

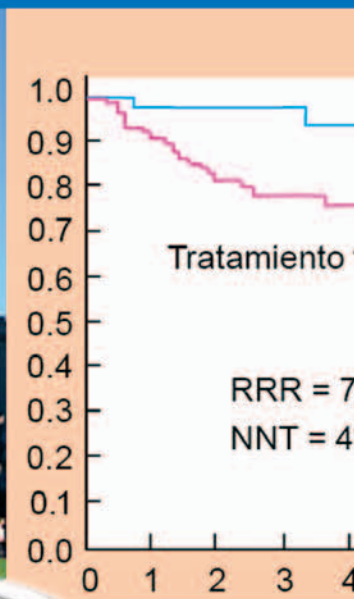
Colección

QUID NOVI?

Es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica
Año 5, Vol. 5, N° 5

CONGRESO DE LA SALUD CARDIOMETABÓLICA (CMHC)

Boston
2013



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica



GADOR EN
CARDIOMETABOLISMO
Compromiso Argentino

GADOLIP®

ÁCIDO FENOFÍBRICO 45 Y 135 MG

BALANCE DEL PERFIL LIPÍDICO



ÚNICO FIBRATO APROBADO
POR FDA PARA UTILIZAR EN
COMBINACIÓN CON ESTATINAS

INNOVACIÓN TECNOLÓGICA CON EVOLUCIÓN TERAPÉUTICA

- Único ácido fenofibrico con minicomprimidos de liberación prolongada
- Aprobado en administración concomitante con estatinas¹
- Formulación con óptima seguridad y tolerabilidad (en monoterapia o en combinación)²
- Logra un aumento del HDL-C superior a lo reportado en monoterapia con fenofibrato³
- Posee mejores características de absorción sobre fenofibrato⁴
- Permite administración independientemente de las comidas^{1,2}



INDICADO EN:¹

- Hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta.
- Tratamiento concomitante con estatinas para el manejo de la dislipidemia mixta.
- Tratamiento de la hipertrigliceridemia severa.

PRESENTACIONES:

Envases con 30 cápsulas con minicomprimidos de liberación prolongada conteniendo 45 mg de ácido fenofibrico.

Envases con 30 cápsulas con minicomprimidos de liberación prolongada conteniendo 135 mg de ácido fenofibrico.

pami 60



1. Pivastro Gábor® - Gador S.A. Fecha última revisión: Mayo 2010. 2. Mounier J, y cols. Management of dyslipidemia with fibrates alone and in combination with statins: role of fenofibrato. *Heart Fail Rev*. 2009; 14(5):529-33. 3. Jones PH, y cols. Efficacy and safety of 200-135 fenofibrate used in combination with atorvastatin in patients with mixed dyslipidemia: a phase 3 study. *Angewandte 2009 May 2009*; 12(1):75-84. 4. Zhu J, y cols. Comparison of the pharmacokinetic absorption and bioavailability of fenofibrate and fenofibrate acid in humans. *J Clin Pharmacol* 2010; Aug; 50(8):914-21



Congreso de la Salud Cardiometabólica, Boston 2013



Dr. Alberto M. Cafferata
Cardiólogo Universitario USAL
Tesorero de la Sociedad Argentina de Lípidos
Instituto FLENI, Ciudad de Buenos Aires, Argentina



Introducción

La ciudad de Boston se destaca por numerosos aspectos que le confieren características especiales. Entre ellos, se encuentran sus parques y su diseño arquitectónico típico, conocido con el nombre de bostoniano, similar a algunos paisajes urbanos londinenses. Boston constituye un centro de enseñanza superior y, a su vez, para la medicina. De hecho, fue la primera ciudad estadounidense en contar con una universidad (*Harvard College*, en 1863, en la vecina localidad de Cambridge). Fundada en 1630 por colonos ingleses puritanos en la bahía Shawmut, es el centro cultural y económico de la región, así como la ciudad más poblada de Nueva Inglaterra.

En este marco, Boston fue designada como sede del *Cardiometabolic Health Congress*, efectuado en octubre de 2013, cuyo objetivo emblemático fue transferir el riguroso conocimiento científico a las circunstancias concretas de la práctica cotidiana, con las consecuentes repercusiones para el ejercicio de la profesión. Este evento sin precedentes permitió, entre otras cosas, detallar estrategias para el tratamiento de los pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular, con el apoyo de 42 prestigiosas asociaciones científicas de todo el mundo.

En palabras de los organizadores, la meta del *Cardiometabolic Health Congress* consistió en ofrecer a los profesionales de la salud estrategias basadas en el modelo de medicina basada en la evidencia para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de la creciente población de pacientes de alto riesgo cardiometabólico. En el contexto de un verdadero nuevo paradigma, el tratamiento conjunto de la enfermedad cardiovascular y de las alteraciones metabólicas alcanzó, en las sesiones del Congreso, un punto máximo, al permitir concebir a estas afecciones en forma integrada en cada paciente individual.

Unidad Temática I: Lípidos

La hipertrigliceridemia ha sido considerada desde siempre un factor de riesgo cardiovascular. Sin embargo, en algunos casos, los estudios de tratamiento farmacológico no han demostrado que el descenso de los niveles de triglicéridos disminuya la mortalidad por causa cardiovascular. En el simposio *Triglyceride & Mixed Dyslipidemia Management: Expert Analysis of Cutting-Edge Data & Evidence-Based Recommendations for Reducing Residual CV Risk* (Fazio y col., *Section of Cardiovascular Medicine*

Prevention, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee) se compararon los niveles considerados aceptables en diferentes consensos (Tabla 1. Miller y col. *Circulation* 123:2292-33, 2011). En un estudio de revisión de las encuestas NHANES, en función de la edad, el sexo y el grupo étnico, se describen diferentes valores de prevalencia (Tabla 2).

Tabla 1.

Umbral	1984 (Panel de consenso NIH)	1993 (ATP II - NCEP)	2001 (ATP II - NCEP)
Deseable	Inferior a 250 mg/ml	Inferior a 200 mg/ml	Inferior a 150 mg/ml
Limítrofe alto	250 a 499 mg/ml	200 a 399 mg/ml	150 a 199 mg/ml
Alto	500 a 999 mg/ml	400 a 499 mg/ml	200 a 499 mg/ml
Muy alto	Mayor de 1 000 mg/ml	Mayor de 1 000 mg/ml	Mayor de 500 mg/ml

NIH: *National Institutes of Health*; ATP: *Adult Treatment Panel*; NCEP: *National Cholesterol Education Program*.

Tabla 2. Prevalencia (%) de hipertrigliceridemia (NHANES, 1999-2008).

	Triglicéridos > 150 mg/dl	Triglicéridos > 200 mg/dl	Triglicéridos > 500 mg/dl
Total (sujetos mayores de 20 años)	31.0	16.2	1.1
Hombres	35.4	19.8	1.8
Mujeres	26.8	12.7	0.5
Estadounidenses de origen mexicano	34.9	19.5	1.4
Afroamericanos no hispanos	15.6	7.6	0.4
Raza blanca, no hispanos	33.2	17.6	1.1
El tratamiento farmacológico	18.1	18.1	18.1

A su vez, la participación de los triglicéridos en la definición del síndrome metabólico los hace relevantes en la determinación del riesgo cardiovascular, junto a la circunferencia de la cintura, la presión arterial, los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y la glucemia en ayunas (Grundy SM y col. *Circulation* 112:2735-52, 2005). En el estudio de Davidson y col. (*Am J Cardiol* 96[9A]:3K-13K, 2005) se demostró que en los pacientes con elevados niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y bajos niveles de HDLc que no alcanzan los valores necesarios para lograr las metas de tratamiento, el riesgo cardiovascular permanecía elevado en el grupo con valores de triglicéridos superiores a 200 mg/dl.

Las hipertrigliceridemias primarias pueden clasificarse y tratarse como enfermedades hereditarias de carácter recesivo. Se reconocen la hipertrigliceridemia familiar (triglicéridos elevados por producción excesiva de lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL], con colesterol plasmático normal) y la forma combinada familiar (hipertrigliceridemia, elevado LDLc, bajo HDLc, como consecuencia de múltiples defectos genéticos). Las alteraciones incluyen la deficiencia de lipoproteinlipasa, apolipoproteína C II o GPIIBP1, así como la disbetalipoproteinemia familiar (adaptado de Bays HB. Chapter 21. En: Kwiterovich PO, editor. John Hopkins' Dislipidemias. Pp. 245-57, 2010).

Por otra parte, entre las causas principales de hipertrigliceridemia secundaria se destacan la resistencia a la insulina, la excesiva ingesta calórica, la dieta rica en grasas saturadas y azúcares refinados, el consumo excesivo de alcohol, la diabetes mal controlada, el hipotiroidismo, el síndrome nefrótico, la insuficiencia renal crónica y algunos fármacos (antipsicóticos, antirretrovirales, betabloqueantes no selectivos, diuréticos tiazídicos, estrógenos orales, glucocorticoides, tamoxifeno, etcétera).

En el simposio se recordó que la asociación entre los niveles de triglicéridos y el riesgo cardiovascular ha sido informada en estudios como el trabajo de Miller y col. (J Am Coll Cardiol 51:724-30, 2008). En esa publicación se analizaron los datos del estudio PROVE IT-TIMI 22; con valores de triglicéridos plasmáticos y de LDLc que se encontraban por encima de las metas de tratamiento (hasta 150 mg/dl y 70 mg/dl, respectivamente) se

verificó un aumento de 1.4% en el número de eventos vasculares después de los 30 días de un síndrome coronario agudo. En cambio, la tasa se redujo un 3.3% cuando ambos marcadores alcanzaron las metas terapéuticas (Figura 1).

También se señaló que, en el metanálisis de Sarwar y col. (Circulation 115:450-8, 2007) se verificó una modificación del riesgo cuando los triglicéridos se cuantificaron en ayunas y en otros contextos. La determinación en ayunas permite ajustar el riesgo en función de los niveles de HDLc, con un incremento adicional del valor pronóstico (Figura 2).

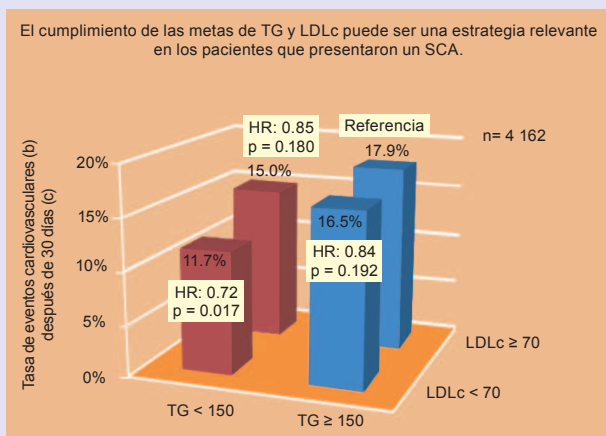
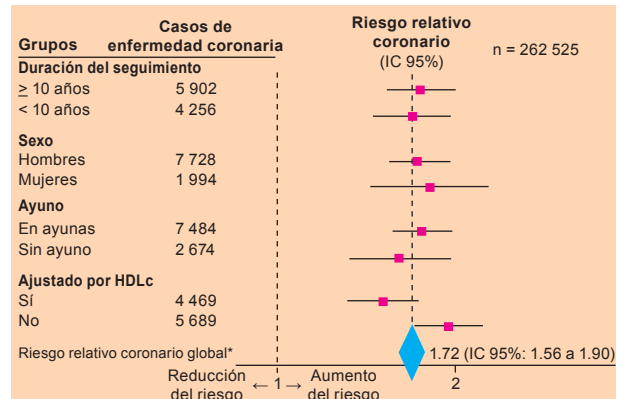


Figura 1. Los TG por debajo de 150 mg/dl se asocian con un menor riesgo de eventos cardiovasculares (a) en forma independiente del nivel de LDLc.

TG: triglicéridos; LDLc: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; SCA: síndrome coronario agudo; HR: hazard ratio.
 (a) Mortalidad, infarto de miocardio, recurrencia de SCA. (b) Pacientes con SCA en tratamiento con 80 mg de atorvastatina o 40 mg de pravastatina. (c) Ajustado por sexo, edad, HDLc bajo, tabaquismo, hipertensión, obesidad, diabetes, uso previo de estatinas, SCA previo, arteriopatía periférica y tratamiento. Los valores de los lípidos se expresan en mg/dl.



*Comparación entre el tercio mayor (181 mg/dl) y el tercio menor (120 mg/dl) para el logaritmo de los valores de triglicéridos, ajustados al menos por edad, sexo, tabaquismo, niveles de lípidos y (en la mayoría de los estudios) presión arterial.

Figura 2. El nivel de triglicéridos es un factor significativo de riesgo cardiovascular. Metanálisis reciente de 29 estudios.

En la Figura 3 se describen las partículas de lipoproteínas que no contienen HDL. Aquellas que contienen moléculas de apolipoproteína B (ApoB) son las más aterogénicas e intervienen en la formación y el transporte de triglicéridos, con alta capacidad de formación de ateromas. En este sentido, en el simposio se recordó que la ApoB es un marcador de riesgo muy importante, de acuerdo con los datos del metanálisis de Sniderman y col. (Cir Cardiovasc Qual Outcomes 4:337-45, 2011), que incluyó 12 estudios (233 455 pacientes, 22 950 eventos).

A modo de conclusión, en el simposio del grupo del Dr. Fazio se hizo énfasis en que la hipertrigliceridemia es un problema destacado para la salud pública y constituye una expresión de dislipidemia aterogénica. Los triglicéridos elevados son comúnmente encontrados en el síndrome metabólico: la hipertrigliceridemia con incremento en la circunferencia de la cintura tiene el mismo valor predictivo que los caracteres juntos del síndrome metabólico. Se advierte que el efecto protector de las estatinas puede verse reducido en los individuos con hi-

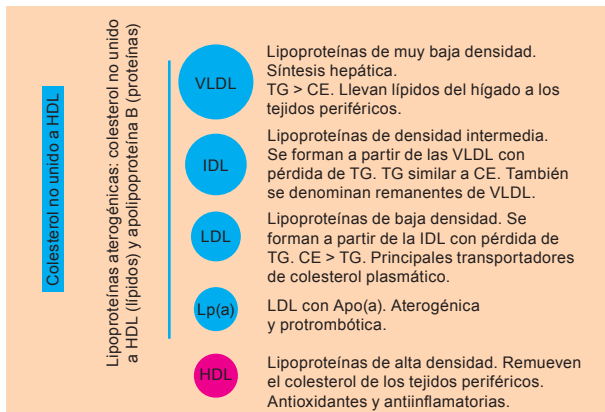


Figura 3. Colesterol no unido a HDL que incluye todas las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B.

HDLc: colesterol unido a HDL; Apo(a): apolipoproteína A; TG: triglicéridos; CE: colesterol esterificado.

pertrigliceridemia, mientras que el efecto protector de los fibratos puede verse incrementado en sujetos con triglicéridos elevados.

Unidad Temática II: Diabetes

Opciones de tratamiento. En la disertación de John Buse (director del *Diabetes Center, Division Endocrinology, University of North Carolina School of Medicine*), se destacó que los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) mejoran de manera sustancial los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), disminuyen de manera sustancial la glucemia en ayunas y posprandial, ayudan a lograr un moderado descenso de peso y reducen los niveles de presión arterial. Se admite que pueden provocar moderada intolerancia intestinal, pero son seguros a nivel renal y pancreático. Por otra parte, la administración de insulina basal se asocia con excelente control de la HbA_{1c} y descenso de la glucosa, con tendencia a su incremento nocturno. Se objetan la necesidad de titulación para alcanzar la dosis adecuada, por una parte, y los efectos adversos (incremento de peso, hipoglucemias moderadas en comparación con los análogos de insulina humana).

Entre los fundamentos para la combinación de agonistas del GLP-1 y la insulina basal se mencionan el incremento de la liberación de insulina a la circulación portal y la reducción de la secreción de glucagón con disminución de la glucemia posprandial (eficacia paralela). Además, se postula un efecto potencial para minimizar los efectos adversos (náuseas, vómitos), aunque puede prevalecer el riesgo de hipoglucemia. Los estudios disponibles incluyen lira-detemir (insulina agregada a la asociación de

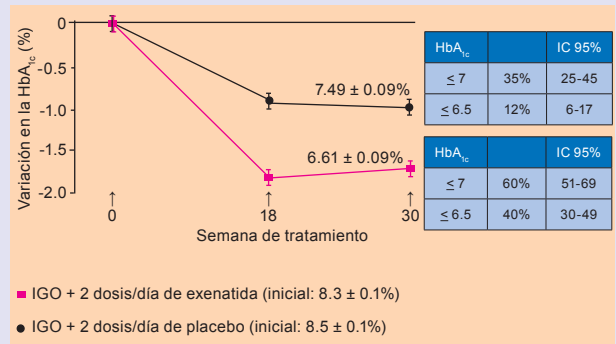


Figura 4. Estudio GWCO (cambios en la HbA_{1c} a partir del valor inicial).

HbA_{1c} : hemoglobina glucosilada; IGO: insulina glargina optimizada; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

metformina y liraglutida), get-goal duo uno (una dosis diaria de lixisenatida contra placebo) y dual 1 (insulina degludec con liraglutida). Se destaca el estudio GWCO (dos dosis diarias de exenatida contra placebo; Figura 4). En ese ensayo se verificó un acentuado descenso de los niveles de HbA_{1c} . Existen beneficios definidos de la combinación de la insulina basal con análogos del GLP-1; se observó descenso de la secreción hepática de glucagón a la circulación portal, con reducción de la glucemia posprandial. La insulina basal mejora el incremento matinal de la glucemia en ayunas y la terapia no aumenta el riesgo de hipoglucemia. La pregunta es si este esquema podrá suplantar a otros regímenes sugeridos en las recomendaciones de tratamiento.

Reducción del riesgo cardiovascular. En la misma jornada se presentó un simposio a cargo del Dr. Darren MacGuire (*University of Texas South Western Medical Center*), en relación con la disminución del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. Se reconoció como primer desafío la importancia de la identificación de los individuos con diabetes dentro de las cohortes de enfermos cardiovasculares. El segundo desafío consiste en la comprensión del riesgo cardiovascular relacionado con la diabetes; de acuerdo con lo informado en grandes estudios, las enfermedades macrovasculares representan la principal complicación de esta afección. En los pacientes diabéticos se verifica una asociación bien definida entre los individuos con glucemia mal controlada y un incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares. En coincidencia, se ha observado una tendencia a un mayor número de casos de infarto de miocardio con un aumento de la mortalidad del 4% anual en 1994, si bien esta tasa se redujo al 2% en 2006 (Gore MO y col. *Circ Cardio Qual Outcomes* 5:791-97, 2012). Del mismo modo, en el estudio TRITON-TIMI 38 se demostró, a su vez, el aumento de los índices de mortalidad, infarto de miocardio

y hemorragia para el grupo de pacientes diabéticos, en comparación con los participantes no diabéticos (16.9% contra 11.9%, respectivamente).

El tercer desafío consiste en la escasa seguridad relacionada con el control de la glucemia. En los estudios ACCORD y ADVANCE, en el marco de tratamientos combinados con antihipertensivos, se demostró reducida diferencia en los resultados obtenidos en los grupos tratados y en los que no recibieron tratamiento (Domando JA y col. *Lancet* 366:1279-1298, 2005; ACCORD Study Group. *NEJM* 358:2545-2559, 2008; Advance Collaborative Group. *NEJM* 358:2560-2672, 2008).

En las recomendaciones de 2009 de la *American Diabetes Association* (ADA), la *American Heart Association* (AHA) y el *American College of Cardiology* (ACC) se propone como razonable alcanzar valores de HbA_{1c} inferiores al 7% en pacientes no complicados (recomendación clase 1, nivel de evidencia A), con enfermedad macrovascular (recomendación clase 2b, nivel de evidencia A) o con enfermedad microvascular hasta lograr los objetivos (recomendación clase 2a; nivel de evidencia C). Se sugieren objetivos menos estrictos que pueden ser beneficiosos para aquellos pacientes con glucemia lábil o con avanzada enfermedad macrovascular y microvascular (nivel de evidencia C para ADA, recomendación clase 2a, nivel de evidencia C para ACC/AHA).

Todas las sulfonilureas pueden provocar hipoglucemia y algunos hipoglucemiantes orales se asocian con aumento de la mortalidad por causa cardiovascular. Por otra parte, la metformina debe suspenderse al tiempo o 48 horas antes de un estudio con contraste yodado y se recomienda confirmar la función renal en forma previa a la administración. Este fármaco se contraíndica ante niveles de creatinina mayores de 1.5 mg/dl (hombres) o 1.4 mg/dl (mujeres), pero no está contraíndicado en la insuficiencia cardíaca. Se advierte que la terapia con tiazolidindionas requiere la observación de la presencia de signos o síntomas de insuficiencia cardíaca y se contraíndica en pacientes con esta afección en clase funcional III o IV. En este sentido, la rosiglitazona podría incrementar los eventos isquémicos, pero los datos no son concluyentes (Mac Guire DK, Inzucchi SE. *Circulation* 117: 440-9, 2008).

Finalmente, el cuarto desafío consiste en definir el objetivo terapéutico para el riesgo cardiovascular residual en los pacientes diabéticos. Se incluyen los cambios en el estilo de vida, la administración de 75 a 162 mg diarios de aspirina en individuos con enfermedad aterosclerótica o con un factor de riesgo vascular en pacientes mayores de 50 años (hombres) o 60 años (mujeres). Se propone la indicación de estatinas, en forma independien-

te de los valores de LDLc, en sujetos mayores de 40 años con un factor de riesgo, con un objetivo de LDLc inferior a 100 mg/día (opcionalmente menor de 70 mg/dl) o bien una reducción del 30% al 40% del valor inicial. No se recomienda la terapia combinada. En relación con la presión arterial, se indica una meta inferior a 140/80 mm Hg, aunque pueden ser convenientes niveles más bajos. La terapia puede consistir en antagonistas cálcicos, betabloqueantes, antagonistas del sistema renina-angiotensina o diuréticos (*Diabetes Care* 36[S1]: S11-66, 2013).

Como conclusión de estas disertaciones, se destaca que la diabetes es más común de lo investigado, en especial en las cohortes cardiovasculares. Las complicaciones vasculares reconsideran las principales causas de morbimortalidad en estos pacientes, aunque el papel del control de la glucemia, los triglicéridos y del HDLc son motivo de debate. La elección de los fármacos, las metas y los parámetros de seguimiento se encuentran en permanente revisión.

Unidad Temática III: Enfermedades metabólicas

Hipercolesterolemia familiar grave. En el simposio dirigido por el Dr. Patrick Moriarty (*Division of Clinical Pharmacology, LDL Apheresis Center, University of Kansas Medical Center*), se recordó que la hipercolesterolemia familiar es un enfermedad genética que se caracteriza por elevados niveles de LDLc, independientes de la dieta, los alimentos y el estilo de vida. Afecta a 1 de cada 200 a 500 individuos de todos los grupos raciales y puede aumentar 20 veces el riesgo de eventos cardiovasculares, en comparación con la población general.

La hipercolesterolemia familiar puede ser causada por mutaciones en cuatro genes conocidos. Se asocia típicamente con mutaciones en el receptor del LDLc, los genes *PCSK9* y *LDLRAP1* u otros no identificados aún. Presenta variadas alteraciones, con niveles muy elevados de lípidos de difícil control con los métodos y tratamientos convencionales. En la Tabla 3 se muestran las alteraciones más frecuentes en plasma, los genotipos, la tasa de prevalencia absoluta y relativa y los defectos metabólicos.

En el examen físico de los pacientes con hipercolesterolemia familiar se describen xantelasmas, xantomas tuberosos, arco corneano, xantomas del tendón de Aquiles y planos (Ferrières y col. *Circulation* 92[3]:290-295, 1992; Bertolini y col. *Atheroscler Tromb Vasc Biol* 20[9]:E41-E52, 2000; Descampos SO y col. *Atherosclerosis* 157[2]:514-518, 2001). Se han observado engrosamientos miointimales



Tabla 3. Mutaciones relacionadas con hipercolesterolemia familiar.

Alteración genética	Genotipo	LDLc	Prevalencia	Frecuencia	Alteración metabólica
LDLR	Heterocigota	+++	1:500	60% a 80%	↓ depuración de LDLc (1°) ↑ producción LDLc (2°) ↑ producción ApoB (2°)
	Homocigota	++++	1:1 000 000		
ApoB	Heterocigota	++	1:1 000	1% a 5%	↓ depuración de LDLc (1°) ↑ producción LDLc (2°) ↑ producción ApoB (2°)
	Homocigota	+++	1:4 000 000		
PCSK9 (+)	Heterocigota	+++	< 1:2 500	0% a 3%	↓ depuración de LDLc (1°) ↑ producción LDLc (2°) ↑ producción ApoB (2°)
	Homocigota	++++	Sin datos		
LDLRAP1 (**)	Homocigota	++++	Muy baja	Muy baja	↓ depuración de LDLc (1°)
Desconocida	Sin datos	+++	Sin datos	20% a 40%	Sin datos

(*)PCSK9: proproteína de la convertasa de la subtilisina/kexina tipo 9; (**)LDLRAP1: proteína adaptadora del receptor de LDL tipo 1; ApoB: apolipoproteína B; HF: hipercolesterolemia familiar.

Tabla 4. Características de la hipercolesterolemia familiar homocigota, heterocigota y grave.

Característica	HF homocigota	HF heterocigota	HF grave
LDLc no tratado	En general > 465 mg/dl	Media > 220 mg/dl	Sin datos
LDLc tratado	> 300 mg/dl con el máximo tratamiento farmacológico tolerado	Media de 135 ± 38 mg/dl con dosis altas de estatinas	> 200 mg/dl con enfermedad cardiovascular y máximo tratamiento farmacológico tolerado, o > 300 mg/dl con el máximo tratamiento farmacológico tolerado
Manifestaciones cutáneas	Xantomas tendinosos Xantelasmas Xantomas tuberosos Xantomas planos	Xantomas tendinosos Xantelasmas	Xantomas tendinosos Xantelasmas
Arco corneano	Posible antes de los 20 años	Frecuente después de los 40 años	Frecuente después de los 40 años
Aterosclerosis sintomática	Dentro de la segunda década	Entre la cuarta y la quinta década	Entre la cuarta y la quinta década

importantes en pacientes menores de 12 años afectados. La hipercolesterolemia familiar es en general una enfermedad familiar, por lo que resulta relevante recabar una correcta información del grupo familiar del individuo diagnosticado (Tabla 4).

La hiperlipidemia familiar combinada afecta por lo general del 1% al 2% del mundo occidental. Es de etiología molecular desconocida y cerca del 20% de los pacientes evoluciona con enfermedad cardiovascular antes de los 60 años. Se verifica un patrón de lipoproteínas de tipo IIB, con incremento de triglicéridos y LDLc, con bajo HDLc (Aouzerat y col. AJHG 65[2]:397-412, 1999; Human Molecular Genetics 13:R149-160, 2004).

La hipercolesterolemia familiar compromete a 1/500 individuos en la población general y es más frecuente en determinados grupos étnicos y raciales, como los judíos asquenazí de Sudáfrica (1:67), los sudafricanos de raza negra (1:67 a 1:100), los tunecinos (1:165), los cristianos libaneses (1:85) y los francocanadienses (1:270; Austin y col. Am J Epidemiol 160[5]:407-420, 2004).

Las categorías clínicas para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar son un nivel de LDLc muy incrementado en adultos (> 190 mg/dl) o niños y adolescentes (> 160 mg/dl), con signos clínicos de enfermedad cardiovascular prematura en la familia o antecedente familiar de hiperlipidemia. De acuerdo con la *National Lipid Association*, la hipercolesterolemia familiar debe ser sospechada en niños, jóvenes y adolescentes de hasta 20 años con niveles de LDLc > 160 mg/ml o de colesterol no unido a HDL > 190 mg/ml, así como en adultos mayores de 20 años con LDLc > 190 mg/ml o colesterol no unido a HDL > 220mg/ml. El diagnóstico formal debe ser efectuado a través de normas (Rader DJ y col. J Clin Invest 111[12]:1795-1803, 2003; Hopkins PN y col. J Clin Lipidol 5[Suppl 3]:S9-S17, 2011; Goldberg AC y col. J Clin Lipidol 5[3 Suppl]:S1-S8, 2011) como las propuestas por la *Dutch Lipid Clinic Network Criteria*. La lipoproteína A Lp[a] es una proteína sumamente aterogénica cuyos niveles suelen estar elevados en esta enfermedad, por lo menos hasta 3 veces en comparación con grupos de control. Las pruebas genéticas pueden ser utilizadas, pero el diagnóstico es esencialmente clínico (esta determinación es definitivamente positiva en el 85% de los casos con diagnóstico comprobado y en el 50% de los pacientes con diagnóstico relativo). En la experiencia holandesa, el diagnóstico "en cascada" permitió encontrar 9 000 pacientes con hipercolesterolemia familiar (prevalencia de 1/400); en los primeros 5 años de pesquisa se reconocieron 5 442 familiares de 247 pacientes con hipercolesterolemia familiar y se identificaron 2 039 transportadores. Inicialmente, sólo 39 candidatos fueron medicados en forma excesiva; en los 2 años posteriores, luego del diagnóstico molecular, la proporción de medicación excesiva fue del 85%. Por lo tanto, la cascada genética resultó rentable (JJP Kastelein's Group, Leren T y col. Comm Genetics, 2008).

Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar. El uso de estatinas se ha asociado con modestos resultados en el descenso de los valores de LDLc en estos grupos de pacientes, con reducción de alrededor del 28% en sus niveles. Los secuestradores de ácidos biliares contribuyen en un 15%, mientras que los inhibidores de absorción (ezetimibe) lo hacen en un 10%, los ésteres de estanol en un 10% y el ácido nicotínico en aproximadamente un 20%.

La plasmaféresis se encuentra disponible en algunos países. Es un método costoso, pero muy eficaz en los casos resistentes a las terapéuticas habituales. Las indicaciones internacionales se describen en la Figura 5. El uso de aféresis a nivel mundial se encuentra limitado por la disponibilidad de los recursos técnicos para su realización. Sin embargo, se observa un claro beneficio por sobre los tratamientos convencionales (Figura 6). La aparición de nuevas moléculas (inhibidores del receptor de LDL, moléculas antisentido,

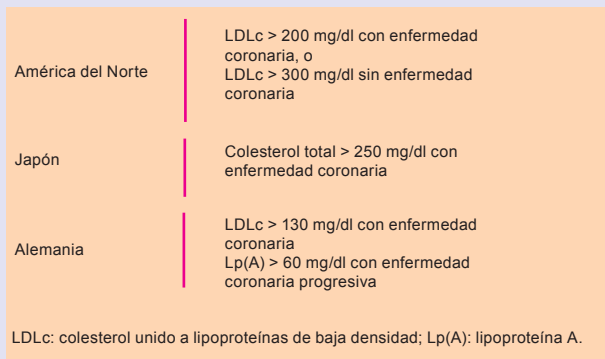


Figura 5. Normativas internacionales para iniciar aféresis de lípidos.

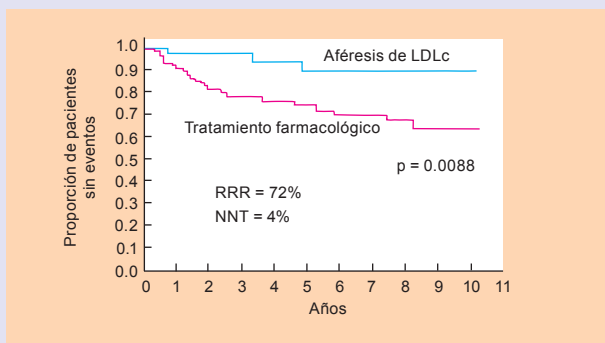


Figura 6. Aféresis de lípidos y reducción de eventos cardiovasculares.

LDLc: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; RRR: reducción del riesgo relativo; NNT: número necesario de pacientes a tratar.

activadores enzimáticos, como PCSK9, mipomersen de uso parenteral y lomitapide por vía oral) agregarán nuevas ventajas en el tratamiento, como adyuvantes de las terapias anteriores.

Unidad Temática IV: Novedades terapéuticas

Actualizaciones en general. En la conferencia del Dr. Jay Skyler (*Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism and Diabetes Research Institute, University of Miami Miller School of Medicine*) se presentaron los resultados del estudio SAVOR TIMI 53 (NEJM 369:1317-1326, 2013). Participaron 16 492 pacientes con diabetes tipo 2, mayores de 40 años, con niveles de HbA_{1c} de 6.5% a 12% y diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular. En el estudio se comparó la repercusión de agregar saxagliptina o placebo al tratamiento habitual en términos de un criterio combinado de valoración (mortalidad por causa cardiovascular o eventos no mortales de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular). La mediana de seguimiento fue de 2.1 años, con un máximo de 2.9 años. En el estudio no se demostraron diferencias significativas para los criterios de valoración (Figura 7), no se observaron efectos adversos graves y la incidencia de cáncer pancreático fue similar al promedio. Se describió una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca en el grupo de tratamiento. En el estudio SAVOR TIMI 53, la tasa de esta afección fue de 3.5%, contra 2.8% para el placebo (*hazard ratio* [HR]: 1.27, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.07 a 1.51; $p = 0.007$). En el estudio EXAMINE, los índices respectivos para linagliptina y placebo fueron 3.9% y 3.3% (HR: 1.19; IC 95%: 0.89 a 1.58; $p = 0.220$). En el metanálisis de ambos estudios efectuado por N. Sattar, las tasas se estimaron en 3.6% y 2.9%, en el mismo orden (HR: 1.24; IC 95%: 1.07 a 1.45).

En el mismo simposio, durante la intervención del Dr. Keith Ferdinand (*Tulane University School of Medicine Chair, National Forum for Heart Disease and Stroke Prevention*), se detalló lo sucedido con la administración de olmesartán y la aparición de síntomas similares a la disentería. Si bien se evaluó retirar al fármaco de la comercialización, en ensayos posteriores se demostró su seguridad, ya que la interrupción del tratamiento con su reemplazo con otro antihipertensivo de la misma clase se asoció con mejoría de los síntomas, en ausencia de complicaciones (Rubio-Tapia A y col. Mayo Clin Proc 87:732-38, 2012).

En otro estudio en el que participaron mujeres de 55 a 74 años (880 con cáncer de mama ductal invasivo, 1 027 con cáncer de mama lobular invasivo y 856 pacientes sin cáncer, como grupo control), se observó una asociación entre esta neoplasia y los antagonistas cálcicos, en forma independiente del fármaco utilizado. Los *odds ratio* para los cánceres ductales y lobulares se estimaron respectivamente en 2.4 (IC 95%: 1.2 a 4.9; $p = 0.4$ para la tenden-



cia) y 2.6 (IC 95%: 1.3 a 5.3; $p = 0.1$ para la tendencia). No se demostraron tendencias para la administración de betabloqueantes, diuréticos y antagonistas del receptor de angiotensina II (JAMA Intern Med doi:10.1001/jamainternmed.2013.9071).

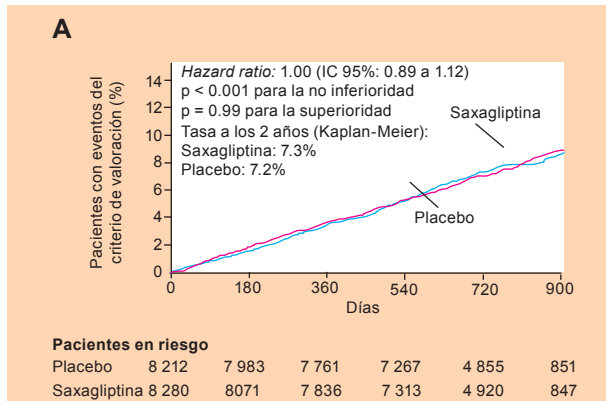


Figura 7 A. Criterio principal de valoración del estudio SAVOR TIMI 53

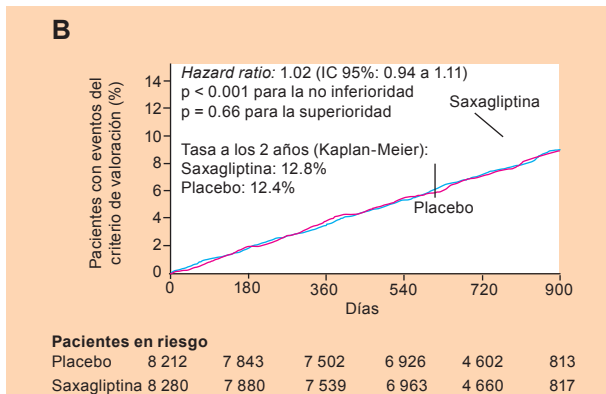


Figura 7 B. Criterio secundario de valoración del estudio SAVOR TIMI 53 (eventos cardiovasculares graves + internación por angina inestable, revascularización coronaria o insuficiencia cardíaca).

En otro estudio en el cual participaron 157 pacientes (promedio de edad: 77 años), con un promedio de presión arterial en el consultorio de 163/78 mm Hg y una media de nivel de 25-hidroxivitamina D de 18 ng/ml, se administró ya sea colecalciferol o bien placebo. La concentración de hidroxivitamina D se incrementó en 8 ng/ml después de un año de tratamiento en el grupo de intervención ($p < 0.01$), pero no se observó un descenso significativo de la presión arterial medida en el consultorio. Se concluyó que la indicación de 100 000 unidades de este fármaco cada 3 meses durante un año no modifican los patrones de salud vascular, los niveles de presión sistólica aislada, o ambos, en los ancianos tratados (JAMA Intern Med doi:10.1001/jamainternmed.2013.9043).

La Dra. Ballantyne (*Center for Cardiovascular Disease Prevention, Methodist De Bakey Heart and Cardiovascular Center, Baylor College of Medicine, Houston, Texas*) informó los resultados de un estudio acerca de la terapia con lomitapide (inhibidor microsomal de la transferasa de triglicéridos), aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar por vía oral. Con una dosis media de 40 mg/día, este fármaco reduce los niveles de LDLc en 40 mg/dl luego de 26 semanas de tratamiento. Sus eventos adversos más frecuentes incluyen diarrea y esteatosis hepática. Por otra parte, el mipomersen fue aprobado por la FDA en enero de 2013 para la terapia de la hipercolesterolemia familiar. La administración de una media de dosis de 200 mg semanales reduce el nivel de LDLc en al menos un 25% después de 26 semanas de tratamiento. Los efectos adversos incluyen un síndrome similar a la gripe, la inflamación en el sitio de inyección y la esteatosis hepática. Se encuentran en desarrollo los inhibidores de la proteína PCSK9, que intervienen a nivel de la síntesis de ARN (Tabla 5).

Tabla 5. Inhibidores de la proteína PCSK9 en desarrollo.

Producto en investigación	Compañía	Etapas
Anticuerpos monoclonales		
Alirocumab (SAR236553, REGN727)	Sanofi (Regeneron)	Fase III
AMG 145	Amgen	Fase III
PF-0490615 (RN316)	Pfizer (Rinat)	Fase IIb
MPSK 3169A (RG7652)	Genentech (Roche)	Fase II
LY3015014	Lilly	Fase I
Inhibidores de la síntesis de PCSK9 (ARNpi)		
ALN-PCS02	Alnylam	Fase I
BMS-962476 (adnectin)	Bristol-Myers Squibb/Adnexus	Fase I
Moléculas pequeñas		
SX-PCK9	Serometrix	Preclínica

ARNpi: ARN pequeño de interferencia.

Conclusiones y comentarios

Se destaca la imposibilidad de separar la enfermedad cardiovascular de las alteraciones metabólicas, en términos tanto de las estrategias de prevención como de las intervenciones terapéuticas. El *Cardiometabolic Health Congress* fue un evento multidisciplinario sin antecedentes similares, en el cual expertos de reconocida trayectoria debatieron acerca de herramientas concretas para el mejor tratamiento de pacientes con múltiples factores de riesgo cardiometabólico, entre los que sobresalen las dislipidemias, la obesidad, la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial y la insuficiencia renal crónica. La aplicación en la práctica diaria de los nuevos conocimientos científicos constituye un recurso para enfrentar la crisis global de salud relacionada con estas enfermedades.

Los profesionales de la salud desempeñan un papel fundamental en el tratamiento de la diabetes, la enfermedad cardiovascular y las comorbilidades asociadas. Este proceso requiere de la identificación precoz y el tratamiento intensificado de los pacientes con múltiples factores de riesgo asociados. Las actividades como el *Cardiometabolic Health Congress* representan una modalidad óptima para la prevención, la pesquisa y la terapia de estos factores de riesgo, incluidos los cambios en el estilo de vida y la administración de fármacos, para cada paciente individual. Sin dudas, la inminente nueva edición del *Cardiometabolic Health Congress*, que también contará a Boston como ciudad anfitriona, representará una nueva oportunidad para profundizar estas estrategias.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

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

La presente serie de Quid Novi? (QN), exclusivamente dedicada al Congreso de la Salud Cardiometabólica, Boston 2013, fue propuesta y patrocinada por Laboratorios Gador S. A.

El Departamento Editorial de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) reprodujo con fidelidad las opiniones personales y los conceptos científicos escritos por el Dr. Alberto Cafferata, corresponsal científico destacado 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° 11.723.

SINLIP®. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** cada comprimido contiene rosuvastatina 5, 10 y 20 mg respectivamente y excipientes. **ACCION TERAPEUTICA:** hipolipemiante. **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. **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. La seguridad de la rosuvastatina durante la lactancia no ha sido establecida. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** es recomendable realizar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con SINLIP® y en los tres meses posteriores, y luego periódicamente. La dosis de rosuvastatina en casos de insuficiencia hepática severa no debería exceder los 20 mg al día. Si se observa un aumento persistente de las transaminasas séricas superior a 3 veces el límite superior normal, se deberá discontinuar o reducir la dosis. Se ha reportado mialgia no complicada, miopatía y raramente rhabdomiólisis e insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria. También se reportaron aumentos de la creatinina (CK). Se debe tener especial atención en los pacientes que presenten factores que predispongan a padecer miopatía: insuficiencia renal, hipotiroidismo, edad avanzada (>65 años). Insuficiencia renal severa: en pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr <30 mL/min/1,73m²) que no se encuentran en hemodiálisis, la dosis de SINLIP® debe iniciarse con 5 mg/día y no debe superar los 10 mg/día. Embarazo y Lactancia: dado que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa disminuyen la síntesis del colesterol y posiblemente la de otras sustancias biológicamente activas derivadas del colesterol, pueden causar daño fetal si se la administra a una mujer embarazada. La seguridad de la rosuvastatina durante la lactancia no ha sido establecida. **Interacciones farmacológicas:** antagonistas de la vitamina K, gemfibrozil, fibratos, niacina, ciclosporina, antiácidos, anticonceptivos orales, lopinavir/ritonavir. **REACCIONES ADVERSAS:** en estudios clínicos controlados, menos del 4% de los pacientes tratados con rosuvastatina discontinuaron la medicación por eventos adversos relacionados con la rosuvastatina. Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, la incidencia de reacciones adversas a la droga tiende a aumentar con el aumento de la dosis. Los eventos adversos más frecuentemente observados fueron: astenia, mialgia, constipación, náuseas y dolor abdominal. Además se informaron los siguientes eventos adversos: dolor torácico, infección, dolor pélvico, dolor de cuello, dolor de espalda, cefalea, síndrome gripal, síncope, depresión, ansiedad, parestesia, vértigo, neuralgia, hipertonía, insomnio, mareos, vómitos, flatulencias, gastroenteritis, faringitis, gastritis, diarrea, dispepsia, absceso periodontal, hepatitis, pancreatitis, fractura patológica, artralgia, artritis, miastenia, miositis, miopatía y rhabdomiólisis, hipertensión arterial, vasodilatación, palpitaciones, angina de pecho, edema periférico, arritmia, diabetes mellitus, equimosis, rash, prurito, rinitis, sinusitis, bronquitis, tos, disnea, asma, infección del tracto urinario, insuficiencia renal; anemia, reacciones de hipersensibilidad (rash, angioedema, edema facial, urticaria, leucopenia, trombocitopenia), reacciones de fotosensibilidad, aumento en las concentraciones de las transaminasas y CK relacionado con la dosis; la mayoría de los casos fueron leves, asintomáticos y transitorios. En pacientes que recibieron las dosis más altas de rosuvastatina (especialmente los que recibieron dosis mayores a las recomendadas), se ha observado proteinuria y hematuria microscópica. También se observó hiperglucemia, anomalía en las concentraciones de la fosfatasa alcalina, de la glutamil-S.A. de la glutamil-S.A. de la glutamil-S.A. de la función tiroidea. **PRESENTACIONES:** envases con 30 y 60 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: Jul-2010.

GADOLIP® 45 y 135. Cápsulas de liberación prolongada. Venta bajo receta. Industria Argentina. **COMPOSICION:** Cada cápsula de liberación prolongada contiene: Ácido fenofibrato 45 y 135 mg respectivamente y excipientes. **ACCION TERAPEUTICA:** activador del receptor alfa activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR α). **INDICACIONES:** Tratamiento concomitante con Estatinas para el Tratamiento de la Dislipidemia Mixta. GADOLIP® está indicado como complemento de la dieta en combinación con una estatina para reducir los triglicéridos y aumentar el C-HDL en pacientes con dislipidemia mixta y cardiopatía coronaria. Tratamiento de la Hipertrigliceridemia Severa. GADOLIP® está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir los triglicéridos en pacientes con hipertrigliceridemia severa. Tratamiento de la Hiperlipidemia Primaria o de la Dislipidemia Mixta. GADOLIP® está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir las concentraciones elevadas de C-LDL, C-Total, Triglicéridos y Apo B, y aumentar el C-HDL en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** Se indicará a los pacientes una dieta hipograsa adecuada antes de recibir GADOLIP® como monoterapia o coadministrado con una estatina debiendo continuar con esta dieta durante todo el tratamiento. Las cápsulas de liberación prolongada de GADOLIP® pueden tomarse independientemente del horario de las comidas. Los lípidos séricos deberán vigilarse periódicamente. La dosis máxima es de 135 mg una vez al día. **Terapéutica Concomitante con Estatinas para el Tratamiento de la Dislipidemia Mixta.** GADOLIP® 135 mg puede coadministrarse con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina) en pacientes con dislipidemia mixta. Hipertrigliceridemia Severa. La dosis inicial recomendada de GADOLIP® es de 45 a 135 mg una vez al día. Hiperlipidemia Primaria o Dislipidemia Mixta. La dosis de GADOLIP® es de 135 mg una vez al día. **Insuficiencia Renal.** El tratamiento con GADOLIP® deberá iniciarse con una dosis de 45 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada y deberá aumentarse únicamente después de la evaluación de los efectos de esta dosis sobre la función renal y la lipemia. **Pacientes Geriátricos.** La dosis para los pacientes ancianos se seleccionará en base a la función renal. **CONTRAINDICACIONES:** pacientes con insuficiencia renal severa, incluidos pacientes que reciben diálisis. Pacientes con enfermedad hepática activa, incluidos aquellos con cirrosis biliar primaria y anomalías funcionales hepáticas persistentes e inexplicables. Pacientes con colestasiopatía preexistente. Mujeres en período de lactancia. Pacientes con hipersensibilidad al Ácido fenofibrato, al fenofibrato de colina o al fenofibrato. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Músculo Esquelético. La monoterapia con fibratos y estatinas aumenta el riesgo de miositis o de miopatía, y se ha visto asociada con rhabdomiólisis. Los datos derivados de estudios de observación sugieren que el riesgo de desarrollar rhabdomiólisis se ve aumentado cuando los fibratos se coadministran con una estatina. Se sugiere remitirse al prospecto de la estatina respectiva para las interacciones farmacológicas importantes que aumentan los niveles de la estatina y que podrían aumentar este riesgo. **Creatinina Sérica.** Se ha informado de elevaciones reversibles de la creatinina sérica en pacientes tratados con Ácido fenofibrato en monoterapia o en combinación con estatinas, así como en pacientes tratados con fenofibrato. Las elevaciones en la creatinina sérica se mantuvieron generalmente estables en el tiempo, sin evidencia de aumentos adicionales en la creatinina sérica con el tratamiento a largo plazo y tendieron a volver a los niveles basales después de la suspensión de la terapéutica. **Función Hepática.** El Ácido fenofibrato administrado en una dosis de 135 mg una vez al día en monoterapia o coadministrado con dosis bajas a moderadas de estatinas, se ha visto asociado con incrementos en las transaminasas séricas (AST [TGO] o ALT [TGP]). Se deberá controlar la función hepática, incluida la ALT (TGP) sérica en forma periódica mientras dure el tratamiento con GADOLIP® y suspender la terapéutica si los niveles enzimáticos siguen superando las 3 veces el límite superior del rango normal. **Colelitiasis.** GADOLIP®, como el fenofibrato, el clofibrato y el gemfibrozil, puede aumentar la excreción de colesterol en la bilis, pudiendo derivar en colestasi. El tratamiento con GADOLIP® deberá suspenderse ante la presencia de cálculos biliares. **Anticoagulantes Orales Concomitantes.** GADOLIP® puede potenciar los efectos anticoagulantes de cumarínicos orales prolongando el tiempo de protrombina/RIN. **Pancreatitis.** Reacciones de Hipersensibilidad. **Cambios Hematológicos.** Después de la iniciación del tratamiento con Ácido fenofibrato y fenofibrato, se observaron reducciones leves a moderadas en la hemoglobina, hematócrito y leucocitos. **Mortalidad y Morbilidad por Cardiopatía Coronaria.** No se ha establecido el efecto de GADOLIP® sobre la morbilidad por cardiopatía coronaria y sobre la mortalidad no cardiovascular. Debido a las similitudes existentes entre GADOLIP® y el fenofibrato, el clofibrato y el gemfibrozil, los hallazgos de los siguientes estudios clínicos aleatorizados y controlados contra placebo, llevados a cabo en gran escala con estos fibratos también pueden aplicarse a GADOLIP®. **Tromboembolia Venosa.** En el estudio FIELD, la embolia pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP) se registraron con mayor frecuencia en el grupo que recibió fenofibrato que en el que recibió placebo. **Interacciones farmacológicas:** Anticoagulantes Orales, Secuestradores de Ácidos Biliares, Ciclosporina. **Carcinogénesis, Tumorigénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad.** No se llevaron a cabo estudios de carcinogénesis y fertilidad con fenofibrato de colina o Ácido fenofibrato. Sin embargo, debido a que el fenofibrato es rápidamente convertido a su metabolito activo, el Ácido fenofibrato, los estudios llevados a cabo con fenofibrato son útiles para evaluar el perfil de toxicidad del Ácido fenofibrato. **Embarazo.** Embarazo Categoría C. No se ha establecido la seguridad de GADOLIP® en mujeres embarazadas. GADOLIP® podrá administrarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. Cuando GADOLIP® se administre con una estatina a una mujer con capacidad fértil, remitirse a la categoría de embarazo y al prospecto de la estatina. Todas las estatinas se encuentran contraindicadas en mujeres embarazadas. **Lactancia.** GADOLIP® no debe emplearse en mujeres en período de lactancia. **Empleo en Pediatría.** No se ha establecido la seguridad y eficacia de GADOLIP® en monoterapia o coadministrado con una estatina en pacientes pediátricos. **Empleo en Geriatría.** Dado que los pacientes geriátricos presentan una mayor incidencia de deterioro renal, la dosis para estos pacientes deberá seleccionarse en base a la funcionalidad renal. **Insuficiencia Renal.** Se deberá evitar el empleo de GADOLIP® en pacientes con insuficiencia

renal severa. La dosis deberá ser reducida en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Disfunción Hepática. El empleo de GADOLIP® no ha sido evaluado en sujetos con disfunción hepática. REACCIONES ADVERSAS: Trastornos Gastrointestinales. Constipación, diarrea, dispepsia, náuseas. Trastornos Generales y en el Sitio de Administración. Fatiga, dolor. Infecciones. Nasofaringitis, sinusitis, infecciones respiratorias altas, bronquitis, gripe e infección urinaria. Exámenes Complementarios. ALT elevada, AST elevada, creatina-cinasa aumentada y enzimas hepáticas aumentadas. Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo. Artralgia, dorsalgia, espasmos musculares, mialgia, dolor en extremidad. Trastornos del Sistema Nervioso. Mareos, cefalea, insomnio. Trastornos Respiratorios. Torácicos y Mediastínicos. Tos y dolor faringolaringeo. Trastornos Vasculares. Hipertensión. PRESENTACIONES: Envases conteniendo 30 cápsulas de liberación prolongada. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires. Para mayor información, leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: May-2010.

DIABESIL®: comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** cada comprimido recubierto contiene metformina clorhidrato 500 mg 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. Fracasos primarios o secundarios de las sulfonilureas. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** 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. 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 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. 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 hipoxicos graves (shock, septicemias, infección urinaria, neuropatías), administración intravascular de agentes de contraste yodados. 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 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 afeos, 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 yodados, nifedipina, drogas catiónicas (amiloride, digoxina, morfina, procaïnamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtréne, trimetoprima, vancomicina, cimetidina) vitamina B12, tiazidas y otros diuréticos, corticoides, fenotiazinas, danazol, hormonas tiroideas, estrógenos, anovulatorios, fenitoina, ácido nicotínico, simpaticomiméticos (agonistas β_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 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. **PRESENTACIONES:** envases conteniendo 30 y 60 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: Ene-2012.

DIABESIL® AP 850 / DIABESIL® AP 1000: comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** 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. Fracasos primarios o secundarios de las sulfonilureas. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** 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 se debe tener precaución durante las dos primeras 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 las 4 semanas de tratamiento con dosis máxima de metformina como monoterapia, debe considerarse la adición gradual de una sulfonilurea oral mientras se continúa con 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 sulfonilurea oral, debe considerarse la discontinuación de la terapia oral y el pasaje a insulino-terapia. Uso concomitante de metformina e insulina 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. Coronariopatía o arteriosclerosis avanzada. Etilismo. Embarazo. 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 hipoxicos graves (shock, septicemias, infección urinaria, neuropatías). Cetoacidosis diabética. 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). 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. Acidosis láctica: los primeros síntomas son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de apetito o atetargamiento. 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: vitamina B12, tiazidas y otros diuréticos, corticoides, fenotiazinas, hormonas tiroideas, estrógenos, anovulatorios, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, 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. REACCIONES ADVERSAS: se han descrito ocasionalmente algunos casos de intolerancia digestiva (náuseas, vómitos, diarrea) durante los primeros días de tratamiento, de carácter leve y que en general no obligan a la interrupción del mismo. Ocasionalmente se pueden presentar gusto metálico, debilidad, laxitud, urticaria. Raramente pueden presentarse anemia megaloblástica, hipoglucemia (por uso concomitante con otro antihiperglucémico), acidosis láctica. PRESENTACIONES: envases conteniendo 30 y 60 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.

HIPOGLUT®. Comprimido. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** cada comprimido contiene glibeprida 2 y 4 mg y excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** hipoglucemiante oral. **INDICACIONES:** tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente (Tipo II) que no puede ser controlada con la dieta y el ejercicio. Tratamiento adyuvante en asociación a insulina de la hiperglucemia no controlable con un agente hipoglucemiante oral, dieta y ejercicio. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** Monoterapia. Dosis Inicial: 1 a 2 mg una vez al día con el desayuno o el almuerzo. Dosis de mantenimiento: 1 a 4 mg una vez al día. En el caso de requerirse dosis mayores a 2 mg, los incrementos no deberán superar los 2 mg por cada una o dos semanas; para ello debe basarse en la respuesta según los valores de la glucemia. En los ancianos y en pacientes con insuficiencia renal, iniciar el tratamiento con 1 mg por día. Tratamiento combinado con insulina. Vía oral: 8 mg (dosis máxima recomendada) una vez al día, con el desayuno o el almuerzo. **CONTRAINDICACIONES:** hipersensibilidad a la droga, a otras sulfonilureas, a otras sulfonamidas o a cualquiera de los componentes del producto. Embarazo. Lactancia. Cetoacidosis diabética. Dada la escasa experiencia publicada respecto al uso de la droga en pacientes con deterioro severo de la función renal o hepática, se sugiere la sustitución por insulina especialmente para alcanzar un control metabólico óptimo. En caso de situaciones altamente estresantes (Ej.: trauma, cirugía, infecciones severas, fiebre, etc.) donde podría verse deteriorado el control de la glucemia, podría ser necesario un cambio temporario a insulina con el fin de corregir rápidamente el perfil metabólico. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** para sustituir otro agente hipoglucemiante oral por glibeprida, no se requiere un periodo de transición, con excepción de la clorpropamida que requiere un periodo de monitoreo estricto de la glucemia durante 1 a 2 semanas luego de su suspensión y de la incorporación de la glibeprida, debido a la retención prolongada de la clorpropamida en el organismo. Debe tenerse en cuenta que el tratamiento combinado con insulina y glibeprida aumenta los riesgos potenciales para desarrollar hipoglucemia. En la fase inicial del tratamiento, podría verse incrementado el riesgo de hipoglucemia por lo que es necesario monitorear cuidadosamente los factores que favorecen la aparición de hipoglucemia, entre ellos: renuencia o incapacidad de cooperación, alimentación deficiente, alteración de los horarios o saltar comidas, desequilibrio entre el ejercicio físico y la ingesta de hidratos de carbono, consumo de alcohol, función renal deficiente, deterioro severo de la función hepática, sobredosis de HIPOGLUT®, alteraciones no compensadas del sistema endocrino que afecten el metabolismo de los hidratos de carbono o la contraregulación de la hipoglucemia (desórdenes de la función tiroidea, insuficiencia pituitaria anterior o corticoadrenal), cambios en el estilo de vida o enfermedades que puedan alterar la glucemia. El paciente diabético deberá ser instruido sobre las medidas higiénico-dietéticas más apropiadas para el control de su enfermedad y sobre el reconocimiento precoz de los síntomas de hipoglucemia, hiperglucemia y cetoacidosis. Se deberá informar al paciente, sobre la necesidad de cumplir correctamente el tratamiento y de contactar a su médico ante la aparición de manifestaciones sugestivas de desbalance metabólico. Para determinar la respuesta a la medicación deberá realizarse el monitoreo periódico de la glucemia y de la hemoglobina glicosilada (cada 3 a 6 meses). Los síntomas de hipoglucemia que reflejan la contraregulación adrenérgica, podrían ser leves o estar ausentes cuando la hipoglucemia se desarrolla gradualmente (ancianos), cuando exista neuropatía autonómica o en pacientes con tratamiento concomitante con betabloqueantes, clonidina, reserpina, guanetidina u otras drogas simpaticolíticas. La capacidad de alerta y reacción podrían verse deterioradas debido a hipo o hiper glucemia especialmente al inicio del tratamiento, cuando éste se modifique o cuando HIPOGLUT® no sea ingerido regularmente. Estos estados podrían afectar la capacidad de conducir u operar maquinarias. Interacciones medicamentosas: podría presentarse hipoglucemia cuando se ingiera HIPOGLUT® junto con las siguientes drogas: insulina u otros antihiperglucémicos orales, inhibidores de la ECA, esteroides anabólicos u hormonas sexuales masculinas, cloranfenicol, derivados cumarínicos, ciclofosfamida, disopiramida, inhibidores de la MAO, ifosfamida, guanetidina, fluoxetina, fibratos, feniramidol, fenfluramina, miconazol, ácido para-amino-salicílico, pentoxifilina (particularmente dosis parenterales altas), fenilbutazona, azapropazona, oxifenbutazona, probencid, quinolonas, salicilatos, sulfipirazona, antibióticos sulfonamídicos, tetraciclinas, tritocualina, trofosfamida. Podría ocurrir hiperglucemia cuando se ingiera HIPOGLUT® junto con las siguientes drogas: acetalamida, barbitúricos, corticoesteroides, diazóxido, diuréticos, epinefrina (adrenalina) u otros agentes simpaticomiméticos, glucagón, laxantes (particularmente después del uso prolongado), ácido nicotínico (particularmente en dosis altas), estrógenos y progestágenos, fenotiazinas, fenitoína, rifampicina, hormonas tiroideas. Tanto la potenciación como el debilitamiento del efecto antihiperglucémico, podrían surgir como consecuencia de los antagonistas de los receptores H2, betabloqueantes, clonidina y reserpina. Tanto el consumo agudo o crónico de alcohol, podría potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de HIPOGLUT® de manera impredecible. Lo mismo podría observarse para el consumo de jugo de pomelo. El efecto de los derivados cumarínicos, podría verse potenciado o debilitado. Embarazo: no debe ingerirse HIPOGLUT® durante el embarazo. Lactancia: debido a los riesgos potenciales de hipoglucemia en el lactante, no se recomienda su utilización durante el amamantamiento. Empleo en pediatría: la eficacia y seguridad de la droga no ha sido establecida en la población pediátrica. Empleo en geriatría: los pacientes ancianos son más susceptibles a los efectos hipoglucemiantes de la glibeprida y la hipoglucemia es más difícil de detectar en este grupo etario. **REACCIONES ADVERSAS:** hipoglucemia. El cuadro clínico de una crisis hipoglucémica severa puede ser parecido al de un stroke. Tracto digestivo: náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, deterioro de la función hepática (colestasis e ictericia) y hepatitis que podrían conducir a la insuficiencia hepática. Sangre: trombocitopenia y en casos aislados, leucopenia, anemia hemolítica, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia. Ojos: deficiencia visual temporal. Otras: reacciones alérgicas o pseudoalérgicas, reacciones moderadas de urticaria o reacciones serias con riesgo de vida (disnea, caída de la presión arterial) llegando algunas veces hasta el shock. En casos aislados puede aparecer vasculitis alérgica que a veces puede ocasionar riesgo de vida. En casos aislados podría presentarse hipersensibilidad de la piel a la luz y podría decrecer la concentración de sodio en el suero. **PRESENTACIONES:** envase conteniendo 30 comprimidos. 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: Feb-2009.

HIPOGLUT MET®. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICION:** cada comprimido contiene glibeprida 2 mg/metformina clorhidrato 1000 mg - glibeprida 4 mg/metformina clorhidrato 1000 mg - glibeprida 2 mg/metformina clorhidrato 500 mg y excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** antihiperglucémico. Hipoglucemiante oral. **INDICACIONES:** HIPOGLUT Met® está indicado como tratamiento inicial, como suplemento de la dieta y el ejercicio, para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando no pueda obtenerse un control adecuado de la glucemia con la dieta y el ejercicio. Indicado como tratamiento de segunda línea en pacientes con diabetes tipo 2, cuando la dieta, el ejercicio y el tratamiento inicial con una sulfonilurea o con metformina no logran controlar adecuadamente la glucemia. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** al igual que con la mayoría de los antihiperglucémicos orales, con HIPOGLUT Met® no existe un esquema posológico rígido. Tanto para el tratamiento inicial como para el tratamiento de segunda línea la dosis usual de inicio con HIPOGLUT Met® es de 1/2 comprimido de 2mg/1000 mg una vez al día, antes de las comidas. En caso de ser necesario se podría iniciar el tratamiento con 1 comprimido de HIPOGLUT Met® 2 mg/500 mg una vez al día antes de las comidas. Los pacientes en tratamiento previo con glibeprida y metformina por separado pueden ser tratados con HIPOGLUT Met® en las dosis equivalentes o realizar una nueva titulación de la dosis según criterio del médico. La dosis de mantenimiento se establecerá con, ajustes de aumento o disminución de la dosis realizados cada 15 días y estarán basados en la tolerancia y los resultados de laboratorio. Las dosis de mantenimiento mayores deben administrarse en dos tomas al día (mañana y noche) o tres tomas al día (mañana, tarde y noche). La dosis diaria máxima recomendada de glibeprida en adultos es de 8 mg/día y la de metformina es de 3000 mg/día. **CONTRAINDICACIONES:** hipersensibilidad a la metformina o la glibeprida, a otras sulfonilureas, a otras sulfonamidas, o a cualquiera de los componentes del producto. Acidosis metabólica aguda o

crónica incluyendo la cetoacidosis diabética con o sin coma (este cuadro debe ser tratado con insulina). Enfermedad o disfunción renal (creatinina plasmática $\geq 1,5$ mg/dL en varones y $\geq 1,4$ mg/dL en mujeres o clearance de creatinina anormal). Condiciones agudas que pueden afectar la función renal (deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de sustancias iodadas de contraste). Condiciones que pueden ocasionar hipoxia tisular (insuficiencia cardíaca congestiva descompensada, infarto de miocardio reciente, shock). Insuficiencia hepática. Embarazo y lactancia. **ADVERTENCIAS:** se ha informado un aumento de la mortalidad de causa cardiovascular con la administración prolongada de drogas hipoglucemiantes cuando se compara con el tratamiento con dieta o con dieta más insulina. Una complicación metabólica rara es la acidosis láctica que podría ocurrir por acumulación de metformina. Cuando la acidosis láctica es causada por la metformina ésta se encuentra en concentraciones plasmáticas $> 5 \mu\text{g/mL}$. La acidosis láctica debe sospecharse en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica sin evidencia de cetoacidosis (cetouria o cetonemia) y constituye una emergencia médica que debe ser tratada en ambiente hospitalario. La administración de HIPOGLUT Met® debe interrumpirse de inmediato, deben instituirse medidas de soporte y se recomienda iniciar rápidamente la hemodilísis para corregir la acidosis y remover la metformina acumulada, si esta fuera la causal. **PRECAUCIONES:** hipoglucemia: todas las sulfonilureas pueden producir hipoglucemia severa. Los pacientes con alteración de la función renal pueden ser más sensibles al efecto hipoglucemiante de la glicemiprida y se recomienda iniciar el tratamiento con 1 mg/día efectuando una titulación cuidadosa de la dosis. Los pacientes debilitados o desnutridos, con insuficiencia suprarrenal, hipofisaria o hepática son particularmente sensibles al efecto hipoglucemiante de la glicemiprida. La hipoglucemia puede suceder con mayor facilidad cuando la ingesta calórica es deficiente, después del ejercicio intenso o prolongado, con el consumo de alcohol o cuando se emplea más de una droga hipoglucemiante. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos y en pacientes que se encuentran en tratamiento con betabloqueantes u otros simpaticolíticos. El uso asociado de glicemiprida con insulina o metformina puede aumentar el potencial de hipoglucemia. Pérdida del control de la glucemia: puede presentarse ante una situación de estrés como fiebre, traumatismo, infección o cirugía. La efectividad de cualquier hipoglucemiante oral puede disminuir a lo largo del tiempo debido al progreso de la severidad de la diabetes o a una disminución de la respuesta al tratamiento. Si se presentara fracaso durante el tratamiento con HIPOGLUT Met®, puede ser necesario iniciar el tratamiento con insulina. Control de la función renal: la principal vía de excreción de la metformina es a través de los riñones. Por tal motivo, los pacientes con creatinina sérica superior al límite máximo normal para la edad no deben ser tratados con HIPOGLUT Met®. Como la edad avanzada se asocia frecuentemente con una disminución de la función renal, se debe controlar la función renal periódicamente y se deberá utilizar las dosis mínimas efectivas. Uso de medicamentos que afectan la función renal o la disposición de la metformina: emplear con precaución otros medicamentos que pueden afectar la función renal, producir cambios hemodinámicos significativos o alterar la cinética de la metformina, tales como las drogas catiónicas que se eliminan por secreción tubular renal. Se ha informado alteración de la función renal y acidosis láctica en algunos pacientes que recibieron sustancias iodadas. Cuando los estudios contrastados se efectúen en forma programada, se recomienda interrumpir la administración de HIPOGLUT Met® antes o en el momento del estudio, mantenerla suspendida durante las 48 horas posteriores al mismo y reiniciarlo luego de comprobar que la función renal es normal. Estados hipóxicos: el colapso (shock) cardiovascular de cualquier causa, la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto agudo de miocardio y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia, se han asociado con acidosis láctica y pueden ser causa de uremia prerrenal. En estos casos el tratamiento con HIPOGLUT Met® debe ser interrumpido de inmediato. Procedimientos quirúrgicos: interrumpir temporalmente el tratamiento con HIPOGLUT Met® cuando deban efectuarse procedimientos quirúrgicos que requieran restricción de la ingestión de alimentos y líquidos. El tratamiento se restablecerá cuando se reinicie la alimentación oral y se compruebe que la función renal es normal. Ingesta de alcohol: el alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato. Los pacientes deben evitar el consumo excesivo de alcohol, agudo o crónico mientras se encuentren en tratamiento con HIPOGLUT Met®. Alteración de la función hepática: debe evitarse la administración de HIPOGLUT Met® a pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática, dado que en algunos casos fue asociado con acidosis láctica. Embarazo: HIPOGLUT Met® está contraindicado durante el embarazo. Lactancia: Teniendo en cuenta el riesgo de hipoglucemia para el lactante, HIPOGLUT Met® no debe administrarse a mujeres que se encuentran amamantando. Uso pediátrico: no se ha establecido la eficacia y seguridad de la asociación de glicemiprida y metformina en niños. Interacciones medicamentosas: Glicemiprida: drogas con unión proteica elevada (AINes, salicilatos, las sulfamidas, el cloranfenicol, los cumarínicos, el probenecid, los inhibidores de la monoamino oxidasa y los betabloqueantes), aspirina, betabloqueantes, warfarina, miconazol, drogas metabolizadas por el citocromo P450 2C9 (la fenitoína, el diclofenac, el ibuprofeno, el naproxeno y el ácido mefenámico). Metformina: gliburida, furosemida, nifedipina, drogas catiónicas, (amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina), cimetidina. Otras drogas: antagonistas del calcio, el ácido nicotínico, las tiazidas y otros diuréticos, al igual que los corticoides, las fenotiazinas, los productos tiroideos, los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, los simpaticomiméticos y la isoniazida. **REACCIONES ADVERSAS:** Glicemiprida: hipoglucemia, mareos, astenia, cefalea y náuseas. Gastrointestinales: vómitos, dolor abdominal y diarrea. Reacciones alérgicas: prurito, eritema, urticaria y erupciones morbiliformes o maculopapulares. Reacciones adversas raras y aisladas informadas con glicemiprida u otras sulfonilureas incluyen: elevación de las enzimas hepáticas, alteración de la función hepática (colestasis, ictericia), hepatitis, porfiria cutánea tardía, reacciones de fotosensibilidad, vasculitis alérgica, leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica y pancitopenia, hiponatremia, trastornos de la acomodación y/o visión borrosa (debido a cambios en la glucemia). Se han informado casos de reacciones de porfiria hepática y de tipo disulfiram con otras sulfonilureas pero no con glicemiprida. Metformina: diarrea, náuseas y vómitos, flatulencia, astenia, trastornos digestivos, malestar abdominal, cefalea, heces anormales, hipoglucemia, mialgia, embotamiento, disnea, trastornos de las uñas, rash, aumento de la sudoración, trastorno del gusto, escalofríos, malestar torácico, síndrome gripal, rubor facial, palpitations. **PRESENTACIONES:** envases 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. Fecha de última revisión ANMAT: Mar-2009.

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. Fecha última revisión ANMAT: Sep-2011.

GADOR EN DIABETES

PRIMERA OPCIÓN TERAPÉUTICA PARA LA ENFERMEDAD CARDIOMETABÓLICA^{1,2}



Diabesil[®]
Metformina 500 mg



Diabesil[®] AP-850
Metformina 850 mg



Diabesil[®] AP-1000
Metformina 1000 mg



Presentaciones:
envases conteniendo 30 y 60 comprimidos

pami 80%

IOMA



POTENCIA Y EXPERIENCIA EN EL CONTROL GLUCÉMICO³



Presentaciones:
envases conteniendo
30 comprimidos



Hipoglut[™] 2
Glimepinda 2 mg



Hipoglut[™] 4
Glimepinda 4 mg

pami 50%

IOMA



EL TRATAMIENTO DUAL PARA EL PACIENTE DIABÉTICO TIPO 2



Hipoglut[™] Met 2-500
Glimepinda 2 mg - Metformina 500 mg



Hipoglut[™] Met 2-1000
Glimepinda 2 mg - Metformina 1000 mg



Hipoglut[™] Met 4-1000
Glimepinda 4 mg - Metformina 1000 mg



Presentaciones:
envases conteniendo 30 comprimidos

pami 50%



NEUROPROTECCIÓN EFICAZ Y SEGURA⁴



Presentación:
envase conteniendo
30 comprimidos recubiertos

NEUROBILETAN 600
ÁCIDO TIÓCICO

pami 50%

pap



1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 54). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
2. Nathan DM, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203.
3. Korytkowski MJ. Sulfonylurea treatment of type 2 diabetes mellitus: focus on glimepiride. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 606-620.
4. Itakachi SE, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364-1379.
5. Ziegler D, et al. Combination with a thioctic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. *The VDNET 2 Trial*. *Diabetes Care* 2006; 29: 2305-2310.

Para poder superar
las metas Ud. requiere

SINLIP®

ROSUVASTATINA 5 - 10 - 20 mg

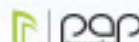
Potencia Hipolipemiante

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



PRESENTACIONES:

Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos,
conteniendo 5, 10 y 20 mg de rosuvastatina.



1: Adaptado de Imall W, 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; 82(5):543-50. 2: Efthymiadis 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 Engl J Med* 2008; Nov 20; 359(21):2095-207.