

II Jornadas de actualización terapéutica redGDPS-Novartis. Barcelona, 5 y 6 de noviembre de 2009

José Manuel Millaruelo Trillo

*Médico de Familia. Centro de Salud Torrero La Paz. Zaragoza
redGDPS Aragón*

Se celebraron en Barcelona en noviembre de 2009 las II Jornadas de actualización terapéutica en diabetes redGDPS-Novartis, con un amplio programa cuyos principales aspectos vamos a resumir.

Comenzó con la exposición de los resultados más importantes del doctor Manel Mata sobre los principales estudios publicados el último año, desglosados entre los que hacían referencia al beneficio del control glucémico, a la seguridad de los fármacos y a las novedades de las últimas guías de práctica clínica (GPC) aparecidas.

Sobre el primer aspecto, se analizaron los resultados de los estudios ACCORD (de suspensión prematura por el aumento de mortalidad en el grupo de control intensivo), ADVANCE (en el que no se encontró el mismo fenómeno) y VADT; también varios metaanálisis que agrupaban los resultados de éstos y los resultados a 10 años del estudio UKPDS. La conclusión fue dar prioridad al control estricto en diabéticos jóvenes y recién diagnosticados, y ser mucho más prudentes con los ancianos y los que presentan una diabetes de larga evolución.

Mensajes para llevar a casa

1. No tenemos suficientes evidencias que justifiquen objetivos de HbA1c inferiores al 7% en la mayoría de los pacientes; además, se han de individualizar, especialmente en los ancianos
2. Un objetivo inferior al 7% es deseable en pacientes «jóvenes» (< 60 años) y/o en pacientes con una duración corta de su diabetes (< 10 años), siempre y cuando se pueda conseguir sin un riesgo inaceptable de hipoglucemia
3. En pacientes de larga evolución de la diabetes mellitus tipo 2, con complicaciones o hipoglucemias frecuentes, es aceptable un objetivo de HbA1c < 8% o, incluso, de < 9% (Winocour, 2002; Montori, 2009)

La seguridad de los fármacos se analizó basándose en la revisión sistemática de Selvin, confirmando las bondades de la metformina, persistiendo las dudas con su asociación a sulfonilureas y limitando la indicación de las glitazonas por su incierta seguridad cardiovascular, matizada por el estudio RECORD, y riesgo de fracturas. El riesgo de pancreatitis con exenatida o sitagliptina, que en un primer momento constituyó una señal de alarma, se desvaneció al ver que era similar al de otros antidiabéticos orales, ya que la diabetes, en sí misma, aumenta su riesgo. Asimismo, la asociación de insulina glargina y cáncer, basada en estudios observacionales, no fue consistente y no permite establecer criterios de causalidad, a pesar del incremento del poder mitogénico en experimentación animal.

Mensajes para llevar a casa

1. Sólo metformina ha demostrado una reducción de la morbimortalidad cardiovascular (UKPDS), aunque todavía existen dudas sobre la seguridad de la combinación de sulfonilureas con metformina
2. Las glitazonas son fármacos útiles y eficaces en pacientes obesos y/o con síndrome metabólico, además de mejorar otros factores de riesgo cardiovascular
3. La Agencia Europea de Medicamentos recomienda evitar la rosiglitazona en pacientes con cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica o tratados con insulina
4. No se deben prescribir glitazonas en pacientes con insuficiencia cardíaca o con riesgo elevado de fracturas (NICE, 2008)

Sobre las últimas GPC, se mostró cierto desacuerdo con la conjunta ADA/EASD que separa los fármacos con «buena evidencia» de los que, por su reciente utilización,

todavía no la tienen. Asimismo, no parece adecuado proponer en el segundo escalón a los análogos del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y no incluir los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). La exclusión de rosiglitazona y la inclusión de pioglitazona no parecen correctas, ante la presencia en el mercado de ambos fármacos. La GPC de los endocrinólogos americanos parece fuera de las evidencias por sus objetivos de control, quedando la guía NICE y, sobre todo, la del grupo GEDAPS como las más adecuadas.

A continuación se presentaron las nuevas evidencias sobre los fármacos recientemente comercializados; alguno de ellos todavía no está en nuestro mercado.

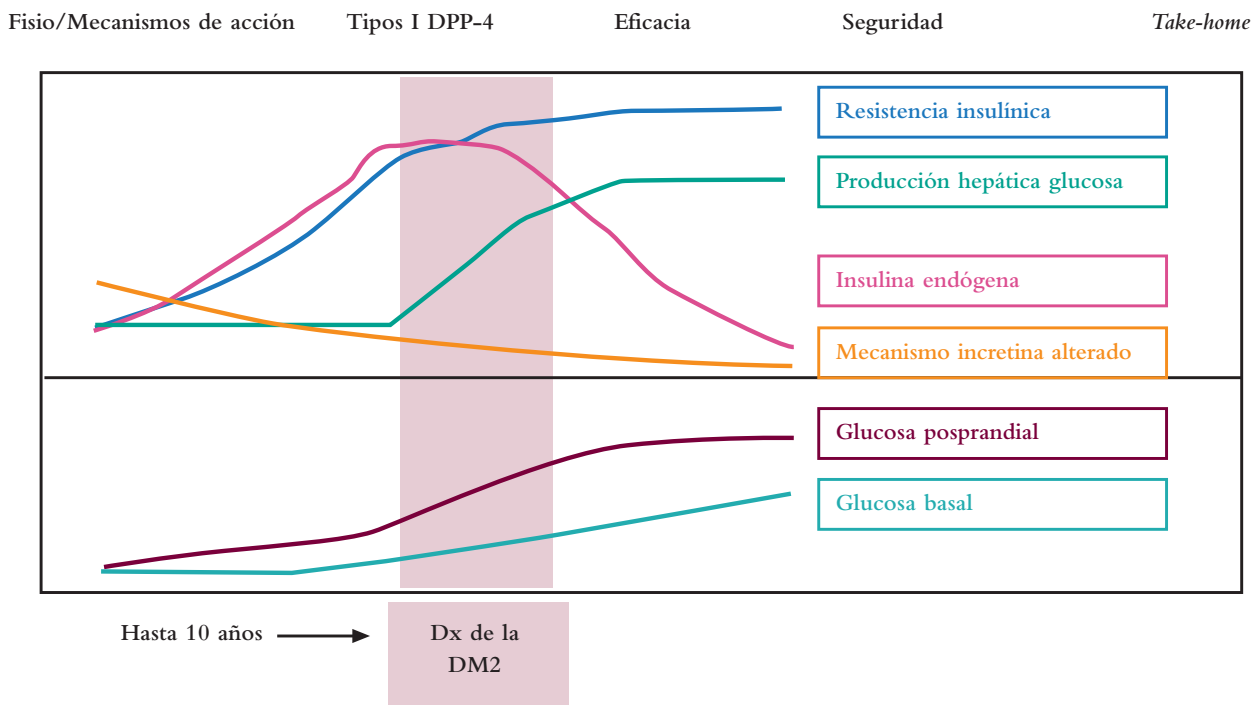
El doctor Xavi Cos, tras repasar la fisiopatología de las incretinas, presentó distintos estudios de eficacia y seguridad de los inhibidores de la enzima DPP-4 y concluyó que son fármacos seguros, eficaces y bien tolerados, que pueden utilizarse incluso en casos de insuficiencia hepática y renal leve, con especial atención a la ficha técnica, que puede ser modificada con nuevas evidencias, dada la reciente utilización de dichos fármacos.

El doctor Fernando Álvarez Guisasaola realizó un planteamiento similar y, aportando también estudios de eficacia y seguridad de los análogos del GLP-1, pudo concluir con la comparación entre estas dos familias de fármacos; destacó la mayor capacidad de éstos para producir una pérdida de peso, aunque también sus efectos secundarios (náuseas, vómitos) más relevantes.

El doctor Manel Mata esbozó los mecanismos de acción de un análogo de la amilina, pramlintida, de un secuestrador de los ácidos biliares, colesevelam, y de los inhibidores del SGLT2 (*selective sodium-glucose cotransporter-2*) con la dapagliflozina como primer ejemplo. Finalizó con un análisis de los puntos fuertes y débiles de la cirugía bariátrica, posibilidad cada vez más contemplada por nuestros pacientes y de la que frecuentemente nos piden una orientación o consejo.

Continuó la sesión con la presentación de cuatro casos clínicos que tuvieron una gran aceptación porque, de alguna manera, vemos reflejadas en ellos nuestra labor asistencial diaria y experiencia.

Fisiopatología de la diabetes



Adaptado Bergerstal et al. International Diabetes Center; 2009.

DPP-4: dipeptidil peptidasa 4; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Diferencias entre los agonistas de GLP-1 y los inhibidores de DPP-4

	Agonistas GLP-1	Inhibidores DPP-4
Producción insulina	+++	++
Inhibición glucagón	+++	+
Vaciado gástrico	Enlentecimiento	-
Ingesta	Disminución	-
Peso	Pérdida	-
Náuseas/vómitos	+++	-
Reducción HbA1c	1-1,5%	0,8-1%
Administración	Inyección	Oral

Drucker DJ, Nauck MA. Lancet 2006;368:1696-705.
 GLP-1: péptido 1 similar al glucagón; DPP-4: dipeptidil peptidasa 4.

El doctor Juan Martínez Candela presentó el caso de una mujer de 74 años con insuficiencia renal crónica

moderada, con MDRD de 43 ml/mn. Ello le dio pie a plantear temas tan interesantes como la seguridad de metformina, el análisis de las indicaciones de los distintos fármacos orales en esa situación y en los objetivos de tensión arterial y los fármacos más adecuados para conseguirlo.

El doctor Francisco J. Ortega presentó el caso de un varón de 63 años, con cifras de HbA1c altas, que no quería insulinizarse. Tras comentar las barreras habituales a la insulinización y plantear la posibilidad de triple terapia, presentó un sencillo método en el que mediante el «código semáforo» planteaba los objetivos y los métodos para conseguirlos, hasta llegar a la situación ideal de «verde-verde».

El doctor José Manuel Millaruelo presentó el caso de una mujer de 82 años y se preguntó si el manejo debía ser igual que en un diabético de mediana edad, si existen guías específicas para ancianos, todo ello en un ambiente epidemiológico de mayor supervivencia de

Técnica de cirugía bariátrica



Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB)



Vertical Banded Gastroplasty (VBG)



Laparoscopic Adjustable Gastric Banding (LAGB)



Biliopancreatic Diversion (BPD) with Duodenal Switch

Table 1. Results of Different Types of Bariatric Surgery*

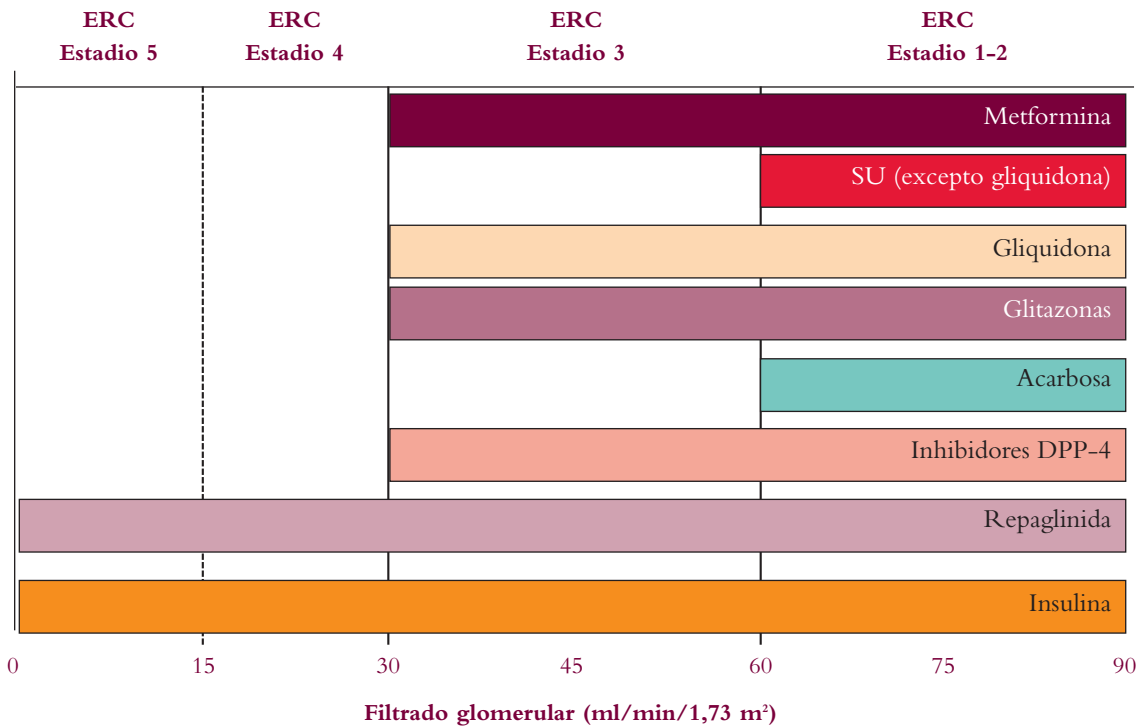
Result	Malabsorptive (BPD)	Restrictive (LAGB, VBG)	Combined (RYGB)
Excess weight loss, %	72	48-68	62
Resolution of comorbid conditions, %			
Type 2 diabetes	98	48-72	84
Hypertension	81	28-73	75
Dyslipidemia improved	100	71-81	94
Operative mortality rate, %	1.10	0.1	0.5

BPD = biliopancreatic diversion; LAGB = laparoscopic adjustable gastric banding; RYGB = Roux-en-Y gastric bypass; VBG = vertical banded gastroplasty.
 * Mean values from a meta-analysis of 22 094 patients. Data from reference 7.

**Objetivo:
 reducción 50% del peso**

Vetter ML et al. Ann Intern Med 2009;150:94-103.

Uso de antidiabéticos orales e insulina en diferentes estadios de enfermedad renal crónica



Modificado de Morillas C, et al. Nefroblus 2008;2:16-22.
 ERC: enfermedad renal crónica; SU: sulfonilurea; DPP-4: dipeptidil peptidasa 4.

Código semáforo

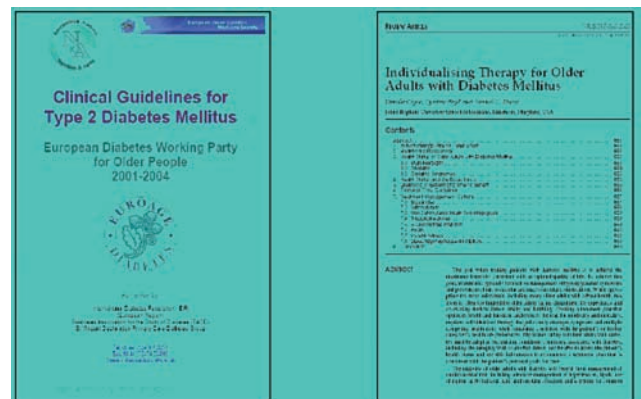
Tratando a unos pacientes: caso 2
DM de inicio con HbA1c muy alta
¿Tratamiento combinado de inicio?

SÍ

• Alimentación equilibrada	• Intervención dietética	• Sí
• Ejercicio físico	• Caminar 30 minutos diarios	• Sí
• IMC < 25	• Perder 10% peso corporal	• Sí
• No	• Tto psicológico	• Sí
• Colesterol	• Controles	• Sí
• LDL < 100 mg/dl	• Estatinas	• Sí
• T A < 130 mm Hg	• Cambiar a AAS (o IECA)	• Sí
• Hb A1c < 7 %	• MTF + SU + GTZ / STG	• Sí
• Microalbuminuria	• ARA II (o IECA)	• Sí
• Antiagregación	• AAS 100 mg	• Sí

los pacientes diabéticos. La ausencia de evidencias potentes sobre el manejo de los factores de riesgo cardiovascular en edades avanzadas y la relación de la diabetes con síndromes geriátricos ocuparon el resto de su intervención.

Guías específicas para pacientes diabéticos ancianos



Por último, el doctor Manuel A. Ruiz Quintero presentó el caso de un varón que no toleraba la metformina. Hizo un análisis pormenorizado de los casos de pseudointolerancia y de la curva dosis-respuesta de la metformina. Presentó un interesante método para la elección de los fármacos orales basado en un esquema de Nauck y propuso, basándose en estos supuestos, la utilización de glitazona con metformina en dosis bajas, las únicas toleradas por el paciente.

■ -2	el peor posible
■ -1	algo negativo
■ 0	neutro
■ +1	positivo
■ +2	el mejor posible

1. Eficacia sobre el control glucémico (Hb A_{1c})
2. Prevención demostrada en complicaciones microvasculares (Micro)
3. Prevención demostrada en complicaciones macrovasculares (Macro)
4. Acción sobre lípidos (DLP)
5. Efectos adversos (EAS)
6. Cumplimiento (cumpl)
7. Efecto sobre el peso corporal (Peso)
8. Causa potencial de hipoglucemias (AMNG)
9. Necesidad de automonitorización de los niveles de glucemia
10. Durabilidad potencial del control glucémico (Durabilidad)
11. Coste del tratamiento por día

Modificado personal de presentación Nauk. EASD 2008.

Un apartado muy interesante y novedoso fue la discusión sobre la utilización de distintas exploraciones en el paciente diabético.

El doctor Ernest Vinyoles debatió el interés de la utilización de la monitorización ambulatoria de la presión arterial y de la automedición domiciliaria de la presión arterial. Tras

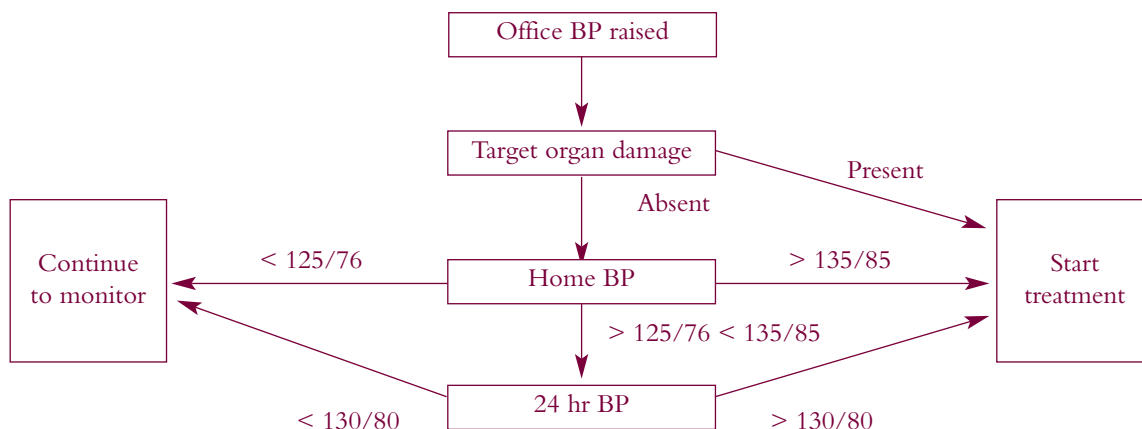
hacer una explicación de ambas técnicas, definió sus indicaciones potenciales:

- Diabéticos de larga evolución, normotensos, con presión arterial 130-139/80-89 mmHg en la consulta.
- Síndrome metabólico con presión arterial normal-alta.
- Diabético con ≥ 2 antihipertensivos y mal control tensional (decisión terapéutica).
- Evaluación de la presión arterial nocturna en el diabético.
- Diabético sin regresión de LOD (por ejemplo, microalbuminuria).

Finalizó aportando datos del estudio CARDIORISK, en el que se ponía de manifiesto la falta de concordancia de la presión en la consulta y la presión ambulatoria hasta en un 44% de los casos, lo que habla bien a las claras de la importancia de estas exploraciones para tomar las mejores decisiones clínicas.

La utilización del índice tobillo/brazo fue abordada por las doctoras Magda Bundo y Judith Llusá, de reconocida experiencia en el estudio de la arteriopatía periférica (AP). Tras hacer una revisión epidemiológica y poner de manifiesto la relación de la AP con el riesgo cardiovascular a través de distintos metaanálisis, nos comunicaron sus resultados a lo largo de varios años. La visión de distintos tipos de *doppler*, incluso la posibilidad de realizar el índice dedo/brazo, con muy buena correlación con la angiografía y con indicación en situaciones clínicas concretas, como casos de isquemia grave o imposibilidad de tomar la tensión arterial en el tobillo por úlceras, completó la panorámica sobre el tema.

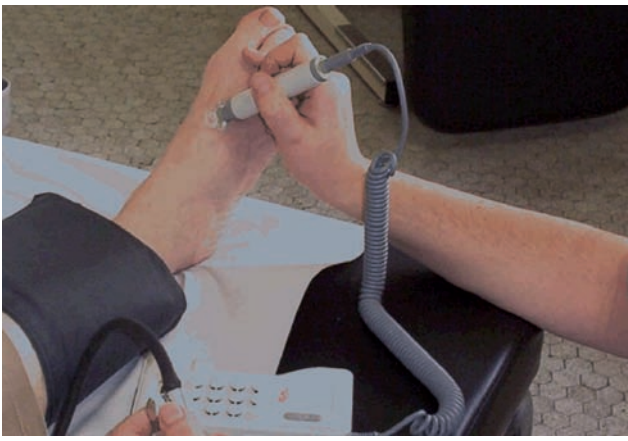
Algoritmo de manejo de la AMPA y la MAPA



Pickering TG, et al. Hypertension 2008;52:1-9.

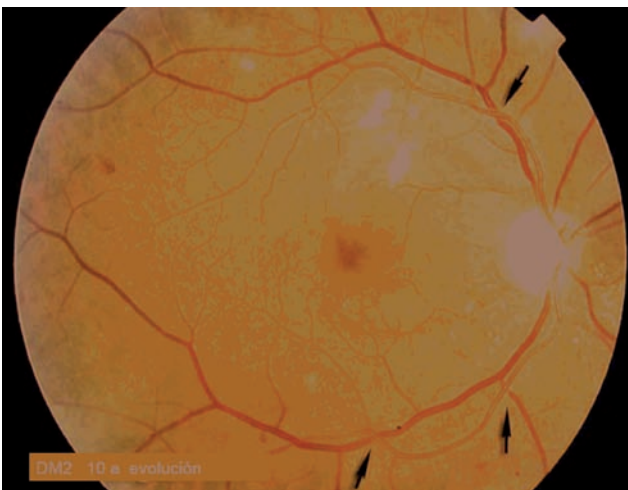
AMPA: automedición domiciliaria de la presión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial.

Técnica del índice tobillo-brazo (ITB)



Con el título «El ojo de diabético», el doctor Joan Barrot expuso una amplia visión de los aspectos principales de la retinopatía diabética (prevalencia, clasificación, tratamiento) y las ventajas de la realización de la retinografía con cámara no midriática en cuanto a eficiencia, comodidad del paciente y rapidez, como prueba de *screening*. Aportó su experiencia y describió el «circuito de atención» de los pacientes. La relación de la retinopatía con otros procesos como la insuficiencia cardíaca hace de ésta un instrumento de detección precoz del riesgo cardiovascular.

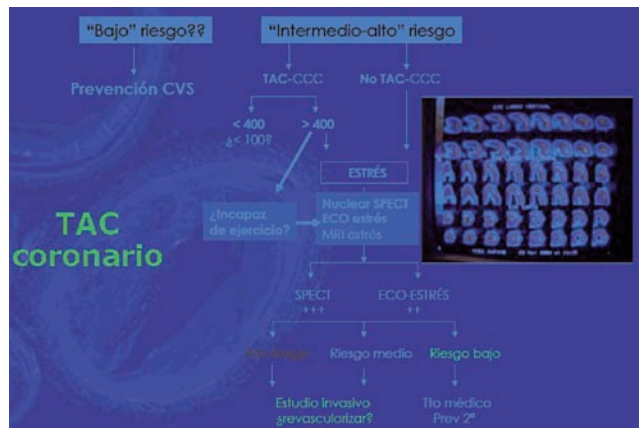
Retinopatía diabética



Las exploraciones cardiológicas indicadas en el paciente diabético fueron el tema desarrollado por el doctor Alberto Galgo. Tras enfatizar la relación de la diabetes con la enfermedad cardiovascular, como característica de una arteriosclerosis precoz, analizó las posibilidades diagnósticas

del ECG en reposo, ECG de esfuerzo, ecocardiografía, resonancia magnética nuclear y radioisótopos. Los beneficios de una detección precoz para el pronóstico del paciente fueron convenientemente valorados en cada caso. Toda la exposición se acompañó de un interesante banco de imágenes.

Protocolo de actuación en el diabético asintomático



Finalizó esta sesión con la interesante exposición de la doctora Rosario Serrano sobre la comunicación con el paciente con diabetes. En primer lugar, situó las habilidades de la comunicación como elemento fundamental en la competencia clínica; posteriormente, indicó los elementos que favorecen la buena relación médico-paciente y destacó las cualidades que más valoran los pacientes de su médico:

- Información clara y adaptada sobre su enfermedad.
- Que el profesional muestre comprensión.
- Que el profesional facilite poder manifestar dudas.
- Confianza. Poder discutir preocupaciones y temores.

Como complemento fundamental, la exposición se acompañó de diversos vídeos con entrevistas grabadas con la técnica de *rol-playing*, que resultaron muy aleccionadoras a la par que amenas.

La competencia clínica. Elementos

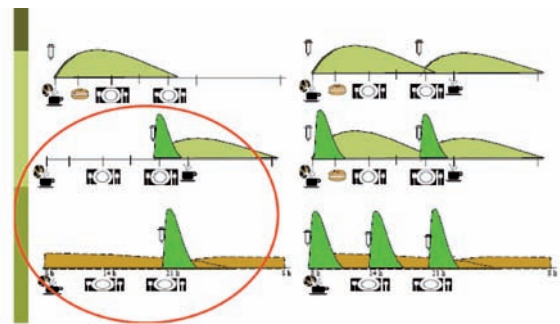
- Los conocimientos médicos
- La habilidad para tomar decisiones
- Manejo de las técnicas de exploración
- Las habilidades de comunicación

La conferencia final corrió a cargo del doctor Antonio Pérez sobre «Insulinización en pacientes con diabetes tipo 2». De una manera muy ordenada, expuso el «¿cuándo, qué pauta y qué insulina?», basándose en la fisiopatología de la enfermedad, las características del paciente y los aspectos farmacológicos de los distintos tipos de insulina. Señaló como problemas el inicio tardío de la insulinoterapia (situación similar, no obstante, a la de otros países de nuestro entorno) y la resistencia a la intensificación de la insulinoterapia, con lo que resulta que estos pacientes están frecuentemente mal controlados y son, a veces, los peor controlados.

Señaló como principales factores para seleccionar la pauta:

- El mecanismo fisiopatológico prevalente.
- El grado y patrón de hiperglucemia.
- La eficacia.
- Otros factores: riesgo de hipoglucemia y de ganancia de peso, grado de dificultades y aceptación, y coste.

Distribución de los hidratos de carbono según la pauta de insulina



La eficacia de la asociación de la insulina con fármacos orales, la insulinización nocturna, las pautas con dos dosis de insulina, la insulinización basal más bolos y la insulinización intensiva fueron valoradas en cuanto a su eficacia y efectos secundarios (ganancia de peso, hipoglucemia) con los distintos tipos de insulina en una revisión exhaustiva de la literatura reciente, lo cual fue un colofón extraordinario de las jornadas.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Eucreas 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. Eucreas 50 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Eucreas 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de vildagliptina y 850 mg de hidrocloreuro de metformina (correspondientes a 660 mg de metformina). Eucreas 50 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de vildagliptina y 1000 mg de hidrocloreuro de metformina (correspondientes a 780 mg de metformina). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección "Lista de excipientes".

FORMA FARMACÉUTICA: Comprimido recubierto con película. Eucreas 50 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimido recubierto con película ovalado, amarillo, de bordes biselados, marcado con "NVR" en una cara y "SEH" en la otra. Eucreas 50 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimido recubierto con película ovalado, amarillo oscuro, de bordes biselados, marcado con "NVR" en una cara y "FLO" en la otra. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Eucreas está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que no pueden conseguir un control suficiente de la glucemia con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia por vía oral o que ya están en tratamiento con la combinación de vildagliptina y metformina en comprimidos individuales. **Posología y forma de administración:** Adultos: Dependiendo de la dosis de metformina que está tomando el paciente, el tratamiento con Eucreas puede iniciarse con dos comprimidos diarios de 50 mg/850 mg o de 50 mg/1000 mg, uno por la mañana y otro por la noche. La dosis diaria recomendada es de 100 mg de vildagliptina más 2000 mg de hidrocloreuro de metformina. Los pacientes en tratamiento con vildagliptina y metformina en comprimidos individuales pueden cambiarse al tratamiento con Eucreas manteniendo la misma dosis de cada componente. No se recomiendan dosis superiores a 100 mg de vildagliptina. No se dispone de experiencia clínica con vildagliptina y metformina en combinación triple con otros fármacos anti-diabéticos. La administración de Eucreas con o justo después de las comidas puede reducir los síntomas gastrointestinales asociados a metformina. **Información adicional sobre poblaciones especiales: Insuficiencia renal:** Eucreas no debe utilizarse en pacientes con un aclaramiento de creatinina <60 ml/min (ver secciones "Contraindicaciones" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Insuficiencia hepática:** Eucreas no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo aquellos pacientes con valores pretratamiento de albúmina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) >3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) (ver secciones "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas"). **Pacientes de edad avanzada (>65 años):** Dado que metformina se excreta por vía renal y que los pacientes de edad avanzada tienden a presentar una función renal disminuida, cuando estos pacientes estén en tratamiento con Eucreas debe monitorizarse regularmente su función renal (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). La administración de Eucreas no ha sido estudiada en pacientes mayores de 75 años. Por ello no se recomienda el uso de Eucreas en esta población. **Población pediátrica (<18 años):** Eucreas no está recomendado para uso en niños y adolescentes debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos o alguno de los excipientes; cetoadicosis diabética o precoma diabético; fallo o insuficiencia renal, definida como un aclaramiento de creatinina <60 ml/min, (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"); trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"); enfermedad crónica o aguda que pueda causar hipoxia tisular, como: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock; insuficiencia hepática (ver secciones "Posología y forma de administración", "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Reacciones adversas"); intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo; lactancia (ver sección "Embarazo y lactancia"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** **General:** Eucreas no es un sustituto de la insulina en pacientes que requieren insulina y no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1. **Acidosis láctica:** La acidosis láctica es un trastorno metabólico grave que se produce muy raramente y puede deberse a la acumulación de metformina. Los casos de acidosis láctica notificados en pacientes tratados con metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa. El aclaramiento de lactato puede estar disminuido en pacientes con insuficiencia hepática. La incidencia de acidosis láctica puede y debe reducirse también mediante la evaluación de otros factores de riesgo asociados tales como el control insuficiente de la diabetes, cetosis, situación de ayuno prolongado, ingesta de alcohol excesiva, insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado a hipoxia (ver también secciones "Contraindicaciones" e "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Diagnóstico de la acidosis láctica:** La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguidos por coma. El diagnóstico de laboratorio incluye un descenso del pH sanguíneo, niveles plasmáticos de lactato mayores de 5 mmol/l y aumento del desequilibrio aniónico (*anion gap*) y del cociente lactato/piruvato. Si se sospecha una acidosis metabólica, debe interrumpirse el tratamiento con el medicamento y el paciente debe hospitalizarse inmediatamente (ver sección "Sobredosis"). **Insuficiencia renal:** Dado que metformina se excreta por vía renal, deben monitorizarse regularmente las concentraciones séricas de creatinina: al menos una vez al año en pacientes con función renal normal; al menos de dos a cuatro veces al año en pacientes con niveles séricos de creatinina en el límite superior del intervalo normal y en pacientes de edad avanzada. La insuficiencia renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomática. Debe tenerse especial precaución en situaciones en las que la función renal pueda estar alterada, por ejemplo al iniciar una terapia con diuréticos, antihipertensivos o AINEs. **Insuficiencia hepática:** Los pacientes con insuficiencia hepática, incluyendo aquellos pacientes con valores pre-tratamiento de ALT o AST > 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), no deben ser tratados con Eucreas (ver secciones "Posología y forma de administración", "Contraindicaciones" y "Reacciones adversas"). **Monitorización de las enzimas hepáticas:** Con vildagliptina, se han notificado casos raros de disfunción hepática (incluyendo hepatitis). En estos casos, los pacientes fueron generalmente asintomáticos sin secuelas clínicas y los resultados de los controles de la función hepática volvieron a la normalidad tras la interrupción del tratamiento. Deben realizarse controles de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con Eucreas para determinar los valores basales del paciente. Durante el tratamiento con Eucreas debe monitorizarse la función hepática a intervalos de tres meses durante el primer año y después de forma periódica. Los pacientes que desarrollen un aumento de los niveles de transaminasas deben ser monitorizados con una segunda evaluación de la función hepática para confirmar los hallazgos y se les debe realizar un seguimiento posterior con controles frecuentes de la función hepática hasta que los valores anormales vuelvan a la normalidad. En caso de que persistan aumentos de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) de AST o ALT o aumentos mayores, se recomienda interrumpir el tratamiento con Eucreas. Debe interrumpirse el tratamiento con Eucreas en los pacientes que presenten ictericia u otros signos que sugieran una disfunción hepática. Tras la interrupción del tratamiento con Eucreas y la normalización de los resultados de las pruebas de función hepática, el tratamiento con Eucreas no debe reiniciarse. **Insuficiencia cardíaca:** La experiencia con vildagliptina es limitada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase funcional I-II de la *New York Heart Association* (NYHA) y, por ello, vildagliptina ha de utilizarse con precaución en estos pacientes. No hay experiencia del uso de vildagliptina en ensayos clínicos en pacientes con clase funcional NYHA III-IV y, por ello, no se recomienda su uso en estos pacientes. Metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca, por lo que Eucreas está contraindicado en esta población de pacientes (ver sección "Contraindicaciones"). **Trastornos de la piel:** En estudios toxicológicos no clínicos en monos se han observado lesiones de la piel, incluyendo ampollas y úlceras, en extremidades. Aunque en los ensayos clínicos no se ha observado un aumento de la incidencia de lesiones de la piel, se dispone de experiencia limitada en pacientes con complicaciones diabéticas de la piel. Por ello, como cuidados de rutina del paciente diabético, se recomienda la monitorización de los trastornos de la piel, tales como ampollas o úlceras. **Cirugía:** Puesto que Eucreas contiene metformina, el tratamiento debe interrumpirse 48 horas antes de la cirugía programada con anestesia general y no debe reanudarse hasta pasadas 48 horas desde la intervención. **Administración de medios de contraste yodados:** La administración intravascular de medios de contraste yodados en estudios radiológicos puede producir fallo renal. Por lo tanto, debido al principio activo metformina, debe interrumpirse el tratamiento con Eucreas antes o cuando se vaya a realizar la prueba y no debe reanudarse hasta 48 horas después de la prueba, y solamente después de que la función renal haya sido re-evaluada y se haya obtenido un resultado normal (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han realizado estudios específicos de interacciones con Eucreas. A continuación se presenta la información disponible sobre los principios activos individuales. **Vildagliptina:** Vildagliptina presenta un bajo potencial de interacción con otros medicamentos que se administran simultáneamente. Dado que vildagliptina no es un sustrato enzimático del citocromo P (CYP) 450 y no inhibe o induce las enzimas del CYP 450, no es probable que interactúe con principios activos que sean sustratos, inhibidores o inductores de estas enzimas. Los resultados de ensayos clínicos realizados con vildagliptina en combinación con los anti-diabéticos orales piglitazona, metformina y gliburida no han mostrado interacciones farmacocinéticas relevantes en la población diana. Los ensayos clínicos de interacción farmacológica realizados en voluntarios sanos con digoxina (sustrato de la glicoproteína P, gpP), warfarina (sustrato del CYP2C9) no han mostrado interacciones farmacocinéticas relevantes tras la administración concomitante con vildagliptina. Se han realizado ensayos clínicos de interacciones farmacológicas con amloplindo, ramipril, valsartán y simvastatina en sujetos sanos. En estos ensayos no se han observado interacciones farmacocinéticas relevantes tras la administración concomitante con vildagliptina. Sin embargo, esto no se ha establecido en la población diana. Como ocurre con otros anti-diabéticos orales, el efecto hipoglucemiante de vildagliptina puede verse reducido por determinados principios activos, incluyendo tiazidas, corticosteroides, productos para la tiroides y simpaticomiméticos. **Metformina: Combinaciones no recomendadas:** El riesgo de acidosis láctica aumenta en casos de intoxicación alcohólica aguda (particularmente en situación de ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática) debido al principio activo metformina de Eucreas (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Debe evitarse el consumo de alcohol y de los medicamentos que lo contengan. Los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (p. ej. cimetidina) pueden interactuar con metformina al competir con ésta por los sistemas de transporte tubular renal comunes y por lo tanto reducir la eliminación de metformina, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Un ensayo en voluntarios sanos mostró que cimetidina, administrada a una dosis de 400 mg dos veces al día, aumentaba la exposición sistémica de metformina (AUC) en un 50%. Por ello, cuando se administran simultáneamente medicamentos con carga catiónica que se eliminan a través de la secreción tubular renal (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"), se debe considerar la monitorización rigurosa del nivel de la glucemia, ajustes de la dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento de la diabetes. La administración intravascular de medios de contraste yodados puede producir fallo renal, con la consiguiente acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica. Debe interrumpirse el tratamiento con metformina antes o cuando se vaya a realizar la prueba y no debe reanudarse hasta 48 horas después de la prueba, y solamente después de que la función renal haya sido re-evaluada y se haya obtenido un resultado normal. **Combinaciones que requieren precauciones de uso:** Los glucocorticoides, los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen una actividad hiperglucemiante intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar un control más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al inicio del tratamiento. Si fuese necesario, puede tener que ajustarse la dosis de Eucreas durante el tratamiento concomitante y cuando éste se interrumpa. Los inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina (IECA) pueden disminuir los niveles de glucosa en sangre. Si fuese necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento anti-diabético durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando éste se interrumpa.

Embarazo y lactancia: No existen datos suficientes sobre la utilización de Eucreas en mujeres embarazadas. Para vildagliptina, los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a dosis altas. Para metformina, los estudios en animales no han mostrado toxicidad reproductiva. Los estudios en animales realizados con vildagliptina y metformina no han mostrado evidencia de teratogenicidad pero mostraron efectos fetotóxicos a dosis maternotóxicas. Se desconoce el riesgo en seres humanos. Eucreas no debe utilizarse durante el embarazo. Estudios en animales han demostrado la excreción de metformina y vildagliptina en la leche. Se desconoce si vildagliptina se excreta en la leche humana pero metformina se excreta en cantidades bajas. Debido al riesgo potencial de hipoglucemia en el neonato relacionada con metformina y a la ausencia de datos en seres humanos con vildagliptina, Eucreas no debe administrarse durante la lactancia (ver sección "Contraindicaciones"). **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que puedan experimentar mareos como reacción adversa deben evitar conducir vehículos o utilizar máquinas. **Reacciones adversas:** No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con Eucreas. Sin embargo, se ha demostrado la bioequivalencia de Eucreas con la administración concomitante de vildagliptina y metformina. Los datos aquí presentados se refieren a la administración concomitante de vildagliptina y metformina, al añadir vildagliptina a un tratamiento con metformina. No se dispone de ensayos en los que metformina se haya añadido a vildagliptina. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves y

transitorias, no fue necesario interrumpir el tratamiento. No se encontró asociación alguna entre las reacciones adversas y la edad, origen étnico, duración de la exposición o dosis diaria. Con vildagliptina, se han notificado casos raros de disfunción hepática (incluyendo hepatitis). En estos casos, los pacientes fueron generalmente asintomáticos sin secuelas clínicas y la función hepática volvió a la normalidad tras la interrupción del tratamiento. En ensayos clínicos controlados en monoterapia y combinación o *add-on* de hasta 24 semanas de duración, la incidencia de elevaciones ≥ tres veces el límite superior de la normalidad (LSN) de ALT o AST (a efectos de clasificación, presentes al menos en 2 determinaciones consecutivas o en la visita final durante el tratamiento) fue de 0,2%; 0,3% y 0,2% con 50 mg de vildagliptina una vez al día, 50 mg de vildagliptina dos veces al día y todos los comparadores, respectivamente. Estas elevaciones de las transaminasas fueron generalmente asintomáticas, no progresaron ni se asociaron a colestasis o ictericia. Se han notificado casos raros de angioedema con vildagliptina con una incidencia similar a los controles. Se notificó una mayor proporción de casos cuando vildagliptina se administró en combinación con un IECA. La mayoría de los casos fueron de gravedad leve y se resolvieron durante el tratamiento con vildagliptina. Las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron vildagliptina en ensayos doble ciego en terapia *add-on* con metformina (Tabla 1) y en monoterapia (Tabla 2) se enumeran a continuación según la clasificación por órganos/sistemas y frecuencias absolutas. Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 3 se basan en la información de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de metformina autorizada en la Unión Europea. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Se ha notificado casos raros de angioedema con vildagliptina con una incidencia similar a los controles. Se notificó una mayor proporción de casos cuando vildagliptina se administró en combinación con un IECA. La mayoría de los casos fueron de gravedad leve y se resolvieron durante el tratamiento con vildagliptina. Las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron vildagliptina en ensayos doble ciego en terapia *add-on* con metformina (Tabla 1) y en monoterapia (Tabla 2) se enumeran a continuación según la clasificación por órganos/sistemas y frecuencias absolutas. Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 3 se basan en la información de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de metformina autorizada en la Unión Europea. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Se ha notificado casos raros de angioedema con vildagliptina con una incidencia similar a los controles. Se notificó una mayor proporción de casos cuando vildagliptina se administró en combinación con un IECA. La mayoría de los casos fueron de gravedad leve y se resolvieron durante el tratamiento con vildagliptina. Las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron vildagliptina en ensayos doble ciego en terapia *add-on* con metformina (Tabla 1) y en monoterapia (Tabla 2) se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente 100 mg de vildagliptina en terapia *add-on* con metformina comparadas con placebo más metformina en ensayos doble ciego (N=280).

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Temblor
Frecuentes	Cefalea
Frecuentes	Mareos
Poco frecuentes	Fatiga
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipoglucemia

En los ensayos clínicos controlados de la combinación de 100 mg diarios de vildagliptina más metformina, no se notificaron interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas en los grupos tratados con 100 mg diarios de vildagliptina más metformina o con placebo más metformina. En los ensayos clínicos, la incidencia de hipoglucemia fue frecuente en pacientes que recibieron vildagliptina en combinación con metformina (1%) y poco frecuente en pacientes que recibieron placebo + metformina (0,4%). No se notificaron episodios hipoglucémicos graves en los brazos de tratamiento con vildagliptina. En los ensayos clínicos no se modificó el peso corporal respecto al valor basal al añadir 100 mg diarios de vildagliptina a metformina (+0,2 kg y -1,0 kg para vildagliptina y placebo, respectivamente). Los ensayos clínicos de más de 2 años de duración no indicaron ninguna señal de seguridad adicional o riesgo imprevisto cuando se añadió vildagliptina a metformina. **Información adicional sobre los principios activos individuales de la combinación a dosis fijas: Vildagliptina.**

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron diariamente 100 mg de vildagliptina en monoterapia en ensayos doble ciego (N=1.855)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos
Poco frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes	Estreñimiento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Artralgia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes	Hipoglucemia
Infecciones e infestaciones	
Muy raras	Infecciones del aparato respiratorio superior
Muy raras	Nasofaringitis
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Edema periférico

La incidencia global de interrupciones del tratamiento en los ensayos de monoterapia controlados debidas a reacciones adversas no fue superior en los pacientes tratados con dosis de 100 mg de vildagliptina al día (0,3% que en los tratados con placebo (0,6%) o comparadores activos (0,5%). En los ensayos clínicos controlados comparativos de vildagliptina en monoterapia, la hipoglucemia fue poco frecuente, se notificó en un 0,4% (7 de 1.855) de los pacientes tratados con 100 mg de vildagliptina al día en comparación con un 0,2% (2 de 1.082) de los pacientes tratados con un comparador activo o placebo, sin que se notificaran episodios graves o severos. En los ensayos clínicos no se modificó el peso corporal respecto al valor basal cuando 100 mg diarios de vildagliptina se administraron como monoterapia (-0,3 kg y -1,3 kg para vildagliptina y placebo, respectivamente). Los ensayos clínicos de más de 2 años de duración no indicaron ninguna señal de seguridad adicional o riesgo imprevisto con vildagliptina en monoterapia. *Metformina.*

Tabla 3: Reacciones adversas conocidas de la metformina

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy raras	Disminución de la absorción de la vitamina B ₁₂ y acidosis láctica*
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Sabor metálico
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito
Trastornos hepatobiliares	
Muy raras	Anormalidades en las pruebas de la función hepática o hepatitis**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raras	Reacciones cutáneas como eritema, prurito y urticaria

En pacientes tratados a largo plazo con metformina muy raramente se ha observado una disminución en la absorción de la vitamina B₁₂, con disminución en los niveles séricos. Se recomienda considerar esta etiología si un paciente presenta una anemia megaloblástica. **Se han notificado casos aislados de anomalidades en las pruebas de la función hepática o hepatitis que se resolvieron tras la interrupción del tratamiento con metformina. Las reacciones adversas gastrointestinales se observan con mayor frecuencia al iniciar el tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda administrar metformina en dos dosis diarias durante o después de las comidas. Un aumento gradual de la dosis también puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. Experiencia postcomercialización: Durante la fase de postcomercialización se han notificado además las siguientes reacciones adversas (frecuencia no conocida): urticaria, pancreatitis. **Sobredosis: No hay datos disponibles sobre la sobredosis de Eucreas. **Vildagliptina:** La información sobre la sobredosis de vildagliptina es limitada. Se ha obtenido información sobre los síntomas probables en caso de sobredosis a partir de un estudio de tolerabilidad con dosis crecientes de vildagliptina en voluntarios sanos durante 10 días. Con 400 mg se observaron tres casos de dolor muscular y casos individuales de paréresis leve y transitoria, fiebre, edema y un aumento transitorio de los niveles de lipasa. Con 600 mg se observó un caso de edema en pies y manos y aumentos en los niveles de creatinina fosfokinasa (CKP), AST, proteína C-reactiva (CRP) y mioglobina. En otros tres sujetos experimentalmente edema en los pies, con paréresis en dos casos. Tras interrumpir la administración del medicamento en estudio, todos los síntomas y los valores de laboratorio anormales se resolvieron sin necesidad de tratamiento. **Metformina:** Una sobredosis masiva de metformina (o si existe riesgo de acidosis láctica) puede dar lugar a acidosis láctica, lo que es una urgencia médica y debe tratarse en un hospital. **Tratamiento:** El método más eficaz para eliminar metformina es la hemodialisis. Sin embargo, vildagliptina no puede eliminarse por hemodialisis, pero sí su principal metabolito de hidrólisis (LAV 151). Se recomienda un tratamiento de soporte. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes: Núcleo del comprimido:** Hidroxipropilcelulosa. Esterato de magnesio. **Cubierta pelotica:** Hipromelosa. Dióxido de titanio (E 171). Óxido de hierro amarillo (E 172). Macrogol 4000. Talco. **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 18 meses. **Precauciones especiales de conservación:** Conservar en el embalaje original (blíster) para protegerlo de la humedad. **Naturaleza y contenido del envase:** Blister aluminio/aluminio (PAA/PVC/Al). Disponible en envases con 60 comprimidos recubiertos con película. Eucreas 50 mg/850 mg, 60 comprimidos recubiertos con película, PVP (IVA 4%): 65,57 €. Eucreas 50 mg/1000 mg, 60 comprimidos recubiertos con película, PVP (IVA 4%): 65,57 €. **Precauciones especiales de información:** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Eucreas 50 mg/850 mg: EU/1/07/425/003, Eucreas 50 mg/1000 mg: EU/1/07/425/009. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** 14.11.2007. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO:** Julio 2010. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN POR EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD:** Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Con receta ordinaria. Aportación reducida.*

Bibliografía: 1. Ver ficha técnica de Eucreas. 2. Pratléy RE, Schweizer A, Rosenstock J, Foley JE, Banerji MA, Pi-Sunyer FX, Mills D, DeJager S. Robust improvements in fasting and prandial measures of beta-cell function with vildagliptin in drug-naïve patients: analysis of pooled vildagliptin monotherapy database. Diabetes Obes Metab. 2008 Sep;10(10):931-8. Epub 2007 Dec 17.