



Material desarrollado por:



SOCIEDAD  
ARGENTINA  
DE DIABETES

# PREGUNTAS Y RESPUESTAS

## sobre DIABETES TIPO 2



GADOR EN  
DIABETES



GADOR EN  
CARDIOMETABOLISMO  
*Compromiso Argentino*

# NEURO BILETAN® 600

ÁCIDO TIÓCTICO

## NEUROPROTECCIÓN EFICAZ Y SEGURA<sup>1</sup>

### RECOMENDACIÓN DE NIVEL “A” EN EL TRATAMIENTO DE LA POLINEUROPATÍA DIABÉTICA (Guía NEURALAD)<sup>2</sup>

- Reduce los síntomas de la polineuropatía diabética<sup>1</sup>
- Mejora los déficits neuropáticos de la polineuropatía diabética<sup>1-3</sup>
- Percepción de un alto nivel de eficacia<sup>1</sup>
- Adecuado perfil de seguridad<sup>1</sup>
- Calidad Gador

**1**  
TOMA  
DIARIA

Presentación:

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos



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

# PREGUNTAS Y RESPUESTAS

## sobre DIABETES TIPO 2

### 1. ¿Cuál es la definición de diabetes?

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica producida por la insuficiente secreción o acción de la insulina, que se define y diagnostica por la presencia de hiperglucemia persistente.

La hiperglucemia crónica de la diabetes mellitus está asociada con complicaciones, disfunciones e insuficiencia de varios órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

### 2. ¿Cómo se diagnostica?

El diagnóstico de diabetes se debe realizar con la determinación de la glucemia en ayunas, si se obtiene una glucemia igual o mayor de 126 mg/dl se debe repetir sin hacer intervención de hábitos de vida entre ambas. Si el paciente presenta glucemia alterada en ayunas (GAA), entre 100 mg/dl y 125 mg/dl, se debe solicitar la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Esta consiste en una primera extracción de sangre luego de 8 horas de ayuno, luego el paciente ingiere 375 cm<sup>3</sup> de agua acidulada con 75 gramos de glucosa, y se le extrae sangre nuevamente, 120 minutos después de la ingesta. Los valores correspondientes al diagnóstico se encuentran en la [Tabla 1](#).


**Tabla 1.** Valores correspondientes a las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono.

Diabetes: Glucemia plasmática al azar más síntomas de diabetes *	≥ 200 mg/dl
Diabetes: Glucemia plasmática en ayunas (GPA)	≥ 126 mg/dl
Diabetes: Glucemia plasmática 2 horas después de la carga de 75 g de glucosa en 375 cm <sup>3</sup> de agua	≥ 200 mg/dl
Glucemia alterada en ayunas (GAA)**	≥ 100 mg/dl*** y < 126 mg/dl
Tolerancia alterada a la glucosa (TAG)**	>140 mg/dl y < 200 mg/dl

\* Sin relación con la ingesta.

\*\* Estadio denominado prediabetes según los criterios de la *American Diabetes Association* (ADA).

\*\*\* El valor de corte propuesto por las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD) es 110 mg/dl.



La Asociación Norteamericana de Diabetes (*American Diabetes Association* [ADA]) ha propuesto el diagnóstico a partir del nivel de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>), pero dado que los métodos para su determinación no están estandarizados en nuestro país, no debería tomarse como parámetro de diagnóstico sino de seguimiento.

### 3. ¿Cuáles son los síntomas cardinales de la enfermedad?

Los síntomas cardinales o indicadores de diabetes (cuando están presentes) son los siguientes: poliuria (necesidad imperiosa de orinar), polidipsia (incremento de la sed) y polifagia (aumento de la ingesta) asociados con pérdida de peso, producto de la hiperglucemia, con la consecuente pérdida de glucosa por orina (glucosuria).

Se debe tener presente que en la gran mayoría de los casos la diabetes se instala y progresa con el tiempo, sin manifestar síntomas. Por esta razón, la enfermedad puede estar presente en forma asintomática pero aun así provocar daño vascular.

### 4. ¿Cuál es su fisiopatología?

La diabetes tipo 2 está relacionada con la obesidad y, por lo tanto, con la resistencia a la insulina (RI). Para vencer la RI, las células beta inician un proceso que culmina con el aumento de la masa celular, producen mayor cantidad de insulina (hiperinsulinismo), lo que inicialmente logra compensar la RI, y así mantener los niveles de glucemia normales; sin embargo, con el tiempo, las células beta pierden su capacidad para mantener la hiperinsulinemia compensatoria, produciéndose un déficit relativo de insulina con respecto a la RI. Aparece finalmente la hiperglucemia, inicialmente en los estados posprandiales y luego en ayunas, a partir de lo cual se establece el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DBT2). Este proceso se asocia con una predisposición genética, de tal manera que no todos los individuos evolucionarán a DBT2, a pesar de presentar RI.

Ha sido demostrado que el intestino tiene un papel fundamental en el control de la glucemia dado que el íleon y colon, por medio de las células L, producen el GLP-1 (*glucagon like peptide 1*), una de las incretinas de importancia en el origen de la DBT2; incrementa la producción pancreática de la insulina luego de la ingestión de comidas, por un mecanismo que involucra receptores en las células beta a través de la vía del AMP cíclico, y que es dependiente de la glucosa, es decir que sólo actúa en condiciones de hiperglucemia. Recientemente

se ha establecido que el daño de las células beta condiciona el deterioro del efecto “incretina”.

El riñón también desempeña un papel fundamental, no sólo porque es un órgano gluconeogénico, sino porque regula la pérdida de glucosa en estado de hiperglucemia. A través de un transportador llamado SGLT2, reabsorbe casi la totalidad de la glucosa filtrada; la inhibición de esta proteína promueve la pérdida de glucosa por orina (glucosuria), mecanismo para la regulación de la hiperglucemia.

Es importante destacar que las complicaciones macrovasculares comienzan en el período de resistencia a la insulina en presencia de GAA o TAG y claramente empeoran con el diagnóstico y la progresión de la DBT2. En cuanto a las microvasculares, si bien comienzan paulatinamente en la etapa de prediabetes, empeoran significativamente con el mal control de la diabetes (Figura 1).

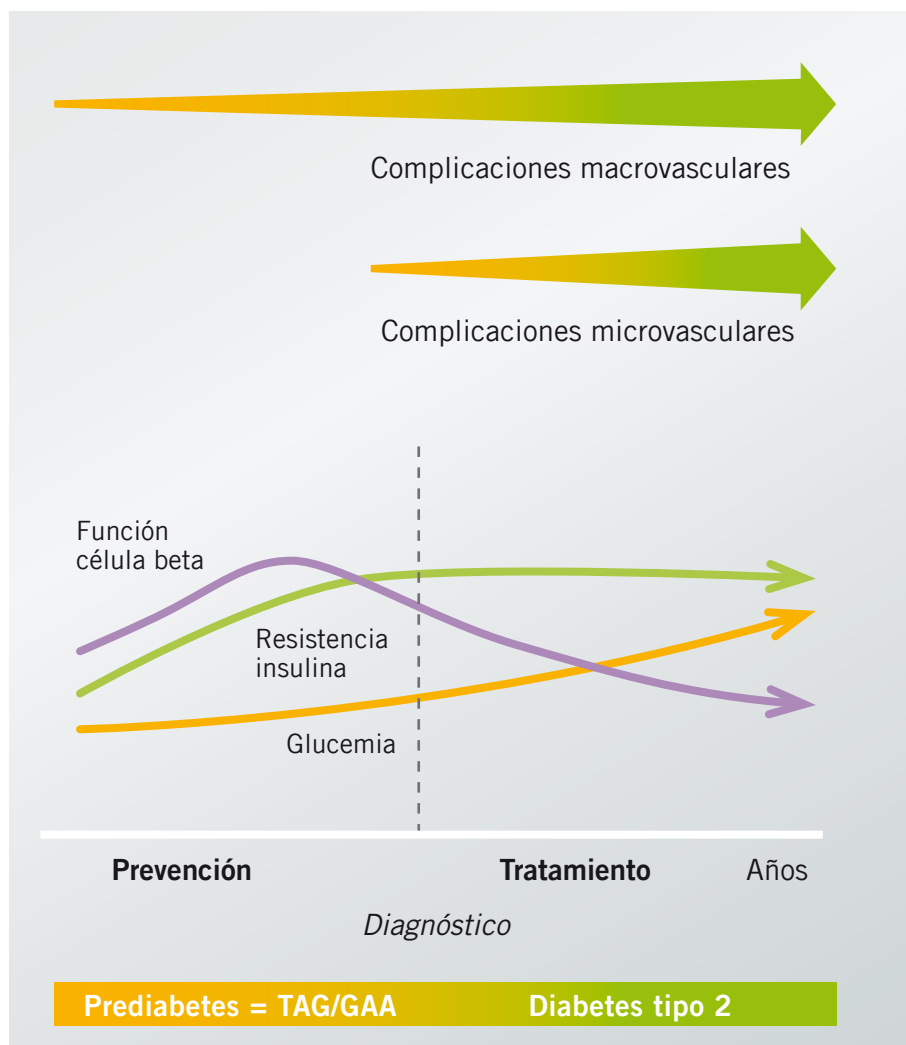


Figura 1. Historia natural de la diabetes tipo 2: una enfermedad progresiva.

Adaptado de: DeFronzo RA. Med Clin N Am 88:787-835, 2004.

## 5. ¿Cuáles son los factores de riesgo que predisponen a la aparición de diabetes?

Los siguientes son factores predisponentes; quienes tuvieran alguno de ellos deberían realizar controles de glucemia al menos una vez al año.

- Edad  $\geq$  45 años.
- Sobrepeso (índice de masa corporal [IMC]  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>).
- Familiares de primer grado con diabetes.
- Sedentarismo.
- Grupo étnico.
- Prediabetes previamente identificada (GAA o TAG).
- Antecedente de diabetes gestacional o RN (recién nacido) con peso superior 4 kg.
- Hipertensión arterial ( $\geq$  140/90 mm Hg).
- Colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc)  $\leq$  35 mg/dl, triglicéridos  $\geq$  250 mg/dl, o ambos.
- Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP).
- Antecedente de enfermedad vascular.

## 6. ¿Qué significa prediabetes?

El término prediabetes fue adoptado en 2002 por la ADA a partir de la interpretación de los resultados de los exámenes de glucemia en ayunas y de la prueba oral de tolerancia a la glucosa, de manera tal que los pacientes que presentan GAA (entre 100 y 125 mg/dl) o TAG (glucemia entre 140 y 199 mg/dl) son clasificados como prediabéticos.

## 7. ¿Cuál es la definición de síndrome metabólico?

El síndrome metabólico es un conjunto de signos y síntomas que frecuentemente aparecen asociados y que tienen en común la RI.

La RI se caracteriza por la existencia de una alta concentración de insulina sérica en presencia de concentraciones normales o aumentadas de glucosa sanguínea.

El diagnóstico de síndrome metabólico implica un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular.

Para arribar al diagnóstico de síndrome metabólico, se deben cumplir por lo menos tres de los siguientes criterios establecidos por la *International Diabetes Federation* (IDF) en 2009 (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico.

Debe existir presencia de al menos tres de los siguientes criterios:	
Glucemia en ayunas aumentada o tratamiento farmacológico para hiperglucemia.	$\geq 100$ mg/dl.
Presión arterial elevada o tratamiento farmacológico para hipertensión arterial.	Presión sistólica $\geq 130$ mm Hg, presión diastólica $\geq 85$ mm Hg, o ambas.
HDLc disminuido o tratamiento farmacológico para elevar esa fracción.	$\leq 40$ mg/dl en los hombres y $\leq 50$ mg/dl en las mujeres.
Triglicéridos aumentados o tratamiento farmacológico para hipertrigliceridemia.	$\geq 150$ mg/dl.
Circunferencia abdominal aumentada.	Obesidad central $\geq 94$ cm en los hombres y $\geq 80$ cm en las mujeres.

## 8. ¿La obesidad o el sobrepeso se asocian con la diabetes? ¿Por qué?

La asociación de obesidad y sobrepeso con la diabetes es elevada, y la explicación está relacionada con el incremento del tejido adiposo, ya que su aumento altera su funcionalidad, y se transforma en un tejido inflamado, que libera adipocitoquinas proinflamatorias; éstas alteran el funcionamiento del receptor de insulina, desencadenando RI e hipersecreción de insulina. Con la persistencia del cuadro, se produce el agotamiento de las células beta, con la consecuente insulinopenia y diabetes.

## 9. ¿Cuáles son las alternativas terapéuticas de la diabetes?

Para el tratamiento de la diabetes hoy se cuenta con numerosas herramientas que actúan por distintos mecanismos y que, potenciadas por la implementación de un plan de alimentación adecuado y de actividad física acorde con las posibilidades de los pacientes, permiten alcanzar los objetivos terapéuticos (Figura 2).

El algoritmo de tratamiento recientemente establecido por la Sociedad Argentina de Diabetes (en impresión) puede utilizarse como guía para el tratamiento de los pacientes con diabetes.

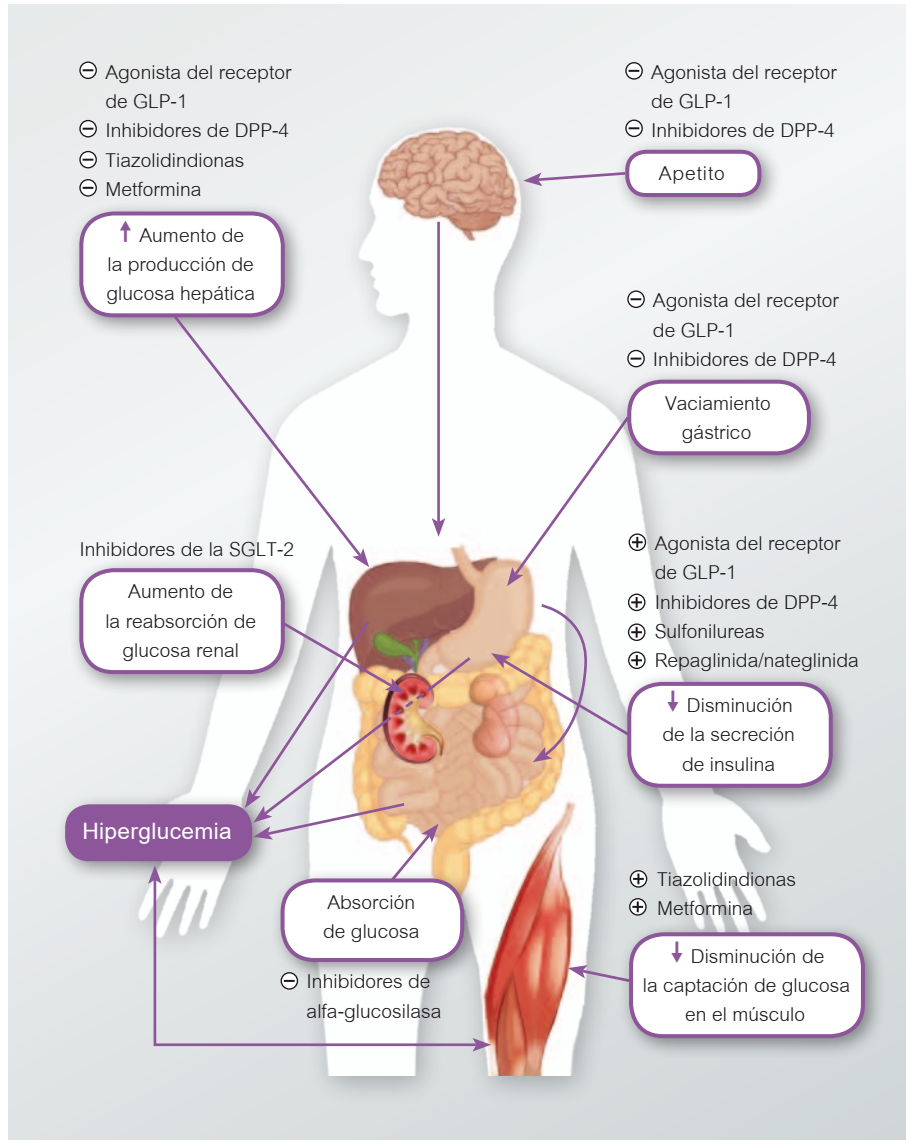


Figura 2. Terapéutica actual de la diabetes tipo 2.

En la **Tabla 3** se describe el mecanismo de acción de cada droga, y en la **Tabla 4** puede verse la eficacia de cada una de ellas con respecto a los niveles de hemoglobina glucosilada.

Es importante considerar la elección de un fármaco que sea capaz de lograr el objetivo de  $HbA_{1c}$  para cada paciente. Para ello hay que conocer la potencia que tiene cada grupo de drogas.



Tabla 3. Opciones farmacológicas para el tratamiento oral de la DBT2.

Fármaco	Mecanismo de acción
Acarbosa	Retrasa la absorción intestinal de la glucosa.
Metformina	Reduce primariamente la producción hepática de glucosa y disminuye la resistencia a la insulina.
Glitazonas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rosiglitazona</li> <li>• Pioglitazona</li> </ul>	Disminuyen principalmente la resistencia insulínica y reducen la producción hepática de glucosa.
Sulfonilureas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glimepirida</li> <li>• Glibenclamida</li> <li>• Gliclazida</li> </ul>	Estimulan la producción endógena de insulina por las células beta del páncreas, con duración de su acción de media a prolongada (8-24 horas). Útiles para el control de la glucemia en ayunas y de la glucemia de 24 horas.
Secretagogos de insulina de acción rápida <ul style="list-style-type: none"> <li>• Repaglinida</li> <li>• Nateglinida</li> </ul>	Estimulan la producción endógena de insulina por las células beta del páncreas, con duración rápida de acción (1-3 horas). Útiles para el control de la hiperglucemia posprandial.
Inhibidores de la enzima DPP-4 (incretinomiméticos)	Estimulan la secreción pancreática de insulina dependiente de la glucemia y además bloquean la secreción de glucagón por las células alfa pancreáticas.
Agonistas del receptor de GLP-1	Estimulan la secreción pancreática de insulina dependiente de la glucemia y bloquean la secreción de glucagón por las células alfa pancreáticas.
Inhibidores de SGLT2	Inhiben la reabsorción renal de glucosa, provocando glucosuria.

Tabla 4. Reducción esperada de HbA<sub>1c</sub>.

Intervención	Reducción esperada HbA <sub>1c</sub>
Insulina	Sin límite superior
Metformina	1.5% a 2%
Sulfonilureas	1.5% a 2%
Glinidas	1% a 1.5%
Tiazolidindionas	0.5% a 1.4%
Inhibidores de la alfa glucosidasa	0.5% a 0.8%
Agonistas de GLP-1	0.5% a 1.6%
Inhibidores de la DPP-4	~ 0.8%
SGLT2	~ 0.8%

Fuente: Adaptado de Nathan et al. Diabetes Care 29(8):1963-72, 2006.

## 10. ¿Cómo plantear el plan de alimentación?

El plan de alimentación debe ser personalizado y adecuado a los gustos y preferencias del paciente. Dada la importancia que tiene su cumplimiento se debe hacer un seguimiento después de implementarlo y realizar las modificaciones necesarias que ayuden a mejorar la adhesión del paciente. El modelo del plato con los alimentos que se deben ingerir y las proporciones de cada uno de ellos es un método práctico y visualmente atractivo (Figura. 3).



Figura 3. Alimentación equilibrada.

Se deben dar nociones básicas en la consulta médica en cuanto a cada grupo de alimentos (grasas, hidratos de carbono y proteínas), estimulando el consumo de verduras crudas y cocidas, limitar las frutas a dos o tres por día, evitar los jugos de frutas y compotas. Las bebidas permitidas, además del agua, pueden ser las dietéticas. Esta orientación debe ser ampliada por un licenciado en nutrición que forme parte del equipo de atención del paciente con diabetes.

La pérdida de peso está recomendada para todos los pacientes con sobrepeso o con obesidad y DBT2 o que presenten riesgo aumentado de contraer la enfermedad. Para lograr este objetivo, además de la reducción de la ingesta se debe implementar la realización de actividad física. Es importante resaltar que pérdidas modestas de peso, del orden del 5% al 10%, traen beneficios metabólicos significativos para el portador de DBT2.

## 11. ¿Qué tipo de actividad física se recomienda?

Las recomendaciones para realizar actividad física deben ser compatibles con el estado general del paciente, teniendo en cuenta sus limitaciones y preferencias.

La actividad física debe realizarse en forma regular, comprendiendo que tendrá un efecto metabólico beneficioso además de mejorar la fuerza muscular, el equilibrio y la calidad de vida. Lo estipulado por la ADA es realizar 150 minutos semanales en forma regular.

## 12. ¿Se plantea un tratamiento diferente si el paciente diabético es obeso?

Dada la elevada asociación de diabetes con obesidad, y reconociendo que la disminución de peso mejora los parámetros metabólicos, se administrarán fármacos que tendrán un impacto neutro, como metformina, gliclazida o inhibidores de la DPP-4, pero preferentemente aquellos que logren reducir el peso corporal, como los agonistas del receptor de GLP-1 o inhibidores de SGLT2.

## 13. ¿Qué papel tiene la cirugía bariátrica en la diabetes?

La cirugía bariátrica es un recurso terapéutico para los pacientes con un IMC mayor de 40 kg/m<sup>2</sup> o mayor de 35 kg/m<sup>2</sup> con comorbilidades asociadas (DBT2, hipertensión, apnea obstructiva del sueño, dislipidemia, enfermedad hepática o insuficiencia cardíaca), no sólo para el control de la obesidad sino porque, además, promueve la normalización de los niveles de glucemia, lípidos y tensión arterial. En los pacientes con un IMC entre 30 y 34.9 kg/m<sup>2</sup> se denomina cirugía metabólica, y está reservada para aquellos casos que, a pesar de cumplir con el mejor tratamiento farmacológico, no logran el objetivo de HbA<sub>1c</sub>. Con este tipo de intervención se logra, en muchos casos, la remisión de la diabetes, o la mejoría significativa del control metabólico.

## 14. ¿Cómo y cuándo se plantea el tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2?

En los pacientes con DBT2 se debe comenzar el tratamiento con insulina en las siguientes situaciones clínicas:

- Cuando con dos o más hipoglucemiantes o insulinosensibilizadores no se logra el objetivo de buen control de la glucemia.
- Ante la pérdida de peso y síntomas cardinales como poliuria, polidipsia y polifagia.
- Insuficiencia renal o hepática.
- Tratamiento con corticoides.
- Situaciones especiales, internación, cirugía o embarazo.

El esquema de comienzo puede ser con una dosis de insulina basal nocturna y continuar con antidiabéticos durante el día; debe evaluarse cada caso en particular y adecuar el esquema de insulinización de acuerdo con los requerimientos y las necesidades del paciente.

La dosis de comienzo de insulina puede calcularse por kilo de peso corporal o usualmente se insta una dosis de 10 unidades y se modifica de acuerdo con el autocontrol de la glucemia, tomándose como parámetro en principio la glucemia en ayunas.

## 15. ¿Qué es el autocontrol de la glucemia y cuál es la frecuencia recomendada?

El autocontrol de la glucemia es la valoración de los niveles de glucemia realizada por el propio paciente mediante un reflectómetro. Es importante conocer los niveles de glucemia a diversas horas del día.

Los efectos nocivos de la hiperglucemia dependen del tiempo de exposición de los órganos blanco (riñones, ojos, nervios, vasos sanguíneos, etcétera) a los niveles elevados de glucosa sanguínea.

El autocontrol de la glucosa sanguínea puede ofrecer resultados precisos de glucemia con una pequeña gota de sangre y en apenas algunos segundos, permitiendo la evaluación de los niveles de glucosa sanguínea en ayunas, preprandial y posprandial.

## 16. ¿Cuáles son los objetivos terapéuticos?

Dado que los objetivos terapéuticos en personas con diabetes no sólo implican mejorar los niveles de glucemia sino de todas las comorbilidades que se asocian con la enfermedad, en la [Tabla 5](#) se detallan todos los parámetros que es importante controlar para evitar las complicaciones y comorbilidades en los pacientes con diabetes.

**Tabla 5.** Objetivos terapéuticos de parámetros clínicos y de laboratorio en el paciente con DBT2 (criterios ADA 2016).

HbA <sub>1c</sub>	< 7%*
Glucemia preprandial	70-130 mg/dl*
Glucemia posprandial	< 180 mg/dl*
Tensión arterial	< 140/80 mm Hg < 130/80 mm Hg (pacientes jóvenes)
LDLc • Sin evento cardiovascular • Con evento cardiovascular	100 mg/dl < 70 mg/dl
HDLc	> 40 mg/dl hombres > 50 mg/dl mujeres
Triglicéridos	< 150 mg/dl
Microalbuminuria	< 30 mg/24 horas
Índice de masa corporal (IMC)	≤ 25 kg/m <sup>2</sup>
Circunferencia de cintura (CC)**	< 94 cm hombres < 80 cm mujeres

\* Objetivos que deberán ajustarse de acuerdo con la duración de la diabetes, edad/expectativa vida, comorbilidades, enfermedad cardiovascular o complicaciones microvasculares, hipoglucemias asintomáticas.

\*\* Criterios de la *Internacional Diabetes Federation* (IDF).

## 17. ¿Cuáles son las complicaciones de la diabetes y cómo pueden evitarse?

Las complicaciones agudas y crónicas de la DBT2 mal controlada están resumidas a continuación en la **Tabla 6**.

En numerosos estudios se ha demostrado, tanto para la diabetes tipo 1 como para la DBT2, que el buen control de la enfermedad disminuye la cantidad y la gravedad de las complicaciones. En la **Figura 4** se aprecia el impacto positivo del descenso de un 1% en los niveles de HbA<sub>1c</sub>.

**Tabla 6.** Complicaciones agudas y crónicas de la diabetes mal controlada.

Complicaciones crónicas	Complicaciones agudas
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Nefropatía diabética</li> <li>■ Retinopatía diabética</li> <li>■ Neuropatía diabética</li> <li>■ Accidente cerebrovascular</li> <li>■ Enfermedad coronaria</li> <li>■ Amputación de pies y piernas</li> <li>■ Otras</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Coma diabético</li> <li>■ Coma hipoglucémico</li> <li>■ Infecciones agudas</li> <li>■ Otras</li> </ul>

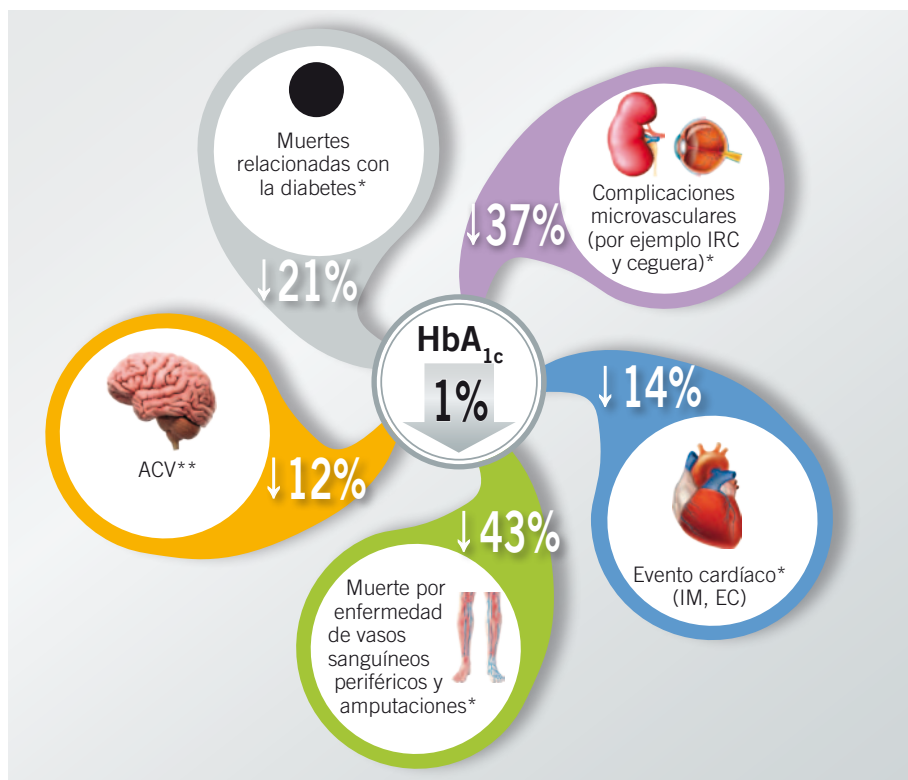


Figura 4. Impacto positivo del descenso de la glucemia.

Fuente: Stratton IM, y cols. UKPDS 35. BMJ 321(7258):405-412, 2000.

IRC: insuficiencia renal crónica; IM: infarto de miocardio; EC: enfermedad coronaria; ACV: accidente cerebrovascular

\*p < 0.0001; \*\*p = 0.035.

## 19. ¿Cuál es el tratamiento de la hipoglucemia?

Se denomina hipoglucemia al nivel de glucemia en sangre menor de 70 mg/dl; puede ser leve, moderada o grave, esta última requiere asistencia de una tercera persona debido a que implica pérdida de conocimiento. La hipoglucemia puede ser sintomática, presentándose con los síntomas adrenérgicos o neuroglucopénicos descritos en la **Tabla 7**, o asintomática, que suele presentarse en pacientes con diabetes de larga evolución. En cuanto al tratamiento, el paciente debe ingerir entre 15 y 20 gramos de hidratos de carbono de absorción rápida (azúcar con agua, jugo de naranja, gaseosa común). En caso de pérdida de conocimiento se debe aplicar glucagón o llamar a emergencias.

Tabla 7. Síntomas adrenérgicos o neuroglucopénicos.

Adrenérgicos	Neuroglucopénicos
Sudoración	Confusión
Palpitaciones	Dificultades en el habla
Temblor	Mareo
Hambre	Comportamiento extraño
Frialdad distal	Incoordinación

## 20. ¿Cuáles son los cuidados generales del paciente diabético?

Es importante destacar que los pacientes diabéticos deben realizar varios controles al año, que se detallan en la **Tabla 8**.

**Tabla 8.** Control de datos clínicos y de laboratorio al diagnóstico de diabetes y en el seguimiento anual.

Evaluar	Prueba	Frecuencia
Presión arterial	Sentado, tres veces con intervalo y sacando promedios.	En cada visita.
Pies	Inspección visual.	En cada visita.
	Examen físico: Evaluar neuropatía: reflejos osteotendinosos, sensibilidad vibratoria (diapasón 256 Hz) y táctil profunda (monofilamento), signo del abanico (hipotrofia muscular).	Anual para caso de pie de bajo riesgo y sin lesiones.
	Evaluación vascular: integridad de la piel, presencia de pulsos pedios y tibiales, presencia de hiperqueratosis, temperatura de las extremidades, presencia de vello. Evaluar alteraciones ortopédicas (dedos en garra, <i>hallux valgus</i> ). Evaluar presencia de micosis interdigital y onicomicosis.	A determinar por el especialista en caso de pie de alto riesgo y con lesión.
Peso/IMC/CC	-	Cada tres meses.
Evaluación cardiovascular (CV)	Auscultación cardíaca, carotídea y femoral. ECG. Ergometría.	Anual.
Ojos	-	Anual.*
Glucemia	-	Cada tres meses.
Evaluación de cavidad bucal	Gingivitis, estado de piezas dentarias.	Anual.
Función renal	Depuración de creatinina. Proteinuria de 24 horas: normal.	Anual.
	Depuración de creatinina. Proteinuria de 24 horas: alterada.	Cada tres o seis meses interconsulta con nefrólogo.
	Solicitar microalbuminuria (dos valores positivos de tres determinaciones).	Período de tres a seis meses.
Lípidos	Solicitar microalbuminuria (dos valores positivos de tres determinaciones).	Anual (valores normales sin tratamiento).
	-	Cada tres meses hasta lograr objetivo terapéutico y luego cada año.
Función hepática	Hepatograma	Cada seis meses.
	Búsqueda de hepatomegalia. Ecografía hepática (evaluar presencia de hígado graso). Si se instaura tratamiento específico, repetir ecografía anualmente.	Única vez (si se da tratamiento por esteatosis se repite anualmente).
Inmunización	Influenza: Deben recibirla todos los pacientes diabéticos de más de seis meses de edad.	Anual.
	Neumococo (vacuna polisacárida 23 valente): Debe recibirse una vez en todos los pacientes diabéticos de más de dos años de edad. La vacuna conjugada polisacárida 13 valente se recomienda a toda persona diabética; debe ser administrada como primera vacuna contra neumococo y a las ocho semanas el paciente debe recibir la vacuna polisacárida 23 valente.	Única vez o revacunación cada cinco años a partir de los 64 años de edad.
	Hepatitis B: Entre los 19 y 59 años de edad. Se debe considerar también la vacunación a todo paciente diabético mayor de 60 años.	Única vez.

IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de cintura.

\*Si fuera normal puede realizarse cada dos años.

## Bibliografía recomendada

Cefalu WT, Buse JB, Del Prato S, et al. Beyond metformin: safety considerations in the decision-making process for selecting a second medication for type 2 diabetes management: reflections from a diabetes care editors' expert forum. *Diabetes Care* 37:2647-2659, 2014.

DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 88(4):787-835, ix, 2004.

Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 38:140-149, 2015.

Standards of Medical Care in Diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care*,39(S1):1-72, 2016.

Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321(7258):405-412, 2000.

The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2009. [www.idf.org/metabolic-syndrome](http://www.idf.org/metabolic-syndrome)

### Dra. Carla Musso



Médica endocrinóloga del Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Unidad Asistencial Dr. C. Milstein; Coordinadora de Diabetes de la Unidad Metabólica, Fundación Favalaro; Coordinadora del Comité de Diabetes y Obesidad, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD); Miembro Comisión Científica y Directiva SAD; Integrante del Departamento de Metabolismo de Hidratos de Carbono y Lípidos, Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM), Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

El Departamento Editorial de SIIC realizó la supervisión científica, diseño y adaptación literaria de esta versión impresa de **Preguntas y Respuestas sobre Diabetes**, que reproduce con fidelidad los conceptos transmitidos por la Dra. Musso, responsable de los textos originales; por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto.

Colección **Preguntas y Respuestas sobre Diabetes**, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.



**DIABESIL®:** comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** cada comprimido recubierto contiene metformina clorhidrato 500 mg y excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** antihiper glucemiante oral del grupo de las biguanidas. **INDICACIONES:** diabetes no insulino dependiente, en especial del obeso. Diabetes insulino dependiente, asociada a insulino terapia. Complementación de la insulino resistencia. Fracasos primarios o secundarios de las sulfonilureas. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** la dosis usual es de 2 a 3 comprimidos por día repartidos con las principales comidas. La dosis máxima es de 2500 mg (5 comprimidos) por día. Pasaje de otra terapia antidiabética oral a metformina: cuando se cambia de agentes hipoglucemiantes orales estándar, a metformina, generalmente no se necesita período de transición, excepto con clorpropamida, con la cual debe tenerse precaución durante las primeras dos semanas debido a la extensa retención en el organismo, lo que puede llevar a la suma de los efectos de ambas drogas y posible hipoglucemia. Terapia concomitante con sulfonilureas: si los pacientes no han respondido a 4 semanas de dosis máximas de metformina como monoterapia, debe considerarse la adición gradual de una sulfonilurea oral, mientras se continúa con la metformina a dosis plenas. Si los pacientes no responden satisfactoriamente en 1 a 3 meses de terapia concomitante a dosis plenas de metformina y dosis plenas de una sulfonilurea oral, debe considerarse la discontinuación de la terapia oral y el pasaje a insulino terapia. Uso concomitante de metformina e insulino terapia en Diabetes tipo 1: si la dosis de insulina es inferior a 40 unidades por día, se administrará la dosis habitual de 2 comprimidos. Simultáneamente se reducirá la dosis de insulina a razón de 2 a 4 unidades, de acuerdo a los controles glucémicos. Si la dosis de insulina es mayor a 40 unidades por día, es preferible internar al paciente para efectuar la asociación de los controles glucémicos obtenidos disminuyendo progresivamente la dosis de insulina. **CONTRAINDICACIONES:** insuficiencia renal (creatinina  $> 1.5$  mg/dl en hombre y  $> 1.4$  mg/dl en mujer) o alteraciones del clearance de creatinina. Insuficiencia hepática, respiratoria y/o cardíaca. Coronariopatías o arteriosclerosis avanzada. Etilismo. Embarazo. Lactancia. Enfermedad de edad avanzada, o muy debilitados o adelgazados. Exploración radiológica con administración intravenosa de medios de contraste. Patología aguda que implique riesgos de alteraciones de la función renal: deshidratación (diarrea, vómitos), fiebre, estados infecciosos y/o hipoxicos graves (shock, septicemias, infección urinaria, neumopatías), administración intravenosa de agentes de contraste iodados. Cetoacidosis diabética. Cirugía mayor: estado pre y post-quirúrgico. Hipersensibilidad a la metformina. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** puede provocar en algunos casos, acidosis láctica como efecto secundario. Interrumpir su administración si aparece una condición clínica que predispone a la hipoxia tisular, como infecciones graves (principalmente urinarias), hemorragias importantes, anemia avanzada, entre otros. La creatinina sérica debe ser medida antes de iniciar el tratamiento con metformina y vigilada periódicamente (1 o 2 veces al año). En pacientes con valores aumentados y en ancianos controlar 2 a 4 veces al año. Ciertos medicamentos hiperglucemiantes (corticoides, diuréticos tiazídicos, anovulatorios orales, etc.) pueden precisar un ajuste de la dosis, o bien la asociación con insulina o sulfonilureas. La metformina, utilizada sola, no provoca hipoglucemia; es necesario tener precaución en caso de administración concomitante de metformina con insulina o sulfonilureas, debido a una posible potenciación de la acción. El paciente deberá evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento. La aparición de fiebre, trauma, infección o cirugía, puede causar la pérdida del control de la glucemia en un paciente diabético estabilizado, y en estas circunstancias puede ser necesario suspender el tratamiento con metformina y administrar temporalmente insulina. Son susceptibles a la hipoglucemia los pacientes ancianos, debilitados o subalimentados, con insuficiencia adrenal o pituitaria, o intoxicación con alcohol. La hipoglucemia puede ser difícil de identificar en los pacientes de edad avanzada y en aquellos tratados con bloqueantes beta-adrenérgicos. La metformina debe discontinuarse 48 h antes y retomarse 48 h después de una cirugía mayor. Acidosis láctica: los primeros síntomas son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de apetito o aturdimiento. El paciente debe consultar al médico si aparece uno o varios de dichos síntomas y, especialmente, si no tienen relación con el inicio de la medicación, el aumento de dosis, una causa alérgica o medicamentosa fácilmente identificable (antibióticos, analgésicos, etc.) o una enfermedad ocasional no relacionada con la diabetes. Interacciones medicamentosas: alcohol, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, furosemida, contrastes iodados, nifedipina, drogas catiónicas (amilorida, digoxina, morfina, procaína, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima, vancomicina, cimetidina) vitamina B12, tiazidas y otros diuréticos, corticoides, fenotiazinas, danazol, hormonas tiroideas, estrógenos, anovulatorios, fenitoina, ácido nicotínico, simpaticomiméticos (agonistas  $\beta_2$ ), clorpromazina en dosis elevadas, bloqueantes de los canales de calcio e isoniazida. Cuando estos se administran conjuntamente con metformina, el paciente deberá ser estrechamente controlado con el fin de mantener un control adecuado de su glucemia. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de metformina en niños menores de 10 años. Debido a la posibilidad de disminución de la función renal en los ancianos, se recomienda comenzar con dosis bajas y luego ajustar de acuerdo al clearance renal. La monoterapia con metformina no causa hipoglucemia y por lo tanto, no ejerce efecto alguno sobre la habilidad para conducir y manejar máquinas, aunque se deberá estar alerta cuando metformina se usa en combinación con otros antidiabéticos. **REACCIONES ADVERSAS:** frecuentes: se han descrito algunos casos de intolerancia digestiva (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito) durante los primeros días de tratamiento, de carácter leve y que en general no obligan a la interrupción del mismo. Estos efectos se minimizan tomando la medicación durante o después de las comidas y administrándola 2 ó 3 veces por día, también puede ayudar a mejorar la tolerancia la administración progresiva de la posología. Ocasionalmente se pueden presentar gusto metálico, debilidad. Raramente pueden presentarse anemia megaloblástica, absorción reducida de Vitamina B12 durante tratamientos prolongados con metformina, hipoglucemia (por uso concomitante con otro antidiabético), acidosis láctica, eritema, prurito, laxitud, urticaria, trastornos hepatobiliares. **PRESENTACIONES:** envases conteniendo 30, 60 y 100 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](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Ene-2012.

**DIABESIL® AP 500:** comprimidos de acción prolongada. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** cada comprimido de acción prolongada contiene metformina clorhidrato 500 mg y excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** antihiper glucemiante oral del grupo de las biguanidas. **INDICACIONES:** Se encuentra indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2, particularmente en pacientes con sobrepeso. Puede ser utilizado como monoterapia, en terapia combinada con otros agentes hipoglucemiantes orales o con insulina. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** La dosis deberá ser individualizada, según la eficacia y la tolerancia del paciente, respetando la dosis diaria máxima recomendada, que en adultos es de 2000 mg. Se deberá comenzar el tratamiento con una dosis baja y aumentarse gradualmente. El esquema recomendado es de 500 mg de DIABESIL® AP una vez al día con la cena. Las dosis deberán aumentarse a razón de 500 mg por semana hasta alcanzar un máximo de 2000 mg diarios administrados con la cena. Si no se logra el objetivo con 2000 mg de DIABESIL® AP, en una toma diaria se podrá intentar con 1000 mg dos veces al día. Si se necesitaran dosis más altas de metformina, podrá emplearse metformina de liberación inmediata, a una dosis máxima de 2500 mg en tomas fraccionadas. Los comprimidos nuncas deben triturarse ni masticarse, deben tragarse enteros. Ocasionalmente, los excipientes pueden aparecer en las heces como una masa blanda hidratada. Tratamiento concomitante con DIABESIL® AP e insulina. La dosis de insulina deberá continuarse al iniciar el tratamiento con DIABESIL® AP. La dosis inicial del tratamiento será de 1 comprimido de 500 mg una vez al día. La dosis deberá aumentarse 500 mg después de aproximadamente 1 semana, en aquellos pacientes que no respondan satisfactoriamente, pudiendo aumentar 500 mg todas las semanas hasta alcanzar el control glucémico deseado, sin sobrepasar la dosis máxima de 2000 mg. Cambio a otro antidiabético oral. Generalmente no es necesario un período de transición al pasar de un hipoglucemiante oral que no sean clorpropamida a DIABESIL® AP. Es necesario actuar con precaución durante las dos primeras semanas, ya que podría provocar una superposición de los efectos e hipoglucemia. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de metformina o cualquiera de los componentes del producto. Acidosis metabólica aguda o crónica, inclusive cetoacidosis diabética, con o sin coma (la cetoacidosis diabética debe ser tratada con insulina). Enfermedad renal o disfunción renal (según niveles séricos de creatinina  $\geq 1.4$  mg/dl en mujeres,  $\geq 1.5$  mg/dl en hombres, o con depuración anormal de creatinina) que también pueden ser secundarias a afecciones tales como: infarto agudo de miocardio, colapso cardiovascular (shock), deshidratación y septicemia. Estados hipoxicos. Insuficiencia cardíaca o respiratoria. Insuficiencia hepática. Intoxicación alcohólica aguda. Alcoholicismo. Deberá suspenderse temporalmente la administración de DIABESIL® AP en pacientes sometidos a estudios radiológicos con administración intravenosa de materiales de contraste yodados. El uso de tales productos puede provocar una alteración aguda de la función renal. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** Como consecuencia de la acumulación de metformina puede ocurrir una complicación rara pero grave, conocida como acidosis láctica. Esta complicación metabólica puede desarrollarse en presencia de otras situaciones fisiopatológicas, entre ellas la diabetes mellitus, y en presencia de hiperlipoféresis tisular e hipoxemia significativa. Se encuentran en mayor riesgo los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) con necesidad de intervención farmacológica, principalmente aquellos con ICC agudo o inestable con riesgo de hiperlipoféresis e hipoxemia. Este riesgo también se incrementa con la edad del paciente y el grado de disfunción renal. Se deberá suspender temporalmente la administración del fármaco antes de cualquier procedimiento quirúrgico y de un estudio radiológico con contraste intravenoso. Deberá suspenderse de inmediato la administración del fármaco en presencia de cualquier afección asociada con hipoxemia, sepsis o deshidratación, y en pacientes con insuficiencia cardíaca o de la función renal. Deberá suspenderse de inmediato la administración del fármaco si aparece uno o varios de los síntomas de acidosis láctica que excedan el límite superior del rango normal para su edad, no deben recibir DIABESIL® AP. En pacientes de edad avanzada, la dosis deberá ser cuidadosamente ajustada hasta llegar a la dosis mínima efectiva. Se debe interrumpir en forma inmediata la administración de DIABESIL® AP en pacientes que presenten colapso cardiovascular (shock) por cualquier causa, ICC agudo, infarto agudo de miocardio y otras afecciones caracterizadas por hipoxemia, que han sido asociadas con acidosis láctica y pueden provocar azoemia prerrenal. Los pacientes que reciben DIABESIL® AP solo, en condiciones habituales de uso no desarrollan hipoglucemia, pero puede ocurrir cuando un ejercicio extenuante no es compensado con las calorías apropiadas, al ingerir una cantidad de calorías deficiente, o al utilizar en forma conjunta con otros agentes hipoglucemiantes (insulina o sulfonilureas) o etanol. Son particularmente susceptibles a la hipoglucemia: los debilitados, los ancianos, los malnutridos, los que padecen de insuficiencia suprarrenal o hipofisaria. La hipoglucemia en el anciano y en aquellos que reciben agentes beta-bloqueantes puede ser de difícil reconocimiento. Cuando pacientes estables con cualquier régimen antidiabético son expuestos a situaciones de estrés, tales como cirugía, fiebre, infección, traumatismo puede ocurrir una alteración transitoria del control glucémico, pudiendo ser necesario interrumpir el tratamiento con DIABESIL® AP y administrar en forma transitoria insulina. Una vez superado el episodio agudo podrá reiniciarse el tratamiento con DIABESIL® AP. Interacciones medicamentosas: Medicamentos catiónicos (ranitidina, amilorida, triamtereno, digoxina, trimetoprima morfina, procaína, quinina, vancomicina, quinidina). Estos tienen capacidad potencial de interactuar con la metformina, cumpliendo por los sistemas comunes de transporte tubular renal. Cimetidina, Nifedipina, Furosemida: aumentan Cmax y AUC de metformina. Medicamentos que tienden a producir hiperglucemia y pueden causar la pérdida del control glucémico: corticoides, productos tiroideos, isoniazida, estrógenos, tiazidas y otros diuréticos, amilorida, ácido nicotínico, fenotiazinas, simpaticomiméticos (agonistas  $\beta_2$ ), clorpromazina en dosis elevadas, bloqueantes de los canales de calcio e isoniazida. Cuando estos se administran conjuntamente con metformina de liberación inmediata o monoterapia fueron las siguientes: frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, fatiga; ocasionales: indigestión, astenia, cefaleas, molestias abdominales; alteraciones unguales, aumento de la sudoración, molestias tiroideas, hipoglucemia, escalofríos, erupción cutánea, síndrome pseudogripal, alteraciones del gusto, ruidos palpitantes, deposiciones anormales, migraña, mareos, insnia. **PRESENTACIONES:** envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos de acción prolongada. 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](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Abr-2015.

**DIABESIL®:** comprimidos recubiertos. **DIABESIL® AP 500 / DIABESIL® AP 1000:** comprimidos recubiertos Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** Diabesil®: cada comprimido recubierto contiene metformina clorhidrato 500 mg y excipientes c.s. Diabesil® AP 500 / Diabesil® AP 1000: cada comprimido recubierto contiene metformina clorhidrato 850 y 1000 mg respectivamente y excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** antihiper glucemiante oral del grupo de las biguanidas. **INDICACIONES:** diabetes no insulino dependiente, en especial del obeso. Diabetes insulino dependiente, asociada a insulino terapia. Complementación de la insulino resistencia. Fracasos primarios o secundarios de las sulfonilureas. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** Diabesil®: la dosis usual es de 2 a 3 comprimidos por día repartidos con las principales comidas. La dosis máxima es de 2500 mg (5 comprimidos) por día. Diabesil® AP 500: la dosis usual es de 2 comprimidos, la cual puede aumentarse a 3 comprimidos. La dosis máxima aconsejada no debe superar a 3000 mg/día. Diabesil® AP 1000: la dosis usual es de 1 a 2 comprimidos, la dosis máxima aconsejada es de 3 comprimidos (3000 mg). Pasaje de otra terapia antidiabética oral a metformina: cuando se cambia de agentes hipoglucemiantes orales estándar, a metformina, generalmente no se necesita período de transición, excepto con clorpropamida, con la cual debe tenerse precaución durante las primeras dos semanas debido a la extensa retención en el organismo, lo que puede llevar a la suma de los efectos de ambas drogas y posible hipoglucemia. Terapia concomitante con sulfonilureas: si los pacientes no han respondido a 4 semanas de dosis máximas de metformina como monoterapia, debe considerarse la adición gradual de una sulfonilurea oral, mientras se continúa con la metformina a dosis plenas. Si los pacientes no responden satisfactoriamente en 1 a 3 meses de terapia concomitante a dosis plenas de metformina y dosis plenas de una sulfonilurea oral, debe considerarse la discontinuación de la terapia oral y el pasaje a insulino terapia. Uso concomitante de metformina e insulino terapia en Diabetes tipo 1: si la dosis de insulina es inferior a 40 unidades por día, se administrará la dosis habitual de 2 comprimidos. Simultáneamente se reducirá la dosis de insulina a razón de 2 a 4 unidades, de acuerdo a los controles glucémicos. Si la dosis de insulina es mayor a 40 unidades por día, es preferible internar al paciente para efectuar la asociación. De acuerdo a los controles glucémicos obtenidos se disminuirá progresivamente la dosis de la insulina. **CONTRAINDICACIONES:** insuficiencia renal (creatinina  $> 1.5$  mg/dl en hombre y  $> 1.4$  mg/dl en mujer) o alteraciones del clearance de creatinina. Insuficiencia hepática, respiratoria y/o cardíaca. Coronariopatías o arteriosclerosis avanzada. Etilismo. Embarazo. Lactancia. Enfermedad de edad avanzada, o muy debilitados o adelgazados. Exploración radiológica con administración intravenosa de medios de contraste. Patología aguda que implique riesgos de alteraciones de la función renal: deshidratación (diarrea, vómitos), fiebre, estados infecciosos y/o hipoxicos graves (shock, septicemias, infección urinaria, neumopatías), administración intravenosa de agentes de contraste iodados. Cetoacidosis diabética. Cirugía mayor: estado pre y post-quirúrgico. Hipersensibilidad a la metformina. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:** puede provocar en algunos casos, acidosis láctica como efecto secundario. Interrumpir su administración si aparece una condición clínica que predispone a la hipoxia tisular, como infecciones graves (principalmente urinarias), hemorragias importantes, anemia avanzada, entre otros. La creatinina sérica debe ser medida antes de iniciar el tratamiento con metformina y vigilada periódicamente (1 o 2 veces al año). En pacientes con valores aumentados y en ancianos controlar 2 a 4 veces al año. Ciertos medicamentos hiperglucemiantes (corticoides, diuréticos tiazídicos, anovulatorios orales, etc.) pueden precisar un ajuste de la dosis, o bien la asociación con insulina o sulfonilureas. La metformina, utilizada sola, no provoca hipoglucemia; es necesario tener precaución en caso de administración concomitante de metformina con insulina o sulfonilureas, debido a una posible potenciación de la acción. El paciente deberá evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento. La aparición de fiebre, trauma, infección o cirugía, puede causar la pérdida del control de la glucemia en un paciente diabético estabilizado, y en estas circunstancias puede ser necesario suspender el tratamiento con metformina y administrar temporalmente insulina. Son susceptibles a la hipoglucemia los pacientes ancianos, debilitados o subalimentados, con insuficiencia adrenal o pituitaria, o intoxicación con alcohol. La hipoglucemia puede ser difícil de identificar en los pacientes de edad avanzada y en aquellos tratados con bloqueantes beta-adrenérgicos. La metformina debe discontinuarse 48 h antes y retomarse 48 h después de una cirugía mayor. Acidosis láctica: los primeros síntomas son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida de apetito o aturdimiento. El paciente debe consultar al médico si aparece uno o varios de dichos síntomas y, especialmente, si no tienen relación con el inicio de la medicación, el aumento de dosis, una causa alérgica o medicamentosa fácilmente identificable (antibióticos, analgésicos, etc.) o una enfermedad ocasional no relacionada con la diabetes. Interacciones medicamentosas: alcohol, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, furosemida, contrastes iodados, nifedipina, drogas catiónicas (amilorida, digoxina, morfina, procaína, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima, vancomicina, cimetidina) vitamina B12, tiazidas y otros diuréticos, corticoides, fenotiazinas, danazol, hormonas tiroideas, estrógenos, anovulatorios, fenitoina, ácido nicotínico, simpaticomiméticos (agonistas  $\beta_2$ ), clorpromazina en dosis elevadas, bloqueantes de los canales de calcio e isoniazida. Cuando estos se administran conjuntamente con metformina, el paciente deberá ser estrechamente controlado con el fin de mantener un control adecuado de su glucemia. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de metformina en niños menores de 10 años. Debido a la posibilidad de disminución de la función renal en los ancianos, se recomienda comenzar con dosis bajas y luego ajustar de acuerdo al clearance renal. La monoterapia con metformina no causa hipoglucemia y por lo tanto, no ejerce efecto alguno sobre la habilidad para conducir y manejar máquinas, aunque se deberá estar alerta cuando metformina se usa en combinación con otros antidiabéticos. **REACCIONES ADVERSAS:** frecuentes: se han descrito algunos casos de intolerancia digestiva (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito) durante los primeros días de tratamiento, de carácter leve y que en general no obligan a la interrupción del mismo. Estos efectos se minimizan tomando la medicación durante o después de las comidas y administrándola 2 ó 3 veces por día, también puede ayudar a mejorar la tolerancia la administración progresiva de la posología. Ocasionalmente se pueden presentar gusto metálico, debilidad. Raramente pueden presentarse anemia megaloblástica, absorción reducida de Vitamina B12 durante tratamientos prolongados con metformina, hipoglucemia (por uso concomitante con otro antidiabético), acidosis láctica, eritema, prurito, laxitud, urticaria, trastornos hepatobiliares. **PRESENTACIONES:** Diabesil® / Diabesil® AP 500 / Diabesil® AP 1000: envases conteniendo 30, 60 y 100 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](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Abr-2009 (Diabesil® AP 500/1000) y Ene-2012 (Diabesil®).

**NEURO BILETAN®:** Comprimidos recubiertos. Venta bajo receta. **COMPOSICIÓN:** cada comprimido recubierto contiene: ácido fólico 600mg; excipientes c.s. **ACCION TERAPEUTICA:** antioxídante. **INDICACIONES:** trastornos de la sensibilidad debido a polineuropatía diabética. **POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:** la dosis depende del cuadro clínico y del criterio médico. Dosis usual: 600 mg diarios en una toma, ingiriendo con alimentos y líquidos y no deberá tomarse hasta un máximo de 600 mg diarios. **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 fólico, 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 fólico. El ácido fólico debe ser tomado 30 minutos antes de la ingesta de alimentos. La administración conjunta con cisplatino ocasiona la pérdida de la acción terapéutica de este último. La administración de ácido fólico en pacientes diabéticos tratados con insulina o antidiabéticos orales, puede eventualmente originar hipoglucemia. Controlar la glucemia antes y durante el tratamiento, pues podría eventualmente ocurrir un descenso de la misma. No existe suficiente evidencia sobre la seguridad y eficacia de la administración del producto en pediatría, embarazo y lactancia, por lo que no se recomienda su uso. **REACCIONES ADVERSAS:** descensos en el nivel de glucemia, síntomas que asemejen hipoglucemia como mareos, diaforesis, cefalea y alteraciones visuales. Trastornos gastrointestinales como: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea. Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupciones de la piel, urticaria, prurito, pérdida temporal del sentido del gusto. **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](http://www.gador.com.ar). Fecha de última revisión ANMAT: Sep-2011.

**XELÉVIA®:** Sitagliptina 25 mg – 50 mg – 100 mg. Comprimidos Recubiertos. Via Oral. VENTA BAJO RECETA. FÓRMULA: Cada comprimido recubierto de XELÉVIA 25 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 25 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina 30.94 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 30.94 mg; Croscarmelosa sódica 2.00 mg; Estearato de Magnesio 1.00 mg; Estearil Fumarato de Sodio 3.00 mg; Alcohol Polivinílico 1.60 mg; Dóxido de Titio 0.966 mg; Polietilenglicol 3550 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 XELÉVIA 50 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 50 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina 61.88 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 61.88 mg; Croscarmelosa sódica 4.00 mg; Estearato de Magnesio 2.00 mg; Estearil Fumarato de Sodio 6.00 mg; Alcohol Polivinílico 3.20 mg; Dóxido de Titio 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 XELÉVIA 100 mg contiene: Sitagliptina (como fosfato monohidratado) 100 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina 123.8 mg; Fosfato dibásico de calcio anhidro 123.8 mg; Croscarmelosa sódica 8.00 mg; Estearato de Magnesio 4.00 mg; Estearil Fumarato de Sodio 12.00 mg; Alcohol Polivinílico 6.40 mg; Dóxido de Titio 3.45 mg; Polietilenglicol 3350 3.232 mg; Talco 2.368 mg; Óxido de Hierro Amarillo 0.491 mg; Óxido de Hierro Rojo 0.029 mg. ACCIÓN TERAPEUTICA: Hipoglucemiante. Según Código ATC se clasifica como A10BH01 - Droga utilizada en el tratamiento de diabetes- reductor del nivel de glucosa - inhibidor de DPP-4. INDICACIONES: XELÉVIA está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: Como monoterapia; En pacientes controlados inadecuadamente con la dieta y el ejercicio por sí solos. Como terapia oral doble en combinación con: Metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionen un control glucémico adecuado. Una sulfonilurea en los casos en los que la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionen un control glucémico adecuado. Un agonista PPARγ (por ejemplo, las tiazolidinonas) en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, más el agente único, no proporcionen un control glucémico adecuado. Como terapia oral triple en combinación con: Una sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado. 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, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado. XELÉVIA está además indicado como terapia adicional a insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado. ACCIÓN FARMACOLÓGICA: Propiedades farmacodinámicas: Mecanismo de acción. XELÉVIA pertenece a una clase de antihiperlipémiáticos orales que se denominan inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). La mejora del control glucémico observada con este medicamento podría estar mediada por un aumento de los niveles de hormonas incretinas activas. Las incretinas, incluidos el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), son liberadas por el intestino a lo largo del día y sus niveles aumentan en respuesta a las comidas. Las incretinas son parte de un sistema endógeno envuelto en la regulación fisiológica de la homeostasis de la glucosa. Si las concentraciones de glucosa son normales o elevadas, el GLP-1 y el GIP aumentan la síntesis y liberación de insulina de las células β pancreáticas mediante vías de señalización intracelulares en las que interviene el AMP cíclico. El tratamiento con GLP-1 o con inhibidores de la DPP-4 en modelos animales de diabetes tipo 2 ha demostrado mejorar el grado de respuesta a la glucosa de las células β y estimular la biosíntesis y la liberación de insulina. Con unos niveles de insulina elevados, aumenta la captación tisular de glucosa. Además, el GLP-1 reduce la secreción de glucagón de las células α pancreáticas. Concentraciones de glucagón disminuidas, junto con niveles elevados de insulina, conducen a una producción reducida de glucosa hepática, dando lugar a una disminución de la glucemia. Los efectos de GLP-1 y del GIP son glucosa dependientes de tal manera que cuando la glucemia es baja, no se observa estimulación de la liberación de insulina ni supresión de la secreción de glucagón por el GLP-1. Para ambos, GLP-1 y GIP, la estimulación de liberación de insulina se intensifica con subidas de glucosa por encima de lo normal. Además, el GLP-1 no altera la respuesta normal del glucagón a la hipoglucemia. La actividad del GLP-1 y del GIP está limitada por la enzima DPP-4, que hidroliza rápidamente las hormonas incretinas para formar tipos inactivos. La sitagliptina evita la hidrólisis de las hormonas incretinas por la DPP-4, con lo que aumentan las concentraciones plasmáticas de las formas activas de GLP-1 y GIP. Al estimular los niveles de incretinas activas, la sitagliptina aumenta la liberación de insulina y reduce los niveles de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente. En pacientes con diabetes tipo 2 que presentan hiperglucemia, estos cambios en los niveles de insulina y glucagón producen bajas concentraciones de Hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa en ayunas y postprandial. Este mecanismo es diferente al de las sulfonilureas, las sulfonilureas tiazolidinonas e insulina, que incluyen el nivel de glucosa en ayunas, lo que puede llevar a una hipoglucemia inducida por sulfonilureas, en pacientes con diabetes tipo 2 y en sujetos normales. La sitagliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de las enzimas DPP-4 y no inhibe las enzimas relacionadas estrechamente, DPP-8 o DPP-9, a concentraciones terapéuticas. En un estudio de dos días de duración en pacientes sanos, la administración de sitagliptina en monoterapia incrementó las concentraciones de GLP-1 activo, mientras que la administración de metformina en monoterapia incrementó las concentraciones tanto de GLP-1 activo como de GLP-1 total en un grado similar. La co-administración de sitagliptina y metformina tuvo un efecto adicional sobre las concentraciones de GLP-1 activo. La administración de sitagliptina, pero no metformina, incrementó las concentraciones de GIP activo. Eficacia clínica y seguridad: En general, el control glucémico mejoró con sitagliptina cuando se administró en monoterapia o en terapia de combinación (ver Tabla 1). Se han realizado dos ensayos para evaluar la eficacia y la seguridad de sitagliptina en monoterapia. El tratamiento con 100 mg de sitagliptina una vez al día, en monoterapia, logró una mejoría significativa en la HbA1c, en la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y en la glucosa postprandial a las 2 horas (GPP a las 2 horas) comparada con placebo, en 2 ensayos, uno de 18 semanas de duración y otro de 24 semanas. Se observó mejoría de los marcadores indirectos (subrogados) de la función de las células β, tales como HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), relación entre proinsulina e insulina, y medidas del grado de respuesta de las células β en la prueba de tolerancia a la comida con muestras frecuentes. La incidencia de hipoglucemia observada en pacientes tratados con sitagliptina fue similar a la del placebo. El peso corporal no aumentó respecto al basal tras el tratamiento con sitagliptina en ningún ensayo, comparado con una pequeña reducción del peso en los pacientes tratados con placebo. Sitagliptina 100 mg una vez al día proporcionó mejorías significativas en los parámetros glucémicos comparados con placebo en los dos estudios de 24 semanas con sitagliptina como tratamiento adicional, uno en combinación con metformina y el otro en combinación con pioglitazona. El cambio en el peso corporal desde el valor basal fue similar al de pacientes tratados con sitagliptina en relación a placebo. En estos ensayos, hubo una incidencia menor de hipoglucemia notificada en los pacientes tratados con sitagliptina a placebo. Se diseñó un ensayo a 24 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a insulina sola o a glicemiprida en combinación con metformina. La adición de sitagliptina a cualquiera de los dos, glicemiprida o a glicemiprida y metformina, proporcionó mejorías significativas en los parámetros glucémicos. Los pacientes tratados con sitagliptina obtuvieron una ganancia modesta de peso corporal comparado con los pacientes tratados con placebo. Se diseñó un ensayo a 26 semanas controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a la combinación de pioglitazona y metformina. La adición de sitagliptina a pioglitazona y metformina proporcionó mejorías significativas en los parámetros glucémicos. El cambio en el peso corporal desde el valor basal fue similar al de pacientes tratados con sitagliptina en relación a placebo. La incidencia de hipoglucemia fue similar tanto en pacientes tratados con placebo como con sitagliptina a dosis de 25 o 50 mg una vez al día. La dosis media diaria en pacientes que tomaban insulina no pre-mezclada (acción intermedia/acción prolongada) fue de 44.3 U/día. La adición de sitagliptina a insulina proporcionó mejorías significativas en los parámetros glucémicos. No hubo cambios significativos en el peso corporal desde el valor basal en ningún grupo. En un ensayo factorial de 24 semanas controlado con placebo en terapia inicial, sitagliptina 50 mg dos veces al día en combinación con metformina (500 mg dos veces al día) logró una mejoría significativa de la glucemia comparada con cualquier monoterapia. La reducción del peso corporal con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la observada con metformina sola o placebo; no hubo cambios frente al valor basal en los pacientes con sitagliptina sola. La incidencia de hipoglucemia fue similar en los grupos de tratamiento.

Tabla 1: Resultados de HbA1c en estudios en monoterapia y con tratamiento de combinación controlados con placebo\*

Ensayo	Medida basal de HbA1c (%)	Cambio medio desde el		Valor de p
		Medida basal de HbA1c (%)	HbA1c (%) con placebo (IC 95%)	
<b>Ensayos en monoterapia</b>				
Sitagliptina 100 mg una vez al día <sup>1</sup> (N=188)	8.0	-0.5	0.6 <sup>†</sup> (-0.8; -0.4)	<0.001
Sitagliptina 100 mg una vez al día <sup>2</sup> (N=228)	8.0	-0.6	0.8 <sup>†</sup> (-1.0; -0.6)	<0.001
<b>Ensayos con tratamiento en combinación</b>				
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con metformina <sup>3</sup> (N=453)	8.0	-0.7	0.7 <sup>†</sup> (-0.8; -0.5)	<0.001
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con pioglitazona <sup>4</sup> (N=163)	8.1	-0.9	0.7 <sup>†</sup> (-0.8; -0.5)	<0.001
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con glicemiprida <sup>5</sup> (N=102)	8.4	-0.3	0.6 <sup>†</sup> (-0.8; -0.3)	<0.001
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con glicemiprida y metformina <sup>6</sup> (N=115)	8.3	-0.6	0.9 <sup>†</sup> (-1.1; -0.7)	<0.001
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso con pioglitazona + metformina <sup>7</sup> (N=152)	8.8	-1.2	0.7 <sup>†</sup> (-1.0; -0.5)	<0.001
Tratamiento inicial (dos veces al día): Sitagliptina 50 mg + metformina 500 mg (N=183)	8.8	-1.4	1.6 <sup>†</sup> (-1.8; -1.3)	<0.001
Tratamiento inicial (dos veces al día): Sitagliptina 50 mg + metformina 1000 mg (N=178)	8.8	-1.9	2.1 <sup>†</sup> (-2.3; -1.8)	<0.001
Sitagliptina 100 mg una vez al día añadida al tratamiento en curso de insulina + metformina <sup>8</sup> (N=305)	8.7	0.6 <sup>†</sup>	0.6 <sup>†</sup> (-0.7; -0.6)	<0.001

\* La tabla población de pacientes tratada (un análisis por intención de tratar).  
 † Medida de mínimos cuadrados ajustada mediante el estado del tratamiento antihiperlipémiico anterior y el valor basal.  
 ‡ p<0.001 comparada con placebo o placebo + tratamiento en combinación.  
 § HbA1c (%) en la semana 18.  
 ¶ HbA1c (%) en la semana 24.  
 # HbA1c (%) en la semana 26.  
 †† Medida de mínimos cuadrados ajustada mediante el uso de metformina en la Visita 1 (sino), uso de insulina en la Visita 1 (pre-mezclada frente a no pre-mezclada [acción intermedia o acción prolongada]), y el valor basal. Las interacciones del tratamiento por estrato (uso de metformina e insulina) no fueron significativas (p > 0.10).

Se diseñó un estudio a 24 semanas controlado con un comparador activo (metformina) para evaluar la eficacia y seguridad de 100 mg de sitagliptina una vez al día (N=528) comparado con metformina (N=522), en pacientes tratados con dieta y ejercicio, con un control glucémico inadecuado y que no habían sido tratados con ningún hipoglucemiante (al menos en los 4 últimos meses). La dosis media de metformina fue de 1.900 mg aproximadamente por día. La reducción en la HbA1c, frente al valor basal medio de 7.2 %, fue de -0.43 % para sitagliptina y de -0.57 % para metformina (análisis Por Protocolo). La incidencia global de reacciones adversas gastrointestinales que se consideraron relacionadas con el fármaco fue de 2.7 % en los pacientes tratados con sitagliptina en comparación con 12.6 % en los pacientes tratados con metformina. La incidencia de hipoglucemia no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento (sitagliptina, 1.3 %; metformina, 1.9 %). El peso corporal frente al valor basal se redujo en ambos grupos (sitagliptina, -0.6 kg; metformina, -1.9 kg). En un ensayo que comparaba la eficacia y la seguridad de la adición de 100 mg de sitagliptina una vez al día o glicemiprida (una sulfonilurea) en pacientes con un control glucémico inadecuado con el tratamiento de metformina en monoterapia, sitagliptina fue similar a la glicemiprida en la reducción de la HbA1c. La dosis media de glicemiprida usada en el grupo comparador, fue de 10 mg al día, aproximadamente el 40 % de los pacientes requirieron una dosis de glicemiprida de < 5 mg/día a lo largo del ensayo. Sin embargo, en el grupo de sitagliptina interrumperon el tratamiento debido a la falta de eficacia más pacientes que en el grupo de placebo. Los pacientes tratados con sitagliptina mostraron una reducción media significativa del peso corporal frente al valor basal, en comparación con un aumento de peso significativo en los pacientes tratados con placebo (-1.5 frente a +1.1 kg). En este estudio, la relación entre proinsulina e insulina, un marcador de la eficiencia de la síntesis y liberación de la insulina, mejoró con sitagliptina y se deterioró con el tratamiento con glicemiprida. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (4.9 %) fue significativamente menor que la del grupo de glicemiprida (32.0 %). Un estudio controlado con placebo de 24 semanas y con 660 pacientes fue diseñado para evaluar la eficacia en el ahorro de insulina y la seguridad de sitagliptina (100 mg una vez al día) añadida a insulina glargina con o sin metformina (al menos 1.500 mg) durante la intensificación del tratamiento con insulina. La HbA1c basal fue de 8.74 % y la dosis de insulina basal fue de 37 U/día. Se enseñó a los pacientes a ajustar sus dosis de insulina glargina en función de los valores de glucosa en ayunas obtenidos por punción en el dedo. En la semana 24, el aumento de la dosis diaria de insulina fue de 19 U/día en los pacientes tratados con sitagliptina y de 24 U/día en los pacientes tratados con placebo. La reducción de la HbA1c en los pacientes tratados con sitagliptina e insulina (con o sin metformina) fue de -1.31 % en comparación con el -0.87 % en los pacientes tratados con placebo e insulina (con o sin metformina), una diferencia de -0.45 % (IC del 95 %: -0.60; -0.29). La incidencia de hipoglucemia fue de 25.2 % en los pacientes tratados con sitagliptina e insulina (con o sin metformina) y de 36.8 % en los pacientes tratados con placebo e insulina (con o sin metformina). La diferencia se debió principalmente a un mayor porcentaje de pacientes en el grupo placebo que experimentaron 3 o más episodios de hipoglucemia (9.4 vs 19.1 %). No hubo diferencia en la incidencia de hipoglucemia grave. Se realizó un ensayo clínico en el que se comparó sitagliptina 25 o 50 mg una vez al día frente a dosis de glicemiprida de 2.5 a 20 mg/día en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. Este ensayo se realizó en 423 pacientes con insuficiencia renal crónica (tasa de filtración glomerular estimada de < 50 ml/min). Después de 54 semanas, la reducción media a partir del valor basal en la HbA1c fue de -0.76 % con sitagliptina y -0.64 % con glicemiprida (análisis por protocolo). En este ensayo, el perfil de eficacia y seguridad de sitagliptina a 25 o 50 mg una vez al día fue generalmente similar al observado en otros ensayos de monoterapia en pacientes con función renal normal. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de sitagliptina (6.2 %) fue significativamente menor que en el grupo de glicemiprida (17.0 %). También hubo una diferencia significativa entre los grupos con respecto al cambio en el peso corporal a partir del valor basal (sitagliptina -0.6 kg; glicemiprida +1.2 kg). Se realizó otro estudio clínico en el que se comparó sitagliptina 25 mg una vez al día frente a dosis de glicemiprida de 2.5 a 20 mg/día en 129 pacientes con ERT que estaban en diálisis. Después de 54 semanas, la reducción media a partir del valor basal en la HbA1c fue del -0.72 % con sitagliptina y -0.87 % con glicemiprida. En este ensayo, el perfil de eficacia y seguridad de sitagliptina a 25 mg una vez al día fue generalmente similar al observado en otros ensayos de monoterapia en pacientes con función renal normal. La incidencia de hipoglucemia no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento (sitagliptina, 6.3 %; glicemiprida, 10.8 %). En otro ensayo clínico realizado en 91 pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica (clearance de creatinina < 50 ml/min), la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento con sitagliptina a dosis de 25 o 50 mg una vez al día fueron generalmente similares a placebo. Además, después de 12 semanas, las reducciones medias en la HbA1c (sitagliptina -0.59 %; placebo -0.18 %) y en la GPA (sitagliptina -25.5 mg/dl; placebo -3.0 mg/dl) fueron generalmente similares a las observadas en otros ensayos de monoterapia en pacientes con función renal normal (ver Propiedades Farmacocinéticas). El estudio TECOS fue un estudio aleatorizado en 14.671 pacientes en la población por intención de tratar con una HbA1c de > 6.5 a 8.0 % con enfermedad cardiovascular establecida que recibió sitagliptina (7.332) 100 mg al día (o 50 mg al día si la TFG basal era < 30 y < 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) o placebo (7.339) añadido al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA1c y de los factores de riesgo cardiovascular. No se incluyeron en el estudio los pacientes con una TFG < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. La población del estudio incluyó 2.004 pacientes de > 75 años de edad y 3.324 pacientes con insuficiencia renal (TFGe < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). En el transcurso del estudio, la diferencia total estimada media (desviación estándar) en la HbA1c entre los grupos de sitagliptina y placebo fue de 0.29 % (0.01); IC del 95 % (-0.32; -0.27); p < 0.001. El criterio de valoración principal cardiovascular fue una combinación del primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable. Los criterios de valoración secundarios cardiovasculares incluyeron el primer evento confirmado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal; aparición de los componentes individuales del criterio de valoración principal compuesto; la mortalidad por cualquier causa; y la hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva. Tras una mediana de seguimiento de 3 años, sitagliptina, añadido al tratamiento habitual, no aumentó el riesgo de acontecimientos cardiovasculares adversos importantes o el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca comparado con el tratamiento habitual sin sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 (Tabla 2).

Tabla 2. Tasas del criterio de valoración cardiovascular compuesto y de los criterios de valoración secundarios claves

	Sitagliptina 100 mg	Placebo		
	Tasa de incidencia por 100 pacientes-año <sup>†</sup>	Tasa de incidencia por 100 pacientes-año <sup>†</sup>	Cociente de riesgo (Hazard Ratio)	Valor de p <sup>‡</sup>
<b>Análisis de la población por intención de tratar</b>				
Número de pacientes	7.332	7.339		
Criterio de valoración principal compuesto (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por angina inestable)	839 (11.4)	851 (11.6)	4.2	0.98 (0.89-1.08)
Criterio de valoración secundario compuesto (Muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal)	745 (10.2)	851 (11.6)	4.2	0.99 (0.89-1.10)
<b>Resultado secundario</b>				
Muerte cardiovascular	380 (5.2)	366 (5.0)	1.7	1.03 (0.89-1.19)
Todos los infartos de miocardio (mortales y no mortales)	300 (4.1)	316 (4.3)	1.3	0.95 (0.81-1.11)
Todos los accidentes cardiovasculares (mortales y no mortales)	178 (2.4)	183 (2.5)	0.9	0.97 (0.79-1.19)
Hospitalización por angina inestable	116 (1.6)	129 (1.8)	0.8	0.90 (0.70-1.16)
Muerte por cualquier causa	547 (7.4)	537 (7.3)	2.5	1.01 (0.90-1.14)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca <sup>†</sup>	228 (3.1)	229 (3.1)	1.1	1.00 (0.83-1.20)

\* La tasa de incidencia por 100 pacientes-año se calcula como 100 (número total de pacientes con > 1 acontecimiento durante el período de exposición elegible dividido por el total de pacientes-año de seguimiento).  
 † Basado en un modelo de Cox estratificado por región. Para los criterios de valoración compuestos, los valores de p corresponden a una prueba de no inferioridad cuyo objetivo es demostrar que el cociente de riesgos es menor de 1.3. Para todos los demás criterios de valoración, los valores de p corresponden a una prueba de las diferencias en las tasas de riesgo.  
 ‡ El análisis de hospitalización por insuficiencia cardíaca se ajustó por antecedentes de insuficiencia cardíaca al inicio del estudio.

Propiedades farmacocinéticas: Absorción: Tras la administración oral de una dosis de 100 mg a sujetos sanos, sitagliptina se absorbió rápidamente, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas (mediana de Tmax) a 4 horas después de la dosis. El AUC plasmático medio de sitagliptina fue de 8.52 µM-hr, la Cmax fue de 950 nM. La biodisponibilidad absoluta de sitagliptina es de aproximadamente el 87%. Puesto que la coadministración de XELÉVIA con una comida rica en grasa no tuvo efectos sobre la farmacocinética, XELÉVIA puede administrarse con o sin alimentos. El AUC plasmático de sitagliptina aumentó de manera proporcional a la dosis. No se ha establecido la proporcionalidad con la Cmax y la C24h con la dosis (la Cmax tuvo un incremento superior que la proporcionalidad con la dosis y la C24h tuvo un incremento menor que la proporcionalidad con la dosis). Distribución: El volumen medio de distribución en estado estacionario

después de la administración de una dosis única intravenosa de 100 mg de sitagliptina en sujetos sanos es de aproximadamente 198 litros. La fracción de sitagliptina unida reversiblemente a las proteínas plasmáticas es baja (38%). Metabolismo: Sitagliptina se elimina fundamentalmente sin modificar en la orina, siendo su metabolismo una vía menor. Aproximadamente el 73% de sitagliptina se excreta sin modificar en la orina. Tras una dosis oral de [C14] sitagliptina, aproximadamente el 16% de la radiactividad se excretó en forma de metabolitos de sitagliptina. Se detectaron seis metabolitos en niveles traza y no se espera que contribuyan a la actividad inhibitoria de la DPP-4 en plasma que ejerce sitagliptina. Los ensayos *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina fue la CYP3A4, con participación de la CYP2C8. Los datos *in vitro* muestran que sitagliptina no es un inhibidor de las isoenzimas CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 o 2B6 y no es un inductor de CYP3A4 y CYP1A2. Eliminación: Tras la administración de una dosis oral de [C14] sitagliptina a sujetos sanos, aproximadamente el 100% de la radiactividad administrada se eliminó en las heces (13%) o en la orina (87%) durante la semana siguiente a la administración. Sitagliptina no es un sustrato de OCT, OAT1 ni de los transportadores PEPT1/2. En *in vitro*, sitagliptina no inhibió OAT3 (C<sub>50</sub> 160 µM), ni el transporte mediado por la glucoproteína p (hasta 250 µM) a concentraciones plasmáticas terapéuticamente relevantes. En un ensayo clínico, sitagliptina tuvo poco efecto sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que indica que sitagliptina puede ser un ligero inhibidor de la glucoproteína p. Características de los pacientes: La farmacocinética de sitagliptina fue, por lo general, similar en pacientes sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Insuficiencia renal: Se ha realizado un ensayo abierto de dosis únicas para evaluar la farmacocinética de una dosis reducida de sitagliptina (50 mg) en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal crónica, en comparación con pacientes sanos normales como control. El ensayo incluyó a pacientes con insuficiencia renal clasificada según el aclaramiento de creatinina en 30, 45 o 60 ml/min (30 a < 50 ml/min) leve o moderada y grave (< 30 ml/min), así como pacientes con ERT en hemodilísis. Los pacientes con insuficiencia renal leve no presentaron un aumento de la concentración plasmática de sitagliptina clínicamente significativo en comparación con los pacientes sanos normales de control. En los pacientes con insuficiencia renal moderada, el AUC plasmático de sitagliptina aproximadamente se duplicó, y aproximadamente se cuadruplicó en los pacientes con insuficiencia renal grave y en los pacientes con ERT que precisen hemodilísis, en comparación con los pacientes sanos normales de control. Sitagliptina se eliminó de manera modesta mediante hemodilísis (13.5 % durante una sesión de hemodilísis de 3 a 4 horas que comenzó 4 horas después de la dosis). Para lograr concentraciones plasmáticas similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, así como en pacientes con ERT que requieren diálisis (Ver Posología y Forma de administración). Insuficiencia hepática: No se precisa un ajuste de la dosis de XELEVIA en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (puntuación de Child-Pugh ≤ 9). No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9). Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no es previsible que la insuficiencia hepática grave altere la farmacocinética de sitagliptina. Pacientes de edad avanzada: No se precisa un ajuste de la dosis en función de la edad. La edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de sitagliptina, a juzgar por un análisis de farmacocinética poblacional de los datos de fase I y fase II. Los pacientes de edad avanzada (65 a 80 años) presentaron mayores concentraciones plasmáticas de sitagliptina aproximadamente un 19 % mayores que los pacientes más jóvenes. Niños: No se han realizado ensayos con XELEVIA en pacientes pediátricos. Otras características de los pacientes: No se precisa un ajuste de la dosis en función del sexo, la raza o el índice de masa corporal (IMC). Estas características no ejercieron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de sitagliptina, a juzgar por un análisis combinado de datos farmacocinéticos de fase I y un análisis de farmacocinética poblacional de datos de fase I y fase II. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Posología: La dosis es de 100 mg de sitagliptina una vez por día. Cuando se usa en combinación con metformina y debe administrarse la dosis de metformina y/o del agonista PPARγ y XELEVIA administrarse de forma concomitante. Cuando XELEVIA 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 Advertencias y Precauciones). Si se omite una dosis de XELEVIA, debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día. Poblaciones especiales: Insuficiencia renal: Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento antidiabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas. Para pacientes con deterioro renal leve (clearance de creatinina [CrCl] ≥ 50 ml/min), no es necesario realizar un ajuste de la dosis de XELEVIA. Para los pacientes con deterioro renal moderado (CrCl > 30 a < 50 ml/min), la dosis de XELEVIA es 50 mg una vez por día. Para los pacientes con deterioro severo (CrCl ≤ 30 ml/min) o con enfermedad renal terminal (ERT) que exige hemodilísis o diálisis peritoneal, la dosis de XELEVIA es de 25 mg una vez por día. XELEVIA se puede administrar independientemente de la programación de la hemodilísis. 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 XELEVIA y periódicamente a partir de dicho momento. Insuficiencia hepática: No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado XELEVIA en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe tener cuidado. (Ver Propiedades Farmacocinéticas). Sin embargo, dado que sitagliptina se elimina principalmente por vía renal, no se espera que la insuficiencia hepática grave afecte a la farmacocinética de sitagliptina. Pacientes de edad avanzada: No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad. Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de sitagliptina en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos. Forma de administración: XELEVIA puede tomarse con o sin alimentos. CONTRAINDICACIONES: XELEVIA está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquiera de los componentes del producto. (Ver Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas). ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Generales: XELEVIA no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoadidosis diabética. El uso de XELEVIA en combinación con el riesgo de hipoglucemia. En los ensayos clínicos con XELEVIA en combinación con metformina y/o un agonista PPARγ, los índices de hipoglucemia notificados con sitagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo. Como es típico con otros agentes antihiperlipemiantes se ha observado hipoglucemia cuando se utilizó sitagliptina en combinación con sulfonilurea o insulina. Por tanto, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. (Ver Posología y Forma de administración). Insuficiencia Renal: Sitagliptina se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones plasmáticas de sitagliptina 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 o en hemodilísis. (Ver Posología y Forma de administración). Insuficiencia hepática: No se precisa un ajuste de la dosis de XELEVIA en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se precisa un ajuste de la dosis de XELEVIA en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Reacciones de Hipersensibilidad: Ha habido reportes post-comercialización de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con sitagliptina. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y condiciones cutáneas exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. El comienzo de estas reacciones ocurrió dentro de los primeros 3 meses posteriores al inicio del tratamiento con XELEVIA, y algunos de los reportes después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad a XELEVIA, se debe interrumpir el uso de XELEVIA inmediatamente. Sitagliptina no es un agente alternativo para la diabetes. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS: Efectos de otros fármacos sobre sitagliptina. Los datos clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas por la coadministración de medicamentos es bajo. Los ensayos *in vitro* indicaron que la principal enzima responsable del limitado metabolismo de sitagliptina es la CYP3A4, con contribución de la CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluyendo la vía de la CYP3A4, sólo tiene un pequeño papel en el clearance de sitagliptina. El metabolismo puede tener una función más importante en la eliminación de sitagliptina en el curso de la insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal. En esta situación, los inhibidores de la CYP3A4, como los inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, ritonavir, ciclosporina) pueden alterar la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o con ERT. El efecto de los inhibidores potentes de la CYP3A4, en caso de insuficiencia renal, no se ha evaluado en un ensayo clínico. Los ensayos *in vitro* de transporte mostraron que sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína p y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido *in vitro* por probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera bajo. No se ha evaluado *in vivo* la administración concomitante de inhibidores de OAT3. Metformina: La coadministración de dosis repetidas de 1.000 mg de metformina dos veces al día con 50 mg de sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2. Sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína p, sobre la farmacocinética de sitagliptina. La coadministración de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó los valores de AUC y C<sub>max</sub> de sitagliptina en aproximadamente el 29 % y el 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El clearance renal de sitagliptina no se alteró de forma significativa. Por tanto, no es de esperar que se produzcan interacciones importantes con otros inhibidores de la glucoproteína p. Efectos de sitagliptina sobre otros fármacos: Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de una exposición correspondiente a 6 veces la exposición clínica, sitagliptina no ha demostrado genotoxicidad en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en las ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en la rata, probablemente fue secundaria a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para la situación en el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra que recibieron sitagliptina antes y durante el apareamiento. En un ensayo sobre el desarrollo pre y postnatal realizado en la rata, sitagliptina no mostró efectos adversos. Los ensayos de toxicidad sobre la reproducción mostraron un ligero aumento de la incidencia de malformaciones costales fetales relacionadas con el tratamiento (costillas ausentes, hipoplásicas y acodadas) en las crías de ratas con una exposición sistémica correspondiente a más de 29 veces la exposición humana. Se observó toxicidad materna en conejos con niveles correspondientes a más de 29 veces la exposición humana. Considerando los elevados márgenes de seguridad, estos hallazgos no sugieren un riesgo relevante para la reproducción humana. Sitagliptina se secreta en la leche de ratas lactantes en cantidades considerables

con sitagliptina sobre la fertilidad masculina y femenina. Los datos en humanos son insuficientes. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS: La influencia de XELEVIA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, al conducir o utilizar máquinas, debe tenerse en cuenta que se han notificado casos de mareos y somnolencia. Además, se debe avisar a los pacientes acerca del riesgo de hipoglucemia cuando se usa XELEVIA en combinación con una sulfonilurea o con insulina. REACCIONES ADVERSAS: Resumen del perfil de seguridad: Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (4,7 %-13,8 %) e insulina (9,6 %). (Ver Advertencias y Precauciones). Tabla de reacciones adversas: Las reacciones adversas se indican a continuación (Tabla 3) clasificadas por sistemas y frecuencia. 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) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Tabla 3. Frecuencia de reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina en monoterapia y en la experiencia post-comercialización

Reacción adversa	Frecuencia de la reacción adversa
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas *	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Hipoglucemia †	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Dolor de cabeza	Frecuente
Mareo	Poco Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Enfermedad pulmonar intersticial*	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Estreñimiento	Poco frecuente
Vómitos *	Frecuencia no conocida
Pancreatitis aguda †, ‡	Frecuencia no conocida
Pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante †	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Furto *	Poco frecuente
Angioedema *	Frecuencia no conocida
Erupción cutánea †	Frecuencia no conocida
Urticaria †	Frecuencia no conocida
Vasculitis cutánea †	Frecuencia no conocida
Enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson †	Frecuencia no conocida
Perifoneo buloso*	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Artralgia*	Frecuencia no conocida
Malgia*	Frecuencia no conocida
Dolor de espalda*	Frecuencia no conocida
Artrropatía*	Frecuencia no conocida
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Función renal alterada*	Frecuencia no conocida
Insuficiencia renal aguda*	Frecuencia no conocida

\* Las reacciones adversas fueron identificadas a través de la vigilancia post-comercialización.

† Ver Advertencias y Precauciones.

‡ Ver a continuación Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas: Además de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento descritas anteriormente, las reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento y que se producen en al menos un 5%, y más frecuentemente en pacientes tratados con sitagliptina, fueron, infección del tracto respiratorio superior y nasofaringe. Otras reacciones adversas notificadas independientemente de la relación causal con el medicamento que se produjeron con más frecuencia en los pacientes tratados con sitagliptina (sin alcanzar el nivel del 5 %, pero que se produjeron con una incidencia superior al 0,5% y más allá en el grupo de sitagliptina que en el grupo control) fueron artrosis y dolor en las extremidades. Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina en monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), gripe (frecuente con insulina (con o sin metformina)), náusea y vómitos (frecuentes con metformina), fatiga (frecuente con metformina o pioglitazona), estreñimiento (frecuente con la combinación de sulfonilurea y metformina), edema periférico (frecuente con pioglitazona o la combinación de pioglitazona y metformina), somnolencia y diarrea (poco frecuentes con metformina) y sequedad de boca (poco frecuente con insulina (con o sin metformina)). Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS: El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era < 30 y < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA<sub>1c</sub> y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo. En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5 % en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2 % en los pacientes tratados con placebo. DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD: Se ha observado toxicidad renal y hepática en roedores con valores de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana, mientras que el nivel sin efecto correspondiente a 19 veces la exposición humana. Se observaron anomalías de los incisivos en ratas con valores de exposición correspondientes a 67 veces la exposición humana. En base a un ensayo de 14 semanas en ratas, el valor sin efecto para este hallazgo correspondió a una exposición de 58 veces la exposición humana. Se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. En el perro, a niveles de exposición de aproximadamente 23 veces la exposición humana, se han observado signos físicos pasajeros relacionados con el tratamiento, algunos de los cuales sugirieron toxicidad neural, tales como respiración con la boca abierta, salivación, vómitos espumosos blancos, ataxia, temblor, disminución de actividad y/o postura encorvada. Además, también se observaron signos histológicos de degeneración ligera o muy ligera de músculos esqueléticos con dosis que dieron lugar a niveles de exposición sistémica correspondientes a aproximadamente 23 veces la exposición humana. El nivel sin efecto para estos hallazgos se observó a una exposición correspondiente a 6 veces la exposición clínica. Sitagliptina no ha demostrado genotoxicidad en los ensayos preclínicos. Sitagliptina no fue carcinógena en el ratón. En ratas, se produjo un aumento de la incidencia de adenomas y carcinomas hepáticos con niveles de exposición sistémica correspondientes a 58 veces la exposición humana. Dado que se correlaciona la hepatotoxicidad con la inducción de neoplasias hepáticas en las ratas, este aumento de la incidencia de tumores hepáticos en la rata, probablemente fue secundaria a la toxicidad hepática crónica a esta dosis alta. Dado el elevado margen de seguridad (19 veces en este nivel sin efecto), estas alteraciones neoplásicas no se consideran de interés para la situación en el ser humano. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra que recibieron sitagliptina antes y durante el apareamiento. En un ensayo sobre el desarrollo pre y postnatal realizado en la rata, sitagliptina no mostró efectos adversos. Los ensayos de toxicidad sobre la reproducción mostraron un ligero aumento de la incidencia de malformaciones costales fetales relacionadas con el tratamiento (costillas ausentes, hipoplásicas y acodadas) en las crías de ratas con una exposición sistémica correspondiente a más de 29 veces la exposición humana. Se observó toxicidad materna en conejos con niveles correspondientes a más de 29 veces la exposición humana. Considerando los elevados márgenes de seguridad, estos hallazgos no sugieren un riesgo relevante para la reproducción humana. Sitagliptina se secreta en la leche de ratas lactantes en cantidades considerables





Frecuencia de la reacción adversa por régimen de tratamiento				
Reacción adversa	Staglipitina con metformina <sup>1</sup>	Staglipitina con metformina y una sulfonilurea <sup>1</sup>	Staglipitina con metformina y un agonista PPARγ(rosiglitazona) <sup>1</sup>	Staglipitina con metformina e insulina <sup>1</sup>
Tiempo de seguimiento	Semana 24	Semana 24	Semana 18	Semana 24
<b>Exploraciones complementarias</b>				
Disminución de la glucemia	Poco frecuentes			
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección cutánea por hongos			Poco frecuentes†	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				
Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas	Frecuencia no conocida			
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Dolor de cabeza			Frecuente	Poco frecuente
Somnolencia	Poco frecuente			
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Hipoglucemia†		Muy frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
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			
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Edema periférico			Frecuentes†	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos			Frecuentes†	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Angioedema	Frecuencia no conocida			
Erupción cutánea	Frecuencia no conocida			
Urticaria	Frecuencia no conocida			
Vesículas cutánea	Frecuencia no conocida			
Enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson	Frecuencia no conocida			
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Artralgia	Frecuencia no conocida			
Mialgia	Frecuencia no conocida			
Dolor en extremidades	Frecuencia no conocida			
Dolor de espalda	Frecuencia no conocida			
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
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 PPARγ, 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.

En 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 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/micrometro en los leucocitos respecto a placebo; nivel basal medio de leucocitos de aproximadamente 6.600 células/micrometro) 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
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Acidosis láctica	Muy raras
Déficit de vitamina B12 <sup>a</sup>	Muy raras
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Gusto metálico	Frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Síntomas gastrointestinales <sup>b</sup>	Muy frecuentes
<b>Trastornos hepato biliares</b>	
Trastornos de la función hepática, hepatitis	Muy raras
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
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 reportadas en > 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/micrometro de diferencia en los recuentos de glóbulos blancos respecto a placebo; nivel basal promedio de glóbulos blancos: aproximadamente 6.600 glóbulos/micrometro), 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 en forma muy extraordinaria 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 periodo 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; prurito. SOBREDOSIFICACIÓN. Sitagliptina. Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, la administración de dosis únicas de hasta 800 mg de sitagliptina resultó generalmente bien tolerada. En un estudio, y a una dosis de 800 mg de sitagliptina se observaron incrementos mínimos en el intervalo QTc, los cuales no fueron considerados

clínicamente relevantes. No existe experiencia en seres humanos con dosis por encima de los 800 mg. En estudios de dosis múltiples Fase I no se observó ninguna reacción adversa clínica relacionada con la dosis de sitagliptina a dosis de hasta 400 mg por día durante periodos de hasta 28 días. En caso de sobredosis, resulta razonable emplear las medidas de soporte usuales, por ejemplo, remover el material no absorbido del tracto gastrointestinal, emplear monitoreo clínico (inclusive obtener un electrocardiograma), e instituir un tratamiento de soporte si fuese necesario. Sitagliptina resulta dializable en forma modesta. En estudios clínicos, se removió aproximadamente 13.5% de la dosis durante una sesión de hemodíalisis de 3 a 4 horas. Puede considerarse la realización de una hemodíalisis prolongada si resultara clínicamente apropiada. Se desconoce si sitagliptina resulta dializable por diálisis peritoneal. Clorhidrato de metformina. Han ocurrido casos de sobredosis de clorhidrato de metformina, inclusive la ingesta de cantidades superiores a 50 gramos. En aproximadamente 10% de los casos se informó hipoglucemia, si bien no se estableció una relación causal con el clorhidrato de metformina. En aproximadamente 32% de los casos de sobredosis con metformina se informó acidosis láctica (ver PRECAUCIONES, Clorhidrato de metformina). Metformina resulta dializable con un clearance de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones de hemodinamia. Por lo tanto, la hemodíalisis puede resultar útil para remover el medicamento acumulado en pacientes en quienes se sospecha una sobredosis de metformina. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez; (011) 4962-6666/2247 - 0900-444-8694. Hospital A. Posadas; (011) 4654-6848 - 4659-7777. PRESENTACIONES. XELEVIA MET 50/500 mg, 50/850 mg y 50/1000 mg se presenta en envases conteniendo 14, 28 y 56 comprimidos recubiertos. XELEVIA MET XR 50/500 mg y XELEVIA MET XR 50/1000 mg se presentan en botellas conteniendo 14, 28 y 56 comprimidos de liberación prolongada. XELEVIA MET XR 100/1000 mg se presenta en botellas conteniendo 7, 14 y 28 comprimidos de liberación prolongada. CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO. XELEVIA MET Conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C. Mantener el envase cerrado. XELEVIA MET XR Conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C. Mantener el envase cerrado. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 56.543 XELEVIA MET Fabricado por: Patheon Puerto Rico Inc., State Road 670, Km 2.7 - Manatí, Puerto Rico 00674 - Estados Unidos. INDUSTRIA NORTEAMERICANA XELEVIA MET XR Fabricado por: MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC, Road #2, Kilometer 60.3 Sabana Hoyos, Arecibo - Puerto Rico 00688 INDUSTRIA NORTEAMERICANA Importado por: MSD Argentina S.R.L., Cazadores de Coque 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires, Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica. Distribuido y comercializado por: Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, Buenos Aires. Tel: (011) 4858-9000. Última revisión ANMAT: 27- OCT-2015. WPPi-MK0431A-T-022014.

# Diabesil<sup>®</sup> AP

Metformina 500 - 850 - 1000 mg

LA LINEA MÁS COMPLETA DE METFORMINAS AP



Envases conteniendo  
30, 60 y 100 comprimidos



GADOR EN  
DIABETES

Gador   
*Al Cuidado de la Vida*

<http://www.gador.com.ar>

# Sinergia y eficacia para el control de sus pacientes<sup>1</sup>

**Xelevia**<sup>®</sup>  
SITAGLIPTINA



**1** toma  
diaria

## PRESENTACIONES:

**XELEVIA<sup>®</sup> 100mg**  
Envases conteniendo  
28 comprimidos

**XELEVIA<sup>®</sup> 50mg**  
Envases conteniendo  
28 comprimidos

**XELEVIA<sup>®</sup> 25mg**  
Envases conteniendo  
28 comprimidos

**Xelevia<sup>®</sup> Met**  
SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO



**2** tomas  
diarias

## PRESENTACIONES:

**XELEVIA<sup>®</sup> MET 50/1000mg**  
Envases conteniendo  
28 y 56 comprimidos

**XELEVIA<sup>®</sup> MET 50/850mg**  
Envases conteniendo  
28 y 56 comprimidos

**XELEVIA<sup>®</sup> MET 50/500mg**  
Envases conteniendo  
28 comprimidos

**Xelevia<sup>®</sup> Met XR**  
SITAGLIPTINA - METFORMINA CLORHIDRATO



**1** vez  
al día

## PRESENTACIONES:

**XELEVIA<sup>®</sup> MET XR  
100/1000mg**  
Envases conteniendo  
28 comprimidos

**XELEVIA<sup>®</sup> MET XR  
50/1000mg**  
Envases conteniendo  
56 comprimidos



1. Dhillon S. Sitagliptin. A review of its use in the management of type 2 Diabetes Mellitus. Drugs 2010; 70: 489-512.