

Colección

QUID NOVI?

Es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica
Año 5, Vol. 6, Nº 3

CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE DIABETES



Sociedad Iberoamericana de Información Científica



GADOR EN DIABETES

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.

pami 50%
INSUR

IOMA
Instituto de Otorrinolaringología

pap
Preserfar



1: Adaptado de Insull W Jr, Ghali JK y col; Achieving low-density lipoprotein cholesterol goals in high-risk patients in managed care: comparison of rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin in the SOLAR trial; Mayo Clin Proc 2007 May;82(5):543-50. 2. Efthymiadis A. Rosuvastatin and cardiovascular disease: did the strongest statin hold the initial promises?. Angiology 2008 Apr-May; 59(2 Suppl):62S-4S. 3. Nissen SE y col. Effect of a very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID Trial. JAMA 2006, 295 (13): 1556-65. 4. Ridker PM y col. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Eng J Med 2008, Nov 20: 359(21):2195-207.

Congreso de la Asociación Americana de Diabetes, 74^{as} Sesiones Científicas, San Francisco 2014



Dra. Carla Musso
Médica Endocrinóloga, Unidad Asistencial Dr. C. Milstein, Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Equipo de Diabetes del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires; Coordinadora Departamento Metabolismo de Hidratos de Carbono y Lípidos, SAEM; Coordinadora del Comité de Diabetes y Obesidad, Sociedad Argentina de Diabetes, Buenos Aires, Argentina



Introducción	Pág. 4
Novedades del congreso	Pág. 4
Unidad Temática I: <i>Banting Lecture</i> y ensayos clínicos	Pág. 5
Unidad Temática II: Educación diabetológica y actividad física	Pág. 6
Unidad Temática III: Terapéutica	Pág. 6
Unidad Temática IV: Complicaciones crónicas	Pág. 8
Comentarios y conclusiones	Pág. 10

Introducción

Este año, el Congreso Americano de Diabetes dedicó simposios, conferencias y presentaciones orales al importante papel de la actividad física para el control de la diabetes, basándose en los descubrimientos de los últimos años de los intermediarios beneficiosos liberados con el ejercicio. Uno de ellos, la irisina, determinada por el Dr. Spiegelman en 2012, dio origen a la descripción de múltiples factores capaces de transformar tejido adiposo blanco en tejido adiposo beige y marrón, ambos metabólicamente más activos y capaces de colaborar en el descenso de peso ante la práctica de actividad física, costumbre perdida en forma alarmante.

Es atractivo encontrar en este evento a los autores de importantes trabajos de investigación y tener la posibilidad de poder interactuar con ellos. El compromiso y la avidez por conocer y aprender los mecanismos de la enfermedad, así como los avances en la terapéutica, nos mantuvo ocupados a lo largo de la estadía.

La Dra. Elizabeth R. Seaquist, presidenta de la *American Diabetes Association (ADA)*, dio a conocer datos alentadores, recientemente publicados, acerca de la reducción de las complicaciones crónicas de la diabetes en los últimos 20 años. La disminución de casos de infarto agudo de miocardio fue del 68%; la de accidente cerebrovascular, 52%; las amputaciones disminuyeron un 51%, y la enfermedad renal terminal, 28% (Figura 1). Asimismo expresó que este fenómeno se debe a los avances en el tratamiento agudo, a contar con mejores sistemas de salud, a los esfuerzos realizados por mejorar la salud de personas con diabetes, al énfasis puesto en el cuidado de las enfermedades crónicas no transmisibles, al diagnóstico temprano y a los programas implementados para mejorar la educación de los pacientes.

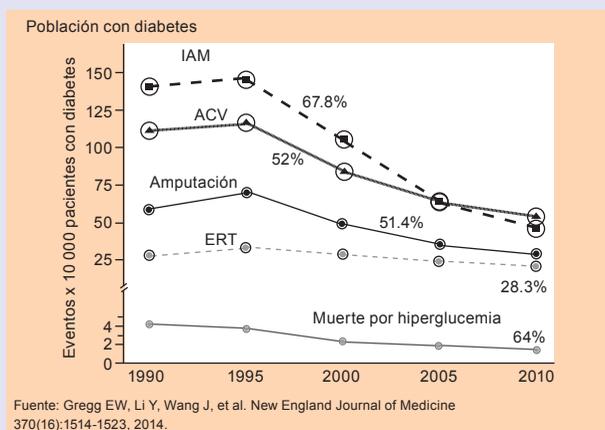


Figura 1. Disminución de las complicaciones de la diabetes. ERT, enfermedad renal terminal.

También destacó que las personas con diabetes sufren la discriminación de sus pares, y contó la historia de una de sus pacientes, con diabetes tipo 1, que comenzó con su enfermedad a los 18 años, momento en que ingresaba en la universidad, señalando todos los trastornos que esto ocasionó en su vida afectiva y social; destacó que difundir información sobre la diabetes ayudaría a profundizar el conocimiento de la enfermedad en la población general.

Este año, la sede del Congreso fue la emblemática ciudad de San Francisco, cuyas calles empinadas, que nos recuerdan la vieja serie de televisión, son recorridas por los antiguos tranvías en los que es inevitable hacer algún recorrido; el gigantesco puente Golden Gate; *Chinatown*, el barrio chino; la cárcel de Alcatraz, ubicada en la isla del mismo nombre, y de la cual se decía que era imposible escapar, y Ghirardelli, la fábrica de chocolates más ricos de los Estados Unidos. La ciudad de San Francisco, devastada por el terremoto y posterior incendio de 1906, fue rápidamente reconstruida. Durante la Segunda Guerra Mundial, fue el puerto de embarque de miles de soldados que partían hacia la Guerra del Pacífico.

La particularidad de este año fue que la realización del congreso coincidió con el mundial de fútbol, lo que obligó a las autoridades del encuentro a preparar varias salas con plasmas gigantes para que los más fanáticos pudieran disfrutar de los partidos y de la ciencia al mismo tiempo...

Novedades del congreso

El programa del congreso se divide en ocho áreas que abarcan temas clínicos y básicos, entre los que se incluyen los últimos avances en terapéutica y tecnología aplicada a la diabetes, salud pública, programas de educación e investigación básica. En este entorno cobra gran importancia asistir también a la presentación de trabajos originales, tanto en la modalidad de pósters como de presentaciones orales para conocer nuevas líneas de investigación.

Como todos los años, el domingo se lleva a cabo la conferencia central, con asistencia casi perfecta, pues miles de profesionales de todas las áreas se sienten convocados a escuchar en primera persona al presidente de la ADA, quien en general da a conocer datos epidemiológicos, como ya fue descrito anteriormente, y además presenta al ganador de la medalla Banting. Este premio, denominado así en honor a Frederick Banting, por su descubrimiento de la insulina en 1921, es otorgado al científico más destacado por sus logros clínicos y académicos, quien expone en la denominada *Banting Lecture* los resultados de sus trabajos.



Este año, esta distinción fue entregada al Dr. Daniel Drucker, profesor de Medicina de la Universidad de Toronto, por sus 30 años de investigación sobre el glucagón y la nueva terapéutica con análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). El profesor Drucker contó que llegó a investigar en este tema por casualidad, dado que había sido convocado para trabajar sobre la tiroidea, pero cuando aceptó ya había alguien en su lugar y le propusieron dedicarse a las hormonas intestinales. Aceptó el desafío pensando que era el órgano endocrino más grande del organismo y que seguramente encontraría algo interesante. Sin duda no se equivocó, un año después ya surgía el GLP-1 como probable herramienta terapéutica.

Unidad Temática I: *Banting Lecture* y ensayos clínicos

Banting Lecture. Fue muy interesante todo lo expuesto por el Dr. Drucker en relación con los nuevos efectos pleiotrópicos hallados como resultado del tratamiento de pacientes con análogos del GLP-1 e inhibidores de la DPP-4. En su última revisión, publicada en *Circulation Research* (114:1788-1803, 2014), describió extensamente los mecanismos por medio de los cuales las incretinas ejercen su acción tanto mediada por receptores del GLP-1 como también en forma directa, logrando una disminución no sólo de la glucemia sino también de lípidos y tensión arterial, mejorando la disfunción endotelial, con aumento de la fracción de eyección y mejoría de los parámetros de esteatosis hepática, con baja incidencia de hipogluce-

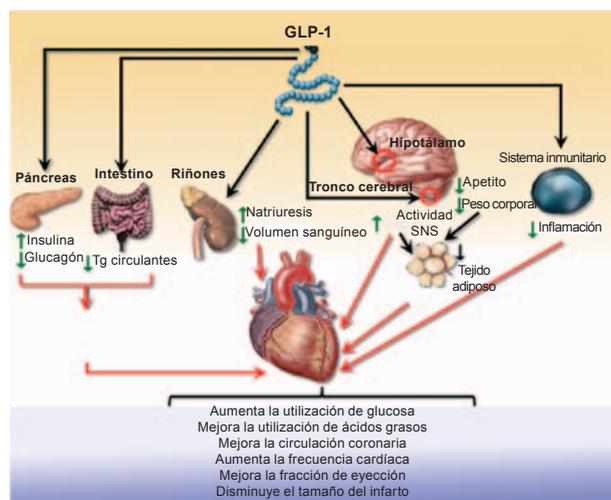
mia (Figura 2). Para cerrar su conferencia mencionó los desafíos a futuro del GLP-1, destacando su utilización en obesidad, prediabetes, diabetes tipo 1, hepatopatías, enfermedad cardiovascular y en la prevención de enfermedad microvascular.

SAVOR-TIMI 53 y EXAMINE. Si bien ambos trabajos ya fueron publicados en octubre de 2013 en *The New England Journal of Medicine*, los resultados no habían sido presentados aún en la ADA este año, si bien fueron mencionados en numerosas oportunidades.

En el estudio SAVOR-TIMI 53 (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcome Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction*) fueron evaluados 16 492 pacientes diabéticos con riesgo cardiovascular (RCV) establecido (prevención 2) o factores de riesgo cardiovascular (FRCV) (prevención 1) en 26 países (788 centros) para evaluar la seguridad y eficacia de la saxagliptina. El objetivo primario compuesto consistió en evaluar la presencia de infarto agudo de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular (ACV) no fatal o muerte por enfermedad cardiovascular (ECV). Los objetivos secundarios compuestos fueron hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC), angina inestable o revascularización coronaria. El seguimiento de los pacientes se realizó durante 2.1 años. No se registraron casos de pancreatitis, ni de cáncer de páncreas. Tampoco hubo aumento o disminución de los eventos isquémicos, pero se detectaron más hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca. Llama la atención el hecho de que no se registró aumento de peso ni edema en los pacientes con IC, así como el corto tiempo de seguimiento para evaluar la ECV. Vale aclarar que el estudio fue interrumpido antes de lo previsto a causa de la mayor cantidad de hospitalizaciones por IC en el grupo de paciente tratados con saxagliptina. Para aclarar este aspecto preocupante será importante aguardar los resultados de los estudios TECOS y CAROLINA, que evaluaron sitagliptina y linagliptina, respectivamente, y que fueron especialmente diseñados para evaluar RCV.

En el EXAMINE (*Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin vs. Standard Care*) fueron incluidos 5 380 pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo (SCA) a los que se les indicó alogliptina.

El objetivo primario compuesto fue evaluar la mortalidad por causa CV, o IAM o ACV no fatal. No se encontraron diferencias en la incidencia de hipoglucemia, cáncer de páncreas y pancreatitis entre los individuos tratados con alogliptina y los que recibieron placebo. Después del seguimiento a lo largo de 40 meses, los autores conclu-



Fuente: Ussher, Drucker D. *Circulation Research* 114:1788-1802, 2014.

Figura 2. Acción cardiovascular de los agonistas de los receptores de GLP-1.

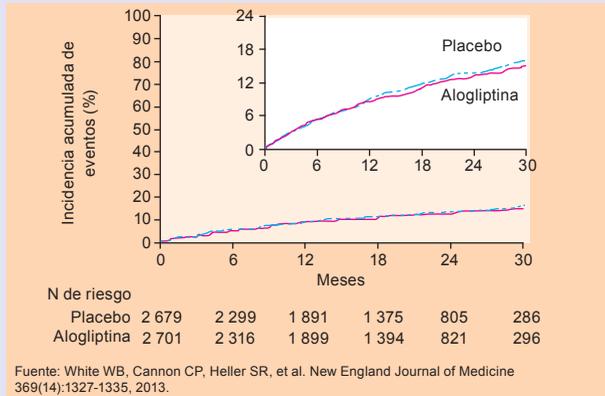


Figura 3. Incidencia de eventos (muerte por causa CV, IAM no fatal y ACV no fatal).

yeron que la terapia con alogliptina en pacientes diabéticos con un SCA reciente no aumentó la tasa de eventos CV, como puede verse en la Figura 3.

Unidad Temática II: Educación diabetológica y actividad física

Educación diabetológica. El premio ADA al mejor educador en Diabetes, que se adjudica todos los años y es una distinción particularmente importante en este tema crucial para mejorar la adhesión de los pacientes a las distintas recomendaciones, fue obtenido este año por la Dra. Katie Weinger, médica psiquiatra destacada de la Universidad de Harvard, quien calificó como una “misión imposible” todo lo que se les pide que hagan o crean a los pacientes diabéticos. Hizo una reflexión importante para tener en cuenta, y es que la diabetes no sólo afecta a quien la padece sino también al entorno familiar, ya que afecta su trabajo, las relaciones con sus pares y la vida del paciente en general. Si bien la educación trata de mejorar la calidad de vida y disminuir las complicaciones y los costos de la enfermedad, se debe tener en cuenta que para lograrlo la educación debe ser individualizada y constante. Nunca se debe dar por terminada, dado que, como en toda enfermedad crónica, el paciente pasará por períodos de mayor o menor cuidado, por estados de ánimo diversos y en cada etapa de su vida necesitará un apoyo diferente.

Mencionó que hay cuatro fases de la enfermedad: la primera es el diagnóstico, ya que es muy diferente el impacto en el paciente con diabetes tipo 1, que repentinamente se despierta con una enfermedad crónica y en general a edades tempranas, del de la diabetes tipo 2, en la que el comienzo es más tortuoso pero conocido

si hubo otro miembro de la familia con diabetes, que es lo más usual. La segunda fase es mantener la salud y la prevención; es este punto al que más tiempo y atención debe dedicársele, y es frecuente que se pierda de vista este objetivo, de ahí la importancia de reforzarlo en forma continua. La tercera fase son las complicaciones tempranas, que se dan por no tener en cuenta en forma sostenida el aspecto anterior, y es importante que la llegada a esta instancia sirva para recuperar la atención y el compromiso del paciente. Finalmente, las complicaciones dominantes: en esta etapa, además del control de la diabetes se deben centrar todos los esfuerzos en evitar la progresión de la complicación existente. Si bien los esfuerzos y la inversión en educación han sido importantes, se necesitan más y mejores herramientas para utilizar en aquellos pacientes que no logran los objetivos. Es obligación de los profesionales que el paciente sepa que cuenta con apoyo ante cada necesidad, concluyó la Dra. Weinger en una charla muy emotiva y estimulante.

Actividad física. Si bien es conocido el papel importante de la actividad física en el paciente con diabetes, las continuas investigaciones sobre su efecto a nivel molecular son sorprendentes. El Dr. Bouchard, fundador del Centro de Genética y Nutrición de Pennington, mostró los resultados de un trabajo en el que se evaluaron cuatro parámetros después de realizar actividad física: tensión arterial sistólica, concentraciones de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), triglicéridos e insulina. La mayoría de los participantes experimentaron los efectos positivos y esperados. La Dra. Zierath, jefa de fisiología del Instituto Karolinska en Estocolmo, habló de los mecanismos moleculares por los cuales el ejercicio mejora el metabolismo de la glucosa y su expresión génica a nivel muscular. La metilación del ADN tiene un papel importante entre las modificaciones génicas beneficiosas provocadas por el ejercicio.

Unidad Temática III: Terapéutica

Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) en la diabetes tipo 1 y tipo 2. Recientemente se describió la utilización de SGLT-2 en la diabetes tipo 2, con un mecanismo de acción a nivel renal que inhibe la reabsorción de glucosa, forzando su expulsión por la orina, provocando glucosuria. Esto conlleva una disminución de los valores de glucemia y de tensión arterial y descenso de peso, todos ellos significativos. Tanto la



canagliflozina como la dapagliflozina, ambas aprobadas por la *Food and Drug Administration (FDA)* y la *European Medicines Agency (EMA)*, como la empagliflozina, aprobada sólo por la EMA, han demostrado ser efectivas como terapia complementaria, dado su mecanismo de acción diferente, sin estímulo sobre las células B. El Dr. Rosenstock, destacado profesor de la Universidad de Texas, presentó datos del tratamiento con 10 mg a 25 mg de empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina, demostrando el efecto beneficioso de la asociación por el descenso de peso, la disminución de la dosis de insulina y de HbA_{1c} con muy bajo riesgo de hipoglucemia. El Dr. Clifford Bailey recomienda a sus pacientes que se encuentran bajo tratamiento con inhibidores de SGLT-2 la ingesta de agua adecuada, y no indica esta medicación en pacientes que por algún motivo estén deshidratados o tengan función renal alterada; no deben utilizarse en pacientes con filtrado renal glomerular < 45 ml/min/1.73 m². En cuanto al aumento de infecciones genitales tanto en hombres como en mujeres, el Dr. Leiter comentó que es necesario tener en cuenta si han tenido antecedentes de padecerlas para indicar los inhibidores de SGLT-2 con precaución, como también en el caso de infecciones urinarias a repetición. En esos pacientes sería mejor utilizar otra medicación para el control de la diabetes.

En la diabetes tipo 1, la utilización de inhibidores de SGLT-2 resulta aun más novedosa, pero todavía no ha sido aprobada esta indicación. Un estudio realizado recientemente con pacientes con diabetes tipo 1 tratados con el inhibidor de SGLT2, empagliflozina, más insulina durante ocho semanas ha logrado mejorar los valores de glucemia y de HbA_{1c}, con descenso de peso, disminución de la dosis de insulina y menor incidencia de hipoglucemia. Sería un gran avance que los pacientes con diabetes tipo 1 pudieran contar con una medicación oral coadyuvante de la insulina.

Insulinas. Si bien están en desarrollo las llamadas “insulinas inteligentes”, son insulinas basales que responderían de acuerdo con los niveles de glucemia, serían “tejido-selectivas” y tendrían una farmacodinámica estable, con una duración mayor de 24 horas. Una compañía está desarrollando una molécula que es un oligosacárido conjugado que se uniría al receptor de insulina solamente en estado de hiperglucemia. Asimismo, la insulina degludec fue presentada por la Dra. Chantal Mathieu, distinguida médica de la Universidad de Leuven, Bélgica, como la nueva insulina basal, con una vida media de 25 horas. Forma multihexámeros en el tejido adiposo, es estable,

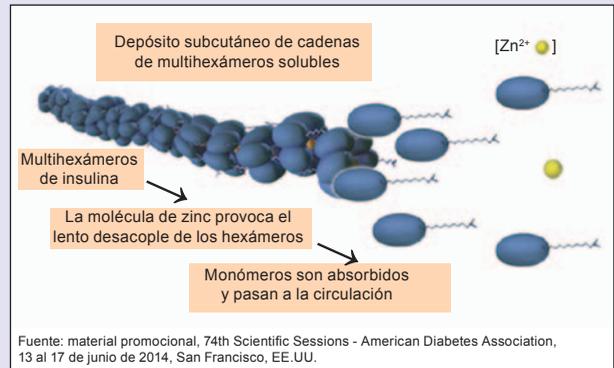


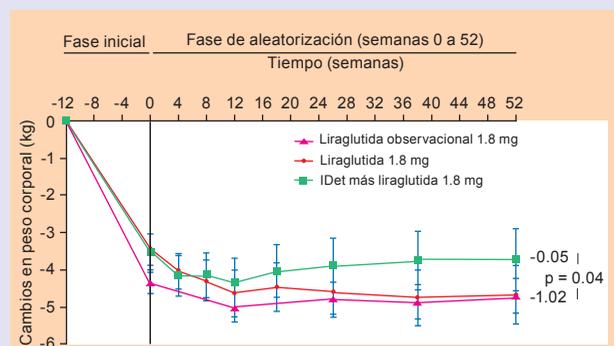
Figura 4. Mecanismos de acción de la insulina degludec.

provoca menor porcentaje de hipoglucemias y tiene menor variabilidad que otras insulinas basales, aun en presencia de función hepática o renal alterada (Figura 4).

Glargina U-300: Como su nombre lo indica, es tres veces más concentrada que la insulina glargina U-100 y su duración es más prolongada. El estudio EDITION 3 demostró que, al compararla con glargina U-100, glargina U-300 fue más eficaz y segura. La disminución de la HbA_{1c} fue similar con ambas, así también la ganancia de peso, pero se registraron menos hipoglucemias, tanto nocturnas como diurnas, con la insulina más concentrada. **GLP-1 con insulina:** Con el tratamiento con GLP-1, los pacientes que no han logrado los objetivos glucémicos, previamente a la incorporación de insulina como terapia,

Tabla 1. Ventajas de los GLP-1.

o Retraso en el inicio de la insulina.
o Menos riesgo de hipoglucemias.
o Pérdida de peso.



Fuente: DeVries JH et al. IDF 21th World Diabetes Congress: 2011, Dubai, UAE. Abstract O-0615.

Figura 5. Efecto de GLP-1 más insulina. Agregado de insulina detemir (IDet) a liraglutida: media de cambios de peso corporal.

consiguen ciertos beneficios, como retrasar el inicio de la utilización de insulina, disminuir el riesgo de hipoglucemia y lograr descenso de peso (Tabla 1). Así también, en trabajos en los que a la terapia implementada con GLP-1 se le agrega insulina para lograr los objetivos de tratamiento se demostró un descenso de la HbA_{1c} significativo (Figura 5).

Cirugía bariátrica. La cirugía bariátrica se plantea como una herramienta terapéutica en pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad. En cuanto a los beneficios de la cirugía bariátrica en los pacientes con índice de masa corporal (IMC) > 40 kg/m² o > 35 kg/m² con comorbilidades, el estudio STAMPEDE (*Surgical Treatment and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently*) evaluó 150 pacientes diabéticos con HbA_{1c} que no alcanzaban el objetivo (HbA_{1c} 9.3% ± 1.5%) y con un IMC promedio de 36 kg/m² ± 3.5 kg/m². Los participantes fueron asignados en forma aleatorizada a recibir tratamiento farmacológico solo, *bypass* gástrico en Y de Roux más tratamiento farmacológico, o cirugía en manga más tratamiento farmacológico. El objetivo primario era lograr un valor de HbA_{1c} < 6%. Después de tres años de seguimiento, el 5% de los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico solo; el 24% de los sometidos a cirugía con técnica de manga y el 38% de los tratados con *bypass* gástrico lograron valores de HbA_{1c} < 6%. En cuanto al descenso de peso, en los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico fue de 4.2% ± 8.3%; en los sometidos a la técnica de manga, 21% ± 8.9% y en los que se realizó *bypass* gástrico, 24.4% ± 9.1%. Respecto de la evaluación de calidad de vida, se registró una mejoría significativa en los pacientes a los que se les realizó el *bypass* gástrico. Aun con algunas de las limitaciones que tiene el estudio, se puede concluir que la cirugía bariátrica representa en estos pacientes una estrategia válida para el tratamiento de la diabetes tipo 2, dado que ayuda a lograr los objetivos de buen control de los lípidos, la glucemia, la hipertensión arterial, además del efecto benéfico con respecto al peso corporal.

Unidad Temática IV: Complicaciones crónicas

Enfermedad renal. La Dra. Katherine Tuttle, profesora de la Universidad de Washington, comentó que la nefropatía diabética es la más frecuente de las complicaciones, ya que un tercio de los pacientes con diabetes tipo 1 y más de la mitad de los enfermos con diabetes tipo 2 la presentan, con distintos grados de complejidad.

Una de cada diez personas con nefropatía diabética evoluciona a enfermedad renal terminal. También destacó que se están investigando nuevos marcadores de enfermedad renal, pero que, hasta ahora, la albuminuria y el descenso del filtrado glomerular continúan vigentes. La Dra. Caramori, endocrinóloga reconocida de la Universidad de Minnesota, enfatizó que si ambos factores están presentes, el riesgo de progresión de la nefropatía diabética es mayor. El Dr. Rossing, jefe del Instituto Steno de Dinamarca, mencionó que está en desarrollo la determinación de un biomarcador que podría identificar pacientes de alto riesgo. Esto fue enfatizado por el Dr. Krolewski, ganador del premio Kelly West al mejor trabajo en epidemiología, que desarrolla su investigación en la Clínica Joslin, quien en otra conferencia el día domingo, mencionó dos biomarcadores, el receptor de TNF en plasma y el KIM-1 (*kidney injury molecule-1*), como predictores de riesgo de declinación de la función renal. Así también fueron mencionados tres trabajos de investigación en curso que utilizan linagliptina, canagliflozina y alopurinol con la doble finalidad de disminuir el RCV de pacientes diabéticos con nefropatía, así como reducir la progresión a enfermedad renal terminal.

Neuropatía. Son interesantes los datos de neuropatía autonómica cardíaca (CAN, por sus siglas en inglés) obtenidos a partir de un estudio que evaluó un grupo multiétnico de 1 390 pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 (media de edad 17 años, promedio de HbA_{1c} de 9.1%, y promedio de antigüedad de la enfermedad de 8 años). La CAN fue diagnosticada de acuerdo con el tiempo y la presencia de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Los investigadores encontraron una prevalencia de 37% de CAN; la mayor edad, el sexo femenino, la mayor HbA_{1c}, los triglicéridos elevados y la hipertensión arterial fueron las variables relacionadas con el diagnóstico. Este es un dato alarmante, dada la conexión directa de la CAN con muerte por IAM silente o muerte súbita.

Hipoglucemia. El Prof. Ryden, cardiólogo reconocido del Instituto Karolinska de Estocolmo, expresó que no queda claro si la hipoglucemia provocada por el control estricto de la diabetes está asociada con mayor tasa de eventos CV; más aun, se cree que esas hipoglucemias podrían tener un papel cardioprotector. En el estudio ORIGIN, si bien la insulina glargina provocó más hipoglucemias, tanto graves como no graves, en comparación con los antidiabéticos orales, el RCV fue menor en los pacientes tratados con insulina glargina. De acuerdo con los resultados de los estudios ACCORD y VADT, las hipoglucemias



más frecuentes pero menos graves implicarían menor riesgo para el paciente que una menor tasa de hipoglucemias pero más graves. Una explicación para este fenómeno podría ser que los pacientes en tratamiento más intensificado, con más episodios de hipoglucemias, tienen un mayor cuidado de su enfermedad, hacen más consultas a su médico y realizan un automonitoreo más estricto. Esto llevaría nuevamente a ser más estrictos con los objetivos de glucemia, teniendo especial cuidado con los adultos mayores y los pacientes que, por otros cuadros, estén en riesgo, finalizó Ryden.

Evaluación de riesgo cardiovascular subclínico. Esta fue una controversia interesante entre los Dres. Silvio Inzucchi y Nathan Wong, acerca de si se debería implementar la evaluación de RCV subclínico en todos los pacientes diabéticos. Dado que la enfermedad CV está incrementada en los pacientes con diabetes, se puede inferir que la evaluación sistemática podría ser beneficiosa. La respuesta no es simple y fue la razón de esta controversia. El Dr. Inzucchi, endocrinólogo y director del área de diabetes de la Universidad de Yale, argumentó que el *screening* o detección sistemática no es necesario, basándose en los resultados del estudio DIAD (*Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Study*) en el que fue coinvestigador. Después de cinco años de seguimiento de 500 pacientes que habían sido evaluados vs. 500 que no lo fueron, no se hallaron diferencias significativas en la tasa de eventos CV entre ambos grupos.

Si los pacientes son tratados en forma intensiva hasta lograr los objetivos establecidos para cada uno de los trastornos tanto metabólicos como vasculares en etapas tempranas de la enfermedad, cuando las lesiones son aún reversibles, eso sí modificaría la tasa de eventos, concluyó el Dr. Inzucchi, afirmando que ésta es la conducta que él toma y propone.

Por su parte, el Dr. Wong, director del programa de prevención cardiovascular de la Universidad de California en Irvine, argumentó que la baja incidencia de eventos CV de la cohorte de pacientes asintomáticos del DIAD hizo difícil demostrar la conveniencia del *screening* en estos sujetos. Lo más apropiado sería evaluar el puntaje de calcio, como alternativa no invasiva. El estudio conducido por el Dr. Wong, *Multiethnic Study of Atherosclerosis*, mostró que el riesgo de enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos con puntaje de calcio elevado era 10 veces mayor que en los individuos no diabéticos. Dado que según los datos publicados en NEJM 368(17):1613-1624, 2013 acerca de los pacientes diabéticos que tienen los tres factores de riesgo (dislipidemia, hipertensión arterial y diabetes) el objetivo terapéutico sólo alcanza al 14%, poder demostrarles que su riesgo es elevado con el puntaje de calcio y de esta manera evaluar el riesgo individual de cada paciente, podría verse reflejado en adoptar medidas más agresivas por parte del médico tratante y mayor cumplimiento por parte del paciente afectado. Una foto de sus arterias calcificadas podría motivar más al paciente que mil palabras, concluyó el Dr. Wong (Tabla 2).

Tabla 2. Controversia sobre la evaluación de riesgo cardiovascular subclínico.

Dr. Inzucchi: NO	Dr. Wong: SI
Hacer <i>screening</i> no encontró diferencias.	SI encontró diferencias.
Incrementa costos.	Recomendación de tratamiento intensivo de 3 factores se cumple en el 14 % de los pacientes.
Tratamiento intensivo de prevención en todos.	<i>Screening</i> de calcio coronario ayudaría a conocer el riesgo individual.
Tratar todas las comorbilidades hasta lograr objetivos.	Una foto de las arterias con calcio dice más que mil palabras, con lo que mejora la adhesión.
Utilizar los puntajes de riesgo.	

Comentarios y conclusiones

Después de escuchar tantas disertaciones sobre diversos temas, pero especialmente acerca de las opciones terapéuticas, ya que contamos con nuevos antidiabéticos orales y con insulinas con perfiles terapéuticos más seguros y precisos, deberíamos sin duda redoblar los esfuerzos para lograr los objetivos del tratamiento determinado para cada paciente.

Este año el logo de Stop Diabetes tiene un agregado: *Together we can* (Juntos podemos), lo que claramente

demuestra que para poder lograr el objetivo de modificar la progresión de la diabetes, que afecta a millones de personas en todo el mundo, necesitamos el esfuerzo de todos. Y todos significa: profesionales de la salud, asociaciones de pacientes y entidades gubernamentales luchando por un objetivo común, que implica modificaciones en el estilo de vida, como los hábitos alimentarios saludables, realizar actividad física programada y cumplir con los esquemas terapéuticos implementados.



**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 Asociación Americana de Diabetes, 74^{as} Sesiones Científicas, San Francisco 2014, 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 Dra. 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° 11.723.

SINLIP®. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** cada comprimido contiene rosuvastatina 5, 10 y 20 mg respectivamente y excipientes. **ACCIÓN TERAPEÚTICA:** hipolipemiante. **INDICACIONES:** hiperlipidemia y dislipidemia mixta, pacientes pediátricos de 10 a 17 años de edad con hipercolesterolemia familiar heterocigota (FHfe), hipertrigliceridemia, disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipoproteinemia tipo III), hipercolesterolemia familiar homocigota, retraso de la progresión de la aterosclerosis, prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** 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 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 rabdomiolisis e insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria. También se reportaron aumentos de la creatinina sérica (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 hemodíalisis, 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 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, antieméticos 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 de cuello, dolor de espalda, cefalea, dolor de pectoral, hepatitis, pancreatitis, fractura patológica, artralgia, artritis, miastenia, miositis, miopatía y rabdomiolisis, hipertensión, insomnio, mareos, vómitos, flatulencias, gastroenteritis, faringitis, gastritis, diarrea, dispepsia, absceso peridontal, hepatitis, pancreatitis, fractura patológica, artralgia, artritis, miastenia, miositis, miopatía y rabdomiolisis, hipertensión arterial, vasodilatación, palpitaciones, angina de pecho, edema periférico, arritmia, diabetes mellitus, equimosis, rashi, 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-transpeptidasa, bilirrubina y trastorno de la función tiroidea. **PRESENTACIONES:** envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos. GADOR S.A. Darwin 429 - C11414CUI - 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.

NEURO BILETAN®. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** cada comprimido recubierto contiene: ácido tióctico 600 mg; excipientes cs. **ACCIÓN TERAPEÚTICA:** antioxidante. **INDICACIONES:** trastornos de la sensibilidad debido a polineuropatía diabética. **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** 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 cefaloposino 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. C11414CUI - 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.

XELVEIA® 25 - 50 - 100. Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **Siatagliptina 25 - 50 - 100 mg.** **COMPOSICIÓN:** Cada comprimido recubierto de XELVEIA® 25 mg contiene: Siatagliptina (como fosfato monohidratado) 25 mg; Celulosa Microcristalina 30,94 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 30,94 mg; Croscarmellose sódica 2,00 mg; Estearato de Magnesio 1,00 mg; Estearil Fumarato de Sodio 3,00 mg; Alcohol Polivinílico 1,60 mg; Dioxido de Titano 0,966 mg; Polietilenglicol 3350 0,808 mg; Talco 0,595 mg; Óxido de Hierro Amarillo 0,023 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,008 mg. Cada comprimido recubierto de XELVEIA® 50 mg contiene: Siatagliptina (como fosfato monohidratado) 50 mg; Celulosa Microcristalina 61,88 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 61,88 mg; Croscarmellose sódica 4,00 mg; Estearato de Magnesio 2,00 mg; Estearil Fumarato de Sodio 6,00 mg; Alcohol Polivinílico 3,20 mg; Dioxido de Titano 1,931 mg; Polietilenglicol 3350 1,616 mg; Talco 1,184 mg; Óxido de Hierro Amarillo 0,061 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,007 mg. Cada comprimido recubierto de XELVEIA® 100 mg contiene: Siatagliptina (como fosfato monohidratado) 100 mg; Celulosa Microcristalina 123,8 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 123,8 mg; Croscarmellose sódica 8,00 mg; Estearato de Magnesio 4,00 mg; Estearil Fumarato de Sodio 12,00 mg; Alcohol Polivinílico 6,40 mg; Dioxido de Titano 3,45 mg; Polietilenglicol 3350 3,232 mg; Talco 2,368 mg; Óxido de Hierro Amarillo 0,491 mg; Óxido de Hierro Rojo 0,059 mg. **INDICACIONES:** Monoterapia: XELVEIA® está indicado como adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Combinación con metformina: XELVEIA® también está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con metformina cuando la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionan un control glucémico adecuado. Combinación con sulfonilurea: XELVEIA® también está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con sulfonilurea cuando la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionan un control glucémico adecuado. Combinación con metformina y sulfonilurea: XELVEIA® también está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con metformina y sulfonilurea cuando la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionan un control glucémico adecuado. Combinación con metformina y un agonista PPARγ: XELVEIA® también está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con metformina y un agonista PPARγ. XELVEIA® también está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con un agonista PPARγ y metformina cuando el uso de agonista PPARγ es adecuado y en los casos en los que la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionan un control glucémico adecuado. **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** La dosis recomendada de XELVEIA® es de 100 mg una vez por día como monoterapia o como tratamiento en combinación con metformina, sulfonilurea, o un agonista del PPARγ (por ejemplo, tiazolidinediona), o metformina más sulfonilurea. XELVEIA® se puede administrar con las comidas o alejado de ellas. Cuando XELVEIA® se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. (Ver precauciones, Hipoglucemia en combinación con una sulfonilurea o con insulina). **Pacientes con insuficiencia renal:** Para pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina [Clcr] ≥ 50 ml/min, lo cual aproximadamente se corresponde con niveles de creatinina sérica ≤ 1,7 mg/dl en hombres y ≤ 1,5 mg/dl en mujeres), no es necesario realizar ajustes en la posología de XELVEIA®. Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (Clcr ≥ 30 a < 50 ml/min, lo cual aproximadamente se corresponde con niveles de creatinina sérica de > 1,7 a ≤ 3,0 mg/dl en hombres y > 1,5 a ≤ 2,5 mg/dl en mujeres), la dosis de XELVEIA® es 50 mg una vez por día. Para los pacientes con insuficiencia renal severa (Clcr < 30 ml/min, lo cual aproximadamente se corresponde con niveles de creatinina sérica de > 3,0 mg/dl en hombres y > 2,5 mg/dl en mujeres) o con enfermedad renal que exige hemodíalisis, la dosis de XELVEIA® es de 25 mg una vez por día. XELVEIA® se puede administrar independientemente de la programación de la hemodíalisis. Debido a que hay que realizar un ajuste de la dosis basado en la función renal, se debe controlar la función renal antes de iniciar la terapia con XELVEIA® y periódicamente a partir de dicho momento. **CONTRAINDICACIONES:** XELVEIA® está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes del producto. **PRECAUCIONES:** Generales: XELVEIA® no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetosis diabética. **Pancreatitis:** en experiencias post marketing hubo reportes, en pacientes tratados con siatagliptina, de pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica y necrosante (ver Reacciones Adversas, experiencias post marketing). Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar con precisión su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la droga. Los pacientes deberían ser informados de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. La resolución de la pancreatitis fue observada después de la discontinuación de la siatagliptina. Si se sospecha de pancreatitis, XELVEIA® y otros medicamentos sospechosos deberían discontinuarse. **Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal:** XELVEIA® se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones plasmáticas de XELVEIA® similares a aquellas de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa, así como en pacientes con enfermedad renal terminal que requieran hemodíalisis o diálisis peritoneal (ver POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN - Pacientes con Insuficiencia Renal). Hipoglucemia en combinación con sulfonilurea o con insulina: En estudios clínicos con XELVEIA® como monoterapia o con XELVEIA® como parte de una terapia combinada con agentes que se conoce que causan hipoglucemia (por ej. metformina o un agonista PPARγ), las tasas de hipoglucemia informadas con XELVEIA® resultaron similares a las tasas en pacientes que recibían placebo. Como es típico con otros hipoglucemiantes utilizados en combinación con una sulfonilurea o con insulina, cuando XELVEIA® fue utilizado en combinación con una sulfonilurea o con insulina, medicaciones que se conoce que provocan hipoglucemia, la incidencia de hipoglucemia inducida por la sulfonilurea fue mayor a la de placebo (ver EFECTOS COLATERALES). Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de la misma (ver POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). El uso de XELVEIA® en combinación con insulina no ha sido estudiado adecuadamente. **Reacciones de Hipersensibilidad:** Ha habido reportes post-comercialización de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con XELVEIA®. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar con precisión su frecuencia ni establecer una relación causal con la droga. El comienzo de estas reacciones ocurrió dentro de los primeros 3 meses posteriores al inicio del tratamiento con XELVEIA®, y algunos de los reportes después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, discontinuar XELVEIA®, evaluar la posibilidad de otras causas e instituir un tratamiento alternativo para la diabetes (ver CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS, Experiencia Post-Marketing). Embarazo: Siatagliptina no fue teratogénico ni en ratas a dosis orales máximas de 250 mg/kg, ni en conejos a los cuales se les administró un máximo de 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos, sobre la base de la dosis diaria recomendada en adultos humanos de 100 mg/día). En ratas se observó un leve incremento en la incidencia de malformaciones en las costillas fetales (falta de costillas o costillas hipoplásicas y onduladas) a dosis orales de 1.000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la exposición en seres humanos, sobre la base de la dosis diaria recomendada en adultos de 100 mg/día). En la cría de ratas a las cuales se administraron dosis orales de 1.000 mg/kg/día se observaron leves disminuciones en los pesos corporales promedio de ambos sexos previo al destete, y en aumentos de peso posteriores al destete en machos. Sin embargo, los estudios de reproducción animal no siempre resultaron predictores de la respuesta en seres humanos. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconoce la seguridad de XELVEIA® en mujeres embarazadas. Tal como sucede con otros agentes hipoglucemiantes orales, el uso de XELVEIA® no se recomienda en el embarazo. **Uso durante la lactancia:** Siatagliptina es excretado en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si la Siatagliptina se secreta en la leche materna humana. Por lo tanto, XELVEIA® no debe ser utilizado por mujeres en período de lactancia. **Uso pediátrico:** La seguridad y eficacia de XELVEIA® en pacientes pediátricos menores a 18 años no se ha establecido. **Uso en pacientes en edad avanzada:** En estudios clínicos, la seguridad y eficacia de XELVEIA® en personas mayores (> 65 años, n=409) resultaron comparables a las observadas en pacientes más jóvenes (< 65 años). No se requirieron ajustes de la posología en base a la edad. Los pacientes de edad avanzada cuentan con una mayor probabilidad de presentar insuficiencia renal. Tal como sucede con los demás pacientes, se pueden exigir ajustes en la posología en presencia de insuficiencia renal significativa (ver POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN, Pacientes con Insuficiencia Renal). **Interacciones Medicamentosas:** En los estudios de interacciones medicamentosas realizados, Siatagliptina no tuvo interacciones clínicamente significativas sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: metformina, rosiglitazona, pioglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina, y los antieméticos orales. Sobre la base de estos datos, Siatagliptina no inhibe la farmacocinética de los mismos. Sobre la base de los datos in vitro, tampoco se prevé que Siatagliptina inhiba a CYP2D6, IA2, 2C19 ni 2B6, ni induzca a CYP3A4. La administración concomitante de dosis múltiples de metformina administrada dos veces al día con siatagliptina no alteró de manera significativa la farmacocinética de siatagliptina en pacientes con diabetes tipo 2. Se ha conducido análisis farmacocinéticos en pacientes con diabetes tipo 2. Las medicaciones concomitantes no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de siatagliptina. Las medicaciones evaluadas fueron aquellas comúnmente administradas a los pacientes con diabetes tipo 2, incluyendo agentes hipocolesterolémicos (por ej. estatinas, fibratos, ezetimibo), agentes antiplaquetarios (por ej. clopidogrel), antihipertensivos (por ej. inhibidores de la ECA, bloqueantes de la angiotensina, bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos, bloqueantes cálcicos, hidroclorotiazida) analgésicos y anti-inflamatorios no esteroideos (por ej. naproxeno, diclofenac, celecoxib), antieméticos (por ej. bupropion, flouxetina, sertralina), antihistamínicos (por ej. cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (por ej. omeprazol, lansoprazol) y medicaciones para la distensión eréctil (por ej. sildenafil). Con la coadministración de Siatagliptina se registró un leve incremento en el área bajo la curva (AUC, 11%) y en la concentración máxima promedio de la droga (C_{max}, 18%) de digoxina. Tales incrementos no se consideraron con probabilidad de ser clínicamente significativos. Los pacientes que reciben digoxina deben ser controlados en forma apropiada. No se recomienda realizar ningún ajuste ni en la posología de la digoxina ni de XELVEIA®. El AUC y la C_{max} de Siatagliptina se vieron incrementados aproximadamente 29% y 68%, respectivamente, en sujetos con la coadministración de una dosis oral única de 100 mg de XELVEIA® y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un inhibidor potente de la p-glicoproteína. Los cambios observados en la farmacocinética de Siatagliptina no se consideran clínicamente significativos. Cuando se coadministra XELVEIA® con ciclosporina u otros inhibidores de la p-glicoproteína (por ejemplo, ketonazol) no se recomienda realizar ningún ajuste en la posología de XELVEIA®. **REACCIONES ADVERSAS:** XELVEIA® resultó generalmente bien tolerado en estudios clínicos controlados tanto como monoterapia como en terapia de combinación, con una incidencia global de reacciones adversas similar a la informada con placebo. La discontinuación del tratamiento por reacciones adversas clínicas también resultó similar a la de placebo. En cuatro estudios controlados por placebo, tres de 24 semanas de duración y uno de 18 semanas de duración, se trató con 100 mg diarios de XELVEIA® a 1.082 pacientes y con placebo a 778 pacientes (dos de dichos estudios también incluyeron a 456 pacientes tratados con XELVEIA® a 200 mg diarios, dos veces la dosis diaria recomendada). No se informó de ninguna reacción adversa relacionada con la droga con una incidencia ≥ 1% en pacientes que recibieron XELVEIA® 100 mg. En un análisis de un pool predeterminado de datos de los estudios mencionados anteriormente, la incidencia general de experiencias adversas de hipoglucemia en pacientes tratados con XELVEIA® 100 mg fue similar a la de placebo (1,2% vs. 0,9%). Las experiencias adversas de hipoglucemia se basaron en todos los reportes de hipoglucemia; no se requirió una medición concomitante de glucosa. La incidencia de reacciones adversas gastrointestinales seleccionadas en pacientes tratados con XELVEIA® o placebo fueron: dolor abdominal (XELVEIA® 2,3%; placebo, 2,1%), náuseas (1,4%; 0,6%), vómitos (0,8%; 0,9%) y diarrea (3,0%; 2,3%). En todos los estudios, la reacción adversa de hipoglucemia se basó en los reportes de hipoglucemia sintomática, la medición de glucemia en simultáneo no fue requerida. Adición de siatagliptina a una combinación con sulfonilurea: En un estudio de 24 semanas controlado con placebo, el tratamiento combinado de siatagliptina 100 mg/día y glib-mepirida o con glib-mepirida y metformina (XELVEIA®, n=222; placebo, n=219), la reacción adversa relacionada con la droga reportada en > 1% de los pacientes tratados con XELVEIA® y más común que en los pacientes tratados con placebo fue hipoglucemia (XELVEIA®: 9,5%; placebo: 0,9%). Adición de siatagliptina a una combinación con Metformina y un agonista PPARγ: En un estudio placebo control de XELVEIA® 100 mg en combinación con metformina y rosiglitazona (XELVEIA® n=170; placebo n=92) las reacciones adversas relacionadas con la droga reportadas a través del primer período de tiempo 18 semanas en > 1% de los pacientes tratados con XELVEIA® y más comunes que en los pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (XELVEIA® 2,4%; placebo 0,0%), diarrea (1,8%; 1,1%), náusea (1,2%; 1,1%), hipoglucemia (1,2%, 0,0%) y vómitos (1,2%, 0,0%). Durante las 54 semanas, las reacciones adversas relacionadas con la droga reportadas en > 1% de los pacientes tratados con XELVEIA® y más comunes que en los pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (XELVEIA® 2,4%; placebo 0,0%), infección del tracto respiratorio alto (1,8%, 0,0%), náusea (1,2%, 1,1%), tos (1,2%, 0,0%), infección dérmica fúngica (1,2%, 0,0%), edema periférico (1,2%, 0,0%) y vómitos (1,2%, 0,0%). Combinación con Metformina desde el inicio: En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo, el tratamiento combinado de siatagliptina 100 mg con metformina a 1000 o 2000 mg por día (administradas como siatagliptina 50 mg/metformina 500 mg o 1000 mg dos veces por día), las reacciones adversas relacionadas con la droga reportadas en > 1% de los pacientes tratados con siatagliptina más metformina (n=372) y más comunes que en los pacientes tratados solo con metformina (n=364) fueron: diarrea (siatagliptina más metformina: 3,5%; metformina: 3,3%), dispepsia (1,3%; 1,1%), flatulencia (1,3%; 0,5%); vómitos (1,1%; 0,3%) y cefalea (1,3%; 1,1%). La incidencia de hipoglucemia fue de 1,1% en pacientes con la combinación de siatagliptina más metformina y de 0,5% en pacientes con metformina como monoterapia. Combinación con PPARγ desde el inicio: En un estudio de 24 semanas controlado con placebo, el tratamiento combinado de siatagliptina 100 mg/día y pioglitazona a 30 mg por día, la única reacción adversa relacionada con la droga reportada en > 1% de los pacientes tratados con siatagliptina más pioglitazona (n=261) y más comunes que en los pacientes tratados con pioglitazona sola (n=259) fue descenso de la glucosa en sangre (asintomática) (XELVEIA® más pioglitazona: 1,1%; pioglitazona: 0,0%). La incidencia de hipoglucemia (sintomática) fue 0,4% en pacientes tratados con XELVEIA® y pioglitazona y 0,8% en pacientes tratados con pioglitazona. Adición de siatagliptina a una combinación con insulina: En un estudio de 24 semanas controlado con placebo, el tratamiento combinado de siatagliptina 100 mg con insulina (con o sin metformina), las reacciones adversas relacionadas con la droga reportadas en > 1% de los pacientes tratados con XELVEIA® (n=322) y más comunes que en los pacientes tratados solo con placebo (n=364) fueron: hipoglucemia (XELVEIA® 9,6%, placebo 5,3%), gripe (1,2%, 0,3%) y dolor de cabeza (1,2%, 0,0%). **Pancreatitis:** en un conjunto de análisis de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyeron datos de 10246 pacientes randomizados que recibieron siatagliptina 100 mg por día (n=5429) o su correspondiente control (activo o placebo) (n=4817), la incidencia de pancreatitis aguda fue 0,1 por 100 paciente-años en cada grupo (4 pacientes con evento en 4708 paciente-años para el grupo de siatagliptina y un evento en 3942 paciente-años para grupo control) (Ver precauciones, pancreatitis). No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales o en el ECG (incluyendo en el intervalo QTc) en pacientes tratados con XELVEIA®. **Experiencia post-comercialización:** Se han identificado las siguientes experiencias adicionales durante el uso post-comercialización de XELVEIA®. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar con precisión su frecuencia ni establecer una relación causal con la droga. • Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (ver CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES, Reacciones de Hipersensibilidad), pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica y necrosante (Ver precauciones, pancreatitis), empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (en algunos casos requiriendo diálisis) infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, constipación, vómito, dolor de cabeza. Hallazgos

en las pruebas de laboratorio. La incidencia de experiencias adversas de laboratorio fue similar en pacientes tratados con XELVEIA® 100 mg comparado con las de los pacientes tratadas con placebo. Se observó un leve incremento en los recuentos leucocitarios (aproximadamente de 200 glóbulos/microlitro de diferencia respecto a placebo; nivel basal de leucocitos aproximado de 6.600 glóbulos/microlitro) debido a un incremento en los neutrófilos. Tal observación se registró en la mayoría de los estudios, aunque no en todos. Tales cambios en los parámetros de laboratorio no se consideraron de relevancia clínica. PRESENTACIONES: XELVEIA® 25, 50 y 100 mg se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos. CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO: Conservar a temperatura por debajo de los 30°C. Mantener el envase cerrado, protegido de la luz y la humedad. Gador. Al Cuidado de la Vida. Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: www.gador.com.ar o solicítela por correo electrónico: info@gador.com.ar. Importado por: Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc. Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AAZ), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Director Técnico: Sebastián Darío Golodnik, Farmacéutico. Distribuido y comercializado por: GADOR S.A. Darwin 429, C1414CUU, Buenos Aires. Tel: (011) 4858-9000. Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 56.597. Fecha última revisión ANMAT: 17 Enero 2012, Disposición N° 0318. WPC-JAN-T-092010.

XELVEIA® MET 50/500 – 50/850 – 50/1000. Comprimidos Recubiertos. Venta bajo receta. Sitagliptina / Metformina Clorhidrato 50/500 – 50/850 – 50/1000 mg/mg. COMPOSICION: Cada comprimido recubierto de XELVEIA® MET 50/500 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado), 50 mg; Metformina Clorhidrato, 500 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, 59,30 mg; Polivinilpirrolidona, 48,23 mg; Estearil Fumarato de Sodio, 13,78 mg; Lauril Sulfato de Sodio, 3,445 mg; OPADRY I Rosa (85F94203), 17,23 mg. Cada comprimido recubierto de XELVEIA® MET 50/850 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado), 50 mg; Metformina Clorhidrato, 850 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, 96,64 mg; Polivinilpirrolidona, 78,19 mg; Estearil Fumarato de Sodio, 22,34 mg; Lauril Sulfato de Sodio, 5,590 mg; OPADRY II Rosa (85F94182), 27,93 mg. Cada comprimido recubierto de XELVEIA® MET 50/1000 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado), 50 mg; Metformina Clorhidrato, 1000 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, 112,3 mg; Polivinilpirrolidona, 91,0 mg; Estearil Fumarato de Sodio, 26,00 mg; Lauril Sulfato de Sodio, 6,500 mg; OPADRY II Rojo (85F15464); 32,50 mg. Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol 3350, Talco, Óxido de Hierro Rojo, Óxido de Hierro Negro. INDICACIONES: Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2: XELVEIA® MET está indicado como terapia inicial para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes. XELVEIA® MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina en monoterapia o aquellos pacientes que ya estén siendo tratados con la combinación de sitagliptina y metformina. XELVEIA® MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio en combinación con una sulfonilurea (es decir, terapia de combinación triple) en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina y una sulfonilurea. XELVEIA® MET está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio junto con un agonista PPARγ (es decir, una tiazolidindiona) como terapia de combinación triple en aquellos pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina y un agonista PPARγ. XELVEIA® MET también está indicado como terapia adicional a insulina (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado. POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION: XELVEIA® MET La dosis del tratamiento antihiper glucémico con XELVEIA® MET debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina. XELVEIA® MET debe ser administrado generalmente, dos veces por día con las comidas, aumentando la dosis gradualmente, para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados a la metformina. Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia: En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual de XELVEIA® MET consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya está tomando el paciente. Posología para pacientes que ya se les está tratando con la combinación de sitagliptina y metformina: En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina, XELVEIA® MET debe iniciarse a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando. Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina junto con una sulfonilurea: La dosis de XELVEIA® MET consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. Cuando XELVEIA® MET se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia. Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por su dosis máxima tolerada de metformina o sitagliptina y un agonista PPARγ: La dosis de XELVEIA® MET consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina: La dosis de XELVEIA® MET consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya estaba tomando el paciente. Cuando XELVEIA® MET se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. Para las diferentes dosis de metformina, XELVEIA® MET está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 850 mg de metformina clorhidrato o junto con 1.000 mg de metformina clorhidrato. Todos los pacientes deben continuar con su dieta con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta restringida en energía. Pacientes con insuficiencia renal: No debe usarse XELVEIA® MET en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min). Pacientes con insuficiencia hepática: No debe usarse XELVEIA® MET en pacientes con insuficiencia hepática. Pacientes de edad avanzada: Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, XELVEIA® MET debe usarse con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos. Se dispone de datos limitados sobre la seguridad de sitagliptina en pacientes > 75 años, por lo que se recomienda precaución. Población pediátrica: XELVEIA® MET no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia en esta población. CONTRAINDICACIONES: XELVEIA® MET está contraindicado en pacientes con: Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes; Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético; Insuficiencia renal moderada y grave (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min); Problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como: Deshidratación, infección grave, Shock, Administración intravascular de agentes de contraste yodados; Enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como: Insuficiencia cardíaca o respiratoria, Infarto de miocardio reciente, Shock; Insuficiencia hepática; Intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo; Lactancia. PRECAUCIONES: XELVEIA® MET no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Pancreatitis: En experiencias post comercialización hubo reportes, en pacientes tratados con sitagliptina, de pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica y necrosante (ver REACCIONES ADVERSAS, experiencias post comercialización). Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar con fiabilidad su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la droga. Los pacientes deberían ser informados de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. La resolución de la pancreatitis fue observada después de la discontinuación de la sitagliptina. Si se sospecha de pancreatitis XELVEIA® MET y otros medicamentos sospechosos deberían discontinuarse. Monitoreo de la función renal: Metformina y sitagliptina son conocidos por ser excretados sustancialmente por la vía renal. El riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica se incrementa con el grado de deterioro de la función renal. Por ello, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior del nivel normal para la edad no deben recibir XELVEIA® MET. En pacientes de edad avanzada, XELVEIA® MET se debe titular cuidadosamente para establecer la dosis mínima para un efecto glucémico adecuado, ya que el envejecimiento puede encontrarse asociado con una reducción en la función renal. En pacientes gerentes, particularmente en aquellos de 80 años de edad o mayores, la función renal se debe controlar en forma regular. Antes de comenzar el tratamiento con XELVEIA® MET y de allí en adelante, al menos anualmente, se debe evaluar la función renal y verificar como normal. En pacientes en quienes se prevea el desarrollo de una disfunción renal, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia y discontinuar XELVEIA® MET si se presentan evidencias de deterioro renal. Hipoglucemia en combinación con sulfonilurea o con insulina: Como es típico con otros agentes hipoglucémicos usados en combinación con sulfonilurea o insulina, cuando la sitagliptina es usada en combinación con metformina y sulfonilurea o insulina, medicaciones que se conoce que causan hipoglucemia, la incidencia de la inducción de la hipoglucemia causada por la sulfonilurea o la insulina, se vio incrementada en mayor proporción en comparación a la combinación de placebo con metformina y sulfonilurea o insulina (ver REACCIONES ADVERSAS). Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia asociado al efecto inductor de la sulfonilurea o al efecto inductor de la insulina, una dosis más baja de sulfonilurea o insulina debe ser considerada (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION). Sitagliptina. Uso en combinación con sulfonilureas o con insulina: En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y como parte de un tratamiento en combinación con metformina o pioglitazona, las tasas de hipoglucemia informadas con sitagliptina fueron similares a las tasas observadas en pacientes que recibían placebo. Como es típico con otros agentes hipoglucémicos usados en combinación con sulfonilurea o insulina, cuando la sitagliptina fue usada en combinación con sulfonilurea, una medicación que se conoce que causa hipoglucemia, la incidencia de la hipoglucemia inducida por la sulfonilurea o la insulina fue mayor que con la de placebo. Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia asociado al efecto inductor de la sulfonilurea o al efecto inductor de la insulina, una dosis más baja de sulfonilurea debe ser considerada (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION). Reacciones de Hipersensibilidad: Ha habido reportes post-comercialización de reacciones severas de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de XELVEIA® MET. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar la frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la droga. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los primeros tres meses de comenzar el tratamiento con sitagliptina, sucediendo algunos de los casos después de la primera dosis. De sospecharse una reacción de hipersensibilidad, discontinuar XELVEIA® MET evaluar la posibilidad de otras causas e instituir un tratamiento alternativo para la diabetes (ver CONTRAINDICACIONES Y REACCIONES ADVERSAS, Experiencia Post-comercialización). Acidosis láctica: Clorhidrato de metformina: La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria que puede tener lugar debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con XELVEIA® MET (sitagliptina/ metformina clorhidrato). Cuando se produce es mortal en aproximadamente 50% de los casos. También se puede producir acidosis láctica en asociación con diferentes condiciones fisiopatológicas, inclusive diabetes mellitus, y toda vez que exista una hipoperfusión e hipoxemia tisular significativa. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (> 5 mmol/l), pH sanguíneo disminuido, trastornos de electrolitos con un anión gap incrementado, y una relación lactato/piruvato aumentada. Cuando la metformina participa como causa de la acidosis láctica, generalmente se hallan niveles plasmáticos de metformina > 5 µg/ml. La incidencia informada de acidosis láctica en pacientes que recibían clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0,03 casos por cada 1.000 años paciente, con aproximadamente 0,015 casos fatales por cada 1.000 años paciente). En más de 20.000 años paciente de exposición a metformina en ensayos clínicos, no hubo ningún informe de acidosis láctica. Los casos que se informaron se produjeron principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluidos aquellos tanto con enfermedad renal intrínseca como con hipoperfusión renal, a menudo en un entorno de problemas médicos/ quirúrgicos concomitantes múltiples y medicamentos concomitantes múltiples. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren manejo farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva aguda o inestable con riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, se encuentran ante un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica se incrementa con el grado de disfunción renal y con la edad del paciente. En los pacientes que recibían metformina el riesgo de acidosis láctica se puede por lo tanto disminuir en forma significativa a través de un monitoreo regular de la función renal, y a través del uso de la dosis efectiva mínima del fármaco. En particular, el tratamiento de las personas de edad avanzada se debe acompañar con un monitoreo cuidadoso de la función renal. El tratamiento con metformina no se debe iniciar en pacientes de 80 años de edad o mayores salvo que la medición del clearance de creatinina demuestre que la función renal no se encuentra reducida, ya que dichos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, el tratamiento con metformina se debe suspender de inmediato ante la presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Dado que todo deterioro de la función hepática puede limitar en forma significativa la capacidad para eliminar lactato, generalmente debe evitarse el uso de metformina en pacientes con evidencias clínicas o de laboratorio de patologías hepáticas. Se debe prevenir a los pacientes respecto a un consumo de alcohol excesivo, ya sea agudo o crónico, mientras reciben metformina, ya que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo de lactato. Además, se debe discontinuar la metformina temporalmente antes de cualquier estudio de radiocontraste intravascular y durante cualquier procedimiento quirúrgico. El comienzo de la acidosis láctica generalmente es sutil, y se encuentra acompañado únicamente por síntomas no específicos tales como malestar, mialgias, distrés respiratorio, aumento de la somnolencia, y distrés abdominal no específico. Con una acidosis más marcada se pueden encontrar asociados eventos de hipotermia, hipotensión, y bradiarritmias resistentes. El paciente y su médico deben ser conscientes de la importancia posible de tales síntomas. El paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si se produjeran. La administración de metformina se debe suspender hasta que se aclare la situación. Puede resultar útil la obtención de los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en sangre y, si estuviera indicado, el pH sanguíneo, los niveles de lactato y hasta los niveles de metformina en sangre. Una vez estabilizado el paciente en cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales comunes durante el inicio del tratamiento se encuentren relacionados con el fármaco. Un suceso tardío de síntomas gastrointestinales podría deber a acidosis láctica o a otra enfermedad seria. La presentación de niveles de lactato en plasma venosa en ayunas por encima del rango superior del nivel normal pero inferiores a 5 mmol/l en pacientes que reciben metformina no necesariamente indican una acidosis láctica próxima y podrían hallar su explicación en otros mecanismos como ser una diabetes controlada deficientemente, obesidad, actividad física enérgica, o problemas técnicos en el manejo de la muestra. Se debe sospechar de acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que carezca de evidencias de cetoacidosis (cetona y cetonemia). La acidosis láctica es una emergencia médica que debe tratarse en un entorno hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que recibe metformina, se debe discontinuar de inmediato el medicamento e instaurar de inmediato medidas de soporte generales. Dado que el clorhidrato de metformina es dializable (con un clearance de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones de hemodinamia), se recomienda una inmediata hemodilísis para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada. Tal manejo a menudo resulta en la pronta reversión de los síntomas y en la recuperación del paciente (ver CONTRAINDICACIONES). Hipoglucemia: En condiciones de uso habituales, no se observa hipoglucemia en pacientes que reciben metformina, pero puede ocurrir ante deficiente incorporación de calorías, ante actividad física extenuante no compensada con suplementación calórica, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de los niveles de glucosa (como sulfonilureas e insulina) o alcohol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o deteriorados, y aquellos con insuficiencia adrenal o pituitaria o intoxicados con alcohol son particularmente susceptibles al efecto hipoglucémico. La hipoglucemia puede ser de difícil reconocimiento en pacientes de edad avanzada y en personas bajo tratamiento con drogas bioequivalentes β-adrenérgicas. Uso de medicaciones concomitantes que pueden afectar la función renal o la eliminación de metformina: Aquellas medicaciones concomitantes que pueden afectar la función renal, resultar en un cambio hemodinámico significativo o interferir en la eliminación de metformina, como ser los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, Clorhidrato de metformina), se deben utilizar con precaución. Estudios radiológicos que impliquen el uso de medios de contraste intravasculares a base de yodo (por ejemplo, urografa intravenosa, colangiografía intravenosa, angiografía, y tomografía computada (TC) con materiales de contraste intravascular): Los estudios intravasculares con medios de contraste a base de yodo pueden conducir a la alteración aguda de la función renal y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que recibían metformina (ver CONTRAINDICACIONES). Por lo tanto, en pacientes para quienes se programe cualquiera de dichos estudios, la administración de XELVEIA® MET se debe discontinuar temporalmente en ocasión del estudio o con antelación a éste, suspender durante las 48 horas subsiguientes, y volver a instituir únicamente una vez reevaluada y normalizada la función renal. Estados de hipoxia: Los colapsos cardiovasculares (shocks) por cualquier motivo, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han estado asociadas con acidosis láctica y pueden provocar asimismo azotemia prerenal. Cuando se produzcan tales eventos en pacientes bajo tratamiento con XELVEIA® MET, el medicamento se debe discontinuar de inmediato. Procedimientos quirúrgicos: El uso de XELVEIA® MET debe suspenderse temporalmente ante cualquier intervención quirúrgica (salvo por procedimientos de cirugía menores no asociados con una ingesta restringida de alimentos o de líquidos) y no se debe volver a instituir sino hasta que la ingesta oral del paciente se haya reanudado y la función renal se haya evaluado como normal. Consumo de alcohol: Se sabe que el alcohol potencia los efectos de metformina sobre el metabolismo del lactato. Se debe advertir a los pacientes, por lo tanto, que mientras reciben XELVEIA® MET se abstengan de consumir alcohol en forma excesiva, ya sea en forma aguda o crónica. Función hepática deteriorada: Dado que contar con una función hepática deteriorada se asoció a algunos casos de acidosis láctica, se debe evitar la administración de XELVEIA® MET en pacientes con evidencias clínicas o de laboratorio de patologías hepáticas. Niveles de vitamina B12: En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó en aproximadamente 7% de los pacientes, una disminución a niveles subnormales en las concentraciones de vitamina B12 previamente normales, sin manifestaciones clínicas. Tales disminuciones, debidas posiblemente a una interferencia con la absorción de la vitamina B12 de parte del complejo factor intrínseco de la B12 se vieron, no obstante, rara vez asociadas con anemia y parecen resultar rápidamente reversibles con la discontinuación de metformina o con suplementación con vitamina B12. En pacientes bajo tratamiento con XELVEIA® MET se recomienda la medición de los parámetros hematológicos en forma anual, e investigar y manejar en forma apropiada cualquier anomalía evidente. Ciertos individuos (aquellos con ingesta o absorción inadecuada de vitamina B12 o calcio) parecen encontrarse predispuestos a desarrollar niveles subnormales de vitamina B12. En tales pacientes puede resultar útil realizar mediciones de rutina del nivel de vitamina B12 en suero o intervalos de dos a tres años. Cambio en el estado clínico de los pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada: Todo paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlado bajo tratamiento con XELVEIA® MET que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedades clínicas (especialmente enfermedades difusas y definidas deficientemente) debe ser evaluado de inmediato en busca de evidencias de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos en suero y cetonas, glucosa en sangre y si estuviera indicado, niveles de pH sanguíneo, lactato, piruvato y metformina. Si se produjera acidosis de cualquiera de las dos formas, XELVEIA® MET debe ser suspendido de inmediato y se deben iniciar otras medidas correctivas apropiadas. Pérdida de control del nivel de glucosa en sangre: Cuando un paciente estabilizado bajo tratamiento con cualquier régimen diabético sea expuesto a estrés como ser fiebre, trauma, infección, o cirugía, se puede producir una pérdida temporal del control glucémico. En tales ocasiones puede resultar necesario suspender XELVEIA® MET y administrar insulina en forma temporal. XELVEIA® MET se puede reinstituir después de resuelto el episodio agudo. Embarazo: Categoría B: No existe ningún estudio adecuado y bien controlado llevado a cabo con XELVEIA® MET o sus componentes individuales en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconoce la seguridad de XELVEIA® MET en mujeres embarazadas. XELVEIA® MET, tal como los demás agentes hipoglucémicos orales, no está recomendado para su utilización durante el embarazo. Con los productos combinados con XELVEIA® MET no se han realizado estudios en animales para evaluar sus efectos en la reproducción. Los datos siguientes se basan en hallazgos realizados en los estudios llevados a cabo con sitagliptina o metformina individualmente. Sitagliptina: Sitagliptina no resultó teratogénica en ratas a dosis orales de hasta 250 mg/kg, ni en conejos a los cuales se administraron hasta 125 mg/kg durante la organogénesis hasta 32 y 22 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos, sobre la base de la dosis diaria recomendada en seres humanos adultos de 100 mg/día. En ratas se observó un leve incremento en la incidencia de malformaciones en costillas fetales (carencia de costillas, costillas hipoplásicas y onduladas) a dosis orales de 1.000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la exposición en seres humanos sobre la base de la dosis diaria recomendada para seres humanos adultos de 100 mg/día). En la cría de ratas a las cuales se había administrado una dosis oral de 1.000 mg/kg/día se observaron leves disminuciones en el peso corporal promedio previo al destete en ambos sexos y aumentos en el peso corporal con posterioridad al destete en machos. Sin embargo, los estudios de la reproducción en animales no siempre resultan predictores de la respuesta en seres humanos. Clorhidrato de metformina: Metformina no resultó teratogénica en ratas y conejos a dosis de hasta 600 mg/kg/día. Ello representa una exposición de aproximadamente 2 y 6 veces la dosis diaria máxima recomendada en seres humanos de 2.000 mg, sobre la base de comparaciones de la superficie corporal para ratas y conejos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera parcial a metformina en la placenta. Sin embargo, los estudios de la reproducción en animales no siempre resultan predictores de la respuesta en seres humanos. Lactancia: No se han llevado a cabo estudios en animales en período de lactancia con los componentes combinados de XELVEIA® MET. En estudios llevados a cabo con los componentes individuales, tanto sitagliptina como metformina fueron segregados en la leche de ratas en período de lactancia. Se desconoce si sitagliptina es segregada en la leche materna humana. Por lo tanto, XELVEIA® MET no debe ser utilizado por mujeres que amamantan. Uso Pediátrico: No se estableció ni la seguridad ni la efectividad del medicamento en pacientes menores de 18 años. Uso en Personas de Edad Avanzada: Dado que sitagliptina y metformina son segregadas sustancialmente por la vía renal y dado que el envejecimiento puede encontrarse asociado con una menor función renal, XELVEIA® MET debe ser utilizado con precaución a medida que aumenta

la edad. Se debe actuar con cuidado al seleccionar la dosis, la cual se debe basar en un monitoreo cuidadoso y regular de la función renal (Ver PRECAUCIONES, Monitoreo de la función renal). Sitagliptina: En estudios clínicos la seguridad y efectividad de sitagliptina en personas a osas (de 65 años de edad o mayores) resultaron comparables a las de pacientes más jóvenes (de menos de 65 años). Clorhidrato de metformina: Los estudios clínicos controlados de metformina no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de edad avanzada como para determinar si responden en forma diferente a los pacientes más jóvenes, si bien otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en las respuestas entre pacientes a osos y más jóvenes. Metformina es conocida por ser eliminada sustancialmente por los riñones, y dado que el riesgo de reacciones adversas serias al medicamento es mayor en pacientes con la función renal deteriorada, sólo debe ser utilizada en pacientes con la función renal normal (ver CONTRAINDICACIONES). Interacciones Medicamentosas: Sitagliptina y Clorhidrato de metformina: La co-administración de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg b.i.d.) y metformina (1.000 mg b.i.d.) no alteró en forma significativa la farmacocinética ni de sitagliptina ni de metformina en pacientes con diabetes tipo 2. No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas de farmacocinética con XELEVIA® MET. Sin embargo, dichos estudios se llevaron a cabo con los componentes individuales de XELEVIA® MET, sitagliptina y metformina. Sitagliptina: En estudios de interacción medicamentosas, sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina, y anticonceptivos orales. Sobre la base de dichos datos, sitagliptina no inhibe las isoenzimas CYP 3A4, 2C8, ni 2C9. Sobre la base de los datos in vitro, no se prevé que sitagliptina inhiba tampoco las isoforras CYP2D6, 1A2, 2C19, ni 2B6, ni tampoco que induzca a CYP3A4. Se realizaron análisis de la farmacocinética de la población en pacientes con diabetes tipo 2. Las medicaciones concomitantes no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de sitagliptina. Las medicaciones evaluadas fueron las que se administran comúnmente a pacientes con diabetes tipo 2 incluidos agentes reductores del colesterol (por ejemplo, las estatinas, los fibratos y ezetimibe), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, clopidogrel), antihipertensivos (por ejemplo, inhibidores de la ECA, bloqueantes del receptor angiotensina, betabloqueantes, bloqueadores de los canales cálcicos, e hidroclorotiazida), analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, naproxeno, diclofenac, celecoxib), antidepresivos (por ejemplo, bupropion, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (por ejemplo, cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol, lansoprazol), y medicaciones para la disfunción eréctil (por ejemplo, sildenafil). Se registró un leve incremento en el área bajo la curva (ABC, 11%) y en la concentración máxima promedio del medicamento (C_{max}, 18%) de digoxina con la coadministración de sitagliptina. Tales incrementos no se consideran con probabilidad de resultar clínicamente significativos. Los pacientes que reciben digoxina deben ser controlados debidamente. El ABC y la C_{max} de sitagliptina se vieron incrementados aproximadamente 29% y 68%, respectivamente, en sujetos con la coadministración de una dosis oral única de 100 mg de JANUVIA ® y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un inhibidor comprobadamente potente de la glicoproteína. Los cambios observados en la farmacocinética de sitagliptina no se consideran clínicamente significativos. Clorhidrato de metformina: Gliburida: En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y gliburida no resultó en ningún cambio ni en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de metformina. Se observaron disminuciones en el ABC y la C_{max} de gliburida, pero fueron sumamente variables. La característica de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles de gliburida en sangre y los efectos de farmacodinamia toman incierta la importancia clínica de dicha interacción. Furosemda: Un estudio de interacción medicamentosas furosemda-tirosemda de dosis única en sujetos sanos demostró que los parámetros de farmacocinética de ambos compuestos se vieron afectados por la coadministración. Furosemda incrementó la C_{max} de metformina en plasma y sangre en 22% y el ABC en sangre en 15%, sin que se registrara ningún cambio significativo en el clearance renal de metformina. Cuando se la administró con metformina, la C_{max} y el ABC de furosemda resultaron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se la administró sola, y la vida media terminal disminuyó 32%, sin ningún cambio significativo en el clearance renal de furosemda. No se dispone de ninguna información sobre la interacción de metformina y furosemda cuando se coadministran en forma crónica. Nifedipina: Un estudio de interacciones medicamentosas metformina-nifedipina de dosis única en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipina aumentaba la C_{max} y el ABC de metformina en plasma 20% y 9%, respectivamente, e incrementaba la cantidad excretada en orina. El T_{max} y la vida media no se vieron afectados. Nifedipina parece mejorar la absorción de metformina. Metformina tuvo efectos mínimos sobre nifedipina. Drogas catiónicas: Las drogas catiónicas (por ejemplo, amilorida, digoxina, morfina, procaína, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima, o vancomicina) eliminadas por secreción tubular renal téricamente cuentan con el potencial de interacción con metformina al competir por los sistemas de transporte tubular renal comunes. Tal interacción entre metformina y cimetidina oral se observó en voluntarios sanos normales en estudios de interacción medicamentosas metformina-cimetidina tanto de dosis únicas como múltiples, con un incremento de 60% en las concentraciones plasmáticas y de sangre pura máximas de metformina, y un aumento de 40% en el ABC plasmática y de sangre pura de metformina. No hubo ningún cambio en la vida media de eliminación en el estudio de dosis única. Metformina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de cimetidina. Si bien tales interacciones siguen siendo teóricas (salvo para cimetidina), se recomienda un cuidadoso monitoreo de los pacientes y ajustes en la dosis de XELEVIA® MET y/o del medicamento que interfiera en pacientes que reciben medicaciones catiónicas excretadas a través del sistema secretor tubular renal proximal. Otras: Ciertas drogas tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a pérdida del control glucémico. Dichas drogas incluyen las tiatzidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos para la tiroidea, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoina, ácido nicotínico, simpatomiméticos, medicamentos bloqueadores de los canales cálcicos, e isoniazida. Cuando tales drogas se administran a un paciente que recibe XELEVIA® MET, se lo debe observar estrechamente para mantener un control glucémico adecuado. En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propanolol, y de metformina e ibuprofeno no se vieron afectadas al ser coadministrados en estudios de interacción de dosis únicas. Metformina prácticamente no se une a las proteínas plasmáticas y tiene, por lo tanto, una menor probabilidad de interactuar con fármacos que se unen altamente a las proteínas, como ser salicilatos, sulfonamidas, cloramfenicol, y probenecid, comparado con las sulfonilureas, las cuales se unen en forma extensa a las proteínas séricas. Los inhibidores de la ECA (IECA) pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo. La administración conjunta de metformina con Ácido Thiótico puede potenciar el efecto hipoglucemiante. REACCIONES ADVERSAS: No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de XELEVIA® MET, pero se ha demostrado la bioequivalencia de XELEVIA® MET con la administración conjunta de sitagliptina y metformina (Ver FARMACOCINETICA). Terapia de combinación de Sitagliptina y metformina: A continuación se enumeran las reacciones adversas consideradas como relacionadas con el fármaco y comunicadas en exceso respecto al placebo (>0,2 % y diferencia >1 paciente) y en pacientes que recibieron sitagliptina en combinación con metformina en estudios a doble ciego, por término preferido del MedDRA por la clasificación de órganos y sistemas y por frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000).

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con Placebo y en la experiencia postcomercialización.

Frecuencia de la reacción adversa por régimen de tratamiento				
Reacción adversa	Sitagliptina con metformina ¹	Sitagliptina con metformina y una sulfonilurea ²	Sitagliptina con metformina y un agonista PPARγ(rosiglitazona) ³	Sitagliptina con metformina e insulina ⁴
Tiempo de seguimiento	Semana 24	Semana 24	Semana 18	Semana 24
Exploraciones complementarias				
Disminución de la glucemia	Poco frecuentes			
Infecciones e infestaciones				
infección cutánea por hongos			Poco frecuentes†	
Trastornos del sistema inmunológico				
Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas	Frecuencia no conocida			
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza			Frecuente	Poco frecuente
Somnolencia	Poco frecuente			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipoglucemia†		Muy frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	Poco frecuentes		Frecuentes	
Náuseas	Frecuentes			
Estreñimiento		Frecuentes		
Dolor abdominal superior	Poco frecuentes			
Vómitos	Frecuentes	Frecuencia no conocida	Frecuentes	Frecuencia no conocida*
Sequedad de boca				Poco frecuentes
Pancreatitis aguda	Frecuencia no conocida			
Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante	Frecuencia no conocida			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Edema periférico			Frecuentes†	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos			Frecuentes†	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Angioedema	Frecuencia no conocida			
Erupción cutánea	Frecuencia no conocida			
Urticaria	Frecuencia no conocida			
Vasculitis cutánea	Frecuencia no conocida			
Enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson	Frecuencia no conocida			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	Frecuencia no conocida			
Mialgia	Frecuencia no conocida			
Dolor en extremidades	Frecuencia no conocida			
Dolor de espalda	Frecuencia no conocida			
Trastornos renales y urinarios				
Función renal alterada	Frecuencia no conocida			
Insuficiencia renal aguda	Frecuencia no conocida			

* En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con metformina o metformina y un agonista PPAR γ , las tasas de hipoglucemia comunicadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en los pacientes que tomaban placebo. † Observado en un análisis de 54 semanas. *Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia post-comercialización. Información adicional sobre los principios activos individuales de la combinación a dosis fijas: Sitagliptina: En ensayos en monoterapia en los que se administraron 100 mg de sitagliptina sola una vez al día comparados con placebo, las reacciones adversas notificadas relacionadas con el fármaco fueron dolor de cabeza, hipoglucemia, estreñimiento y mareos. Entre estos pacientes, los acontecimientos adversos notificados independientemente de su relación causal con la medicación que se produjeron en al menos el 5 % fueron las infecciones de vías respiratorias superiores y la nasofaringitis. Además, se notificaron casos de artrosis y dolor en la extremidad con frecuencias definidas como poco frecuentes (> 0,5 % superior entre los usuarios de sitagliptina con respecto a la ocurrida en el grupo control). En los ensayos clínicos, se observó un pequeño aumento del recuento de leucocitos (diferencia de aproximadamente 200 células/microlitro en los leucocitos respecto a placebo; nivel basal medio de leucocitos de aproximadamente 6.600 células/microlitro) debido a un aumento de los neutrófilos. Esta observación se detectó en la mayoría de los ensayos clínicos, aunque no en todos. Este cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente relevante. Durante el tratamiento con sitagliptina no se observaron cambios clínicamente significativos en las constantes vitales ni en los ECG (incluido el intervalo QTc). Metformina: La Tabla 2 presenta las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por frecuencia. Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible de la Ficha Técnica de metformina en la UE.

Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas de metformina identificadas de datos de ensayos clínicos y de post-comercialización

Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Acidosis láctica	Muy raras
Déficit de vitamina B ₁₂ ^a	Muy raras
Trastornos del sistema nervioso	
Gusto metálico	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	
Síntomas gastrointestinales ^b	Muy frecuentes
Trastornos hepatobiliares	
Trastornos de la función hepática, hepatitis	Muy raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Urticaria, eritema, prurito	Muy raras

a El tratamiento a largo plazo con metformina se ha relacionado con una reducción de la absorción de la vitamina B12 que muy raramente puede producir déficit clínicamente significativo de vitamina B12 (p. ej., anemia megaloblástica).

b Los síntomas digestivos como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y falta de apetito se producen generalmente al inicio del tratamiento y, en la mayoría de los casos, se resuelven espontáneamente. Metformina liberación prolongada: En un estudio clínico de 24 semanas de duración en el que se administró metformina liberación prolongada o placebo a una terapia de gliburida, las reacciones adversas reportada en $\geq 5\%$ de los pacientes y con una incidencia mayor que el placebo fueron hipoglucemia, diarrea y náuseas. Hallazgos en Pruebas de Laboratorio: Sitagliptina: La incidencia de experiencias adversas de laboratorio resultó similar en pacientes tratados con sitagliptina y metformina respecto a pacientes tratados con placebo y metformina. A través de los estudios clínicos, se observó un leve aumento en los recuentos de glóbulos blancos (aproximadamente 200 glóbulos/ microlitro de diferencia en los recuentos de glóbulos blancos respecto a placebo; nivel basal promedio de glóbulos blancos aproximadamente 6.600 glóbulos/ microlitro), debido a un leve incremento en los neutrófilos. Tal observación se efectuó en la mayoría de los estudios, si bien no en todos. Tal cambio en los parámetros de laboratorio no se considera clínicamente relevante. Clorhidrato de metformina: En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales en las concentraciones de vitamina B12 séricas previamente normales, sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente 7% de los pacientes. Tal disminución, debida posiblemente a interferencias con la absorción de la vitamina B12 por parte del complejo factor intrínseco B12, sin embargo, se encuentra asociada con anemia y parece resultar rápidamente reversible con la discontinuación de metformina o con suplementación de vitamina B12 (ver PRECAUCIONES, clorhidrato de metformina). Experiencia post-comercialización: Se han reportado reacciones adversas adicionales durante el período post-comercialización de sitagliptina con o sin metformina y/o en combinación con otra medicación antidiabética. Debido a que estas reacciones se reportaron en forma voluntaria, por un número de población incierto, en general no es posible una estimación precisa de la frecuencia, ni establecer una relación causal con la exposición a la droga. Las reacciones adversas reportadas fueron: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, rash y urticaria; vasculitis cutánea, condiciones cutáneas exfoliativas incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson (ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES, sitagliptina, Reacciones de hipersensibilidad), elevaciones de las enzimas hepáticas, pancreatitis aguda incluyendo pancreatitis hemorrágica fatal y no fatal y pancreatitis necrotizante (ver PRECAUCIONES, Pancreatitis), empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (en algunos casos requiriendo diálisis), infección del tracto respiratorio superior; nasofaringitis, constipación, vómitos, dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor de espalda. PRESENTACIONES: XELEVIA® MET 50/500 mg se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos. XELEVIA® MET 50/850 mg y 50/1000 mg se presenta en envases conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos. CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO: Conservar a temperatura por debajo de los 30°C. Mantener el envase cerrado. Gador. Al Cuidado de la Vida. Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: www.gador.com.ar o solicítela por correo electrónico: info@gador.com.ar. Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.543. Importado en Argentina por: Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc. Cazadores de Coquimbo 2841/57, Piso 4, B160SAZE, Munro, Pcia. de Buenos Aires. Director Técnico: Sebastián Darío Goidental – Farmacéutico. Distribuido y comercializado en Argentina por: GADOR S.A. Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires. Tel: (011) 4858-9000. WPC-JMT-T-042012 Fecha de última revisión: 25/Jul/2013, Disposición N° 4832.

NEURO BILETAN® 600

ÁCIDO TIÓCTICO

NEUROPROTECCIÓN EFICAZ Y SEGURA¹

RECOMENDACIÓN DE NIVEL “A” EN EL TRATAMIENTO DE LA POLINEUROPATÍA DIABÉTICA (Guía NEURALAD)²

- Reduce los síntomas de la polineuropatía diabética¹
- Mejora los déficits neuropáticos de la polineuropatía diabética¹⁻³
- Percepción de un alto nivel de eficacia¹
- Adecuado perfil de seguridad¹
- Calidad Gador

1
TOMA
DIARIA

Presentación:

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos



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.

Sinergia y eficacia para el control de sus pacientes¹

Xelevia®
SITAGLIPTINA



PRESENTACIONES:

XELEVIA® 100mg
Envases conteniendo 28 comprimidos

XELEVIA® 50mg
Envases conteniendo 28 comprimidos

XELEVIA® 25mg
Envases conteniendo 28 comprimidos

Xelevia® Met
SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO



PRESENTACIONES:

XELEVIA® MET 50/1000mg
Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos

XELEVIA® MET 50/850mg
Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos

XELEVIA® MET 50/500mg
Envases conteniendo 28 comprimidos

- Logra **reducciones significativas** de la HbA_{1c}²
 - **Eficacia**, mejora el control glucémico¹
 - **Evidencia y experiencia clínica**^{3,4}
 - **Efecto neutro sobre el peso**²



1. Dhilon S. Sitagliptin. A review of its use in the management of type 2 Diabetes Mellitus. Drugs 2010; 70: 489-512.
2. Raz L et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. Curr Med Res and Opin 2008; 24: 537-550.
3. Thornberry NA, et al. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). Best Prac & Res Clin Endocrinol & Metab 2009; 23: 479-486.
4. Engel SS, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 Diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies. Diabetes Ther 2013; 4: 119-145.