con lixisenatida, indicadas si no se logra el control con ambas por separado. Esta indicación sería una limitación que se supone que la agencia reguladora podría rever a partir de los resultados de estudios que estarán disponibles próximamente. El Dr. Juan P. Frías, presidente e investigador principal del *National Research Institute* (EE.UU.), agregó que la terapéutica combinada, además, suma beneficios en cuanto a disminución del riesgo cardiovascular, mencionando a la liraglutida y los resultados de los estudios LEADER y DEVOTE.

La Dra. Helena Rodbard, directora médica del *Endocrine and Metabolic Consultants Research Center* (EE.UU.), comentó resultados de estudios con insulina basal con el agregado de GLP-1 o bolos prandiales o insulinas premezcladas. En el estudio FullSTEP, en el que se comprara la intensificación con aspártica tres bolos al día vs. un bolo prandial en una sola comida, la tasa de hipoglucemias fue significativamente menor con este último esquema.

El Dr. Juris Meier, jefe de la División de Endocrinología del Hospital St. Josef de Alemania, remarcó los beneficios de los distintos GLP-1, liraglutida, dulaglutida y semaglutida, con respecto a la HbA_{1c}, de las cuales la liraglutida y la semaglutida son más convenientes para lograr mayor descenso de peso, mientras la semaglutida y la dulaglutida son ideales para mejorar la adhesión terapéutica al ser inyectada una vez a la semana. Mencionó que exenatida LAR (*long-acting release*) presenta menores efectos adversos y la lixisenatida, mayor impacto en la glucemia posprandial. En otra sesión dedicada a las insulinas, la Dra. Dace Trence, MD y directora del Centro de Diabetes de la Universidad de Washington, se refirió a la importancia de tener en cuenta la insulina NPH y corriente por una cuestión de costos, del aumento de obesidad y la insulinorresistencia, con mayor requerimiento de insulina y en situaciones especiales, como la terapia con corticoides, donde la NPH tendría un papel importante. Si bien destacó que las nuevas insulinas reducen las situaciones de hipoglucemia y por esa razón se buscan nuevas moléculas, no pueden desecharse las viejas formulaciones. La Dra. Wendy Lane describió las insulinas concentradas como humalog U200, degludec U200, glargina U300 y corriente U500, útiles en los casos de altos requerimientos de insulinas y con el beneficio de menor daño del tejido celular subcutáneo. Como es de suponer, se recalcó la necesidad de indicar la terapia con insulina de acuerdo con el tipo y las necesidades de cada paciente.

Tecnología. Hace varios años la tecnología aplicada a la diabetes tiene un papel protagónico, incluidas las

poblaciones vulnerables, en los programas estatales. La Dra. Helen Murphy, profesora del *King College* de Norwich, Londres, se refirió a la utilidad de la monitorización continua de la glucosa (MCG) durante el embarazo, dado que hay resultados positivos en los recién nacidos en los que se ha controlado la glucemia con esta tecnología. En el estudio CONCEPTT, en la DBT1, realizado en 31 centros, se comprobó que las madres que tuvieron MCG lograron mantener la glucemia en el valor objetivo durante 100 minutos más que el grupo control, y 72 minutos menos por encima del nivel normal. Estos resultados son beneficiosos para los recién nacidos, los cuales ganan un día menos de internación, lo cual se traduce en reducción de costos.

El Dr. Guillermo Umpierrez, MD, profesor de medicina y director del Servicio de Diabetes y Metabolismo de la Universidad de Emory, se refirió a los controles de glucemia durante la internación, los cuales continúan siendo poco eficientes; sin embargo, los avances de la tecnología se podrán implementar en breve también en esta área, tales como la MCG. Se necesitan más estudios en estas circunstancias para poder implementarlo. La Dra. Jennifer Sherr, médica pediatra de la Universidad de Yale, mencionó la utilización de bombas de insulina híbridas, con la ventaja que significa para los niños con DBT1, así como para sus padres y cuidadores, proveyendo mejor control con menos hipoglucemias. Cerró el simposio señalando que esto representa una gran ventaja para que los niños con DBT1 puedan vivir como niños normales.

En el simposio *Online and Mobile Support* tres expertos en tecnología –Adam Brown, el Dr. David Fedele y el Dr. David Klonoff– mencionaron las alternativas que ofrece hoy la tecnología con los programas que pueden bajar los pacientes, tanto al teléfono móvil como a la computadora. Los nuevos programas permiten controlar los niveles de glucemia, calcular los bolos de insulina, aportar recomendaciones y recordatorios que ayudan a los pacientes a tomar decisiones y mejoran la adhesión al tratamiento, sobre todo a los más jóvenes, que son quienes tienen más incorporada la tecnología.

Unidad temática IV: Complicaciones crónicas y comorbilidades

Prevención de diabetes y de enfermedad microvascular y macrovascular, cáncer y deterioro cognitivo. Fue interesante asistir a este simposio en el que el Dr. Jean-Louis Chiasson, profesor de medicina de la Universidad

de Montreal, Canadá, mencionó que en los antiguos estudios el control de la glucemia durante 20 años redujo la enfermedad cardiovascular, pero las investigaciones realizadas recientemente no han demostrado lo mismo. Su explicación para justificar los resultados recientes fue que ahora se tratan con más énfasis todos los factores de riesgo, como dislipidemia e hipertensión arterial, además de la glucemia; por eso, es difícil afirmar que el control de la glucemia tiene un papel preponderante sobre otros factores de riesgo; por el contrario, es la sumatoria del buen control de todos los factores lo que disminuye el riesgo, no solo la glucemia. Sugirió realizar estudios en prediabetes para evaluar la disminución del riesgo cardiovascular, con buen control de la glucemia en esa instancia.

La Dra. Jill Crandall, MD, jefa de la División de Endocrinología del *Albert Einstein College of Medicine*, habló de las asociaciones de la diabetes y la prediabetes con las complicaciones no tradicionales de la diabetes, como el cáncer, el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer. Demostró con estudios publicados recientemente cómo la implementación de cambios del estilo de vida y el uso de metformina tiene un papel beneficioso.

Aspirina y enfermedad cardiovascular. En la sesión dedicada específicamente a la antiagregación en la diabetes, se dio por entendido que, en personas con diabetes, después de sufrir un evento coronario agudo la indicación adecuada es la doble antiagregación por, al menos, el término de un año. Fue muy rica la discusión sobre antiagregación y nuevos anticoagulantes, y sobre la controversia de implementar aspirina en prevención primaria en pacientes con diabetes. El Dr. Deepak Bhatt, MD y director del Programa de Intervención Cardiovascular de Brigham, habló del beneficio de la intervención con doble antiagregación en prevención secundaria, con aspirina y antagonistas del receptor de adenosín difosfato, como ticlopidina, clopidogrel y prasugrel, que son tienopiridinas que provocan una inhibición irreversible del receptor plaquetario P2Y; las mencionadas son prodrogas que requieren convertirse en su metabolito activo. Los nuevos fármacos ticagrelor y cangrelor son drogas con inhibición reversible de P2Y, no necesitan activarse y su acción es más rápida. Mencionó que cuando finalice el estudio THEMIS, en el que se evalúa el efecto del ticagrelor en pacientes con diabetes con aterosclerosis, pero sin evento previo, todos tratados con aspirina, un grupo con placebo vs. ticagrelor, sabremos cuál es el real beneficio de la doble antiagregación.

La Dra. Rita Rastogi Kalyani, profesora asociada de Medicina de la *John Hopkins School of Medicine*, se refirió



a prevención primaria con aspirina, y señaló que aún no hay evidencia clara de sus beneficios. No obstante, las recomendaciones de ADA sugieren implementar aspirina como prevención primaria en pacientes con DBT1 y DBT2, con riesgo cardiovascular elevado y riesgo de sangrado bajo. Mencionó también que se están realizando estudios que nos darán más respuestas a esta controversia.

Hígado graso. Si bien hasta ahora el fármaco de primera elección para la esteatohepatitis, que demostró mejoría significativa, es la pioglitazona, las familias de drogas de uso actual, como los inhibidores de SGLT2 y los agonistas de GLP-1, han demostrado resultados similares. Esto genera expectativas positivas dado que la esteatosis hepática está

presente en el 70% de los pacientes con diabetes y en el 90% de los sujetos con obesidad. La presencia de esta comorbilidad incrementa el riesgo cardiovascular. Se ha demostrado, en un trabajo publicado recientemente, llevado a cabo en 50 pacientes con DBT2 en tratamiento convencional, que el agregado de empagliflozina 10 mg disminuyó el infiltrado de grasa hepática y los niveles de transaminasas, específicamente de transaminasa glutámico pirúvica (TGP). Se utilizó la metodología de RMN con método sensible para la detección de grasa hepática. Es importante destacar que la mejoría de la esteatosis hepática no tiene correlación positiva con la disminución de peso, sino que sería un beneficio independiente. En la Figura 6 se puede observar el descenso del infiltrado de grasa hepática postratamiento con empagliflozina 10 mg (Figura 6).

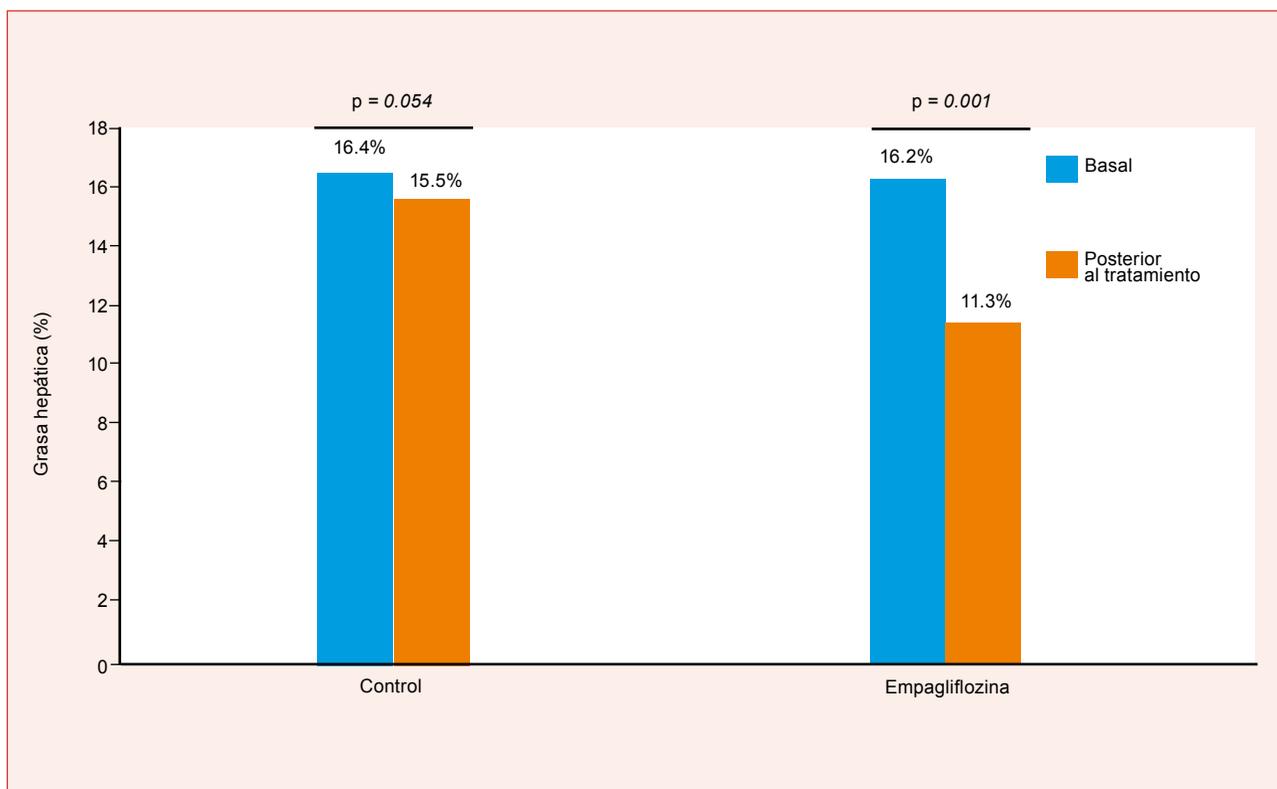


Figura 6. Cambios basales y postratamiento de grasa hepática en el grupo tratado con empagliflozina y el grupo control, realizado con RMN de PDF. Diferencias significativas ($p < 0.0001$) entre grupo control y con empagliflozina.

En múltiples estudios se ha demostrado el impacto positivo que tiene el descenso de peso en la enfermedad hepática, lo que representa uno de los beneficios más importantes que

correlaciona con mejoría histopatológica de la enfermedad. También, investigaciones efectuadas con agonistas de GLP-1, liraglutida y xentida, demostraron la mejoría de la infiltración

grasa en el hígado, lo que significa un beneficio adicional. Es importante destacar la ventaja que representa que estas drogas, que forman parte de las herramientas terapéuticas del paciente con diabetes, tengan este impacto positivo en la esteatosis hepática. Fue presentada una nueva alternativa terapéutica, MED10382, aún en estudio, agonista del receptor de GLP-1/glucagón/GIP, que ha demostrado tener un impacto positivo para disminuir la grasa hepática, con un descenso del

infiltrado hepático de 10.1% a 3.6% en el término de 41 días. Se aguardan resultados, pero sin duda serán promisorios. En las Figuras 7 y 8 se describe la evolución de la enfermedad hepática, la progresión desde la enfermedad hepática no alcohólica (NAFLD, por su sigla en inglés) hasta los grados más avanzados de esteatohepatitis y cirrosis, con enfermedad cardiovascular como causa de muerte en etapas tempranas y muerte por causas relacionadas estrictamente

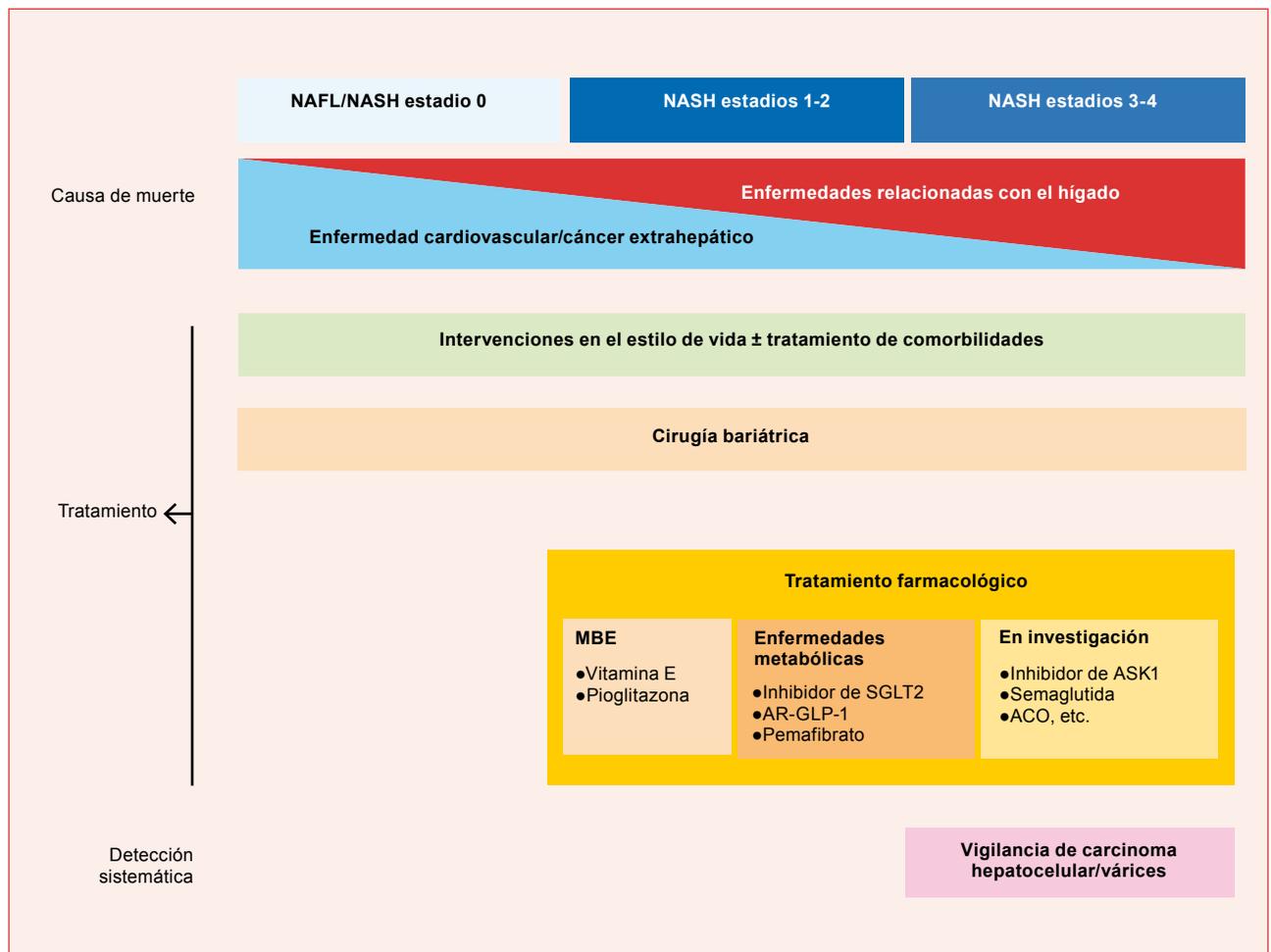


Figura 7. Evolución de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. Tratamientos posibles. NAFL, enfermedad hepática grasa no alcohólica; NASH, esteatohepatitis no alcohólica; MBE, medicina basada en la evidencia; ACO, ácido obeticólico.

con la enfermedad hepática en etapas finales. Entre las intervenciones para su tratamiento se da especial relevancia a la actividad física y el cambio de hábitos de vida, así como a las drogas implementadas en el tratamiento de

la diabetes, además de medicación específica. La cirugía bariátrica tiene un papel importante en la mejoría de la enfermedad hepática, no solo por el descenso de peso sino por el impacto a nivel hepático del GLP-1 posterior a la cirugía.

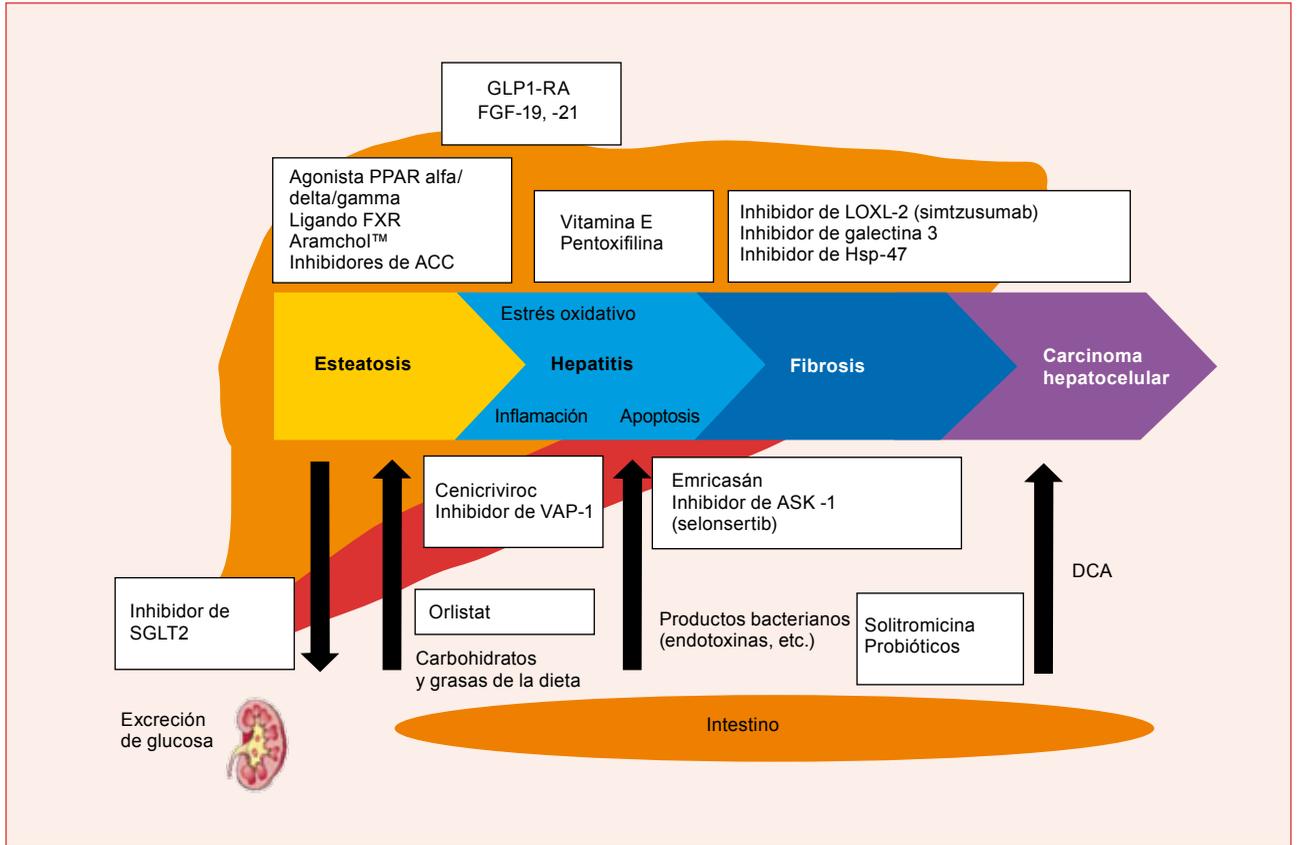


Figura 8. Evolución de la enfermedad hepática grasa no alcohólica. PPAR, receptor activado por el proliferador de peroxisomas; FXR, receptor X farnesoide; ACC, acetil CoA carboxilasa.

Conclusiones

Este encuentro ADA 2018 aportó resultados de estudios tanto con fármacos orales como inyectables, preponderando en estos últimos las combinaciones de insulinas con incretinas, nuevas formulaciones de insulinas concentradas; sin embargo, lo más importante fueron las novedades con respecto a las guías ADA/EASD que ya se habían modificado en enero –publicadas en Diabetes Care 2018, volumen 41 (suplemento)–, en las que indicaron que como segunda droga de elección después de la metformina se debían indicar, si el paciente tenía enfermedad cardiovascular establecida, agonistas de GLP-1 o inhibidores de SGLT2. A partir de ahora se deberá considerar, además, qué tipo de enfermedad cardiovascular presenta; si el paciente tiene insuficiencia cardíaca, el fármaco de elección debe ser un inhibidor de SGLT2, mientras que si predomina la enfermedad aterosclerótica, el fármaco debería ser un agonista de GLP-1.

Los adelantos tecnológicos también sorprendieron con nuevos métodos para controlar la glucemia, con aplicaciones para teléfonos celulares, métodos de conteo de hidratos de carbono con programas más fáciles de utilizar, sobre todo para los más jóvenes, quienes tienen fácil acceso y mejor comprensión de la tecnología.

Una vez más, el encuentro de ADA nos brinda la posibilidad de volver con más y mejor información actualizada en diabetes.



**Sociedad Iberoamericana
de Información Científica**

SIIC, Consejo de Dirección:
Arias 2624 (C1429DXT)
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4702 1011
comunicaciones@siicsalud.com
www.siiic.info

La presente serie de Quid Novi? (QN), exclusivamente dedicada al Congreso de la Asociación Americana de Diabetes, Orlando 2018, 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) reprodujo 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® 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:** antihiperglucemiante 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 antidiabético 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, $\geq 1,5$ 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 cetoacidosis (cetonuria y cetonemia). 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, urograma, 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 prerenal. 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 de 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, palpaciones, deposiciones anormales, mialgia, mareos, disnea. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. 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. Fecha de última revisión ANMAT: Abr2015.

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: antihiperglucemiante oral del grupo de las biguanidas. INDICACIONES: diabetes no insulino dependiente, en especial del obeso. Diabetes insulino dependiente, asociada a insulinoterapia. Complementación de la insulinorresistencia. Fracasos 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 antidiabética 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 insulinoterapia. Uso concomitante de metformina e insulinoterapia 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. Coronariopatías 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. Ciertos 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 sulfonilureas, 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, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos (agonistas β2), 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 antidiabéticos. 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 pueda 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 antidiabético), acidosis láctica, eritema, prurito, laxitud, urticaria, trastornos hepatobiliares. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. 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. Fecha de última revisión ANMAT: Abr-2009 (**DIABESIL® AP 850/1000**) y Ene-2012 (**DIABESIL®**).

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 asemejen 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. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273 (CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. 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. 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: Hipolipemiente. 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. Fecha de última revisión ANMAT: Jul-2016.

NEUROBILETAN® 600

ÁCIDO TIÓCTICO

Neuroprotección eficaz y segura.¹

- Reduce los síntomas de la polineuropatía diabética.¹
- Mejora los déficits neuropáticos de la polineuropatía diabética.¹⁻³



1

UNA TOMA
DIARIA



Referencias: 1. Ziegler D, y col. Oral treatment with α -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 [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.

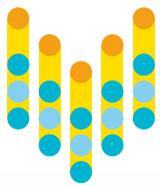


Para más información sobre NEUROBILETAN® visite www.gador.com.ar

Gador 
Al Cuidado de la Vida

90

AHORA SUS PACIENTES CUENTAN CON
LA MÁXIMA CONCENTRACIÓN DE OMEGA 3 ⁽¹⁾



Omecap[®] 90

OMEGA 3 al 90%

Eficacia natural ⁽²⁾



Cada cápsula blanda de **OMECAP[®] 90**
contiene: Ácidos Omega 3 esteres
etilicos al 90%

PRESENTACIÓN

30
CÁPSULAS
BLANDAS



REFERENCIAS: 1. Prospecto de Omecap[®] 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