Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

Volumen 14 - Número 04 - 2023
Periodicidad trimestral

01 Tablas resumen de la evidencia sobre los principales ensayos clínicos de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en diabetes mellitus
Joan Barrot de la Puente
Página 112

02 Sueño y diabetes
Noelia Sanz Vela
Igotz Aranbarri Osoro
Página 116

03 Algoritmo de prevención y tratamiento de la patología del pie relacionada con la diabetes
Judit Llussà Arboix (Coord.)
Página 123

04 Ojo a cómo se puede manifestar la diabetes mellitus
Pere Pallarès González
Àngela Blasi Martínez
Laura Romera Liébana
Página 136

05 Diabetes, disfagia y trastornos de la motilidad esofágica
Margarita Alonso Fernández
Página 146

Jardiance® (empagliflozina)
Synjardy® (empagliflozina/metformina HCl)

JARDIANCE®
ofrece protección RENAL y CV en los pacientes con DM2 y ECV establecida, demostrando:

- Enlentecer el deterioro de la función renal**,‡,1,2
- Reducir un 39% el riesgo relativo de nefropatía incidente o su empeoramiento**,†,1,2
- Reducir los niveles de albuminuria**,‡,1,3
- Posología simple1,4

JAR1998.012024.

1. Ficha técnica Jardiance®. Boehringer Ingelheim España, S.A. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT_114930014.html; 2. Wanner C, *et al.* N Engl J Med. 2016;375(4):323-334; 3. Cherney DZI, *et al.* Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(8): 610-621; 4. Ficha técnica Synjardy®. Boehringer Ingelheim España, S.A. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151003014/FT_1151003014.html 5. Packer M, *et al.* N Eng J Med. 2020;383:1413; 6. Anker SD, *et al.* N Engl J Med. 2021;385 (16): 1451-14.

Activitat acreditada pel Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries - Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con **1,4 créditos** y registrada con el núm. **09/036679-MD**

Boehringer Ingelheim
Lilly

Jardiance® (empagliflozina)

Synjardy® (empagliflozina/metformina HCl)

JARDIANCE®
ofrece protección RENAL y CV en los pacientes con DM2 y ECV establecida, demostrando:

- Enlentecer el deterioro de la función renal[**,#,1,2]
- Reducir un 39% el riesgo relativo de nefropatía incidente o su empeoramiento[**,†,1,2]
- Reducir los niveles de albuminuria[**,‡,1,3]
- Posología simple[1,4]

JAR1998.012024.

1. Ficha técnica Jardiance®. Boehringer Ingelheim España, S.A. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT_114930014.html; **2.** Wanner C, *et al.* N Engl J Med. 2016;375(4):323-334; **3.** Cherney DZI, *et al.* Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(8): 610-621; **4.** Ficha técnica Synjardy®. Boehringer Ingelheim España, S.A. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151003014/FT_1151003014.html **5.** Packer M, *et al.* N Eng J Med. 2020;383:1413; **6.** Anker SD, *et al.* N Engl J Med. 2021;385 (16): 1451-14.

Boehringer Ingelheim

Lilly

Jardiance® (empagliflozina)

HAZ QUE LA *PROTECCIÓN* SEA TU SUPERPODER

¡Protege la función renal de tus pacientes con DM2 y ECV, y/o Insuficiencia Cardíaca![*,**,§,1-3,5,6]

Jardiance® (empagliflozina)

11. PRESENTACIÓN Y PRECIOS. Jardiance 10 mg, envase de 30 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA: 51,52 €. Jardiance 25 mg, envase de 30 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA: 53,39€. **12.** CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN. Medicamento sujeto a prescripción médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. La indicación para el tratamiento de la enfermedad renal crónica está pendiente de la decisión administrativa sobre el precio y reembolso. La indicación para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada asociado a dieta y ejercicio en niños a partir de 10 años de edad está pendiente de la decisión administrativa sobre el precio y reembolso. El precio podría ser revisado tras la inclusión de las nuevas indicaciones en la financiación pública.

Synjardy® (empagliflozina/metformina HCl)

11. PRESENTACIÓN Y PRECIOS. Synjardy 5 mg/1.000, envase de 60 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA: 53,39 €. Synjardy 12,5 mg/1.000, envase de 60 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA: 53,39 €. **12.** CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN. Medicamento sujeto a prescripción médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida.

JAR1998.012024.

DM2: diabetes mellitus tipo 2; **ECV:** enfermedad cardiovascular; **FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **HR:** cociente de riesgos *(hazard ratio)*; **IC:** insuficiencia cardíaca; **IC 95%:** intervalo de confianza del 95%; **NYHA:** *New York Heart Association*; **TFGe:** tasa de filtración glomerular estimada.

*JARDIANCE® está indicado en adultos y niños a partir de 10 años de edad para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada asociado a dieta y ejercicio; para el tratamiento en adultos de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática; para el tratamiento en adultos de la enfermedad renal crónica.[1] **Pacientes adultos con DM2 y arteriopatía coronaria, arteriopatía periférica o antecedentes de infarto de miocardio o ictus y una TFGe >30 mL/min/1,73m^2. §Pacientes adultos con insuficiencia cardíaca crónica (clase II, III o IV de la NYHA) y fracción de eyección reducida (FEVI ≤40%) y ligeramente reducida (FEVI 41-49%) o preservada (FEVI ≥50%). Diferencia de la pendiente media del cambio en la TFGe entre placebo y JARDIANCE® 10 mg: en pacientes con IC y FEVI ≤40% es 1,73 ml/min/1,73 m^2 por año [IC 95%: (1,10-2,37); p<0,001] y en pacientes con IC y FEVI >40% es 1,36 ml/min/1,73 m^2 por año [IC 95%: (1,06-1,66); p<0,001].[1,5,6] #Pacientes con DM2 y ECV: Placebo -1,67 ml/min/1,73 m^2 por año; JARDIANCE® 10 y 25 mg -0,19 ml/min/1,73 m^2 por año; p <0,001.[1,2] †Componente preespecificado de la variable microvascular secundaria: empeoramiento de la nefropatía (progresión a macroalbuminuria, duplicación del nivel de creatinina sérica acompañado por TFGe ≤45 ml/min/m^2, inicio de la terapia de reemplazo renal o muerte por enfermedad renal) o muerte por causa renal.[2] ‡JARDIANCE® redujo los niveles de albuminuria desde la semana 12 y esta reducción se mantuvo durante al menos 3 años en todas las categorías de albuminuria. Incidencia de normo o microalbuminuria sostenida en pacientes con macroalbuminuria basal en comparación con placebo: HR 1,82; IC 95%: (1,40; 2,37); p<0,0001.[3]

Boehringer Ingelheim

Lilly

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

Coeditores de la revista:
Enrique Carretero Anibarro
Laura Romera Liébana

Comité editorial:
Carlos Hernández Teixidó
Juan Martínez Candela
Enrique Carretero Anibarro
Laura Romera Liébana

Comité honorífico:
Sara Artola Menéndez
Josep Franch-Nadal
Francisco Javier García Soidán
Javier Díez Espino
Joan Barrot de la Puente

Web redGDPS:
www.redgdps.org

La acreditación que se otorga es únicamente para personal médico/medic. familiar y comunitaria y personal de enfermería/familiar y comunitaria.

Depósito legal: C 579-2023

ISSN: 2013-7923

© 2023: De los autores.

© de la edición 2023: Fundación redGDPS

© de la imagen de portada: Staras - istockphoto.com

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

El pie diabético es una complicación de la diabetes que puede ocurrir como resultado de la neuropatía diabética y la enfermedad vascular periférica. Estas condiciones pueden afectar los pies de las personas con diabetes, aumentando el riesgo de lesiones, infecciones y otros problemas.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comunique al e-mail diabetespractica@redgdps.org.

SUMARIO

Tablas resumen de la evidencia sobre los principales ensayos clínicos de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en diabetes mellitus
Joan Barrot de la Puente **112**

Sueño y diabetes
Noelia Sanz Vela
Igotz Aranbarri Osoro **116**

Algoritmo de prevención y tratamiento de la patología del pie relacionada con la diabetes
Judit Llussà Arboix (Coord.) **123**

Ojo a cómo se puede manifestar la diabetes mellitus
Pere Pallarès González
Àngela Blasi Martínez
Laura Romera Liébana **136**

Diabetes, disfagia y trastornos de la motilidad esofágica
Margarita Alonso Fernández **146**

Tablas resumen de la evidencia sobre los principales ensayos clínicos de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en diabetes mellitus

Joan Barrot de la Puente

Especialista en MFyC del Centro de Salud Jordi Nadal, Salt (Girona)

RESUMEN

Las tablas resumen de ensayos clínicos (ECA) son herramientas útiles en la investigación médica y para la práctica clínica. Desempeñan un papel importante al organizar y presentar datos de manera estructurada y fácil de entender por varias razones:

1. Síntesis de información: resaltan los hallazgos más importantes y facilitan la comprensión rápida de los resultados con un solo golpe de vista.
2. Comparación y contraste: permiten comparar varios estudios de manera eficiente para identificar similitudes y diferencias en términos de resultados.
3. Toma de decisiones clínicas: ayudan a los profesionales de la salud a tomar decisiones sobre el tratamiento de los pacientes al resumir la evidencia disponible de múltiples estudios.
4. Presentación de datos cuantitativos: pueden incluir datos como medidas de efecto (riesgo relativo, odds ratio, diferencias de medias), lo que facilita la interpretación.

Palabras clave: resultados cardiovasculares, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca.

Keywords: cardiovascular outcomes, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, chronic kidney disease, heart failure.

INTRODUCCIÓN

Durante la publicación de los múltiples ECA con los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) en el contexto de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), mi intención ha sido aglutinar ordenadamente los resultados más cruciales, así como facilitar la comprensión de tales datos y los objetivos clínicos reflejándolos en un formato infográfico como son las tablas.

Se trata de una síntesis esencial para la práctica clínica que transforma los datos crudos en información útil y confiable para respaldar la toma de decisiones basadas en evidencia, resaltando en color verde aquellos resultados estadísticamente significativos que benefician específicamente determinadas condiciones del paciente.

LOS iSGLT-2 EN LOS ECAS DE SEGURIDAD CARDIOVASCULAR (CV): TABLA 1

Todos los principios activos de los iSGLT-2 disponen de estudios específicamente diseñados para valorar la seguridad cardiovascular. Los estudios *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients–Removing Excess Glucose* (EMPA-REG OUTCOME)[1] para empagliflozina, el *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS)[2] para canagliflozina, el *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58* (DECLARE TIMI 58)[3] para la dapagliflozina, y *el Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial* (VERTIS CV)[4] para ertugliflozina. Todos ellos se han realizado principalmente

Tabla 1. iSGLT-2: ensayos clínicos de seguridad CV.

	Estudio			
	EMPA-REG[1]	CANVAS[2]	DECLARE[3]	VERTIS[4]
	Empaglifozina	Canaglifozina	Dapaglifozina	Ertuglifozina
3pt MACE	**0,86** 0,74-0,99	**0,86** 0,75-0,97	**0,93** 0,84-1,03	**0,97** 0,85-1,11
Muerte CV	**0,62** 0,49-0,77	**0,87** 0,72-1,06	**0,98** 0,82-1,17	**0,92** 0,77-1,11
IAM no fatal	**0,87** 0,70-1,09	**0,85** 0,69-1,05	**0,89** 0,77-1,01	**1,00** 0,86-1,27
Ictus no fatal	**1,24** 0,92-1,67	**0,90** 0,71-1,15	**1,01** 0,84-1,21	**1,00** 0,76-1,32
Hospitalización por IC	**0,65** 0,50-0,85	**0,67** 0,52-0,87	**0,73** 0,61-0,88	**0,70** 0,54-0,90
Muerte por cualquier causa	**0,68** 0,57-0,82	**0,87** 0,74-1,01	**0,93** 0,82-1,04	
Muerte CV u hospitalización por IC			**0,83** objetivo primario 0,73-0,95	**0,88** 0,75-1,03
Objetivo renal	**0,54** 0,40-0,75	**0,60** 0,47-0,77	**0,53** 0,43-0,66	**0,81** 0,64-1,03

MACE: muerte CV, IAM no fatal o AVC no fatal; CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca.
Fuente: Elaboración de Joan Barrot.

en población con eventos cardiovasculares previos. También se observó reducción de las variables exploratorias: nuevos ingresos por descompensación de insuficiencia cardíaca (hospitalización por insuficiencia cardíaca —HIC—) y objetivos renales (disminución ≥ 40 % en la tasa de filtración glomerular estimada o FGe < 60 ml/min/1,73 m^2, nueva enfermedad renal terminal o muerte por causas renales o cardiovasculares).

LOS iSGLT-2 EN LOS ECAS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC): TABLA 2

El estudio CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*)[5], fue el primer ECA con el objetivo de evaluar los efectos nefroprotectores de los iSGLT-2 en pacientes con DM2 de alto riesgo cardiovascular (RCV). El estudio *Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Chronic Lidney Disease* (DAPA-CKD)[6] demostró una reducción del objetivo renal compuesto, al igual que la muerte por cualquier causa (MCC). Este, a diferencia del CREDENCE, también incluyó a personas sin DM2. En el ECA *Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk* (SCORED)[7], llevado a cabo en pacientes con diabetes y ERC, con o sin albuminuria, la sotagliflozina resultó en un menor riesgo de muerte por causas cardiovasculares, HIC, aunque se asoció con eventos adversos. En el ensayo *The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin* (EMPA-KIDNEY)[8], que incluyó una amplia gama de pacientes con ERC en riesgo de progresión de la enfermedad, el tratamiento condujo a un menor riesgo de progresión de la enfermedad renal o de muerte por causas cardiovasculares en comparación con el placebo.

LOS iSGLT-2 EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA (IC): TABLA 3

Los iSGLT-2 reducen el riesgo de muerte cardiovascular y de HIC en una amplia gama de pacientes con IC, con o sin DM,

Tabla 2. iSGLT-2: ensayos clínicos de variables renales.

	Estudio			
	CREDENCE[5]	DAPA-CKD[6]	SCORED[7]	EMPA-KIDNEY[8]
	Canaglifozina	Dapaglifozina	Sotaglifozina	Empaglifozina
Compuesto renal (creat/ERT)	**0,70** 0,59-0,82	**0,61** 0,58-0,72	**0,71** 0,46-1,08	**0,72** 0,64-0,82
MCV	**0,78** 0,61-1,00	**0,81** 0,58-1,12	**0,90** 0,573-1,12	**0,84** 0,60-1,19
MCV o HIC	**0,69** 0,57-0,83	**0,71** 0,55-0,92	**0,74** 0,63-0,88	**0,84** 0,67-1,07
3 pt MACE	**0,80** 0,67-0,95		**0,77** 0,65-0,91	
HIC	**0,61** 0,47-0,80		**0,67** 0,55-0,82	
Mortalidad por todas las causas	**0,83** 0,68-1,02	**0,69** 0,53-0,80	**0,99** 0,83-1,18	**0,87** 0,70-1,08
Muerte renal, ERT o MCV	**0,73** 0,61-0,87	**0,56** 0,45-0,92		**0,73** 0,59-0,89

ERT: enfermedad renal terminal; HIC: hospitalización por insuficiencia cardíaca; MACE: muerte CV, IAM no fatal o AVC no fatal.

Fuente: Elaboración de Joan Barrot.

Tabla 3. iSGLT-2: estudios en insuficiencia cardíaca.

	Estudio				
	DAPA-HF[9]	EMPEROR-Reduced[10]	SOLOIST-WHF[11]	EMPEROR-Preserved[12]	DELIVER[13]
	Dapaglifozina	Empaglifozina	Sotaglifozina	Empaglifozina	Dapaglifozina
Muerte CV o HIC	**0,74** 0,65-0,85	**0,75** 0,65-0,86	**0,67** 0,52-0,85	**0,79** 0,69-0,90	**0,82** 0,73-0,92
Muerte CV	**0,82** 0,69-0,98	**0,92** 0,75-1,12	**0,84** 0,58-1,22	**0,91** 0,76-1,09	**0,88** 0,74-1,05
1.ª HIC	**0,70** 0,59-0,83	**0,69** 0,59-0,81	**0,64** 0,49-0,83	**0,71** 0,60-0,83	**0,76** 0,55-1,07
Total HIC (1.ª y recurrente)	**1,24** 0,92-1,67	**0,70** 0,58-0,85	**1,01** 0,84-1,21	**0,73** 0,61-0,88	**0,77** 0,67-0,89
Renal: descenso % FGe	**0,71** 0,44-1,16	**0,50** 0,32-0,77		**0,95** 0,73-1,24	
Mortalidad por todas las causas	**0,83** 0,71-0,97	**0,92** 0,77-1,10	**0,82** 0,59-1,14	**1** 0,87-1,15	**0,94** 0,83-1,07
KCCQ-CSS	**1,81**	**1,71**	**4,1**	**1,32**	**2,4**

KCCQ-CSS: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score;* HIC: hospitalización por insuficiencia cardíaca; FGe: tasa estimada de filtrado glomerular.

Fuente: Elaboración de Joan Barrot.

lo que respalda su papel como terapia fundamental para la IC, independientemente de la fracción de eyección (FE) o el entorno de atención.

Los ECAs en pacientes con FE reducida (ICFER) son: el *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure* (DAPA-HF)[9], el *EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction* (EMPEROR-Reduced)[10] y un ensayo realizado en pacientes ingresados en el hospital con empeoramiento de la IC, independientemente de la FE, el *Sotagliflozin on Cardiovascular Eventsin Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure* (SOLOIST-WHF)[11].

El estudio *EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction* (EMPEROR-Preserved)[12] y el *Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction* (DELIVER)[13] se aplicó en pacientes con IC con FE preservada (ICFEP).

CONCLUSIÓN

Mi voluntad ha sido crear unas "tablas comparativas" prácticas con el propósito de propagar y divulgar conocimientos para poder ayudar a mis compañeros de Atención Primaria a comprender mejor la evidencia disponible. Úsenlas y difúndanlas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):644-657.
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347-357.
4. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al.; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1425-1435.
5. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.
6. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
7. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al.; SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2021 Jan 14;384(2):129-139.
8. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, et al.; the EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2023 Jan 12;388(2):117-127.
9. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
10. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
11. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al.; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. N Engl J Med. 2021 Jan 14;384(2):117-128.
12. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461.
13. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernández AF, et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2022 Sep 22;387(12):1089-1098.

Sueño y diabetes

Noelia Sanz Vela
Fisioterapeuta. Enfermera, R2 de enfermería Familiar y Comunitaria del Centro de Salud Villanueva de la Cañada, Madrid
Igotz Aranbarri Osoro
Médica especialista en MFyC del Centro Médico Zelaieta, Amorebieta (Bizkaia). Ambulatorio de Arrasate (Gipuzkoa)

RESUMEN

El sueño es uno de los pilares básicos a tener en cuenta dentro de las pautas y recomendaciones de estilo de vida saludable indicadas para quienes tienen diabetes. Evaluar las características principales del sueño de los individuos se considera muy importante en la actualidad, dada la repercusión que tiene este en la salud de las personas. Las alteraciones del sueño afectan al control glucémico, aumentan de manera significativa la probabilidad de obesidad, de hipertensión arterial, de enfermedad cardiovascular y del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), además de repercutir negativamente en el estado anímico y, por ende, en el autocontrol y gestión de la diabetes. Por ello, los profesionales de la salud deberíamos investigar sobre el sueño de los pacientes, con la finalidad de tener un manejo más efectivo sobre los posibles factores de riesgo de la persona con diabetes y mejorar su calidad de vida.

Palabras clave: diabetes, sueño, trastornos de sueño, salud cardiovascular, estilo de vida saludable.
Keywords: diabetes, sleep, sleep disorders, cardiovascular health, healthy lifestyle.

INTRODUCCIÓN

Dormir es un proceso complejo por el que disminuye el nivel de conciencia, siendo una situación reversible y fisiológica en los seres humanos.

Dormimos diariamente sobre un patrón circadiano. La mala calidad del sueño repercute negativamente en nuestra salud ya que afecta tanto a la función cognitiva como al estado de ánimo, además de ser un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, metabólicas y una disminución de la respuesta inmunológica, entre otras patologías[1,2,3].

El pasado 2021, por el día mundial del sueño, la Sociedad Española de Neurología (SEN) se posicionó con las siguientes afirmaciones[4]:

- Existen 4 millones de personas en España que padecen algún trastorno crónico y grave del sueño.
- Unos 12 millones de personas se levantan con la sensación de no haber descansado bien.
- Menos de un tercio de los pacientes con problemas relacionados con el sueño buscan ayuda profesional para resolver este problema.

Todos estos datos indican la existencia de un problema en nuestra sociedad que afecta a la salud de un gran número de personas.

PATRÓN DEL SUEÑO

Una pregunta que nos hacemos los profesionales y que también nos hacen llegar los pacientes es: ¿cuál debería ser la distribución normal del sueño?

Generalmente, en la especie humana, diferenciamos dos etapas principales: la fase sin movimientos oculares rápidos (NREM), que representa el 75 % del tiempo que estamos dormidos, y la fase de movimientos oculares rápidos (REM) que corresponde al otro 25 %. Cada fase dura aproximadamente unos 90 minutos y cada individuo debe tener entre cuatro y cinco ciclos durante la noche[1-5].

Podemos clasificar la fase NREM en tres subestados:

- **Fase N1,** estado de somnolencia que corresponde con el 5 % del tiempo total del sueño (TTS).

- **Fase N2,** corresponde con el 45-55 % del TTS.
- **Fase N3** es una etapa de sueño profundo o reparador que abarca entre el 15-20 % del TTS.

La etapa de sueño REM generalmente se alcanza pasados los 60 min tras haberse dormido y se caracteriza por una atonía muscular y movimientos oculares rápidos.

Cada individuo puede tener diferentes variantes en cuanto a la duración del sueño. Generalmente, la duración adecuada del sueño es de 8 horas, aproximadamente. Podríamos hablar de sueño corto cuando el patrón habitual de sueño oscila entre las 4 y 6 horas, y de sueño excesivamente prolongado cuando la persona duerme una media de 9-10 horas.

Por otro lado, también es importante valorar en el patrón de sueño las preferencias de cada individuo por los horarios a los que se levante y se acueste. Hablamos de cronotipo matutino, en aquellos individuos que se levantan temprano y también se acuestan temprano, conocidos como "alondras" y de cronotipo vespertino en aquellos que se levantan tarde y se acuestan tarde, denominados "búhos"[1].

¿Cómo podemos definir una buena calidad del sueño?

La SEN describe una adecuada calidad del sueño cuando se cumplen tres premisas[6]:

- Duración de sueño adecuada.
- Ausencia de sueño fragmentado.
- Adecuada profundidad del sueño, es decir tener un sueño reparador.

Actualmente, podemos emplear como herramienta para medir la calidad del sueño el índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI, por sus siglas en inglés). Es un cuestionario validado compuesto por 24 ítems; 19 de ellos son contestados por el propio paciente y los 5 restantes, si duerme acompañado, serán respondidos por la persona con la que comparte habitación. Estas 5 preguntas no puntúan en el cuestionario, simplemente aportan una mayor objetividad. Para evaluar el test, este se clasifica en 7 bloques[7]:

- Calidad subjetiva del sueño.
- Latencia del sueño.
- Duración del sueño.
- Eficacia del sueño.
- Perturbaciones durante el sueño.
- Uso de medicación para dormir.
- Disfunción diurna.

A la hora de evaluar la escala de PSQI, Buysse *et al.* atribuyen la siguiente puntuación[8]:

- Puntuaciones igual o inferior a 5 corresponde con "Buena calidad del sueño".
- Puntuaciones superiores a 5 corresponden con "Mala calidad del sueño".

Como hemos mencionado anteriormente, además de valorar la calidad del sueño es importante valorar el cronotipo. La mayoría de las hormonas se regulan a través de ritmos circadianos como el cortisol, la insulina, la prolactina… por lo que la alteración de los ciclos de sueño produce cambios en la regulación de estas hormonas y, con ello, una repercusión a nivel metabólico.

El cronotipo viene determinado genéticamente, pero esto también puede verse modificado a través de factores externos (sociolaborales, hábitos familiares, etc.[9]). Los cronotipos vespertinos se asocian con peor control glucémico. En trabajadores que desarrollan su actividad en diferentes turnos, se ha observado una mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular, diabetes y obesidad. Estos trabajadores presentan un índice de masa corporal (IMC) superior a los que trabajan de manera diurna[10].

Si ponemos el foco en el ejercicio físico y cronotipo, encontramos que los cronotipos vespertinos son más sedentarios que los matutinos. Esta preferencia por un patrón nocturno, confirma una vez más que tiene una mayor asociación con conductas menos saludables, lo que aumenta la prevalencia de hipertensión, un mayor IMC y diabetes mellitus tipo 2 (DM2)[11].

En conclusión, los patrones vespertinos tienen una probabilidad 2,5 veces mayor de incidencia de DM2, además de un aumento de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) e IMC[12].

Así la calidad del sueño y los diferentes cronotipos, como hemos podido comprobar, afectan al control glucémico y, ligado a estas condiciones, es probable que encontremos una mayor incidencia de complicaciones asociadas a la diabetes[13].

RELEVANCIA DEL SUEÑO EN LA SALUD GENERAL

El sueño constituye un pilar imprescindible a evaluar cuando hablamos de salud en general y, sin duda alguna, cuando hablamos de salud cardiovascular, en particular.

En la actualidad existe una amplia evidencia científica en relación a que los trastornos crónicos del sueño son un factor de riesgo significativo para un extenso espectro de enfermedades

crónicas, que incluye enfermedades cardiovasculares, trastornos psiquiátricos, emocionales, cognitivos, neurodegenerativos y autoinmunes, entre otros.

A su vez, es muy interesante detallar que esta evidencia demuestra que la asociación como factor de riesgo no se limita exclusivamente a un tipo de trastorno del sueño en particular, sino que se asocia a una diversidad de trastornos o síntomas de estos trastornos del sueño: como los trastornos respiratorios durante el sueño (por ejemplo, SAOS), el insomnio, la duración total del sueño, la somnolencia diurna o la calidad global del sueño. En otras palabras, es conocido que, en general, casi cualquier alteración crónica del sueño normal incrementa el riesgo de múltiples enfermedades[14].

La relación entre los trastornos del sueño y la desregulación metabólica está claramente evidenciada, principalmente en el contexto de la epidemia moderna de enfermedades cardiometabólicas, que incluyen la obesidad, la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial y la dislipidemia, todas ellas consideradas como principales factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ACVD, por sus siglas en inglés); y su expresión clínica como ictus isquémico, infarto de miocardio y DM2[15].

DIABETES Y SUEÑO

La prevalencia de problemas de sueño es mayor entre las personas con DM2 que en la población general[16].

Los trastornos del sueño constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de DM2, y también de diabetes mellitus gestacional (DMG), tan presente como antecedente personal en mujeres que acaban siendo diagnosticadas de DM2.

A su vez, la presencia de alteraciones del sueño implica un peor control glucémico y pronóstico evolutivo en las personas ya diagnosticadas de DM2[16].

Se sabe que la cantidad y calidad del sueño predicen de manera consistente y significativa el riesgo de desarrollar DM2[17]. Así, un tiempo de sueño corto (< 6 h) y largo (> 8 h), el insomnio (de conciliación o de mantenimiento del sueño), el síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS) y los horarios anormales del sueño, se han asociado con un mayor riesgo de diabetes[18,19].

La mala calidad del sueño durante las primeras etapas del embarazo se asoció con un mayor riesgo de DMG. Por ello, debe considerarse que la detección y el tratamiento de los problemas del sueño al principio del embarazo podrían reducir potencialmente el riesgo de DMG[20].

Entre las personas con DM2, se estima que entre el 24 % y el 86 % de las personas padecen SAOS, el 39 % tiene insomnio y entre el 8 % y el 45 % padecen síndrome de piernas inquietas (SPI[21]).

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS EN SUEÑO Y DIABETES

La fisiopatología que sustenta la relación de la diabetes con el sueño es muy compleja y sigue siendo tema de investigación continuado, aunque hay mecanismos ya conocidos.

Considerando los tres parámetros principales (duración, calidad y cronotipo) a tener en cuenta de cara a la evaluación del estado de sueño de las personas con DM2, conocemos que en relación a la **duración del sueño:**

- El sueño prolongado (definido como > 9 h) también se ha asociado con el desarrollo de DM2, como evidencian estudios como el de Anothaisintawee *et al.*, en el que la duración prolongada del sueño se asoció con una probabilidad 1,36 mayor [con intervalo de confianza del 95 % (IC del 95 %) del 1,12-1,65] de sufrir diabetes[19].
- La restricción del sueño disminuye la sensibilidad a la insulina[22], según demuestra un metaanálisis reciente de 21 estudios experimentales[23].

En cuanto a la **calidad del sueño,** sabemos que:

- Ciertos tipos de supresión de etapas del sueño (especialmente el sueño de ondas lentas) sí mostraron reducciones en la sensibilidad a la insulina, tolerancia a la glucosa y función de las células beta, tal y como han evidenciado estudios como el de Sondrup N *et al.*[23]

El papel del **horario del sueño** (cronotipo y ritmo circadiano), también se ha estudiado:

- Un metaanálisis reciente de 5 estudios experimentales, en el que expusieron a los participantes a una desalineación circadiana, demostró una asociación negativa con la sensibilidad a la insulina[22].

En relación a este aspecto, se conoce que el trabajo por turnos se asoció con un mayor riesgo de DM2 [riesgo relativo (RR) = 1,10; IC del 95 %: 1,05 a 1,14]. En el metaanálisis de Anothaisintawee *et al.*, en comparación con otros factores del estilo de vida, el trabajo por turnos se asoció con un RR de 1,60 (IC del 95 %: 1,20-2,14) de incidencia de diabetes[19,24].

EFECTO DE LAS ALTERACIONES DEL SUEÑO EN EL CONTROL GLUCÉMICO Y COMPLICACIONES DERIVADAS DE LA DIABETES

La asociación de alteraciones del sueño y del ritmo circadiano con resultados subóptimos del control de la diabetes (mediciones glucémicas, complicaciones de la diabetes y mortalidad) en personas con DM2 está demostrada en numerosos estudios realizados en este sentido.

Para las personas con DM2, dos metaanálisis que contienen más de 15 estudios prospectivos mostraron una asociación en forma de U entre la duración del sueño y los niveles de HbA1c: el sueño corto se asoció con un nivel de HbA1c 0,23 % más alto, mientras que el sueño prolongado se asoció con niveles de HbA1c un 0,13 % más elevados[25,26].

Otro estudio demostró un mayor riesgo de complicaciones en adultos con DM2 y falta de sueño, incluida la enfermedad renal diabética y las complicaciones cardiovasculares[27].

Finalmente, un metaanálisis mostró que la duración corta del sueño también se asocia con la aparición de retinopatía diabética [odds ratio (OR)=1,49; IC del 95 %: 1,15 a 1,94][28].

En relación a la calidad del sueño, este mismo metaanálisis que incluyó a más de 4.500 personas con diabetes encontró que la baja calidad del sueño se relacionaba con una mayor aparición de retinopatía diabética[29].

Otro metaanálisis mostró que en personas con DM2 que tienen insomnio se objetivan niveles más altos de HbA1c y niveles más altos de glucosa en ayunas en comparación con aquellos sin insomnio[30].

La alteración del ritmo circadiano también se ha relacionado con peores resultados glucémicos: en comparación con el trabajo diurno, el trabajo por turnos nocturnos se asoció con niveles de HbA1c significativamente más altos que los que no trabajaban por turnos, tanto en aquellos con diabetes tipo 1 como en aquellos con DM2[31].

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS PARA EL MANEJO DE ALTERACIONES DEL SUEÑO EN DIABETES

Mejorar el patrón del sueño en pacientes con diabetes resulta de ayuda en su abordaje y tratamiento.

Trastornos como el insomnio y el SAOS son más frecuentes en personas con DM2, aunque todas las anomalías del sueño pueden afectar a este subgrupo de pacientes.

Determinar el tratamiento más adecuado y que este combine efectos beneficiosos tanto para regular la alteración del sueño como para mejorar el control de la diabetes, no suele resultar sencillo.

Entre otros, estos tratamientos incluyen intervenciones en el estilo de vida, ayudas farmacológicas para dormir (p. ej., agonistas de los receptores de benzodiazepinas, melatonina), la terapia cognitivo-conductual para el insomnio o la presión positiva continua en las vías respiratorias para el SAOS[32].

Cabe destacar el papel de la melatonina como tratamiento destacado, cada vez más en auge, considerando además que es una de las hormonas encargadas de regular el ciclo sueño-vigilia.

Esta hormona comienza a aumentar a los 30 minutos de permanecer en oscuridad, teniendo un pico nocturno, una vez alcanzado el sueño, 30 veces superior al que tenemos durante el día. Sus niveles comienzan a descender según se va acercando el día. El mayor aumento se produce aproximadamente a las dos horas de habernos dormido y, este a su vez, es un buen indicador de la calidad del sueño.

Los niveles de melatonina van disminuyendo considerablemente con la edad, por lo que es bastante más frecuente encontrar patología del sueño en edades más avanzadas[33].

La melatonina se puede administrar por vía oral y se sintetiza con facilidad. Cuando sus niveles descienden, pueden causar alteraciones en la calidad del sueño. Esta hormona tiene como función principal regular el ritmo circadiano y, a su vez. mejorar la calidad del sueño, pero también se le atribuyen otros efectos tales como antioxidante, antiinflamatorio, oncostático y potenciador del sistema inmune[33].

Smirnova *et al.* investigaron la intervención combinada de consejos sobre estilo de vida además de la administración de metformina y melatonina de liberación prolongada de 2 mg, demostrando una disminución en el índice de resistencia a la insulina medido según el modelo HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance*), así como una mejora en la latencia del inicio del sueño y de los despertares nocturnos[33].

Por otro lado, la terapia cognitivo-conductual es considerada un tratamiento eficaz para los pacientes con diabetes ya que reduce significativamente la HbA1c, la glucemia basal, la presión arterial diastólica, los síntomas de depresión y ansiedad, y mejora la calidad del sueño[34].

Tratamientos para problemas específicos del sueño, como la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP, por sus siglas en inglés) o dispositivos mandibulares en el caso de personas con SAOS, se han relacionado con mejores resultados glucémicos cuando se usaban en personas con diabetes[32].

CONCLUSIONES

El sueño con salud constituye un pilar indiscutible del estilo de vida saludable, parte indispensable del tratamiento de las personas con diabetes.

El riesgo de desarrollar diabetes asociado con alteraciones del sueño es comparable al de los factores de riesgo tradicionales (hipertensión arterial, obesidad, sedentarismo, etc.).

Es por ello, y así lo demuestra la evidencia científica disponible, que las alteraciones del sueño deben considerarse en las guías clínicas para la detección de DM2[17,35].

A su vez, en el ámbito clínico, se debe considerar la realización de pruebas de detección de la salud del sueño en personas con diabetes, incluidos los síntomas de trastornos del sueño, las interrupciones del sueño debido a síntomas de diabetes o necesidades de control y las preocupaciones sobre el sueño, ya que la presencia de estas alteraciones está íntimamente asociada a un peor control metabólico y a un peor pronóstico de la propia enfermedad[36].

Como recurso de utilidad para la valoración de las características del sueño de los pacientes en consulta, la Tabla 1 resume los principales ítems a valorar, sus escalas de medición y recomendaciones prácticas generales y específicas para las personas con diabetes.

Tabla 1. Valoración del sueño y recomendaciones relacionadas para los personas con diabetes.

1. Calidad del sueño
La calidad del sueño se define por tres puntos fundamentales: • Duración adecuada del sueño. • Tener un sueño continuo, no fraccionado. • Adecuada profundidad del sueño. Para medirlo se puede emplear el "Índice de calidad del sueño de Pittsburgh"[38].
2. Cronotipo
• Cronotipo matutino: personas que se levantan temprano y se acuestan temprano. • Cronotipo vespertino: personas que se levantan tarde y se acuestan tarde. Existen otras variantes: matutino moderado, vespertino moderado e intermedio. Para determinar el cronotipo se puede emplear la versión castellana del "Cuestionario matutinidad-vespertinidad de Horne y Östberg"[39].
3. Cantidad (horas de sueño)
La duración del sueño recomendada en la edad adulta es de 8 horas: • Dormir más de 9-10 horas es un sueño excesivamente prolongado. • Dormir entre 4-6 horas corresponde a un sueño excesivamente corto. Para valorar la somnolencia diurna disponemos de la "Escala de Epworth"[40].

Recomendaciones generales	Diabetes y sueño
• No ver televisión ni móvil 2 horas antes de acostarse. • Realizar ejercicio físico de manera regular, pero no las 3 horas previas a acostarse. • Evitar tomar café o té por la tarde-noche. • No fumar una hora antes de irse a la cama. • No tomar alcohol. • No realizar comidas copiosas antes de acostarse. • Espacio confortable, oscuridad, ropa cómoda, temperatura adecuada.	El sueño influye en el control glucémico de las personas con diabetes. Las siguientes características del sueño han demostrado un mayor beneficio sobre el control glucémico: • Dormir entre 6-8 horas. • No tener microdespertares. • Tener una buena calidad del sueño. • Cronotipo matutino.

Fuente: Tomada de las autoras Noelia Sanz e Igotz Aranbarri, en representación del grupo de trabajo "Estilos de Vida y Educación terapéutica" de la redGDPS[37].

BIBLIOGRAFÍA

1. Revista médica Clínica Las Condes Vol. 32. Núm. 5. Trastornos del sueño, Sept-Oct 2021: 527-534. Disponible en: https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-sueno-conceptos-generales-su-relacion-S0716864021000894
2. Khan MS, Aouad R. The Effects of Insomnia and Sleep Loss on Cardiovascular Disease. Sleep Med Clin. 2022 Jun;17(2):193-203.
3. Liu H, Chen A. Roles of sleep deprivation in cardiovascular dysfunctions. Life Sci. 2019 Feb 15; 219: 231-237.
4. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. Sci Rep. 2020 (10); 2765.
5. Zielinski MR, McKenna JT, McCarley RW. Funciones y mecanismos del sueño[J]. AIMS Neurociencia, 2016, 3(1):67-104.
6. Pérez Menéndez A. Los problemas del sueño amenazan la salud y la calidad de vida de hasta el 45% de la población mundial. Sociedad Española de Neurología. Disponible en: https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link332.pdf
7. Macías Fernández JA, Royuela Rico A. La versión española del Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh. Informaciones Psiquiátricas 1996; 146:465-472 2009.
8. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research,Psychiatry Research,Volume 28, Issue 2,1989;193-213.
9. Henson J, Rowlands AV, Baldry E, Brady EM, Davies MJ, Edwardson CL, et al.; CODEC Investigators. Physical behaviors and chronotype in people with type 2 diabetes. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020 Jul;8(1): e001375.
10. Quinn LM, Hadjiconstantinou M, Brady EM, Bodicoat DH, Henson JJ, Hall AP, Davies MJ. Chronotype and well-being in adults with established type 2 diabetes: A cross-sectional study. Diabet Med. 2022 Mar;39(3):e14690.
11. Henson J, Rowlands AV, Baldry E, Brady EM, Davies MJ, Edwardson CL, Yates T, Hall AP; CODEC Investigators. Physical behaviors and chronotype in people with type 2 diabetes. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020 Jul;8(1): e001375.
12. Merikanto I, Lahti T, Puolijoki H, Vanhala M, Peltonen M, Laatikainen T, Vartiainen E, Salomaa V, Kronholm E, Partonen T. Associations of chronotype and sleep with cardiovascular diseases and type 2 diabetes. Chronobiol Int. 2013 May;30(4):470-7. doi: 10.3109/07420528.2012.741171. Epub 2013 Jan 2. PMID: 23281716.
13. Hashemipour S, Yazdi Z, Mahabad N. Association of Evening Chronotype with Poor Control of Type 2 Diabetes: Roles of Sleep Duration and Insomnia Level. Int J Endocrinol Metab. 2020 Aug 30;18(3):e99701.
14. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Insomnia Study Group of the Spanish Sleep Society (SES). Melatonin in sleep disorders. Neurologia (Engl Ed). 2022 Sep;37(7):575-585.
15. Petrov ME, Lichstein KL, Baldwin CM. Prevalence of sleep disorders by sex and ethnicity among older adolescents and emerging adults: relations to daytime functioning, working memory and mental health. J Adolesc. 2014;37:587-97.
16. Xi B, He D, Zhang M, Xue J, Zhou D. Short sleep duration predicts risk of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2014;18:293-7.
17. Montaruli A, Castelli L, Mulè A, Scurati R, Espósito F, Galasso L, Roveda E. Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. Biomolecules. 2021 Mar 24;11(4):487.
18. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Care. 2010 Feb;33(2):414-20.
19. Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2016 Dec; 30:11-24.

20. Zhong C, Chen R, Zhou X, Xu S, Li Q, Cui W, et al. Poor sleep during early pregnancy increases subsequent risk of gestational diabetes mellitus. Sleep Med. 2018 Jun; 46:20-25.

21. Ogilvie RP, Patel SR. The Epidemiology of Sleep and Diabetes. Curr Diab Rep. 2018 Aug 17;18(10):82.

22. Schipper SBJ, et al. Sleep disorders in people with type 2 diabetes and associated health outcomes: a review of the literature. Diabetologia. 2021 Nov; 64(11):2367-2377.

23. Sondrup N, Termannsen AD, Eriksen JN, Hjorth MF, Færch K, Klingenberg L, Quist JS. Effects of sleep manipulation on markers of insulin sensitivity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sleep Med Rev. 2022 Apr; 62:101594.

24. Zuraikat FM, Makarem N, Redline S, Aggarwal B, Jelic S, St-Onge MP. Sleep Regularity and Cardiometabolic Heath: Is Variability in Sleep Patterns a Risk Factor for Excess Adiposity and Glycemic Dysregulation? Curr Diab Rep. 2020 Jul 23;20(8):38.

25. Gao YY, Gan T, Jiang LL, et al. Asociación entre el trabajo por turnos y el riesgo de diabetes mellitus tipo 2: una revisión sistemática y un metanálisis de dosis-respuesta de estudios observacionales. Cronobiol Int.2020;37(1):29-46.

26. Lee SWH, Ng KY, Chin WK. The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2017 Feb; 31:91-101.

27. Kim BK, et al. Sleep duration and glycemic control in patients with diabetes mellitus: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2010. J Korean Med Sci. 2013 Sep;28(9):1334-9.

28. Meng LL, Liu Y, Geng RN, Tang YZ, Li DQ. Association of diabetic vascular complications with poor sleep complaints. Diabetol Metab Syndr. 2016 Dec 8; 8:80.

29. Zheng Z, et al. Meta-Analysis of Relationship of Sleep Quality and Duration With Risk of Diabetic Retinopathy. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Jun 22;13:922886.

30. Koopman ADM, Beulens JW, Dijkstra T, Pouwer F, Bremmer MA, van Straten A, Rutters F. Prevalence of Insomnia (Symptoms) in T2D and Association With Metabolic Parameters and Glycemic Control: Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Mar 1;105(3):614-43.

31. Manodpitipong A, et al. Night-shift work is associated with poorer glycaemic control in patients with type 2 diabetes. J Sleep Res. 2017 Dec;26(6):764-772.

32. Tan X, van Egmond L, Chapman CD, Cedernaes J, Benedict C. Aiding sleep in type 2 diabetes: therapeutic considerations. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Jan;6(1):60-68.

33. Smirnova VO, Barykina IN, Salasyuk AS, Khripaeva VY, Palashkin RV, Nedogoda SV. Slow release melatonine in metabolic syndrome sympthomatics correction. Russian Journal of Cardiology, 2016(6),61-67.

34. Li Y, Storch EA, Ferguson S, Li L, Buys N, Sun J. The efficacy of cognitive behavioral therapy-based intervention on patients with diabetes: A meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2022 Jul;189:109965.

35. ElSayed NA, et al.; on behalf of the American Diabetes Association, 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care 1 January 2023;46 (Supplement_1):S68-S96.

36. Schipper SBJ, Van Veen MM, Elders PJM, van Straten A, Van Der Werf YD, Knutson KL, Rutters F. Sleep disorders in people with type 2 diabetes and associated health outcomes: a review of the literature. Diabetologia. 2021 Nov;64(11):2367-2377.

37. Jiménez E, González B, Aranbarri I, Carrillo L, Sanz N. Infografia del Sueño y Diabetes. Julio 2023. Disponible en: https://www.redgdps.org/nueva-infografia-del-sueno-en-diabetes-c2bfconoces-su-importancia/

38. Macías Fernández JA, Royuela Rico A. La versión española del Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh. Informaciones Psiquiátricas.1996 Jun; 146:465-472.

39. Harder L, Oster H. Zirkadiane Rhythmen – Wie beeinflussen sie unser Leben? [Circadian rhythms - how do they influence our lives?]. Dtsch Med Wochenschr. 2019 Aug;144(15):1014-1017. German.

40. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991 Dec;14(6):540-5.

Algoritmo de prevención y tratamiento de la patología del pie relacionada con la diabetes

Coordinación:

Judit Llussà Arboix

Especialista en MFyC del Centro de Atención Primaria Sant Roc, Badalona

Autoría:

Isabel Bobé Molina

Enfermera Familiar y Comunitaria del Centro de Atención Primaria La Mina, Sant Adrià del Besós

Magda Bundó Vidiella

Especialista en MFyC, Barcelona

Rosa María Gimbert Ràfols

Especialista en MFyC, Barcelona

Anna Martínez Sánchez

Enfermera Familiar y Comunitaria del Centro de Atención Primaria El Carmel, Barcelona

Paloma Prats de la Iglesia

Enfermera Familiar y Comunitaria del Centro de Atención Primaria Raval Sud, Barcelona

Marta Serra Laguarta

Especialista en MFyC del Centro de Atención Primaria Ca N´Oriac, Sabadell

Revisión por el Comité de expertos de la redGDPS:

Ana Cebrián Cuenca, Ane Urbina Juez, Ángeles Álvarez Hermida, Belén Benito Badorrey, Carlos Gómez Ruiz, Carlos Hernández Teixidó, Chema Fernández Lacín, Diego Murillo García, Domingo Orozco Beltrán, Enrique Carretero Anibarro, Fernando Álvarez Guisasola, Fernando Gallo Trebol, Francisco Adán Gil, Francisco Carramiñana Barrera, Francisco Javier Bartolomé Resano, Francisco Javier Ortega Ríos, Igotz Aranbarri Osoro, José Javier Mediavilla Bravo, José Luis Martín Manzano, José Manuel Comas Samper, Juan Martínez Candela, Julio Sagredo Pérez, Laura Romera Liébana, Lourdes Barutell Rubio, Lourdes Carrillo Fernández, Luis Ávila Lachica, Manuel Ruiz Quintero, M.ª del Rosario Serrano Martín, Margarita Alonso Fernández, Mateu Seguí Díaz, Jorge Navarro Pérez, Noelia Sanz Vela, Nuria Casado Pradas, Olga Gómez Ramón, Pedro Muñoz Cacho, Pilar Roura Olmeda, Rosario Iglesias González, Xavier Cos Claramunt, Xavier Mundet Tudurí.

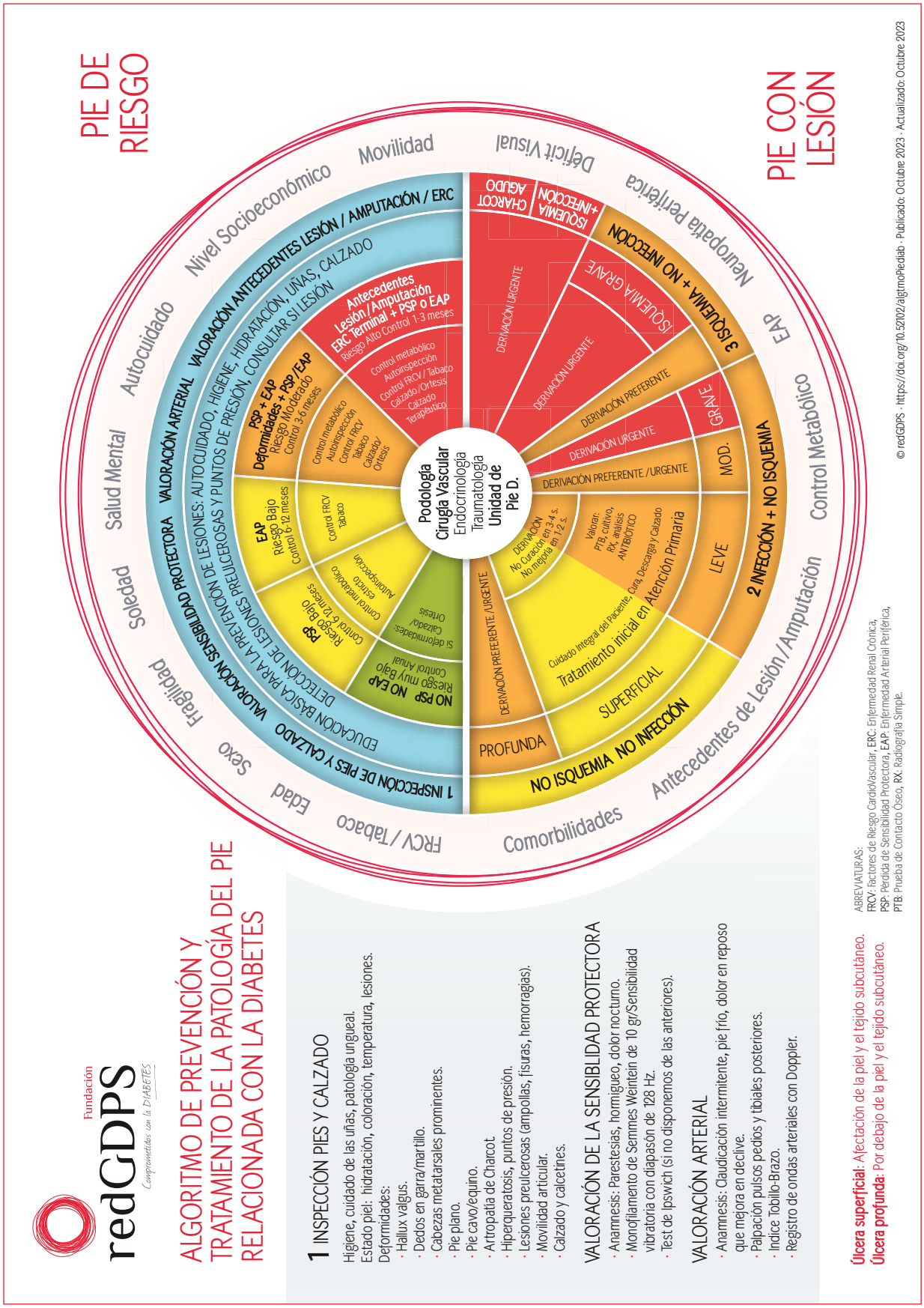
RESUMEN

La diabetes mellitus (DM) es la primera causa de amputación no traumática en los países desarrollados. Un 34 % de pacientes con DM tipo 1 (DM1) o 2 (DM2) tendrán una úlcera a lo largo de su vida que, si no se trata adecuadamente, puede progresar a infección, amputación e incluso la muerte, con un enorme impacto en la calidad de vida y en el gasto del sistema sanitario. Por otro lado, muchas lesiones y amputaciones son evitables con una correcta prevención y tratamiento. Por todo ello hemos creado este algoritmo de prevención y tratamiento de la patología del pie en las personas con DM, que esperamos que pueda ser de utilidad en la práctica clínica diaria. Hemos intentado sintetizar la evidencia disponible, así como los diferentes consensos, con un enfoque práctico en el habitual formato "rosco" de la redGDPS.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, pie diabético, pie de riesgo, amputación, enfermedad arterial periférica, infección, deformidad, atención primaria.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diabetic foot, at risk-foot, amputation, peripheral arterial disease, infection, deformity, primary care.

Figura 1. Algoritmo de prevención y tratamiento de la patología del pie relacionada con la diabetes.



Fuente: Grupo de trabajo (GdT) sobre el Pie Diabético de la redGDPS. https://www.redgdps.org/algoritmopiediabetico.

Fundación redGDPS
Comprometidos con la DIABETES

2 INFECCIÓN

DIAGNÓSTICO

Signos o síntomas de infección sistémicos o locales (Dos de los siguientes: hinchazón o induración local, eritema, sensibilidad o dolor local, aumento de calor local, descarga purulenta).

VALORAR:

- **ANÁLISIS**: Recuento de glóbulos blancos/VSG/PCR.
- **PTB** (Prueba de Contacto Óseo): Consiste en introducir una sonda de metal roma estéril en la úlcera. La prueba es positiva si se palpa una superficie dura y arenosa.
- **RX**: Simple del pie, si se sospecha infección ósea.
- **CULTIVO**: Se aconseja la obtención de una muestra para cultivo aséptica mediante legrado o biopsia ya que su sensibilidad y especificidad es mayor que la obtenida con hisopos.

CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN

Leve	Sin manifestaciones sistémicas, afecta sólo la piel o el tejido subcutáneo, con un eritema <2 cm alrededor de la herida.
Moderada	Sin manifestaciones sistémicas: · Eritema que se extiende ≥2 cm desde el margen, y/o · Afectación de tejidos más profundos que la piel y los tejidos subcutáneos.
Grave	Afectación sistémica

IWGDF/IDSA

ANTIBIÓTICO EMPÍRICO EN INFECCIONES LEVES: TRATAMIENTO INICIAL

FACTORES ADICIONALES	PATÓGENOS HABITUALES	ANTIBIÓTICO EMPÍRICO
Ausentes	Cocos Gram+	Cloxacilina, Cefalexina.
Alergia o intolerancia a B-lactámicos	Cocos Gram+	Clindamicina, Fluoroquinolona (levo/moxifloxacino). Trimetoprim-sulfametoxazol Doxiciclina.
Exposición reciente a AB	Cocos Gram+ Bacilos Gram-	Amoxicilina - ácido clavulánico. Fluorquinolonas/trimetroprim-sulfametoxazol.
Alto riesgo de MARSA	MARSA	Trimetoprim-sulfametoxazol, Clindamicina, Doxiciclina, Fluoroquinolona.

Modificada de IWGDF Infection Guideline © 2023 The International Working Group on the Diabetic Foot

3 ISQUEMIA

1. **CRIBAJE DE ISQUEMIA**: Si la anamnesis es negativa y la inspección y palpación de pulsos no presenta ninguna alteración no será necesario realizar ninguna exploración más. En caso de duda el Índice Tobillo- Brazo (ITB) es una herramienta sencilla y económica que puede aportar gran información. Si se sospecha calcificación arterial se pueden realizar otras exploraciones como el Índice Dedo–Brazo (IDB) (Boulton 08, Nice 11, IWGDF 23).
2. **PIE DIABÉTICO CON LESIÓN**: La presencia de isquemia debe ser descartada siempre. La ausencia de clínica y la presencia de algún pulso palpable no excluye de forma fiable la enfermedad arterial periférica y dada la importancia del diagnóstico será necesaria una exploración complementaria. No existe suficiente evidencia para recomendar una prueba por encima de la otra. Un ITB entre 0,90 y 1,3 junto con un IDB ≥0,75 y la presencia de ondas trifásicas en la exploración con Doppler, hace improbable el diagnóstico de AP (IWGDF 23). Si el profesional de atención primaria no dispone de estos métodos diagnósticos y hay sospecha de isquemia, deberá derivar al paciente siempre.
3. **CRITERIOS DE ISQUEMIA GRAVE**: Dolor en reposo, Índice Tobillo/Brazo <0,4, Presión Arterial Sistólica del Tobillo<50mmHg, Presión Arterial Sistólica Dedo <30mmHg, Ondas arteriales monofásicas o ausentes, Gangrena.

BIBLIOGRAFÍA:
Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS,Lavery LA, LeMaster JW, Mills JL Sr, Mueller MJ, Sheehan P, Wukich DK; Task Force of the Foot Care Interest Group of the American Diabetes Association. Comprehensive foot examination and risk assessment. Endocr Pract. 2008;14(5):576-83.
Centre for Clinical Practice at NICE (UK), Diabetic Foot Problems: InpatientManagement of Diabetic Foot Problems, 2011 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82350 · www.iwgdfguidelines.org

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La DM2 es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en el mundo y el pie diabético y sus enfermedades relacionadas (ERPD) son una de las complicaciones más graves de la DM2 por su elevada morbimortalidad, coste sanitario y disminución de la calidad de vida de las personas que la padecen[1].

La principal manifestación de las ERPD es la úlcera en el pie. Las úlceras en el pie afectan a 18,6 millones de personas con DM cada año[2] y son la principal causa de amputación no traumática en los países desarrollados[3,4]. Se estima que cada año más de un millón de personas con DM2 sufrirán una amputación[5] y aproximadamente el 80 % de las amputaciones están precedidas por una úlcera en el pie. El 19-35 % de las personas con DM2 desarrollarán una úlcera, el 50-60 % se infectarán y un 20 % de estas requerirán una amputación[6]. Alrededor del 10 % de los pacientes morirán en el primer año después de la aparición de la úlcera y la supervivencia a los 5 años es únicamente del 50-60 %[6].

Un 40 % de las úlceras recidivan en el primer año y es importante tener en cuenta que es una de las complicaciones en la que la prevención tiene un papel más importante[5].

La prevalencia e incidencia de ERPD varia de un país a otro, incluso en las distintas regiones de un mismo país[7]. Este hecho puede ser debido a múltiples causas: distintas definiciones y metodologías utilizadas en los estudios publicados, diferencias en los factores de riesgo, pero también diferencias en la atención sanitaria que reciben los pacientes, tanto en la prevención como en el tratamiento[6,8].

La incidencia de úlceras en los pies en las personas con DM2 descrita por varios autores es de alrededor del 2 % anual[10,11]; sin embargo, en los estudios publicados después del 2014, la incidencia hallada oscila entre el 0,2 % y el 0,4 %[12-14]. Probablemente la principal causa del descenso en la incidencia es una mejor atención, especialmente en el área de prevención, que se realiza en Atención Primaria (AP).

La incidencia anual de amputaciones publicadas en la literatura también presenta una gran variación[14]. Los estudios publicados en España muestran una tasa de amputaciones mayores de miembro inferior (estandarizados a edad y sexo), siendo del 6,4 por 100.000 habitantes en el periodo 2012-2017, cifra que duplica la tasa de algunos países con un nivel de protección sociosanitario similar[15]. En un estudio realizado en Cataluña con la base de datos del *Sistema de Información para el desarrollo de la Investigación en AP* (SIDIAP) se observó una incidencia de amputaciones del 0,24 % en el año 2018 entre las 394.266 personas con DM2 analizadas[16]. El estudio de Rodríguez *et al.*[17] muestra una gran variación entre las distintas regiones españolas así como también un descenso, al igual que pasa en el resto de los países desarrollados, del número de amputaciones, especialmente mayores, y ello puede deberse a una mejor atención a estos pacientes[8].

Existen grandes diferencias en la organización de la atención a los pacientes con ERPD en España y es remarcable la variabilidad de circuitos de derivación entre AP y atención hospitalaria y la inequidad en la existencia de Unidades de Pie Diabético (UPD), en las que las personas con una patología en el pie puedan ser atendidas de forma integral por las diferentes especialidades implicadas[15].

Nuestra función como profesionales de AP es categorizar el riesgo de los pies de los pacientes con DM2, prevenir lesiones y, una vez estas se han producido, decidir cuáles podemos tratar exclusivamente en AP y cuáles precisan ser derivadas a un segundo nivel asistencial con el objetivo de evitar la amputación. Es primordial que, por parte de AP, se tomen decisiones correctas y basadas en la evidencia y se presione para establecer circuitos de derivación eficaces en todos los territorios. Basándonos en la última actualización publicada por el Grupo de Trabajo Internacional en el Pie diabético (*International Working Group on the Diabetic Foot*, en inglés, o IWGDF)[18] del año 2023, realizadas por expertos que establecen los criterios en cuanto a prevención, diagnóstico y tratamiento de las lesiones en el pie de riesgo y pie diabético, y siguiendo el formato de los demás algoritmos de la redGDPS, hemos realizado un algoritmo con la intención de sistematizar y facilitar las decisiones a nivel de la prevención y tratamiento de las úlceras en el pie de las personas con DM2 (Figura 1).

FISIOPATOLOGÍA

La patología del pie relacionada con la diabetes incluye a las personas con diagnóstico de DM y una o más de las siguientes condiciones en el pie: neuropatía periférica (NP), enfermedad arterial periférica (EAP), úlcera, infección, neuroosteoartropatía, gangrena y/o amputación[19].

La etiopatogenia de esta complicación no sigue un esquema simple, sino que es el resultado de la combinación de múltiples aspectos. La úlcera en el pie de una persona con DM es habitualmente el resultado de la coincidencia de diversos factores y

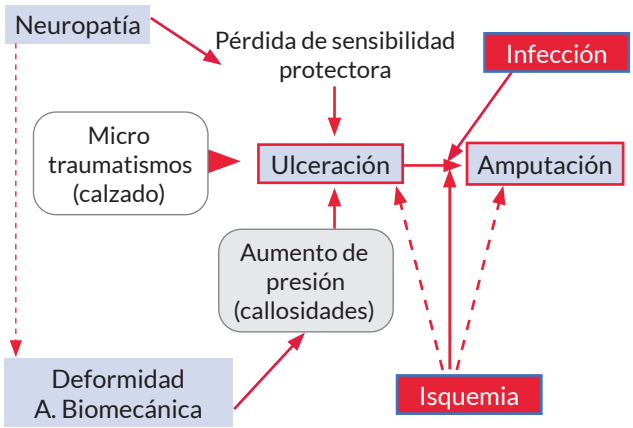
es un hecho que existen diferentes vías que pueden llevar a la ulceración y/o amputación[20].

Los factores que influyen en la aparición de complicaciones en el pie relacionadas con la DM son múltiples y están representados en el círculo más externo de nuestro algoritmo.[6] La edad, el sexo masculino, la alteración en la movilidad, el tabaquismo, el déficit visual, el mal control metabólico, la enfermedad renal crónica (ERC), el antecedente de NP y/o EAP, la situación social desfavorable y la presencia de otras comorbilidades (como la insuficiencia cardíaca) han demostrado ser factores vitales en la aparición de las complicaciones en el pie y en el retraso/impedimento en la curación de las heridas[21]. En cuanto a los factores directamente relacionados con el pie, el que más peso tiene en los estudios es el antecedente de úlcera o amputación[22].

Varios son los estudios que muestran una correlación inversa entre el nivel socioeconómico y la aparición de complicaciones en el pie[23].

En la mayoría de los pacientes (hasta en un 85 %), la NP junto con la presencia de factores biomecánicos (deformidades) serán los dos factores de riesgo más importantes. En el 15 % restante tienen un componente predominantemente isquémico. El paciente con NP y deformidad presentará un patrón de la marcha alterado, que conllevará un aumento localizado de presión en determinadas zonas. El paciente seguirá caminando sin ser consciente de esa anomalía. En ocasiones, como paso previo a una ulceración, aparecerá una callosidad en las zonas de más presión, que puede complicarse y dar lugar a una úlcera. El factor desencadenante más común es el traumatismo relacionado con el calzado o un cuerpo extraño en pacientes descalzos o que no han inspeccionado correctamente su calzado antes de ponérselo (Figura 2).

Figura 2. Fisiopatología de la úlcera en el pie diabético.



Fuente: Diseño propio del GdT de Pie Diabético de la redGDPS.

Entre un pie sano y un pie diabético hay unos factores predisponentes que hacen que un pie sano se convierta en pie de riesgo y unos factores desencadenantes que hacen que un pie de riesgo desarrolle una úlcera o lesión. Los factores de riesgo clave en la aparición de las úlceras son:

1. Neuropatía periférica (pérdida de sensibilidad protectora, PSP).
2. Arteriopatía periférica (EAP).
3. Deformidades en los pies.
4. Antecedentes de úlcera, amputación y/o ERC terminal.

La existencia aislada o combinada de estos factores marcará la estratificación del riesgo de las personas con DM para presentar lesiones en el pie.

EXPLORACIÓN/CRIBADO DE LOS FACTORES DE RIESGO DEL PIE DIABÉTICO: EDUCACIÓN BÁSICA[1,18,24,25]

La exploración del pie es crucial para determinar el nivel de riesgo de ulceración y garantizar las intervenciones preventivas adecuadas. En el segundo semicírculo del algoritmo (en color azul) hemos enumerado las distintas partes de la exploración:

Inspección de pies y calzado

La observación minuciosa abarca aspectos como la higiene, el cuidado de las uñas y la evaluación de la piel en términos de hidratación, coloración, temperatura, presencia de infecciones (micosis) y lesiones preulcerosas (helomas, ampollas, laceraciones, fisuras). Se examinan deformidades, como hallux valgus, dedos en garra/martillo, pie plano, pie cavo, cabezas metatarsianas prominentes, entre otras. También se analiza la movilidad articular y se presta atención al calzado y a los calcetines.

Valoración de la sensibilidad protectora

Se recopila información a través de la anamnesis de la presencia de parestesias, hormigueo y dolor nocturno. Para el cribaje neuropático se recomienda la utilización del monofilamento de Semmes Weinstein de 10 gramos (aplicado a nivel del pulpejo del primer dedo y bajo la cabeza del primer y quinto metatarsiano) y pruebas de sensibilidad vibratoria con un diapasón de 128 Hz. En caso de no contar con estas, se recurre al Test de Ipswich. Consiste en tocar ligeramente las puntas de 1er, 3er y 5º dedo durante 1-2 segundos. La persona tiene que sentir el toque del dedo.

Valoración arterial

Se realizará una anamnesis para descartar la presencia de claudicación intermitente, debilidad en las extremidades inferiores y dolor en reposo (mejora con el declive de la extremidad).

La exploración deberá incluir la inspección de los pies (color, temperatura) y se realizará la palpación de pulsos periféricos, teniendo en cuenta que esta exploración no es sencilla y que la presencia de pulsos no siempre excluye la isquemia.

Si la anamnesis, inspección y palpación no indican alteraciones, no se requiere exploración adicional. En caso de duda o en los pacientes en los que se sospeche isquemia se realizarán otras exploraciones complementarias no invasivas como el índice tobillo-brazo (ITB). Si hay sospecha de calcificación arterial, se puede realizar el índice dedo-brazo (IDB), así como la valoración del registro de ondas arteriales con Doppler.

Es importante explorar también la posible afectación de otros territorios arteriales.

Valoración de lesiones previas/amputación/ERC terminal

Se deberán descartar siempre los antecedentes de úlceras y amputaciones, así como la presencia de ERC terminal por el gran riesgo de ulceración que presentan estos pacientes.

Educación básica

Resumida también en el algoritmo en color azul: la mayoría de los problemas de los pies de las personas con DM2 son evitables. La educación sobre el cuidado del pie, así como en todos los aspectos relacionados con la DM2 es la base fundamental en la prevención de las ERPD.

La prevención más eficaz es la que realiza el propio paciente, por ello es importante que aprenda cómo cuidar sus pies y a detectar precozmente cualquier lesión que pueda aparecer en ellos. El autocuidado de los pies ha demostrado reducir el riesgo de amputación en un 50 %[26].

Control de la DM2

El control de los factores relacionados con la DM2 ayudará a evitar la pérdida de sensibilidad en los pies y a prevenir la evolución de las complicaciones:

- Control metabólico óptimo.
- Alimentación equilibrada.
- Ejercicio físico regular.
- Control de peso, de la presión arterial y de los niveles de colesterol.
- Alcohol: evitar la ingesta.
- Tabaco: abandono del hábito tabáquico.

Autoinspección diaria del pie

La autoinspección regular de los pies para detectar de forma precoz lesiones es fundamental en la prevención y cuidado de las ERPD. Para ello es importante tener en cuenta dos factores: la movilidad articular/flexibilidad y la agudeza visual del paciente.

En caso de no tener las habilidades necesarias para llevar a cabo una correcta autoinspección de los pies, se recomienda pedir ayuda a una segunda persona, que puede ser un familiar, el cuidador principal, etc.

Aspectos que valorar:

- Inspección general: detección de lesiones preulcerosas; helomas (callos), ampollas, laceraciones, grietas en la zona del talón, etc.
- Zonas interdigitales y uñas: valorar el estado de la piel, la existencia de lesiones, tiña interdigital y onicomicosis.
- Especial atención si presenta deformidades del pie: dedos en garra, hallux valgus, etc.

Higiene e hidratación

El lavado de los pies se debería realizar a diario y con una temperatura del agua adecuada (menor de 37 ºC), así como el uso de un jabón neutro que ayudará a mantener el pH de la piel entre el 6,5 y el 7. Hay que prestar especial atención al secado de las zonas interdigitales para evitar la aparición de micosis.

Para una correcta hidratación se recomienda aplicar crema hidratante con alto contenido en urea (de un 15 % a un 25 %) en todo el pie, especialmente en el talón, evitando los espacios interdigitales (prevención de micosis interdigitales).

Cuidado de las uñas

Se recomienda cortar o limar las uñas de los pies después del baño. Las uñas deben cortarse siempre rectas y nunca ovaladas, para evitar la aparición de uñas encarnadas.

Las tijeras deberían ser de punta roma y las limas de cartón para minimizar el riesgo de heridas accidentales.

Calzado

Gran parte de las lesiones en los pies de las personas con DM2 están causadas por el uso de un calzado inadecuado. Es muy importante escoger un calzado que cumpla las funciones de estabilidad, transpiración, sujeción del pie y aislamiento térmico. Se aconseja anteponer la comodidad a la estética. El zapato debe adaptarse al pie y no el pie al zapato.

Características de un calzado correcto:

- Calzados de piel natural, de superficies interiores lisas, sin costuras para evitar lesiones y contrafuerte semirrígido para asegurar una correcta estabilización del pie.
- Pala (antepié): debe ser amplia y alta para permitir una correcta movilización de los dedos y de material flexible tipo licra.
- Ancho: se recomienda que sea de entre 14 y 16 cm para permitir un buen ajuste de la morfología del pie.
- Tacón: de entre 2 y 4 cm altura con una buena superficie de apoyo para mejorar la estabilidad.
- Suela: antideslizante para evitar posibles caídas.
- Sujeción: puede ser con velcro, en casos de déficit visual, o bien de cordones si no existen problemas de movilidad ni de flexibilidad articular.

Calcetines y medias

- Utilizar calcetines sin costuras, de algodón, hilo o lana y que no compriman el pie.
- No se recomienda utilizar medias hasta la rodilla, ya que con las gomas pueden ejercer presión.

Recomendaciones generales:

- Las personas con deformidades o callosidades en los pies, deben utilizar un calzado especial.
- Los zapatos se deberán comprar a última hora del día, momento en el que los pies están más hinchados.
- Se recomienda tener, al menos, dos pares de zapatos para alternarlos diariamente.
- Cuando se estrenen zapatos, hay que empezar a usarlos poco tiempo los primeros días, aumentando progresivamente el tiempo de uso.
- Antes de utilizar el calzado, se debe comprobar con las manos su interior para descartar la presencia de cuerpos extraños o zonas de roce.
- Se debe evitar caminar descalzo, sobre todo en la playa. Igualmente, hay que tener cuidado con el uso de calzado abierto como sandalias, chanclas, etc.

PIE DE RIESGO. ESTRATIFICACIÓN

Cuando hablamos de pie de riesgo hacemos referencia al riesgo de ulceración. Prevenir una lesión en el pie es prevenir ante todo una amputación.

Estratificación del riesgo

Como mínimo, una vez al año se deberá visitar a la persona con DM2 para realizar una anamnesis e inspección de los pies y poder valorar la presencia de patología o algún factor de riesgo de ERPD. En función del resultado, conoceremos el nivel de riesgo y valoraremos la frecuencia de la exploración y la educación sanitaria que debemos realizar en cada caso.

Estratificar el riesgo nos ayuda a tomar decisiones en nuestra práctica asistencial. Por un lado, nos orienta sobre cuál va a ser la intervención educativa que vamos a realizar y, por otro, nos ayuda a valorar si está indicada la derivación a otros profesionales (podólogo, cirugía vascular, UPD, etc.) con la finalidad de realizar un abordaje adecuado según cada caso.

Seguiremos la siguiente estratificación del pie (utilizando la escala de colores con el sistema del semáforo):

Categoría 0. Riesgo muy bajo

En esta categoría no hay PSP ni EAP, con lo que nuestra intervención irá dirigida a los cuidados generales del pie y realizaremos un control anual.

Ante la presencia de deformidades se derivará a la persona al podólogo para la valoración del calzado y/o ortesis o al servicio de traumatología para valoración de cirugía.

Categoría 1. Riesgo bajo

Cuando se detecta PSP o EAP en una persona con DM es necesario realizar exámenes más frecuentes y exhaustivos, debido al mayor riesgo. El cribado se llevará a cabo cada 6-12 meses:

- PSP: la educación deberá enfatizar la autoexploración, la higiene, el uso de calzado adecuado y la prevención de lesiones (evitar la presión plantar). Si se detecta un déficit en el autocuidado, se deberá derivar a podología. Es importante el buen control metabólico.
- EAP: ante la presencia de isquemia se deberá realizar un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), en especial el tabaco, y se valorará la antiagregación plaquetaria. La educación se centrará en la prevención de lesiones y autocuidado y se deberá valorar la derivación al servicio de cirugía vascular.

Categoría 2. Riesgo moderado

En esta categoría se engloban la presencia de PSP y EAP o solo una de ellas más la presencia de deformidades. Al igual que en la categoría anterior, la educación se centrará en conseguir un control metabólico estricto y de los FRCV. En la educación se realizará énfasis en el calzado y se valorará el uso de calzado especial y/u órtesis.

Se debe valorar siempre la derivación al podólogo, al servicio de traumatología, a la cirugía vascular o UPD. El cribado se realizará cada 3-6 meses.

Categoría 3. Riesgo alto

Si la persona con DM2 presenta PSP o EAP además de alguno de estos factores: antecedentes de lesiones, amputación o ERC terminal, se realizarán de manera mucho más exhaustiva todas las acciones anteriores. El cribado se recomienda hacerlo cada 1-3 meses y la derivación se hará a la UPD o a los profesionales más idóneos, como nefrólogo, cirujano vascular o traumatólogo.

PIE CON LESIÓN

Ante la presencia de una lesión en el pie, las actuaciones deberán ir orientadas a su curación para evitar la amputación. En la fisiopatología hemos visto cuáles son los factores predisponentes para el pie de riesgo: la NP junto con las deformidades mecánicas y los traumatismos desencadenados por el calzado o las callosidades. Los condicionantes que favorecen la evolución de una úlcera a gangrena y amputación son la infección y la arteriopatía.

En base a estos dos condicionantes el algoritmo del **pie con lesión** se distribuye de la siguiente manera:

Pie con lesión sin isquemia ni infección[15,18,20,25]

Si la úlcera es **superficial** (afectación de piel o tejido subcutáneo) y no se sospecha de infección moderada o grave, el tratamiento puede ser iniciado en AP.

Ante la presencia de una lesión en el proceso de curas, tendremos en cuenta los siguientes puntos:

1. Descartar la presencia de isquemia.
2. Valorar el lecho de la herida: presencia de exudado, olor, dolor, estado de la piel perilesional.
3. Descartar la infección (eritema perilesional, exudado purulento, aumento de la temperatura y del dolor, induración).
4. Realizar una valoración integral de la persona: si vive solo, soporte social, capacidad de autocuidado, comorbilidades, problemas de movilidad, estado nutricional.
5. Elaborar un plan de cuidados para el manejo de las curas de la herida consensuado con la persona.

El plan de curas debe incluir[18,27-29]:

1. Desbridamiento en presencia de tejido necrótico o tejido no viable. Puede ser autolítico, mecánico o quirúrgico.
2. Control de la infección e inflamación.
3. Equilibrio de la humedad. Se deberá elegir el apósito adecuado para favorecer el entorno húmedo, que minimice traumatismos y el riesgo de infección.
4. Descargas para aliviar la presión sobre la herida y favorecer la cicatrización. Existen descargas fijas, flexibles y provisionales. En nuestro entorno usamos las descargas provisionales que pueden ser de fieltro o calzado terapéutico.

La escala RESVECH 2.0 se utiliza para la evaluación de la cicatrización de heridas. Es una herramienta útil para la valoración continua de la lesión.

Si la úlcera es **profunda** (afectación del tendón, músculo, cápsula articular o hueso) hay que plantear una derivación preferente inicial. El concepto de preferente depende de las rutas establecidas en cada territorio. Mientras tanto, en AP, se seguirán las curas habituales.

Si esta úlcera no mejora en 1-2 semanas (revalorada de nuevo la infección y descartada la isquemia) o no cura en 3-4 semanas habrá que derivar según el circuito establecido con el centro de referencia.

Pie con lesión con INFECCIÓN sin isquemia

La infección disminuye la probabilidad de curación y aumenta el riesgo de ingreso hospitalario, amputación y muerte. En un estudio prospectivo, Lavery *et al.*[30] observaron que, después de un año de seguimiento, únicamente un 46 % de las úlceras infectadas habían curado. Por otro lado, disminuye la calidad de vida y se asocia a un elevado coste económico.

Hay factores que predisponen a la infección del pie, como son: una úlcera profunda, de larga evolución, recurrente, traumática, alteraciones inmunitarias relacionadas con la DM, la ERC o la presencia de EAP.

En la última guía del IWGDF[31] se define la infección del pie relacionada con la diabetes (IPD) no solo como la evidencia de inflamación en cualquier parte del pie, sino también como cualquier hallazgo de afectación sistémica derivado de esa inflamación; es decir, no solo se trata de la existencia de una úlcera, sino de su repercusión más general (osteomielitis, septicemia).

Las úlceras están habitualmente colonizadas por gérmenes, por lo que el diagnóstico de infección se basará en la valoración clínica y la presencia de signos o síntomas de inflamación, sistémicos o locales (dos o más de los siguientes: hinchazón o induración local, eritema, sensibilidad o dolor local, aumento de calor local, descarga purulenta), aunque estos pueden estar enmascarados en presencia de NP o EAP.

Las úlceras se clasificarán en función de la presencia y la gravedad de la infección, según el IWGDF y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (*Infectious Diseases Society of America*, IDSA)[31] (Tabla 1).

Tabla 1. Diagnóstico y clasificación del pie diabético infectado.

Clasificación clínica de la infección	IWGDF/IDSA clasificación
Sin signos o síntomas de infección sistémicos o locales	1/ No infectado
Infectado[a]: al menos dos de estos ítems presentes: • Hinchazón o induración local • Eritema > 0,5 pero < 2 cm[b] alrededor de la úlcera • Sensibilidad o dolor local • Aumento del calor local • Descarga purulenta Y ninguna otra causa de respuesta inflamatoria de la piel (por ejemplo, trauma, gota, neuroartropatía aguda de Charcot, fractura, trombosis o estasis venoso)	2/Infección leve
Infección sin manifestaciones sistémicas y que implique: • Eritema que se extiende ≥ 2 cm desde el margen de la úlcera, y/o • Tejido más profundo que la piel y los tejidos subcutáneos (por ejemplo, tendón, músculo, articulación, hueso) La infección afecta el hueso (osteomielitis)	3/Infección moderada Añadir "(0)"[c]
Cualquier infección del pie con manifestaciones sistémicas asociadas (del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica [SIRS]), presentándose con ≥ 2 de los siguientes ítems: • Temperatura > 38° C o < 36° C • Frecuencia cardíaca >90 latidos/minuto • Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/minuto o $PaCO_2$ < 4,3 kPa (32 mmHg) • Recuento de glóbulos blancos > 12.000/mm^3, o < 4.000/mm^3, o 10 % de formas inmaduras (banda) La infección afecta el hueso (osteomielitis)	4/Infección severa Añadir "(0)"

Nota: La presencia de isquemia del pie clínicamente significativa hace que tanto el diagnóstico como el tratamiento de la infección sean considerablemente más difíciles.

a La infección se refiere a cualquier parte del pie, no solo de una herida o una úlcera.

b En cualquier dirección, desde el borde de la herida.

c Si la osteomielitis se desmuestra en ausencia de ≥ 2 signos/síntomas de inflamación local o sistémica, clasifique el pie como grado 3(0) (si < 2 criterios SIRS), o grado 4(0) (si ≥ 2 criterios SIRS)

Fuente: Modificada de Senneville *et al.*[31]

En el caso de que el examen clínico sea dudoso, se pueden evaluar biomarcadores séricos inflamatorios, como la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular o la procalcitonina, y/o el recuento de glóbulos blancos.

Para determinar los microrganismos causantes de la IPD (no los gérmenes contaminantes) y su susceptibilidad a los antibióticos se aconseja la obtención de una muestra (después de la limpieza y el desbridamiento) para cultivo aséptico mediante legrado o biopsia, ya que su sensibilidad y especificidad es mayor que la obtenida con hisopos.

La infección de una úlcera puede complicarse con la diseminación al hueso subyacente provocando una osteomielitis del pie diabético (OPD), que en ocasiones puede ser difícil de diagnosticar. Dificultan el diagnóstico de OPD la falta de una definición universalmente aceptada y los bajos niveles de concordancia entre las pruebas diagnósticas.

La OPD puede estar presente en cualquier herida del pie, sobre todo si es de larga evolución, profunda o amplia, está ubicada sobre una prominencia ósea, el hueso es visible en la base de la úlcera, o el dedo del pie está eritematoso e hinchado en "salchicha (dactilitis)". Debido a la importancia del diagnóstico, cuando haya una mínima sospecha se aconseja, además del examen físico, una radiografía convencional, la determinación de biomarcadores sanguíneos (una VSG superior a 70 puede reforzar el diagnóstico) y la prueba de contacto óseo (*Probe To Bone test,* PTB).

La PTB consiste en introducir una sonda de metal roma estéril en la úlcera. La prueba es positiva si se palpa una superficie dura y arenosa. La sensibilidad y especificidad para detectar OPD es alta, la prueba es sencilla de realizar, pero es importante la experiencia.

En la IPD **leve** sin isquemia, el tratamiento se realizará en AP y será de gran importancia el tratamiento integral del paciente, el control metabólico, la cura, la descarga, el calzado (tal como ya se ha comentado en la IPD sin infección) y, sobre todo, el tratamiento antibiótico (ver tabla adjunta al algoritmo de la Figura 1).

Se iniciará el tratamiento antibiótico empírico[32] lo antes posible, por vía oral, a dosis habituales (se deberán tener en cuenta las comorbilidades del paciente) y durante 1 o 2 semanas, teniendo en cuenta que los gérmenes más probables son los cocos gram positivos (estreptococo betahemolítico y estafilococo aureus). Podría iniciarse el tratamiento sin cultivo previo si este no se puede realizar en condiciones óptimas. Si ha recibido tratamiento antibiótico previo hay probabilidad de que a los cocos gram positivos se añadan bacilos gram negativos. Si la infección mejora, pero lentamente, se puede considerar alargar el tratamiento. Según la evolución y el resultado del cultivo, se valorará modificar el tratamiento.

Deberá tener un seguimiento muy estricto y si en 2-7 días[33] no hay mejoría o hay empeoramiento clínico se remitirá a una UPD (o al servicio hospitalario de referencia si esta no existe). Por otro lado, si la infección no se ha resuelto en 4 semanas de terapia aparentemente adecuada, se deberá reevaluar al paciente y reconsiderar la necesidad de realizar más estudios diagnósticos o tratamientos alternativos, por lo que también deberá remitirse al paciente a un servicio hospitalario según el protocolo de cada zona.

En caso de infección **moderada,** hay riesgo para la extremidad del paciente por lo que se debe valorar a nivel hospitalario preferente o urgente según el grado de afectación. Si acordamos visita preferente, iniciaremos las curas, el antibiótico y valoraremos realizar prueba radiográfica (Rx) y PTB para descartar afectación ósea.

En caso de infección **grave,** hay un riesgo vital, por lo tendrá que ser derivado directamente a urgencias hospitalarias.

Pie con lesión con ISQUEMIA sin infección

La isquemia que afecta a las extremidades inferiores suele ser más distal y extensa en este tipo de pacientes en comparación con los que no padecen DM2. Los pacientes con EAP presentan un elevado riesgo cardiovascular y la isquemia en las extremidades inferiores retrasa la curación de las lesiones en los pies y aumenta el riesgo de amputación[34].

La prevalencia de EAP entre las personas con DM es del 50 %[34] y deberá ser diagnosticada lo antes posible, especialmente si existe una lesión en el pie ya que su tratamiento precoz mejora el pronóstico[35]. Las grandes dificultades para el diagnóstico de estos pacientes son dos: la mayoría no presentan clínica o la clínica es atípica, y existe una gran prevalencia de calcificación de la capa media arterial que puede alterar los resultados de los métodos diagnósticos no invasivos. Se realizará la anamnesis y palpación de pulsos, pero también se deberán utilizar otros métodos no invasivos como son el índice tobillo-brazo (ITB) o el dedo-brazo (IDB) y el registro de ondas de pulso arterial mediante Doppler. Sin embargo, todas presentan limitaciones y no hay ninguna que se recomiende por encima de las otras[36]. Será necesaria su combinación.

La presencia de EAP no es probable si el valor del ITB es de 0,9-1,3, el IDB ≥ 0,70 y se objetivan ondas bifásicas o trifásicas en la exploración con Doppler[33].

Los pacientes con lesiones en los pies e isquemia deberán ser derivados siempre:

- **Derivación urgente:** si ITB < 0,4, PAS < 50 mmHg, PAS dedo < 30 mmHg o la técnica de la detección de oxígeno transcutáneo (TcPO) < 30 mmHg u ondas de pulso arterial ausentes o monofásicas.
- **Derivación preferente:** ausencia de pulsos arteriales, PAS en tobillo < 100 mmHg o en dedo < 60 mmHg u ondas monofásicas o ausentes.
- En el caso de que **la úlcera no evolucione bien** (disminución del tamaño un 50 % en 4 semanas), a pesar de un correcto tratamiento del paciente y de la lesión.

En pacientes con una úlcera, la clasificación del Sistema Herida, Isquemia e Infección del pie diabético (*Wound, Ischaemia, and foot Infection classification system,* WIfI) parece ser un buen predictor de falta de curación y amputación. Existe poca evidencia para conocer si la revascularización será útil.

La revascularización estará indicada cuando los beneficios que aporte al paciente superen el riesgo de la intervención.

Es necesario valorar todos los datos de los que disponemos: la historia clínica, la palpación de pulsos y las exploraciones no invasivas para llegar a una conclusión que en cualquier momento puede cambiar y hacer que sea necesario el replanteamiento de la actitud terapéutica.

Pie con lesión con isquemia + infección

La úlcera en el pie con coexistencia de isquemia e infección tiene criterio de **derivación urgente a nivel hospitalario** por el elevado riesgo de amputación.

NEUROARTROPATÍA DE CHARCOT ACTIVA[34,37,38]

La neuroartropatía de Charcot (NAC) activa es un proceso inflamatorio agudo, posterior a un traumatismo, percibido o no, en personas con DM y NP, que produce lesiones en los huesos, articulaciones y tejidos blandos. Es destructiva, progresiva y no infecciosa. El proceso inflamatorio, junto con las fuerzas mecánicas de la deambulación, puede provocar ruptura o debilitamiento de los ligamentos, luxación de las articulaciones y/o fractura de pie o tobillo.

Se puede apreciar un pie edematoso, enrojecido, caliente, con aumento de la temperatura en comparación al contralateral (considerar el uso de termografía infrarroja), con piel intacta y sin antecedentes de ulceración con alteraciones óseas, habitualmente unilateral. El dolor suele estar ausente o ser leve debido a la neuropatía. Hay dos teorías respecto a la fisiopatología de la NAC activa: la neurovascular y la neurotraumática, aunque probablemente confluyen ambas en su etiopatogenia.

La incidencia real es desconocida y la prevalencia varía mucho según los estudios, del 0,08 al 13 %, probablemente por errores o retrasos diagnósticos.

Mientras existan signos de inflamación en el pie afecto, se presume que la NAC sigue activa. No hay una prueba diagnóstica que sea el *gold standard,* ya que el diagnóstico es, sobre todo, clínico. Un examen clínico minucioso, un alto índice de sospecha, la radiología simple y una descarga rápida son fundamentales para reconocer y tratar la NAC activa.

Se deberá tener en cuenta el diagnóstico diferencial con la infección, la artritis o la trombosis venosa profunda.

El tratamiento se basa en la inmovilización/descarga a la altura de la rodilla de inmediato, mientras se realizan más estudios (Rx, resonancia magnética, gammagrafía ósea, tomografía computarizada...) para confirmar o descartar la NAC activa. Si no se trata precozmente, hay un alto riesgo de fracturas óseas, luxaciones, deformidades, ulceraciones, infección e incluso amputación. Es por todo ello que ante la sospecha de una NAC activa se deberá remitir al paciente a un servicio de traumatología o UPD de forma urgente.

ORGANIZACIÓN DE LA ATENCIÓN: EQUIPOS MULTIDISCIPLINARIOS Y CRITERIOS DE DERIVACIÓN

Para la correcta atención de la patología del pie relacionada con la DM2 es fundamental el trabajo en equipo, una buena organización de la atención a la persona con DM2, la detección precoz del pie de riesgo y la formación de los profesionales para saber cuándo hay que derivar a otro nivel asistencial. Diversos estudios han demostrado que, ante la presencia de una lesión, uno de los factores clave para evitar la amputación es la derivación precoz a un centro multidisciplinar[39-42]. En el círculo más interno del algoritmo hemos querido representar las especialidades que más frecuentemente están implicadas en la atención a la patología del pie en la persona con DM, destacando en negrita los podólogos (cuya atención a las personas con pie de riesgo debería estar regulada e incluida en el Sistema Nacional de Salud) y los cirujanos vasculares (como los profesionales que habitualmente liderarán la cirugía en estas personas en las que es vital asegurar un buen flujo arterial). Pero las UPD también deberían incluir

endocrinólogos, traumatólogos, infectólogos, radiólogos, cirujanos plásticos, trabajadores sociales, psicólogos, ortopedas, geriatras, y un largo etcétera, ya que las personas que presentan pie diabético habitualmente tienen ya un gran número y variedad de complicaciones y comorbilidades que deben ser abordadas de forma global. Somos conscientes de que no disponemos de ellas de forma uniforme en el territorio del estado español, pero desde los grupos de expertos y las sociedades científicas deberíamos luchar para conseguir que todos los ciudadanos tuvieran acceso a una Unidad Multidisciplinar de Referencia, ya que de ello depende una gran parte del éxito en la disminución del número de amputaciones y muertes.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for health care professionals: International Diabetes Federation, 2017.
2. Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016. Diabetes Care 2020;43(5):964-974.
3. Boyko EJ, Seelig AD, Ahroni JH. Limb- and Person-Level Risk Factors for Lower-Limb Amputation in the Prospective Seattle Diabetic Foot Study. Diabetes Care 2018;41(4):891-898.
4. NICE. Diabetic Foot Problems: Inpatient Management of Diabetic Foot Problems. Nice Cg 119. 2011; (March):1-30.
5. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. Lancet. 2005;366(9498):1719-24.
6. McDermott K, Fang M, Boulton AJM, Selvin E, Hicks CW. Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. Diabetes Care 2023;46(1):209-221.
7. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. Ann Med. 2017;49(2):106-116.
8. Margolis D, Malay DS, Hoffstad OJ, et al. Incidence of diabetic foot ulcer and lower extremity amputation among Medicare beneficiaries, 2006 to 2008. Data Points #2 (prepared by the University of Pennsylvania DEcIDE Center, under Contract No. HHSA29020050041I). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2011. AHRQ Publication No. 10(11)-EHC009-1-EF.
9. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J, et al.; North-West Diabetes Foot Care Study. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. Diabet Med. 2002;19(5):377-84.
10. Muller IS, de Grauw WJ, van Gerwen WH, Bartelink ML, van Den Hoogen HJ, Rutten GE. Foot ulceration and lower limb amputation in type 2 diabetic patients in dutch primary health care. Diabetes Care 2002;25(3):570-4.
11. Stoekenbroek RM, Lokin JLC, Nielen MM, Stroes ESG, Koelemay MJW. How common are foot problems among individuals with diabetes? Diabetic foot ulcers in the Dutch population. Diabetologia 2017;60(7):1271-1275.
12. Iwase M, Fujii H, Nakamura U, Ohkuma T, Ide H, Jodai-Kitamura T, Sumi A, Komorita Y, Yoshinari M, Kitazono T. Incidence of diabetic foot ulcer in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Fukuoka diabetes registry. Diabetes Res Clin Pract. 2018 Mar;137:183-189.
13. Lin C, Liu J, Sun H. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: A meta-analysis. PLoS One 2020 16;15(9):e0239236.
14. Bundó M, Llussà J, Serra M, la Iglesia PP, Gimbert RM, Real J, et al. Incidence and characteristics of diabetic foot ulcers in subjects with type 2 diabetes in Catalonian primary care centres: An observational multicentre study. Prim Care Diabetes 2021;15(6):1033-1039.
15. Abordaje del pie diabético. Estrategia de diabetes del sistema nacional de salud. Informes, estudios e investigación 2022. Ministerio de Sanidad.
16. Bundó M, Vlacho B, Llussà J, Puig-Treserra R, Mata-Cases M, Cos X, Jude EB, Franch-Nadal J, Mauricio D. Prevalence and risk factors of diabetic foot disease among the people with type 2 diabetes using real-world practice data from Catalonia during 2018. Front Endocrinol (Lausanne) 2022;24;13:1024904.
17. Rodríguez Pérez MDC, Chines C, Pedrero García AJ, Sousa D, Cuevas Fernández FJ, Marcelino-Rodríguez I, et al. Major amputations in type 2 diabetes between 2001 and 2015 in Spain: Regional differences. BMC Public Health 2020; 20:1-8.
18. Bus SA, Sacco ICN, Monteiro-Soares M, Raspovic A, Paton J, Rasmussen A, Lavery LA, van Netten JJ. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). Diabetes Metab Res Rev. 2023 Jun 11:e3651. Disponible en: https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2023/07/IWGDF-2023-02-Prevention-Guideline.pdf
19. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Fitridge R, Game F, et al.; IWGDF Editorial Board. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update). Diabetes Metab Res Rev. 2023:e3657.
20. Lázaro Martínez JL, Almaraz MC, Álvarez Hermida Á, Blanes Mompó I, Escudero Rodríguez JR, García Morales EA, et al. Consensus document on actions to prevent and to improve the management of diabetic foot in Spain. Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed). 2021 Aug-Sep;68(7):509-513.
21. Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers: A Review. JAM. 2023;3;330(1):62-75.

22. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. N Engl J Med. 2017;376(24):2367-2375.

23. Venermo M, Manderbacka K, Ikonen T, Keskimäki I, Winell K, Sund R. Amputations and socioeconomic position among persons with diabetes mellitus, a population-based register study. BMJ Open 2013;3(4): e002395.

24. Viadé J, Royo J. Pie Diabético. Guía para la práctica clínica. 2.ª ed. Madrid Editorial Médica Panamericana, 2013.

25. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al., on behalf of the American Diabetes Association. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S1-S4.

26. Isla P. Educación terapéutica en diabetes. ROL. Revista Española de Enfermería 2011;34(6):432-438.

27. Díaz Herrera MA, Baltà Domínguez L, Blasco García MC, Fernández Garzón M, Fuentes Camps EM, Gayarre Aguado R, et al. Maneig i tractament d'úlceres d'extremitats inferiors. Barcelona: Institut Català de la Salut, 2018. Disponible en: http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/guia_ulceres_extremitats_inferiors.pdf

28. Restrepo-Medrano JC, Verdú Soriano J. Desarrollo de un índice de medida de la evolución hacia la cicatrización de las heridas crónicas. Gerokomos 2011;22(4):176-83.

29. Valoración y manejo del pie diabético. Segunda edición. Guía de buenas prácticas clínicas. RNAO 2013.

30. Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. Clin Infect Dis. 2007; 44:562-565.

31. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). Diabetes Metab Res Rev. 2023; e3687.

32. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et al.; Infectious Diseases Society of America. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis. 2012;54(12): e132-73.

33. Blanes JI, Clará A, Lozano F, Alcalá D, Doiz E, Merino R, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de las infecciones en el pie del diabético. Angiología 2012;64(1):31-59.

34. Chuter V, Schaper N, Mills J, Hinchliffe R, Russell D, Azuma N, et al. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: A systematic review. Diabetes Metab Res Rev. 2023:e3683.

35. Farber A. Chronic Limb-Threatening Ischemia. N Engl J Med. 2018;379(2):171-180.

36. Fitridge R, Chuter V, Mills J, Hinchliffe R, Azuma N, Behrendt CA, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in people with diabetes and a foot ulcer. Diabetes Metab Res Rev. 2023: e3686.

37. Wukich DK, Frykberg RG, Kavarthapu V. Charcot neuroarthropathy in persons with diabetes: It's time for a paradigm shift in our thinking. Diabetes Metab Res Rev. 2023 Dec 8:e3754.

38. Wukich DK, Schaper NC, Gooday C, Bal A, Bem R, Chhabra A, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of active Charcot neuro-osteoarthropathy in persons with diabetes mellitus (IWGDF 2023). Diabetes Metab Res Rev. 2023:e3646.

39. Krishnan S, Nash F, Baker N, Fowler D, Rayman G: Benefits of multidisciplinary team work and continuous prospective audit. Diabetes Care 2008; 31:99-101.

40. Schaper NC. Lessons from Eurodiale. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28 Suppl 1:21-6.

41. Paisey RB, Abbott A, Levenson R, Harrington A, Browne D, Moore J, et al.; South-West Cardiovascular Strategic Clinical Network peer diabetic foot service review team. Diabetes-related major lower limb amputation incidence is strongly related to diabetic foot service provision and improves with enhancement of services: peer review of the South-West of England. Diabet Med. 2018;35(1):53-62.

42. Ortiz-Zúñiga Á, Samaniego J, Biagetti B, Allegue N, Gené A, Sallent A, et al. Impact of Diabetic Foot Multidisciplinary Unit on Incidence of Lower-Extremity Amputations by Diabetic Foot. J Clin Med. 2023;12(17):5608.

Ojo a cómo se puede manifestar la diabetes mellitus

Pere Pallarès González
Especialista MFyC, Barcelona, Centro de Atención Primaria (CAP) Raval Nord, Barcelona
Àngela Blasi Martínez
Residente de MFyC, Centro de Atención Primaria (CAP) Raval Nord, Barcelona
Laura Romera Liébana
Especialista MFyC, Unidad de Atención Domiciliaria y Cuidados Paliativos Teladoc Health, Barcelona

RESUMEN

Abordamos en este artículo, a través de un caso clínico real, una tríada que frecuentemente está asociada. Se trata del glaucoma neovascular (NV), la oclusión de la vena central de la retina (OVCR) y la diabetes mellitus (DM). Así, el glaucoma NV es una forma secundaria de glaucoma de ángulo abierto que surge como consecuencia de la formación de nuevos vasos sanguíneos en el iris. Estos vasos anómalos obstruyen el drenaje del humor acuoso, lo que conduce a un aumento de la presión intraocular (PIO). Las causas principales de glaucoma NV incluyen la DM y la OVCR. Por otro lado, la OVCR es una condición en la cual una vena en la retina se bloquea, interrumpiendo el flujo sanguíneo de retorno. Esto provoca un aumento en la tortuosidad de las venas retinianas y puede resultar en hemorragias intrarretinianas, así como en edema macular. Las causas comunes de OVCR incluyen la hipertensión arterial (HTA), la aterosclerosis y el glaucoma NV. Para concluir la tríada, hay que destacar que la retinopatía diabética (RD), complicación ocular más frecuente de la DM y una de las principales causas de pérdida de visión en personas con esta patología metabólica, se caracteriza por cambios en el sistema vascular de la retina. En etapas avanzadas, la RD puede progresar a una forma proliferativa, que implica la formación de nuevos vasos sanguíneos anómalos.

El diagnóstico y tratamiento tempranos son fundamentales para prevenir complicaciones graves en estas condiciones oftalmológicas. El manejo interdisciplinario entre oftalmólogos y médicos de Atención Primaria es esencial para un cuidado integral y efectivo del paciente.

Palabras clave: trombosis venosa central de la retina, retinopatía diabética proliferativa, glaucoma neovascular, diabetes mellitus tipo 2.
Keywords: central retinal vein thrombosis, proliferative diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, type 2 diabetes mellitus.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mauricio nació en Luzón, en el archipiélago de las Filipinas, hace ya 57 años. Se trasladó a Barcelona hace 20 en busca de mejorar sus condiciones de vida y, tras unos años aquí solo, finalmente pudo reagrupar a su familia. Desde que reside en el barrio del Raval ha concatenado diversos empleos, todos relacionados con la hostelería. Cumple jornadas maratonianas de hasta 12 horas ininterrumpidas y llega exhausto a casa; "al menos –como dice él– no he caído en las garras del *shabú* para poder aguantar el ritmo". Estos horarios tan complicados y el miedo constante a perder el empleo no le permiten acudir a consultas programadas en su centro ambulatorio, por lo que cuando tiene un problema de salud, que soporta hasta el extremo, lo hace recurriendo a visitas de "urgencias". Los únicos ingresos que entran en su casa dependen de él (alrededor de los 1.150 euros mensuales) y son para mantener a su mujer y dos hijos. El alquiler del domicilio es de 750 euros/mes.

La última vez que le visitamos fue en 2021, por un problema de tendinitis en el hombro, y en aquella consulta ya se le detectó un aumento de la tensión arterial. Se propuso seguimiento, que no pudo completar por ausentarse reiteradamente. No refiere alergias medicamentosas conocidas; no fármacos pautados de

uso crónico. Apenas tenemos registrados unos pocos antecedentes patológicos: fumador de 35 cigarrillos/día (inicio a los 17 años a razón de 10 cig/d que ha ido incrementando de forma progresiva en los últimos 14 años), consume 2 cervezas diarias al acabar el trabajo con sus compañeros; rinitis alérgica que asociamos a ácaros y al platanero (nunca pudo acercarse a hacerse las pruebas); procesos infecciosos dentales varios; hiperuricemia asintomática (ácido úrico 10,3 mg/dl) e hipertrigliceridemia (253 mg/dl) en la última analítica que nos consta de antes del inicio de la pandemia por coronavirus. Hoy acude a última hora como visita espontánea. Al salir para llamarle y que pase al despacho, le cuesta reconocernos. Refiere que desde hace 3 semanas ha ido percibiendo una pérdida del campo visual del ojo derecho (OD) que ha ido extendiéndose "como si tuviera una cortina" desde la zona central hacia el polo inferior en estas semanas. Barrera idiomática parcial que dificulta parte de la anamnesis. Niega metamorfopsias y/o fotopsias. No ve aureola alrededor de las luces por las noches. No empeora la visión cuando cae la noche. Explica diplopía de ese ojo al movilizar la mirada hacia la derecha a la visión lejana. No cefalea ni sintomatología vegetativa. No disfonía, no disfagia.

EXPLORACIÓN FÍSICA

- De ambos ojos (AO):
  - No hiperemia conjuntival. No tinte ictérico. No restricción de la motilidad ocular extrínseca (MOE) para ambos ojos. No dolor ocular a la movilización.
  - Rejilla de Amsler: sin alteraciones aparentes.
  - Globos oculares de consistencia elástica. No opacidades cristalinas con la iluminación del oftalmoscopio de pared.
  - No nistagmus.

  Tras rebajar la luz del despacho y pedirle que mantenga la mirada al frente y en un punto lejano (para evitar la miosis que se produciría al mirar de cerca por reflejo de convergencia) se observa:

  - Defecto pupilar aferente relativo (DPAR) derecho, con reflejo fotomotor izquierdo consensuado. No afectación pupilar del ojo izquierdo.
  - Disminución de la agudeza visual del OD en campo inferior por campimetría de contraste.
  - Reflejo por amenaza disminuido para el OD.
- Neurológica: no afectación del resto de pares craneales. Fuerza y sensibilidad conservadas en las 4 extremidades. Reflejos osteotendinosos presentes y simétricos. No disdiadococinesia, no dismetrías punta dedo-nariz. Marcha en tándem conservada. Romberg negativo. No otras focalidades agudas aparentes.
- Presión arterial (PA): 155/87 mmHg (tercera toma). Frecuencia cardíaca (FC) rítmica a 86 lpm.
- Auscultación respiratoria: eupneico, murmullo vesicular conservado, no hipofonesis; $satO_2$ (aire ambiente) 98 %.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aquí planteamos **hasta 5** posibles **diagnósticos diferenciales:**

- **Desprendimiento de retina del OD:**
  - *A favor:* afectación unilateral, la sensación de pérdida visual desde la zona central hacia uno de los polos, con una sensación de sombra oscura o "cortina".
  - *En contra:* que sea tan progresivo (durante 3 semanas), no ha presentado sensación de fotopsias o destellos de luz ni ha presentado miodesopsias los días previos.
- **Trombosis venosa central de la retina del OD,** también denominada **OVCR:**
  - *A favor:* afectación unilateral, disminución de la agudeza visual indolora en forma de visión borrosa (aunque no distorsionada) en algunos de los campos de la visión (en este caso el campo inferior). Aparece a partir de los 50 años; se asocia, entre otros factores, a la HTA no controlada y al tabaquismo.
  - *En contra:* pérdida repentina de la visión en distintos grados (él explica una instauración *a priori* más progresiva), aunque en algunas ocasiones no es tan brusca y puede darse una pérdida de visión borrosa los días anteriores.
- **Oclusión de la arteria central de la retina (OACR) del OD:**
  - *A favor:* afectación unilateral, disminución de la agudeza visual indolora en forma de visión borrosa. Aparece a partir de los 50 años; se asocia, entre otros factores, a la HTA no controlada y al tabaquismo.
  - *En contra:* pérdida de la visión de inicio brusco.
- **Neuritis óptica derecha:**
  - *A favor:* afectación unilateral; pérdida de visión central y/o periférica (en este caso, de la zona central a polo inferior).
  - *En contra:* no refiere dolor al movimiento ocular, no afectación cromática de los colores, aunque existe cierta barrera idiomática para valorar este punto. No fotopsias.

- **Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) del OD:**
  - *A favor:* reducción de la visión central del ojo derecho; no dolor ocular con la movilización del globo ocular. No podemos valorar bien, por barrera idiomática, si le cuesta adaptarse a los niveles de luz, aunque por anamnesis parece indicar que sí. Dificultad para reconocer rostros (le costó reconocernos al llamarle). Tabaquismo. Puede presentarse a partir de los 50 años.
  - *En contra:* afectación unilateral. No metamorfopsias. Instauración "rápida", en 3 semanas (salvo que sea DMAE húmeda). No necesidad de luz más brillante para hacer tareas que requieren visión cercana. Inexistencia de punto ciego o borroso bien definido.

DESARROLLO DEL CASO

Consideramos el cuadro como una urgencia oftalmológica y le derivamos al hospital de referencia inmediatamente para una valoración conjunta por parte del servicio de Oftalmología y Neurología.

Al día siguiente consultamos el informe de visita hospitalaria al que tenemos acceso a través de la plataforma integrada de Atención Primaria con todos los hospitales públicos de la comunidad autónoma de Cataluña.

En el informe de valoración, Neurología descarta neuritis óptica y es entonces valorado por Oftalmología, que en su exploración específica apuntan (desarrollamos las siglas entre paréntesis):

- AVsc (agudeza visual sin corrección): OD → cd (cuenta dedos) a 1 metro; con E (con estenopeico) 0,15 // OI (ojo izquierdo) → 0,6, con E 0,7.
- PNRI (pupilas normorreactivas e isocóricas). DPAR OD.
- MOE AO: sin dolor o limitaciones.
- No diplopía en ninguna de las posiciones de la mirada.
- Test de Ishihara (valora discromatopsias o daltonismo): OD no ve control // OI 16/20.
- Conjuntiva clara.
- Córnea B (blanda) y T (transparente). Fluotest –.
- CAF (cámara anterior formada) y arreactiva.
- Fáquico AO. Ángulo camerular grado II.
- Posible rubeosis del iris del OD.
- **PIO** (presión intraocular ocular): OD/OI → 44/22 mmHg.
- **FO AO** (fondo de ojo de ambos ojos):
  - Papilas fisiológicas, bien delimitadas, normocoloreadas. Hemorragias en llama peripapilares en OD. No aparenta edema de papila.
  - Máculas poco contrastadas.
  - Múltiples **hemorragias intrarretinianas de gran tamaño** en periarcadas vasculares superiores en OD. Algunas hemorragias intrarretinianas en periferia de OD. 3 hemorragias intrarretinianas en región perimacular nasal en OI. Vasos escleróticos. Retina bien adherida en 4/4 (en los cuatro cuadrantes).

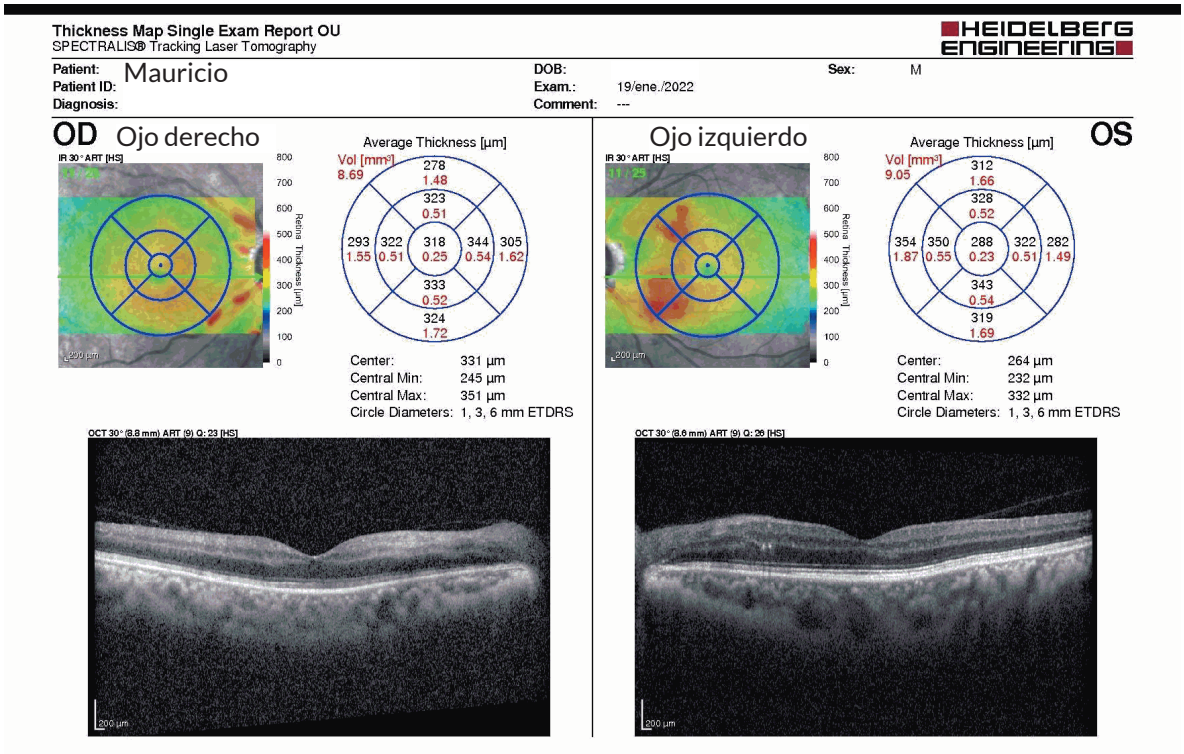
CONTINUACIÓN DEL CASO

Orientación diagnóstica definitiva: **glaucoma NV del OD y trombosis de rama venosa superior** generadora de **escotoma inferior del OD** (la situación de estas lesiones hemorrágicas justificaría la afectación visual en el campo inferior del OD).

Se le programa urgente para crioterapia retinal 360º de las lesiones hemorrágicas del OD con 6 impactos láser por cuadrante, además de ciclofotocoagulación (CFC) a 270º del OD, respetando los 90º del cuadrante nasal inferior (láser diodo Power 1700, 18 impactos). Se le aplica también inyección intravítrea de Bevacizumab. En la visita de seguimiento tras la crioterapia y CFC, no se observan incidencias y se le programa tomografía de coherencia óptica (OCT, en sus siglas en inglés) macular (Figura 1) y retinografía. Se le pauta acetazolamida 250 mg 1 comprimido/8 h con hidrogenocarbonato de potasio (Boi-K) 1 c/d, timolol 2 mg/ml + brimonidina 5 mg/ml colirio oftálmico 1 gota/12 h en el OD y bimatoprost 1 g/24 h en el OD para el manejo del glaucoma identificado.

Ante estos hallazgos, tanto por la afectación visual como por las lesiones de la microcirculación retiniana, citamos presencialmente al paciente para: (1) lograr que acepte una incapacidad laboral temporal y la intervención programada (telefónicamente se niega a ambos procedimientos por miedo a perder el trabajo); (2) control nuevamente de la TA y solicitud de analítica de sangre (AS), para descartar polimialgia reumática y otras posibles patologías asociadas. Se le detecta incidentalmente en la consulta una glucemia de 315 mg/dl y, cuando interrogamos de forma dirigida, reconoce que desde hace unos meses presenta síntomas cardinales de poliuria y leve pérdida de peso (no tenemos referencia exacta ni él tiene medidas, pero los pantalones le quedan más holgados). En la AS incorporamos estudio ampliado de diabetes, con la posibilidad de que se trate de una diabetes tipo LADA.

Figura 1. OCT macular del paciente tras el tratamiento urgente tras la crioterapia y la CFC.



Fuente: Imagen original del paciente cedida por el hospital que le atendió en urgencias oftalmológicas.

La nueva PA en consulta: 145/88 mmHg (3ª toma). FC rítmica a 70 lpm.

REORIENTACIÓN DEL CASO

Tras la detección de hiperglucemia con signos cardinales, determinamos glaucoma NV de OD asociado a lesiones hemorrágicas compatibles con **retinopatía diabética proliferativa** (RDP) por **debut diabético** y **HTA** no controlada.

Explicamos, junto con la enfermera referente del cupo, las implicaciones de este debut diabético y de la importancia del manejo tensional. Dudamos si iniciar terapia oral antidiabética combinada versus insulinización por el temor a empeorar las hemorragias intrarretinianas si se practica una disminución brusca de la glucemia[1-3]. Finalmente proponemos iniciar insulina glargina 100 U/ml a dosis de 8 UI/ml por la mañana.

Añadimos enalapril 5 mg/24 h al tratamiento pautado por oftalmología, a la expectativa de ir ajustando en función de controles tensionales. Le facilitamos aparato de consulta para automedición de la PA (AMPA) mañana y noche. Programamos electrocardiograma.

Recitamos en días consecutivos (pedimos que venga acompañado de su mujer por el impacto emocional del paciente a distintos niveles: laboral, carga de enfermedad en poco tiempo), explorar los aspectos nutricionales y de estilo de vida, así como reforzar el proceso de insulinización y evolución de la PA.

Los resultados de los parámetros metabólicos de la AS que recibimos en pocos días indican (señalamos los valores alterados o de interés): hemoglobina glicosilada (HbA1c) 11,2 %, glucosa en ayunas 340 mg/dl, péptido C (conservado), filtrado glomerular 90 ml/min/1,73 m^2, ácido úrico 8 mg/dl, triglicéridos 166 mg/dl, colesterol total 191 mg/dl, colesterol de baja densidad (c-LDL) 114 mg/dl, colesterol de alta densidad (c-HDL) 44 mg/dl, péptido C 2,36 ng/ml (rango normal 0,81-3,85), insulina 3,6 mU/l (rango normal 3-25), ac anti-GAD-65 < 5 U/ml (negativos), ac antiislotes pancreáticos (IA-2) < 7,5 UI/ml (negativos), ac antiislotes pancreáticos ICAS negativo, anticuerpos

antiinsulina: no se detectan (porcentaje de fijación 5,3 %). En orina, cociente albúmina-creatinina (CAC): 34,2 mg/l.

No alteraciones electrocardiográficas.

En el servicio de Oftalmología se sigue evolución en visitas posteriores: PIO OD: 22 mmHg; PIO OI: 18 mmHg. Sin fibrina en la cámara anterior del OD. Ajustan acetazolamida 250 mg a ½-½-½, añaden al OD ciclopléjico, dexametasona oftálmica 1 gota/2 horas y mantienen la misma dosis de timolol 2 mg/ml + brimonidina 5 mg/ml. A los pocos días, a pesar de la buena adherencia terapéutica, la PIO del OD sube a 54 mmHg, probablemente por disminución de la dosis de acetazolamida, por lo que se le vuelve a incrementar a 1-1-1; la PIO del OI asciende a 29 mmHg; se espacia la dexametasona a cada 4 h y se añade latanoprost 1 g/24 h en el OI. En nuevo FO, 3 semanas después, se observan papilas excavadas en AO y múltiples hemorragias en hemirretina inferior en periarcadas vasculares del OD. El OD percibe la luminosidad e identifica letras a 4 m, la AVsc del OD es ahora < 0,05. AVsc del OI cae a 0,4. Informan únicamente de OCT del glaucoma del OI: "excavación papilar izquierda 62 micras, defecto superior e inferior; OCT de la capa de células ganglionares: abolidas". Paquimetría OI: 518 micras (no especifican si es rango normal, si la paquimetría es central o periférica). No nos consta OCT del OD. También especifican "goniometría del OI (grado III-IV), CAF amplia, no parches de pigmento". La PIO de AO se mantiene elevada a 54 mmHg (OD); ha aumentado en el OI, a 34 mmHg, en el que además se evidencia catarata. Le proponen entonces esclerectomía profunda no perforante (EPNP) y facoemulsificación con aplicación de lente intraocular (LIO) para el OI como tratamiento del glaucoma de este ojo. Se ajusta acetazolamida y dosis de colirios del OD para procurar disminuir la PIO.

Tras estas intervenciones, se acaba controlando la PIO de ambos ojos a lo largo de los 2 meses siguientes. Se va reajustando medicación oftalmológica paulatinamente (se va retirando acetazolamida y dexametasona).

Ante los hallazgos de hemorragia en polo inferior de OD intentamos coordinarnos con Oftalmología para saber si debíamos retirar la insulina, para aclarar si la corrección "rápida" de la glucosa puede haber generado estas lesiones; tras múltiples intentos telefónicos, nos resulta imposible contactar con sus oftalmólogos de referencia.

No obstante, dado que logramos estabilizar la glucemia basal preprandial a un rango de 130-140 mg/dl y teniendo en cuenta que no se trataba de DM tipo LADA y que el péptido C estaba conservado, decidimos interrumpir paulatinamente la insulina y sustituirla por antidiabéticos orales: metformina 850 mg/12 h + gliclazida 30 mg/24 h. En semanas sucesivas recitamos con enfermería para continuar con la educación nutricional y mejorar otros hábitos de salud. Se establecen varias entrevistas motivacionales para procurar el cese tabáquico, así como controles tensionales con ajuste de medicación antihipertensiva.

Desde Oftalmología se emitió un informe para que el paciente pudiera presentarlo en su lugar de trabajo en el que se detalla los procedimientos realizados, precisando que la AV era de percepción luminosa en OD y de 0,7 en OI, e informando que, a pesar del tratamiento realizado y los sucesivos planeados, no se esperaba mejoría de la AV del OD.

¿QUÉ ES EL GLAUCOMA NV Y CON QUÉ SE RELACIONA?

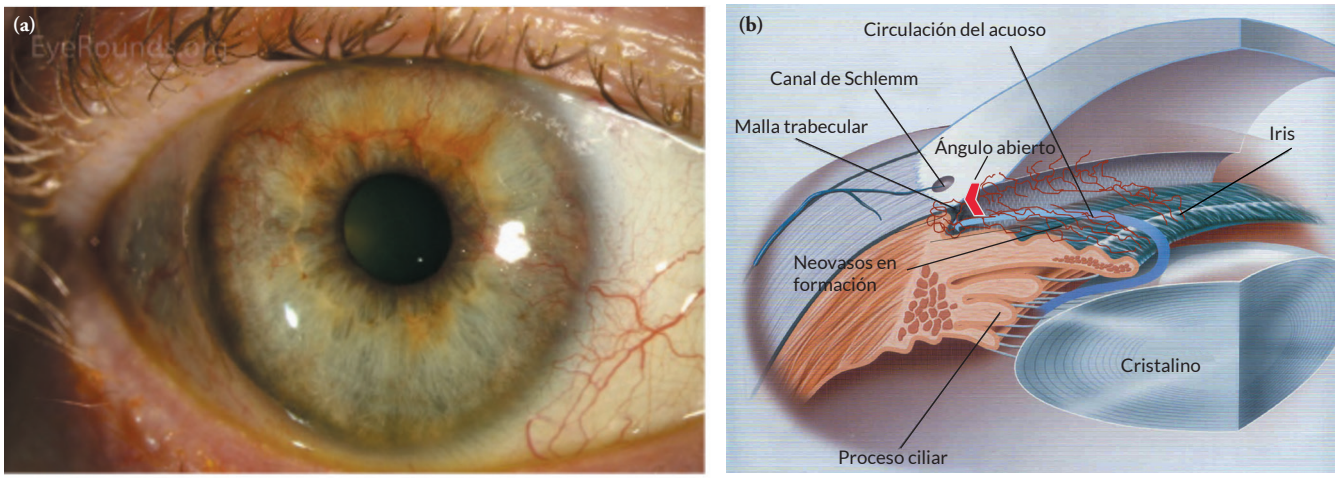
El glaucoma NV es un tipo de glaucoma **secundario de ángulo abierto** que se produce como consecuencia de la formación de nuevos vasos sanguíneos en la superficie y estroma del iris (rubeosis iridis), en ocasiones fácilmente observables[4] (Figura 2a). Estos vasos conducen, con el tiempo, a la obstrucción del drenaje del humor acuoso a nivel del ángulo camerular de la malla trabecular (Figura 2b) y al consiguiente incremento de la PIO. El aumento sostenido de la PIO va alterando progresivamente la constitución del nervio óptico (observable en las medidas de la OCT) y generará una alteración permanente de la visión[4]. En el caso que nos atañe, esta rubeosis no fue detectada en la consulta con el haz simple de luz (el iris del paciente era de un marrón muy oscuro y no disponíamos de lámpara de hendidura). Tampoco queda clara su evidencia en los cursos de oftalmología, en el que solo destacan "posible rubeosis del iris".

El glaucoma NV constituye el 5-7 % de todos los casos de glaucoma de todo el mundo[5]. Las causas principales de esta patología son la DM (32 %)[6,7] y la OVCR (28 %)[7]. Otras etiologías recogidas son: OACR (16 %), oclusión carotídea (13 %), tumores intraoculares (12 %), uveítis crónica y heterocromía de Fuchs[8].

La DM larvada de Mauricio ha ido provocando una serie de cambios en las estructuras intrínsecas oculares que explican la fisiopatología del glaucoma NV y también de las hemorragias intrarretinianas.

Así, la hiperglucemia crónica puede dar lugar a daño endotelial de los vasos retinianos y de los capilares sanguíneos normales que alimentan el estroma del iris, entre otras

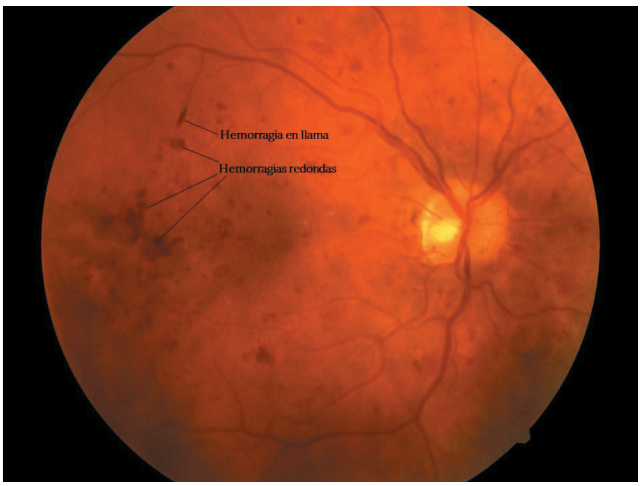
Figura 2. Ejemplo gráfico de rubeosis iridis (a) y de la localización anatómica de la bloqueo del humor acuoso por la formación de neovasos sobre la superficie del iris (b).



Fuente: (a) EyeRounds.org de la Universidad de Iowa, de su atlas en abierto. (b) Elaboración propia.

estructuras vasculares internas del ojo. Esto puede generar, por un lado, un aumento de la permeabilidad del endotelio de los vasos intrarretinianos, produciendo extravasación de sangre y, por tanto, las mencionadas hemorragias –según su profundidad en las distintas capas de la retina, darán lugar a hemorragias superficiales (en forma de llama) o profundas (de forma más redondeada) (Figura 3)–; por otro lado, la vascularización natural de la retina y del iris se puede ver comprometida, propiciando hipoxia crónica (por isquemia) que conlleva la liberación de citoquinas locales, lo que perpetúa las lesiones endoteliales, y la liberación de varios factores de crecimiento "perjudiciales" en estos casos: por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF en sus siglas en inglés)[9]. Con la mejor de las intenciones (oxigenar una retina comprometida) el VEGF estimula la formación de neovasos, pero lo hace de manera tan rápida y desestructurada, que da lugar a vasos aberrantes, anormales, frágiles, carentes de pericitos y con endotelios fenestrados, que permiten la exudación al vítreo, y el sangrado, provocando también más hemorragias intrarretinianas, vitreorretinianas o vítreas. A nivel de la malla trabecular, los neovasos bloquean el flujo del humor acuoso, sin colapsar el ángulo camerular (por eso, el glaucoma NV es un tipo de glaucoma de ángulo abierto) (Figura 2b). Si este proceso neovascular evoluciona, se puede llegar al cierre abrupto del ángulo, debutando entonces como un glaucoma de ángulo cerrado con el consiguiente dolor característico[10].

Figura 3. Ejemplo de los dos tipos de hemorragias intrarretianas clásicas en el caso de una RDP (neovasos en papila): hemorragias periféricas en llama y hemorragias redondas.



Fuente: Atlas en abierto de RetinoDiab (https://www.redgdps.org/proyecto-mira/Atlasretinodiab2019.pdf)

En cuanto a la OVCR, en el 90 % de las ocasiones afecta a las personas de más de 50 años, como es el caso de este paciente[11]. Se relaciona con la HTA, la DM, la dislipemia y la presencia de arterioesclerosis, aunque no tienen por qué darse todas estas condiciones. Revisiones recientes demuestran que la OVCR no es más frecuente en personas con trastornos de la coagulación (trombofilia, por ejemplo)[12]. La

pérdida de agudeza visual suele manifestarse unilateralmente y de forma significativa: se presenta de manera relativamente rápida, aunque no tan abruptamente como cuando se debe a la obstrucción de la arteria central de la retina. En ocasiones, el paciente puede haber experimentado visión borrosa en los días previos, y, con frecuencia, los síntomas comienzan durante la noche, agravados por la posición horizontal y la disminución de la presión arterial nocturna[13]. Si la afectación es concretamente de una rama de la vena central, como lo ocurrido en Mauricio (le afectó la rama venosa superior), la percepción será unilateral y del hemicampo contralateral a la localización de la rama obstruida (Mauricio percibía borrosidad en el campo inferior del OD).

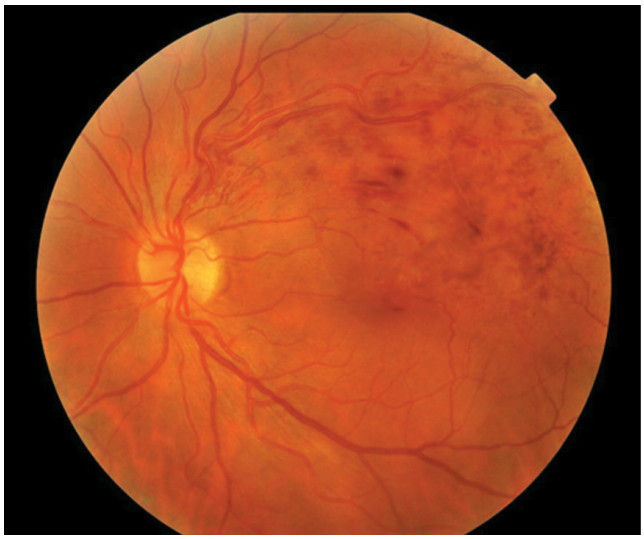
No existen signos patognomónicos identificativos de una OVCR respecto al fondo de ojo por retinografía de lesiones diabéticas, ya que comparte signos comunes que también se dan en retinopatía diabética no proliferativa (RDNP), generalmente moderada o grave, o en RDP: tortuosidad vascular, dilatación venosa, hemorragias intrarretinianas superficiales o profundas (en el caso de la obstrucción de una rama de la vena central de la retina, se suelen presentar concentradas en un cuadrante, bien delimitadas en el área que afecta la trombosis, fugando hacia la periferia, como le sucedió a Mauricio; en cambio, si es una oclusión completa de la vena central, la afectación es generalizada), exudados algodonosos (blanquecinos, aunque no siempre están presentes), estrechamiento arteriolar, ocasionalmente exudación lipídica (exudados duros, amarillos) y, en ocasiones, edema macular (EM) (Figura 4). Por tanto, si se trata de una OVCR completa, el diagnóstico de certeza se hace con contraste a través de la llamada angiografía fluoresceínica (AGF). Para averiguar si existe afectación de EM es imprescindible la OCT[14].

Por no extendernos, en este artículo no se abordarán los diferentes tipos y grados de RD, sus lesiones características, su prevalencia o sus repercusiones clínicas, ya que tales pormenores se han publicado en números anteriores[15,16].

Cabe destacar que los niveles altos de HbA1c no controlados se asocian a un mayor riesgo de avance de RDNP grave hacia RDP (OR ajustado que varía de 1,11 [intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,93 a 1,32] a 2,10 [IC del 95 %: 1,64 a 2,69]). Además, los estadios más avanzados de RDNP también son un factor de riesgo independiente para desarrollo de RDP (OR ajustado que varió entre 1,38 [IC del 95 %: 1,29 a 1,48] a 12,40 [IC del 95 %: 5,31 a 28,98]), tanto en personas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) como tipo 2 (DM2)[17].

Asimismo, la enfermedad renal crónica (tanto en DM1 como DM2), una menor edad en el momento del diagnóstico de la DM, el aumento de los niveles de triglicéridos y el incremento de los diámetros venulares retinianos en personas con DM1 se asocian con un mayor riesgo de progresión a RDP, con el peligro que ello conlleva para la pérdida visual irreversible[17]. Esto permite deducir que: (a) una detección a tiempo de la DM y un control adecuado de la glucemia durante todo el transcurso de la enfermedad es esencial, (b) un cribaje precoz de RD a través de retinografía (que pueden hacer los médicos de Atención Primaria)[18] disminuye el riesgo de progresión a RDP y (c) un control preciso de factores de riesgo sistémicos (HTA, dislipemia) posibilitará una preservación visual a largo plazo[17].

Figura 4. Ejemplo de retinografía de una oclusión de rama superior de la vena central de la retina de OI.



En este FO se observan microaneurismas, hemorragias intrarretinianas redondas y en llama, tortuosidad vascular generalizada, rosarios venosos y exudados algodonosos, concentrados fundamentalmente en la arcada vascular del campo temporal superior de ojo izquierdo, lo que invita a pensar en una OVCR, aunque no se pueda descartar que también sea exclusivamente por DM. La AGF podría darnos el diagnóstico definitivo.

Fuente: Atlas en abierto de RetinoDiab (https://www.redgdps.org/proyecto-mira/Atlasretinodiab2019.pdf).

TERAPIAS RECOMENDADAS PARA EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA NV Y LA OVCR DE ORIGEN DIABÉTICO

El tratamiento específico de estas dos patologías oftalmológicas interrelacionadas se basa fundamentalmente en el *manejo de la PIO* y en la *reversión*, dentro de lo posible, *de la falta de oxígeno* de la retina (isquemia); también el *dolor* en el supuesto de que se hubiera producido el cierre de ángulo[5].

Así, en nuestro caso, aunque existen diversas técnicas, se procuró la **disminución de la PIO** del OD a través de la CFC transesclereal con láser diodo, que se aplicó sobre el cuerpo ciliar, productor del humor acuoso, para disminuir la secreción de líquido. En el caso del manejo de la PIO elevada del OI se hizo uso de otras dos técnicas simultáneas: la supresión del cristalino opaco (es decir, la supresión de la catarata por facoemulsificación con incisión en córnea) como estrategia para devolver la PIO a sus valores preoperatorios[19] y la EPNP, el procedimiento quirúrgico más habitual para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto, consistente en la incisión y extracción de una porción de la esclerótica para rebajar presión y crear así una ruta alternativa de evacuación del humor acuoso[20]. Esta intervención tiene el mismo fundamento que la trabeculectomía, aunque su ejecución técnica es diferente[21].

A continuación, dentro de la misma intervención de la CFC, se planteó **neutralizar el aspecto "neovascular" del glaucoma** del OD aplicando un anticuerpo intravítreo contra el VEGF (causante de la proliferación de los neovasos aberrantes), como es el bevacizumab. Este fármaco sirve también como complemento al manejo de la PIO[22], especialmente tras una EPNP o una trabeculectomía[23]. La duración de la supresión de la neovascularización del iris y el ángulo dura aproximadamente de 3 a 6 semanas con inyecciones anti-VEGF, creando así una ventana de tiempo para valorar si se deberá llevar a cabo una nueva cirugía de glaucoma o no será necesaria[24].

En relación al aspecto vascular, para estabilizar la retina (previniendo potenciales desgarros de sus capas) y teniendo en cuenta que este glaucoma se acompañaba de lesiones hemorrágicas características de RDP, se podía elegir entre dos técnicas para rebajar la isquemia retinal al destruir las áreas de la retina que podían sangrar más: la panfotocoagulación (PFC) con láser versus la crioterapia (se aplica la punta de un dispositivo, capaz de congelar la/s zona/s periféricas de la retina afectada/s[25]). La PFC es esencial para reducir el estímulo de la neovascularización del segmento anterior, lo que puede evitar la necesidad de cirugías adicionales. Sin embargo, en el caso de Mauricio, se optó por la crioterapia ya que también es útil para el manejo simultáneo de la PIO generada por el glaucoma NV[26].

Finalmente, presentamos unas pinceladas sobre la OVCR, la segunda causa más frecuente de pérdida de visión por patología vascular de la retina, después de la RD[27]. Entre las causas principales de OVCR encontramos, por este orden: la HTA, la ateroesclerosis de la arteria central de la retina adyacente (la arteria comprime la vena central de la retina en la región de la lámina cribosa), el edema de papila/drusas papilares, el glaucoma (como el NV de nuestro caso), el estado de hipercoagulabilidad/alteraciones plaquetarias, vasculitis (sarcoidosis, sífilis, lupus eritematoso sistémico y otras alteraciones inmunológicas), fármacos (anticonceptivos orales, diuréticos, entre otros) y enfermedades orbitarias[28].

Dado que la OVCR genera una detención del flujo de retorno venoso por un trombo en la lámina cribosa, comienza a producirse un incremento de la tortuosidad de la vena de la retina, con la consiguiente fuga de plasma al medio intersticial de la retina, pudiendo no solo ocasionar hemorragias, sino también edema macular[29]. Por ello, hay que tratar sus posibles causas subyacentes, como la HTA y la DM, en el caso de padecerlas[30]. Como tratamiento sistémico complementario se ha llegado a proponer la aspirina a dosis de 100-150 mg/d si se trata de una OVCR de tipo isquémico[31]. En cualquier caso, y si además es una OVCR no isquémica (no perfundida), entonces se opta por un tratamiento específico, basado en la terapia anti-VEGF (igual que para el glaucoma NV)[31,32], o bien, en un implante corticoideo intravítreo y la PFC[30].

REFLEXIONES EN TORNO AL CASO CLÍNICO

Este caso lo vivimos como un auténtico reto diagnóstico, terapéutico y de coordinación interdisciplinar. Asimismo, refleja múltiples dificultades en las distintas etapas de su abordaje holístico. Entre los desafíos para su equipo de Atención Primaria destacamos:

- Dificultad en realizar una exploración física adecuada y establecer diagnósticos diferenciales precisos en relación a patologías agudas o subagudas urgentes oftalmológicas debido a la falta de familiaridad en este área tan concreta, especialmente a la hora de establecer diagnósticos sobre trastornos vasculares o neurológicos. Si no se realiza una formación periódica que permita refrescar conocimientos en este campo cabe la posibilidad de no considerar adecuadamente todas las posibilidades diagnósticas.
- Obstáculos para hacer un diagnóstico clínico certero con las herramientas de las que disponemos en Atención Primaria. No siempre se tiene acceso a lámpara de hendidura ni a la pericia o formación para su práctica en una consulta primarista regular.
- La contrariedad de entender el vocabulario propio y específico de Oftalmología, disciplina en la que, además, se hace un uso predominante de acrónimos (no siempre homogéneos entre hospitales y/o entre los propios especialistas), cuya comprensión se hace complicada.

- Dificultad de entender la elección por determinados procedimientos quirúrgicos y de tratamiento farmacológico aplicados por los oftalmólogos.
- Trabas para poder coordinarnos con el servicio de Oftalmología de cara a aclarar dudas razonables sobre las dosis del tratamiento. Teníamos serias dudas de si realmente aplicaba las gotas adecuadamente y en el número indicado, al no controlarse la PIO, teniendo en cuenta la barrera idiomática del paciente y a su tendencia cultural a admitir que se ha entendido la pauta cuando en realidad no ha sido así.

  En este sentido, se añadió el inconveniente extra de no poder aclarar con Oftalmología si el uso de insulina podía estar siendo perjudicial en las retinas de AO del paciente. No pudimos consensuar con los oftalmólogos la decisión de retirar o no la insulina tras leer los cursos clínicos donde se señalaron más hemorragias. La literatura muestra resultados contradictorios en relación a si una rectificación rápida de la glucosa puede ser causa de progresión de estadio de RD[33], mientras que otros estudios lo desmienten[34].

  Ante la duda (no podíamos saber si la aparición de nuevos sangrados podía deberse, en realidad, a la propia PIO elevada todavía), optamos por retirar la insulina. Tampoco planteamos como tratamiento alternativo un agonista de receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, no solo porque no estaba indicado por índice de masa corporal en el caso de Mauricio, sino por su controvertida asociación a RD[35].
- Desde el punto de vista del paciente y del tiempo del que habitualmente se dispone en consulta de Atención Primaria, la dificultad de comprensión idiomática entorpecía muchas entrevistas, de manera que se hacía complicado y laborioso abordar los asuntos de hábitos saludables, alimentación, adherencia terapéutica y seguimiento, ya que su dedicación y necesidad de trabajar complicaban muchos encuentros.

En definitiva, estos retos resaltan la importancia de una formación continuada y una comunicación efectiva entre los profesionales de la salud en casos complejos como el de Mauricio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol 1998;116:874-886.
2. Henricsson M, Nilsson A, Janzon L, Groop L. The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Diabet Med 1997;14:123-131.
3. Roysarkar TK, Gupta A, Dash RJ, Dogra MR. Effect of insulin therapy on progression of retinopathy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Am J Ophthalmol 1993;115:569-574.
4. Călugăru D, Călugăru M. Etiology, pathogenesis, and diagnosis of neovascular glaucoma. Int J Ophthalmol. 2022 Jun 18;15(6):1005-1010.
5. Shazly TA, Latina MA. Neovascular glaucoma: etiology, diagnosis and prognosis. Semin Ophthalmol. 2009 Mar-Apr;24(2):113-21.
6. Liao N, Li C, Jiang H, Fang A, Zhou S, Wang Q. Neovascular glaucoma: a retrospective review from a tertiary center in China. BMC Ophthalmol. 2016 Jan 27;16:14.
7. Hayreh SS. Neovascular glaucoma. Prog Retin Eye Res. 2007;26:470-85.
8. Mocanu C, Barăscu D, Marinescu F, Lăcrăţeanu M, Iliuşi F, Simionescu C. Glaucomul neovascular-studiu clinic retrospectiv [Neovascular glaucoma-retrospective study]. Oftalmologia. 2005;49(4):58-65. Romanian.
9. Kennedy A, Frank RN. The influence of glucose concentration and hypoxia on VEGF secretion by cultured retinal cells. Curr Eye Res. 2011 Feb;36(2):168-77.
10. Kanski JJ. Oftalmología clínica. 5ª edición. Elsevier, 2004.
11. Hayreh SS, Rojas P, Podhajsky P, Montague P, Woolson RF. Ocular neovascularization with retinal vascular occlusion-III. Incidence of ocular neovascularization with retinal vein occlusion. Ophthalmology. 1983 May;90(5):488-506.
12. Romiti GF, Corica B, Borgi M, Visioli G, Pacella E, Cangemi R, et al. Inherited and acquired thrombophilia in adults with retinal vascular occlusion: A systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2020 Dec;18(12):3249-3266.
13. Olver J, Cassidy L, Jutley G, Crawley L. Ophthalmology at a Glance, 2nd Edition. 2014.
14. Central Retinal Vein Occlusion at eMedicine. Disponible en: https://emedicine.medscape.com/article/1223746-overview?form=fpf.
15. Martín Manzano JL. Lesiones inciales en retinopatía diabética. Diabetes Práctica. 2010; Sept 03(1):04-11.
16. García Soidán J, Barrot de la Puente J, Hernández Pascual C, Girbés Borrás J, Pareja Ríos A, López Gálvez M, Romero-Aroca P. Complicaciones oftalmológicas más frecuentes en el paciente diabético. Suplemento extraordinario. Diabetes Práctica. 2013; 05:02-28.

17. Perais J, Agarwal R, Evans JR, Loveman E, Colquitt JL, Owens D, et al. Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy. Cochrane Database Syst Rev. 2023 Feb 22;2(2):CD013775.

18. Ferreras A, et al. Ability of family medicine doctors to detect DR in a telemedicine program. Presented at: American Academy of Ophthalmology meeting; Sept. 30-Oct. 3, 2022; Chicago.

19. Mansberger SL, Gordon MO, Jampel H, et al. Ocular Hypertension Treatment Study Group. Reduction in intraocular pressure after cataract extraction: the ocular hypertension treatment study. Ophthalmology. 2012;119:1826-31.

20. Khairy HA, Green FD, Nassar MK, Azuara-Blanco A. Control of intraocular pressure after deep sclerectomy. Eye. 2006;20:336-40.

21. Cillino S, Di Pace F, Casuccio A, Calvaruso L, Morreale D, Vadalà M, et al. Deep sclerectomy versus punch trabeculectomy with and without phacoemulsification: a randomised clinical trial. J Glaucoma. 2004;13:500-6.

22. Simha A, Braganza A, Abraham L, Samuel P, Lindsley K. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 2;10:CD007920.

23. Higashide T, Ohkubo S, Sugiyama K. Long-Term Outcomes and Prognostic Factors of Trabeculectomy following Intraocular Bevacizumab Injection forNeovascular Glaucoma. PLoS One. 2015 Aug 14;10(8):e0135766.

24. Schacknow P, Samples J. ,The Glaucoma Book: A Practical, Evidence-Based Approach to Patient Care. New York, NY: Springer; 2010: 517-525.

25. Veckeneer M, Van Overdam K, Bouwens D, Feron E, Mertens D, Peperkamp E, et al. Randomized clinical trial of cryotherapy versus laser photocoagulation for retinopexy in conventional retinal detachment surgery. Am J Ophthalmol. 2001 Sep;132(3):343-7.

26. Lahav M, Tauber J, Haug S. (1987). Cryotherapy for Iris Neovascularization and Neovascular Glaucoma. En: BenEzra D, Ryan SJ, GlaserBM, Murphy RP (eds). Ocular Circulation and Neovascularization. Documenta Ophthalmologica Proceedings Series, vol 50. Springer, Dordrecht.

27. Woo SC, Lip GY, Lip PL. Associations of retinal artery occlusion and retinal vein occlusion to mortality, stroke, and myocardial infarction: a systematic review. Eye (Lond). 2016 Aug;30(8):1031-8.

28. Lim LL, Cheung N, Wang JJ, Islam FM, Mitchell P, Saw SM, Aung T, Wong TY. Prevalence and risk factors of retinal vein occlusion in an Asian population. Br J Ophthalmol. 2008 Oct;92(10):1316-9.

29. Parodi MB, Bandello F. Branch retinal vein occlusion: classification and treatment. Ophthalmologica. 2009;223(5):298-305.

30. Blair K, Czyz CN. Central Retinal Vein Occlusion. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.

31. Hayreh SS, Klugman MR, Beri M, Kimura AE, Podhajsky P. Differentiation of ischemic from non-ischemic central retinal vein occlusion during the early acute phase. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1990;228(3):201-17.

32. Casselholm de Salles M, Lindberg C, Epstein D. Neovascular glaucoma in patients with central retinal vein occlusion: A real-life study in the anti-VEGF era. Acta Ophthalmologica. 2020 June 16;99(1):e7-e12.

33. Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review. Diabetes Obes Metab. 2019 Mar;21(3):454-466.

34. Simó R, Franch-Nadal J, Vlacho B, Real J, Amado E, Flores J, et al. Rapid Reduction of HbA1c and Early Worsening of Diabetic Retinopathy: A Real-world Population-Based Study in Subjects With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2023 Sep 1;46(9):1633-1639.

35. Wang F, Mao Y, Wang H, Liu Y, Huang P. Semaglutide and Diabetic Retinopathy Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Drug Investig. 2022 Jan;42(1):17-28.

Diabetes, disfagia y trastornos de la motilidad esofágica

Margarita Alonso Fernández

Doctora en Medicina y Cirugía, Profesora Asociada en la Facultad de Medicina de la Universidad de Oviedo, Especialista en MFyC del Centro de Salud La Ería, Oviedo

RESUMEN

Las complicaciones neuropáticas son comunes en la diabetes y provocan gran variedad de manifestaciones clínicas. La neuropatía diabética (ND), en cuya patogenia participa la hiperglucemia crónica produciendo lesiones metabólicas de la estructura nerviosa y afectación microvascular, afecta tanto al sistema nervioso periférico como al autónomo.

En la deglución se produce una secuencia de actividades sensoriomotoras cronometradas con gran precisión que podrían verse interrumpidas por una neuropatía autonómica. De hecho, se ha observado que la disfagia es más prevalente en personas con diabetes que en la población general y aunque todas las fases de la deglución podrían estar afectadas se ha implicado con más frecuencia a la fase oral y faríngea que a la esofágica.

La disfagia orofaríngea (DO) es un problema de salud habitualmente infradiagnosticado a pesar de su relevancia ya que puede originar desnutrición, deshidratación y broncoaspiración causando la muerte del paciente. Se asocia con la ND y con otras condiciones como senectud, sarcopenia, fragilidad, accidentes cerebrovasculares (ACV) y enfermedad de Alzheimer, frecuentes también en las personas con diabetes.

Otro motivo de disfagia en población diabética son los trastornos de motilidad esofágica (TME). Estudios manométricos han puesto de manifiesto que son más prevalentes en personas con diabetes. Estas alteraciones son clínicamente importantes porque pueden estar asociadas con el retraso en el tránsito de comidas y alimentos; sin embargo, la dificultad para el diagnóstico endoscópico de trastornos peristálticos hace que en muchos casos no se reconozcan.

En este artículo se explora la relación entre la diabetes y la DO con la pretensión de concienciar a los profesionales de Atención Primaria de la importancia de identificar y evaluar este problema de salud en grupos de riesgo. También se hace mención a los TME como causa insospechada de disfagia en personas con diabetes.

Palabras clave: disfagia, trastornos de motilidad esofágica, neuropatía diabética, diabetes mellitus tipo 2.

Keywords: dysphagia, esophageal motility disorders, diabetic neuropathy, type 2 diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

El mal control metabólico de la diabetes mellitus condiciona la aparición de complicaciones siendo la ND una de las más frecuentes[1] que, a su vez, puede afectar a diferentes sistemas entre los que se encuentra el tracto gastrointestinal. Está bien documentado que algunos síntomas como reflujo, disfagia, vómitos, náuseas, diarrea o estreñimiento y plenitud posprandial son más comunes entre las personas con diabetes que en la población general[2].

La disfagia, según su localización, se clasifica en disfagia oral y disfagia esofágica. Debido a la elevada prevalencia de la DO en ancianos y a las graves consecuencias que conlleva, se ha propuesto que sea considerada un síndrome geriátrico propio[3].

La prevalencia de la DO está aumentando, sobre todo en poblaciones que envejecen; si no se realiza una detección precoz, las consecuencias (broncoaspiración, deshidratación, desnutrición) pueden ser devastadoras, pues a menudo no se atribuyen a este problema que suele tardar en diagnosticarse[4,5].

La disfagia esofágica en personas con diabetes puede obedecer a múltiples causas; una vez excluidas la orgánicas, se debe

sospechar un TME. La manometría esofágica de alta resolución es la técnica que proporciona la mejor caracterización de estos trastornos[6].

CONCEPTO DE DISFAGIA

La disfagia en sí misma no es una enfermedad sino el resultado de una serie de condiciones médicas. No existe una definición universalmente aceptada de disfagia, si bien se considera como tal a la disfunción de una o más partes del aparato de deglución (boca, lengua, cavidad oral, faringe, vías respiratorias y esófago) debida a un deterioro estructural y/o funcional. Clínicamente se describe como la dificultad para tragar líquidos y/o sólidos o la sensación de que estos se "detienen" en su tránsito de la boca al estómago[7].

La deglución es una actividad compleja en la que se produce una secuencia de contracción y relajación de músculos estriados (orofaringe y tercio superior del esófago) y lisos (dos tercios inferiores del esófago) controlados por las neuronas motoras del tronco encefálico y la inervación autonómica (del plexo mientérico) respectivamente[8].

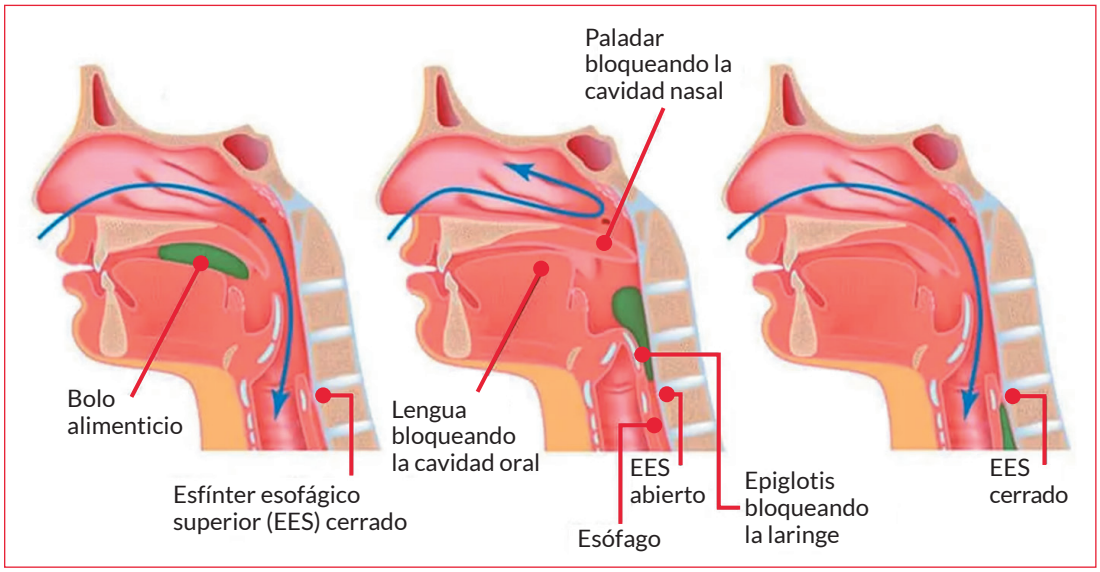
Todos los elementos implicados (sistema nervioso central [SNC], nervios craneales, músculos) deben actuar coordinadamente en pocos segundos para conseguir el transporte seguro del alimento desde la boca hasta el estómago. Las principales características de la deglución son la eficacia y la seguridad, es decir, debe permitir ingerir las calorías y el agua necesarias para mantener una adecuada nutrición e hidratación (eficacia) y hacerlo sin que se produzcan complicaciones respiratorias (seguridad)[9].

FASES DE LA DEGLUCIÓN

Desde el punto de vista anatomo-fisiológico, la deglución se divide en tres fases secuenciales e interconectadas[10] (Figura 1):

1. **Fase oral.** Es voluntaria. Incluye tres acciones: masticación, formación del bolo alimenticio y propulsión de este hasta la entrada de la faringe. Está controlada por inervación simpática y parasimpática.
2. **Fase faríngea.** Es refleja. Los mecanorreceptores faríngeos y propioceptores de la lengua envían señales a través de los nervios craneales V, VII, IX y X hasta el SNC activando el reflejo deglutorio de forma que el alimento pasa al esófago a la vez que se impide su tránsito a la cavidad nasal o laringe. Esta fase se puede subdividir en dos: *temprana*, que protege de regurgitación y aspiración, y *tardía*, que aclara el bolo alimenticio y cierra la epiglotis.
3. **Fase esofágica.** Esta etapa también es involuntaria y consiste en el paso del bolo desde el esfínter esofágico superior hasta el estómago mediante la contracción peristáltica del esófago y la relajación coordinada del esfínter esofágico inferior.

Figura 1. Fases de la deglución.



Fuente: Imagen obtenida y adaptada de de www.alilamedicalmedia.com.

Cualquier enfermedad o trastorno que afecte a la estructura central de la deglución o a los nervios, músculos y estructuras periféricas y provoque un error en esta secuencia puede originar disfagia.

Cuando está alterada la fase oral y faríngea se denomina **disfagia orofaríngea,** y cuando el trastorno se produce en el paso del bolo del esfínter esofágico superior al estómago se habla de **disfagia esofágica.** Existe una gran variedad de patologías que pueden producir disfagia en cada una de las fases, siendo la afectación orofaríngea la más frecuente en la población anciana. Los pacientes con DO refieren generalmente dificultad para iniciar la deglución o para manipular los alimentos en la boca y un mayor impedimento para el manejo de los líquidos, mientras que en la disfagia de origen esofágico existe inicialmente una mayor dificultad para la ingesta de alimentos sólidos que aparece varios segundos después de empezar la deglución.

DISFAGIA OROFARÍNGEA

La DO puede afectar a personas de cualquier edad como consecuencia de anomalías congénitas, lesiones estructurales anatómicas o patologías clínicas diversas pero, como se ha comentado, la prevalencia es mayor en la población anciana siendo las causas más habituales las enfermedades neurológicas (ACV, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson...) y neuromusculares (miositis, disfunción tiroidea, ND...)[10,11]. Algunos fármacos con acciones sobre el SNC también pueden causar o contribuir a la DO (anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, ansiolíticos y antipsicóticos)[12].

La ausencia de una definición universal y la disparidad de métodos de evaluación empleados dificulta el conocimiento exacto de la prevalencia en población general[11]. Se estima que afecta al 27 % de adultos mayores que viven en la comunidad, siendo este porcentaje muy superior en personas institucionalizadas con enfermedades neurológicas, si bien la cifra varía en función del tipo de enfermedad y del método diagnóstico empleado[13].

Desde el punto de vista clínico, la DO se puede presentar con otros síntomas acompañantes como la dificultad para masticar, tos con la deglución, babeo durante la masticación o deglución y regurgitación. También se pueden apreciar manifestaciones indirectas como infecciones de repetición de las vías aéreas superiores, duración prolongada de la comida, cambios en la voz; no obstante, algunos ancianos no son conscientes del problema, lo que dificulta una detección temprana[14].

Las principales complicaciones de la DO son la broncoaspiración, la desnutrición y/o la deshidratación. También puede repercutir en la calidad de vida, originando dependencia y afectando a las interacciones sociales por miedo y ansiedad a la hora de comer[6,15].

La disfagia es más frecuente en adultos con diabetes que sin ella y se asocia a la presencia de neuropatía. La ND es la complicación más frecuente de la diabetes, afecta tanto al sistema nervioso periférico como al autónomo, puede ser asintomática o presentar una clínica insidiosa que pasa desapercibida durante mucho tiempo, lo que hace que el diagnóstico sea complejo y se haga muchas veces por exclusión[16].

La etiopatogenia de la ND no está totalmente aclarada; se acepta la implicación de alteraciones metabólicas (por acumulo de productos finales de la glicación avanzada), cambios microvasculares y cambios inflamatorios. La hiperglucemia, la hipoxia y el aumento del estrés oxidativo presentes en la diabetes contribuyen a la disfunción de las células de Schwann[17].

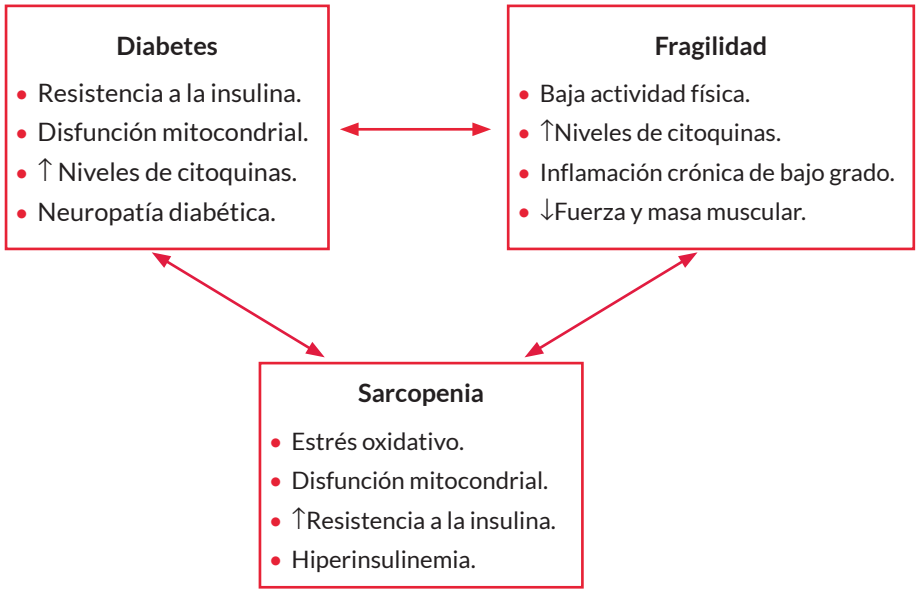
Por otra parte, la elevada prevalencia en la población con diabetes de otras enfermedades con potencial de provocar DO explicaría su frecuencia en esta población. La sarcopenia, fragilidad, polimedicación y comorbilidades neurológicas son los principales factores de riesgo de DO descritos en adultos mayores y estas circunstancias son más comunes en personas con diabetes que en la población general[18].

Se sabe que diabetes, fragilidad y sarcopenia comparten mecanismos fisiopatológicos comunes, como son la resistencia a la insulina, la inflamación crónica y la disfunción mitocondrial[19] (Figura 2) y las personas mayores con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) presentan tasas más elevadas de sarcopenia y fragilidad, patologías que están emergiendo como una "tercera categoría" de complicaciones de la diabetes[20] más allá de las microvasculares y macrovasculares.

La sarcopenia, definida como una pérdida progresiva de la masa y función muscular concomitante con una pérdida de rendimiento, se reconoce actualmente como un proceso de todo el organismo que también afecta a los músculos de la masticación y la deglución pudiendo causar por sí misma disfagia (disfagia sarcopénica)[21,22]. Butler *et al.*[23] han puesto en evidencia una correlación significativa entre la fuerza de agarre de la mano y la fuerza de la lengua.

Un metaanálisis sobre la asociación entre sarcopenia y disfagia, tras ajustar por edad, sexo, índice de Barthel y estado nutricional, ha puesto de manifiesto que el riesgo de disfagia es hasta cuatro veces superior en pacientes con sarcopenia (OR 4,06; IC del 95 %,

Figura 2. Relación entre diabetes, fragilidad y sarcopenia.



Fuente: Modificado de Sanz-Cánovas J *et al.*[19]

2,27-7,29)[24]. A su vez, la ND conduce a la atrofia y a la debilidad muscular, facilitando la aparición de sarcopenia, que es de dos a tres veces más frecuente en la diabetes.

Respecto a la fragilidad, varios estudios han demostrado que los sujetos con diabetes ≥ 65 años tienen más probabilidades de ser frágiles que los adultos mayores sin diabetes. Estos estudios también informaron de que las personas frágiles con diabetes presentan una mortalidad más elevada que los no frágiles, convirtiendo a la fragilidad en un factor de riesgo independiente de mortalidad[25,26]. La malnutrición, que como se ha comentado es una de las complicaciones de la DO, está asociada a su vez al desarrollo de fragilidad y sarcopenia completando así el circulo vicioso de la disfuncionalidad.

TRASTORNO DE DEGLUCIÓN Y EDAD

Muchas personas, incluidos los profesionales de la salud, consideran los trastornos de la deglución como parte del envejecimiento natural. Efectivamente, la edad es un factor independiente asociado a mayor prevalencia de DO[6,27], pero los cambios fisiológicos que afectan a las diferentes fases de la deglución durante el envejecimiento[28] (Tabla 1) por sí mismos no causan disfagia clínicamente evidente ni comprometen la eficiencia y seguridad durante la ingesta, si bien aumentan el riesgo de desarrollar disfagia orofaríngea en situaciones de estrés, fragilidad o en presencia de otras comorbilidades[29].

Tabla 1. Cambios asociadas a la edad en las distintas fases de la deglución.

Fases de la deglución	Cambios con la edad
Fase oral	• Atrofia de músculos de la masticación. • Reducción de la presión lingual. • Disminución de la producción de saliva. • Pérdida de piezas dentarias. • Disminución de gusto y olfato.
Fase faríngea	• Disminución del tono muscular. • Reducción de la coordinación de la respiración y la deglución. • Alteración de la apertura cricofaríngea. • Epiglotis más lenta y pequeña.
Fase esofágica	• Reducción del peristaltismo secundario.

Fuente: Modificada de Jiménez Rojas *et al.*[28]

DETECCIÓN PRECOZ DE LA DISFAGIA OROFARÍNGEA

Se han desarrollado algunos métodos de cribado como el *Eating Assessment Tool-10* (EAT-10)[30], un cuestionario que consta de 10 preguntas subjetivas que se puntúan en una escala de cinco puntos (0-4). Su administración es rápida y el cálculo de la puntuación final resulta de la suma de las puntuaciones obtenidas en cada ítem. Es utilizado en varios países y ha sido

validado para población española[31] con el punto de corte establecido en 3, de modo que una puntuación ≥ 3 se considera riesgo de DO. No es adecuado para el despistaje en pacientes con deterioro cognitivo, pues se requiere la colaboración del paciente y que este pueda comunicar los síntomas sobre los que se le interroga. No obstante, no está estandarizado ni el proceso de detección ni el método de evaluación clínica de la disfagia orofaríngea[32].

En definitiva, la DO es multifactorial y se deben tener en cuenta las comorbilidades de cada paciente ya que la prevalencia de este trastorno es mayor cuando coexisten patologías metabólicas. Es necesario mejorar la concienciación y la capacidad de los médicos de Atención Primaria para reconocer sus manifestaciones y poder realizar un diagnóstico más precoz.

TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD ESOFÁGICA

El esófago es un órgano aparentemente sencillo, pero con una estructura neuromuscular compleja: músculo estriado en el tercio superior y liso en los dos tercios inferiores. Su inervación extrínseca depende del nervio vago y posee también una red nerviosa autónoma (plexo mientérico) localizada entre la capa muscular longitudinal y circular. Desde el punto de vista fisiológico el cuerpo del esófago no presenta contracciones espontáneas si bien la deglución puede iniciar una onda peristáltica que permita el paso del bolo alimentico hasta el estómago: se trata del peristaltismo primario, a diferencia del secundario que es iniciado por distensión parietal[33].

De forma clásica, se ha prestado poca atención a los trastornos esofágicos en el contexto de la diabetes, pero estudios manométricos han documentado una mayor prevalencia de TME en la población con diabetes en comparación con la población general, especialmente cuando existen complicaciones microvasculares, y sobre todo NO y retinopatía diabética, lo que sugiere la exposición prolongada y crónica a la hiperglucemia[34].

Disfagia y diabetes se describen como factores relacionados con los trastornos peristálticos del esófago; sin embargo, en muchos casos no se reconocen. Un estudio cuyo objetivo era aclarar las características de los TME utilizando manometría de alta resolución puso de manifiesto que el 60 % de los pacientes con diabetes y disfagia presentaban un trastorno de la motilidad esofágica definible según la clasificación de Chicago. Además, la prevalencia de trastornos menores como el trastorno motor esofágico ineficaz y el peristaltismo fragmentado fue significativamente mayor en personas con diabetes que en personas sin diabetes[34].

La fisiopatología de los TME es multifactorial y compleja y se relacionan con los niveles de glucemia y con la ND autonómica. En un estudio realizado en personas con diabetes para determinar la prevalencia de TME y su relación con la ND autonómica evaluada por la variabilidad de la frecuencia cardíaca, se observó una prevalencia de trastornos de la motilidad esofágica del 60,5 % y estos pacientes tenían una disfunción del sistema nervioso autónomo, predominantemente en el sistema parasimpático[35].

Ya en el 2007, Frøkjær *et al.*[36] pusieron de manifiesto que tanto la función neuronal del sistema contráctil como el aparato estructural del tracto gastrointestinal podían verse afectados en pacientes con diabetes y neuropatía diabética autonómica de larga evolución.

Cuando los episodios de hiperglucemia son frecuentes o cuando la hiperglucemia es persistente se producen cambios en el metabolismo de la glucosa intracelular de las neuronas que conducen a la formación de productos finales de glicación avanzada, estrés oxidativo e inflamación y, en última instancia, apoptosis celular. Estos mecanismos, descritos fundamentalmente en el sistema nervioso periférico, se producen de forma similar en el sistema nervioso entérico con consecuencias en la actividad contráctil de las capas del musculo liso y, por tanto, en la motilidad del esófago[37].

La hiperglucemia aguda, tanto en personas con diabetes como sin ella, también puede provocar una disfunción motora esofágica al aumentar la duración de las ondas peristálticas[38].

Utilizando la clasificación de Chicago casi la mitad de los pacientes con diabetes y disfagia presentan algún trastorno de motilidad esofágica[39] pero no todos son sintomáticos[35]. La ausencia de manifestaciones clínicas puede explicarse por las alteraciones sensitivas debidas a una neuropatía de larga evolución.

Por otro lado, la dismotilidad esofágica unida a la gastroparesia y a la obesidad, que también se asocian a menudo con la diabetes, facilita la aparición de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Un metaanálisis realizado para comparar el riesgo de ERGE en personas con y sin diabetes y en el que se incluyeron nueve estudios (participaron 9.067 pacientes con ERGE y 81.968 controles) mostró que la diabetes es un factor de riesgo significativo de esofagitis y de ERGE (OR = 1,61; IC del 95 %: 1,36-1,91; p = 0,003)[40].

La ERGE en personas con diabetes se puede manifestar por síntomas atípicos como disfagia, odinofagia o dolor torácico[41] pudiendo ser también asintomática; incluso se han descrito casos de esofagitis erosiva asintomáticos[42].

En definitiva, la presencia de disfagia o dolor torácico debe hacer sospechar, una vez excluidas causas orgánicas, un trastorno de motilidad esofágica. La oportuna detección, junto con un control glucémico adecuado, podrían ralentizar su progresión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of diabetes 2017. Journal of Diabetes Research 2018; 3086167.
2. Asgharnezhad M, Joukar F, Fathalipour M, Khosousi M, Hassanipour S, Pourshams A, et al. Gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus and non-diabetic: A cross-sectional study in north of Iran. Diabetes Metab Syndr. 2019;13(3):2236-40.
3. Baijens LW, Clavé P, Cras P, Ekberg O, Forster A, Kolb GF, et al. European Society for Swallowing Disorders - European Union Geriatric Medicine Society white paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome. Clin Interv Aging 2016; 11:1403-28.
4. García Rodríguez I, Romero Gangonells E, Gil de Bernabé MM, Adamuz Tomas J, Virgili Casas N. Repercusión de la disfagia y la desnutrición en la supervivencia de pacientes hospitalizados. Endocrinol. Diabetes Nutr. 2022; 69(10):859-67.
5. Wirth R, Dziewas R, Beck AM, Clavé P, Hamdy S, Heppner HJ, et al. Oropharyngeal dysphagia in older persons - from pathophysiology to adequate intervention: a review and summary of an international expert meeting. Clin Interv Aging. 2016;11:189-208.
6. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, Bredenoord AJ, Prakash Gyawali C, Roman S, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0©. Neurogastroenterol Motil. 2021;33(1):e14058.
7. Malagelada JR, Bazzoli F, Boeckxstaens G, De Looze D, Fried M, Kahrilas P, et al. World gastroenterology organisation global guidelines: dysphagia-global guidelines and cascades update September 2014. J Clin Gastroenterol. 2015;49(5):370-8.
8. Estupiñán Artiles C, Regan J, Donnellan C. Physiological Mechanisms and Associated Pathophysiology of Dysphagia in Older Adults. Gerontol Geriatr Med. 2022;8:23337214221142949.
9. Velasco MM, Arreola V, Clavé P, Puiggros C. Abordaje Clínico de la Disfagia orofaringea: diagnóstico y tratamiento. Nutr Clin Med. 2007;1:174-202.
10. Sasegbon A, Hamdy S. The anatomy and physiology of normal and abnormal swallowing in oropharyngeal dysphagia. Neurogastroenterol Motil. 2017;29(11): e13100.
11. Ortega O, Martín A, Clavé P. Diagnosis and management of oropharyngeal dysphagia among older persons, state of the art. J Am Med Dir Assoc. 2017;18:576-82.
12. Wolf U, Eckert S, Walter G, Wienke A, Bartel S, Plontke SK et al. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in geriatric patients and real-life associations with diseases and drugs. Sci Rep. 2021;11:21955.
13. Sarabia-Cobo CM, Pérez V, de Lorena P, Domínguez E, Hermosilla C, Nuñez MJ, et al. The incidence and prognostic implications of dysphagia in elderly patients institutionalized: A multicenter study in Spain. Appl Nurs Res. 2016;30:e6-9.
14. Wirth R, Dziewas R, Beck AM, Clavé P, Hamdy S, Heppner HJ et al. Oropharyngeal dysphagia in older persons - from pathophysiology to adequate intervention: a review and summary of an international expert meeting. Clin Interv Aging. 2016; 11:189-208.
15. Christmas C, Rogus-Pulia N. Swallowing Disorders in the Older Population. J Am Geriatr Soc. 2019;67(12):2643-49.
16. Seguí Díaz M, Nielfa González M, Marimón Munar P, López Simarro F, Cols C, Alonso M. Neuropatía Autonómica. Diabetes Práctica 2019; 10(04):124-33.
17. Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. Curr Pharm Des. 2008;14(10):953-61.
18. Martín A, Ortega O, Clavé P. Disfagia orofaríngea, un nuevo síndrome geriátrico. Rev Esp Geriatr Gerontolog. 2018;53(1):3-5.
19. Sanz-Cánovas J, López-Sampalo A, Cobos-Palacios L, Ricci M, Hernández-Negrín H, Mancebo-Sevilla JJ et al. Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Elderly Patients with Frailty and/or Sarcopenia. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(14):8677.
20. Jang HC. Sarcopenia, Frailty, and Diabetes in Older Adults. Diabetes Metab J. 2016;40(3):182-9.
21. Azzolino D, Damanti S, Bertagnoli L, Lucchi T, Cesari M. Sarcopenia and swallowing disorders in older people. Aging Clin Exp Res 2019; 31:799-805.
22. Fujishima I, Fujiu-Kurachi M, Arai H, Hyodo M, Kagaya H, Maeda K et al. Sarcopenia and dysphagia: Position paper by four professional organizations. Geriatr Gerontol Int. 2019;19(2):91-7.
23. Butler SG, Stuart A, Leng X, Wilhelm E, Rees C, Williamson J et al. The relationship of aspiration status with tongue and handgrip strength in healthy older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2011;66(4):452-8.
24. Zhao WT, Yang M, Wu HM, Yang L, Zhang XM, Huang Y. Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Sarcopenia and Dysphagia. J Nutr Health Aging. 2018; 22(8):1003-9.
25. Saum KU, Dieffenbach AK, Müller H, Holleczek B, Hauer K, Brenner H. Frailty prevalence and 10-year survival in community-dwelling older adults: results from the ESTHER cohort study. Eur J Epidemiol. 2014;29(3):171-9.

26. Bouillon K, Kivimäki M, Hamer M, Shipley MJ, Akbaraly TN, Tabak A, et al. Diabetes risk factors, diabetes risk algorithms, and the prediction of future frailty: the Whitehall II prospective cohort study. J Am Med Dir Assoc. 2013;14(11):851.e1-6.

27. Lancaster J. Dysphagia: its nature, assessment and management. Br J Community Nurs. 2015 Jun-Jul;Suppl Nutrition:S28-32.

28. Jiménez Rojas C, Corregidor Sánchez AI, Gutiérrez Bezón C. Disfagia. En: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG). Tratado de Geriatría para residentes. Madrid; 2006: 545-554.

29. Feng HY, Zhang PP, Wang XW. Presbyphagia: Dysphagia in the elderly. World J Clin Cases. 2023;11(11):2363-73.

30. Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ, Pryor JC, Postma GN, Allen J, et al. Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). Ann Otol Rhinol Laryngol. 2008;117(12):919-24.

31. Burgos R, Sarto B, Segurola H, Romagosa A, Puiggrós C, Vázquez C, et al. Translation and validation of the Spanish version of the EAT-10 (Eating Assessment Tool-10) for the screening of dysphagia. Nutr Hosp. 2012;27(6):2048-54.

32. Speyer R, Cordier R, Farneti D, Nascimento W, Pilz W, Verin E et al. Non-instrumental Assessment for Dysphagia in Adults. Dysphagia. 2022;37(2):333-49.

33. Santaella-Leiva I. Neurofisiología esofágica y técnicas diagnósticas. RAPD 2017;40 (3): 124-31. Disponible en https://www.sapd.es/revista/2017/40/3/02.

34. Muroi K, Miyahara R, Funasaka K, Furukawa K, Sawada T, Maeda K, et al. Comparison of High-Resolution Manometry in Patients Complaining of Dysphagia among Patients with or without Diabetes Mellitus. Digestion. 2021;102(4):554-62.

35. Syrine G, Mariem MK, Hend K, Imed L. Relationship Between Esophageal Motility Disorders and Autonomic Nervous System in Diabetic Patients: Pilot North African Study. Am J Mens Health. 2022;16(3):15579883221098588.

36. Frøkjær JB, Andersen SD, Ejskjaer N, Funch-Jensen P, Drewes AM, Gregersen H. Impaired contractility and remodeling of the upper gastrointestinal tract in diabetes mellitus type-1. World J Gastroenterol 2007; 13: 4881-90.

37. Meldgaard T, Keller J, Olesen AE, Olesen SS, Krogh K, Borre M, et al. Pathophysiology and management of diabetic gastroenteropathy. Therap Adv Gastroenterol. 2019;12:1756284819852047.

38. Lin J, Liu G, Duan Z. The mechanism of esophagus dysmotility in diabetes and research progress of relating treatments. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2021;15(8):919-27.

39. George NS, Rangan V, Geng Z, Khan F, Kichler A, Gabbard S et al. Distribution of Esophageal Motor Disorders in Diabetic Patients With Dysphagia. J Clin Gastroenterol. 2017;51(10):890-95.

40. Sun XM, Tan JC, Zhu Y, Lin L. Association between diabetes mellitus and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. World J Gastroenterol. 2015;21(10):3085-92.

41. Punjabi P, Hira A, Prasad S, Wang X, Chokhavatia S. Review of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the diabetic patient. J Diabetes. 2015;7(5):599-609.

42. Lee SD, Keum B, Chun HJ, Bak YT. Gastroesophageal reflux disease in type II diabetes mellitus with or without peripheral neuropathy. J Neurogastroenterol Motil. 2011;17:274-8.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película. Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene 10 mg de empagliflozina. *Excipientes con efecto conocido*. Cada comprimido contiene lactosa monohidrato, equivalente a 154,3 mg de lactosa anhidra. Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene 25 mg de empagliflozina. *Excipientes con efecto conocido*. Cada comprimido contiene lactosa monohidrato, equivalente a 107,4 mg de lactosa anhidra. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película de color amarillo pálido, redondo, biconvexo, con borde biselado, grabado con la inscripción «S10» en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra (diámetro del comprimido: 9,1 mm). Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película de color amarillo pálido, ovalado, biconvexo, grabado con la inscripción «S25» en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra (longitud del comprimido: 11,1 mm, anchura del comprimido: 5,6 mm). **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Diabetes mellitus tipo 2. Jardiance está indicado en adultos y niños a partir de 10 años de edad para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada asociado a dieta y ejercicio ·en monoterapia cuando metformina no se considera apropiada debido a intolerancia ·añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes. Para consultar los resultados de los ensayos respecto a las combinaciones de tratamientos, los efectos en control glucémico y los acontecimientos cardiovasculares y renales, así como las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1. Insuficiencia cardíaca. Jardiance está indicado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática. Enfermedad renal crónica. Jardiance está indicado en adultos para el tratamiento de la enfermedad renal crónica. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. *Diabetes mellitus tipo 2:* La dosis inicial recomendada es de 10 mg de empagliflozina una vez al día, tanto en monoterapia como en tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes. En los pacientes que toleran empagliflozina 10 mg una vez al día que tengan una TFGe ≥60 ml/min/1,73 m^2 y necesiten un control glucémico más estricto, la dosis se puede aumentar a 25 mg una vez al día. La dosis máxima diaria es de 25 mg (ver más abajo y sección 4.4). *Insuficiencia cardíaca.* La dosis recomendada es 10 mg de empagliflozina una vez al día. *Enfermedad renal crónica.* La dosis recomendada es 10 mg de empagliflozina una vez al día. *Todas las indicaciones.* Cuando empagliflozina se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse una dosis más baja de sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver las secciones 4.5 y 4.8). Si se olvida tomar una dosis, esta se debe tomar en cuanto se acuerde el paciente; sin embargo, no se debe tomar una dosis doble el mismo día. *Poblaciones especiales. Insuficiencia renal.* Debido a que la experiencia es limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con empagliflozina en pacientes con una TFGe <20 ml/min/1,73 m^2. En pacientes con una TFG <60 ml/min/1,73 m^2, la dosis diaria de empagliflozina es 10 mg. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la eficacia hipoglucemiante de empagliflozina es menor en pacientes con una TFGe <45 ml/min/1,73 m^2 y probablemente esté ausente en pacientes con una TFGe <30 ml/min/1,73 m^2. Por consiguiente, si la TFGe desciende por debajo de 45 ml/min/1,73 m^2, se debe considerar un tratamiento hipoglucemiante adicional en caso necesario (ver las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2). *Insuficiencia hepática.* No se precisa un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a empagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave. La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población (ver sección 5.2). *Pacientes de edad avanzada.* No se recomienda un ajuste de dosis en función de la edad. En pacientes de 75 años de edad o mayores debe tenerse en cuenta que existe un mayor riesgo de hipovolemia (ver las secciones 4.4 y 4.8). *Población pediátrica.* La dosis inicial recomendada es 10 mg de empagliflozina una vez al día. En pacientes que toleren 10 mg de empagliflozina una vez al día y requieran un control glucémico adicional, la dosis se puede aumentar a 25 mg una vez al día (ver las secciones 5.1 y 5.2). No se dispone de datos en niños con una TFGe <60 ml/min/1,73 m² ni en niños menores de 10 años de edad. No se ha establecido la seguridad y eficacia de empagliflozina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca ni para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos. Forma de administración. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y deben tragarse enteros con agua. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Generales. Empagliflozina no se debe usar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (ver "Cetoacidosis" en la sección 4.4). Cetoacidosis. Se han notificado casos de cetoacidosis, incluidos casos potencialmente mortales y con desenlace mortal, en pacientes con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2, incluida empagliflozina. En algunos de estos casos, la presentación del cuadro clínico fue atípico, con un ascenso moderado en los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si la cetoacidosis puede ocurrir con mayor probabilidad con dosis mayores de empagliflozina. Aunque es menos probable que se produzcan casos de cetoacidosis en pacientes sin diabetes mellitus, también se han notificado casos en estos pacientes. El riesgo de cetoacidosis se debe considerar en caso de síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Se debe evaluar a los pacientes de forma inmediata para detectar la cetoacidosis en caso que aparezcan estos síntomas, independientemente del nivel de glucosa en sangre. En pacientes en los que se sospeche o diagnostique cetoacidosis, el tratamiento con empagliflozina se debe suspender inmediatamente. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con empagliflozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado. Antes de iniciar empagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis. Los pacientes que pueden tener un riesgo mayor de cetoacidosis son aquellos pacientes con una baja reserva de células beta funcionales (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con péptido C bajo o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con trastornos que den lugar a una ingesta restringida de alimentos o a una deshidratación grave, pacientes cuyas dosis de insulina estén reducidas y pacientes con mayores necesidades de insulina debido a una enfermedad médica aguda, cirugía o abuso de alcohol. Los inhibidores del SGLT2 se deben usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda reiniciar el tratamiento con un inhibidor del SGLT2 en pacientes con cetoacidosis previa mientras estaban en tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se haya identificado y resuelto claramente otro factor desencadenante. Jardiance no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1. Los datos de un programa de ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 mostraron un aumento de la incidencia de cetoacidosis con una frecuencia frecuente en pacientes tratados con 10 mg y 25 mg de empagliflozina como tratamiento complementario de insulina en comparación con un placebo. Insuficiencia renal. Debido a que la experiencia es limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con empagliflozina en pacientes con una TFGe < 20 ml/min/1,73 m^2. En pacientes con una TFG < 60 ml/min/1,73 m^2, la dosis diaria de empagliflozina es 10 mg (ver sección 4.2). La eficacia hipoglucemiante de empagliflozina depende de la función renal y es menor en pacientes con una TFGe < 45 ml/min/1,73 m^2 y probablemente esté ausente en pacientes con una TFGe < 30 ml/min/1,73 m^2 (ver las secciones 4.2, 5.1 y 5.2). *Monitorización de la función renal.* Se recomienda evaluar la función renal tal como se indica a continuación: Antes de iniciar el tratamiento con empagliflozina y periódicamente durante el tratamiento, al menos una vez al año (ver las secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2). Antes de iniciar el tratamiento con cualquier medicamento concomitante que pueda tener un impacto negativo en la función renal. Riesgo de hipovolemia. En base al modo de acción de los inhibidores del SGLT2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria puede provocar una disminución moderada de la presión arterial (ver sección 5.1). Por lo tanto, se debe tener precaución en los pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por empagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o mayores. En caso de enfermedades que puedan conducir a una pérdida de líquidos (por ejemplo, una enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha monitorización de la volemia (por ejemplo, exploración física, medición de la presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo el hematocrito) y de los electrolitos en el caso de pacientes que reciben empagliflozina. Se debe valorar la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina hasta que se corrija la pérdida de líquidos. Pacientes de edad avanzada. El efecto de empagliflozina en la eliminación de glucosa por la orina se asocia a la diuresis osmótica, lo que podría afectar al estado de hidratación. Los pacientes de 75 años de edad o mayores pueden presentar un mayor riesgo de hipovolemia. Un mayor número de estos pacientes tuvieron reacciones adversas relacionadas con la hipovolemia en comparación con los tratados con placebo (ver sección 4.8). Por tanto, se debe prestar especial atención a la ingesta de líquidos en caso de que se administre de forma conjunta con medicamentos que puedan producir hipovolemia (p. ej., diuréticos, inhibidores de la ECA). Infecciones complicadas del tracto urinario. Se han notificado casos de infecciones complicadas del tracto urinario incluyendo pielonefritis y urosepsis en pacientes tratados con empagliflozina (ver sección 4.8). En el caso de pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario, debe valorarse la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina. Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier). Se han notificado casos de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos con diabetes mellitus tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico. Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Jardiance e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico). Amputaciones de miembros inferiores. Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores (principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies. Lesión hepática. Se han notificado casos de lesión hepática con el uso de empagliflozina en ensayos clínicos. No se ha establecido una relación causal entre empagliflozina y la lesión hepática. Aumento del hematocrito. Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con empagliflozina (ver sección 4.8). Enfermedad renal crónica. Los pacientes con albuminuria pueden beneficiarse más del tratamiento con empagliflozina. Enfermedad infiltrativa o miocardiopatía de Takotsubo. No se ha estudiado específicamente a pacientes con enfermedad infiltrativa o con miocardiopatía de Takotsubo. Por consiguiente, no se ha establecido la eficacia en estos pacientes. Análisis de orina. Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que están tomando Jardiance presentarán un resultado positivo para la glucosa en la orina. Interferencia con la prueba del 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG). No se recomienda la monitorización del control de la glucemia con la prueba del 1,5-AG, ya que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para valorar el control de la glucemia en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Se recomienda el uso de métodos alternativos para la monitorización del control de la glucemia. Lactosa. Los comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Sodio. Cada comprimido contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg); esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Interacciones farmacodinámicas. *Diuréticos*. Empagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y de los diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección 4.4). *Insulina y secretagogos de insulina*. La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis más baja de insulina o de un secretagogo de insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando éstos se usan en combinación con empagliflozina (ver las secciones 4.2 y 4.8). Interacciones farmacocinéticas. *Efectos de otros medicamentos sobre empagliflozina*. Los datos *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de empagliflozina en humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. Empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1, y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2. Empagliflozina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). La administración conjunta de empagliflozina con probenecid, un inhibidor de las enzimas UGT y del OAT3, dio lugar a un aumento del 26% en las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de empagliflozina y a un aumento del 53% en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC). Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. No se ha estudiado el efecto de la inducción de la UGT (p. ej., inducción por rifampicina o por fenitoína) sobre empagliflozina. No se recomienda el tratamiento concomitante con inductores de las enzimas UGT debido al riesgo potencial de que disminuya la eficacia. Si se debe administrar de forma concomitante un inductor de estas enzimas UGT, se recomienda vigilar el control de la glucemia para determinar que la respuesta a Jardiance es adecuada. Un estudio de interacción con gemfibrozilo, un inhibidor *in vitro* de los transportadores OAT3 y OATP1B1/1B3, mostró que la C_{max} de empagliflozina aumentaba en un 15% y el AUC aumentaba en un 59% después de la administración conjunta. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. La inhibición de los transportadores OATP1B1/1B3 mediante la administración conjunta de rifampicina dio lugar a un aumento del 75% en la C_{max} y un aumento del 35% en el AUC de empagliflozina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. La exposición a empagliflozina fue similar con y sin la administración conjunta de verapamilo, un inhibidor de gp-P, lo que indica que la inhibición de la gp-P no tiene un efecto clínicamente relevante sobre empagliflozina. Los estudios de interacciones sugieren que la farmacocinética de empagliflozina no se vio influida por la administración conjunta de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida. *Efectos de empagliflozina sobre otros medicamentos*. Empagliflozina puede aumentar la excreción renal de litio y reducir así los niveles sanguíneos de litio. Se debe monitorizar la concentración sérica de litio con mayor frecuencia después del inicio del tratamiento y de los cambios de dosis de empagliflozina. Derive al paciente al médico que le prescribió litio para que le monitorice la concentración sérica de litio. En base a los estudios *in vitro*, empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. Empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 ni la UGT2B7. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas que impliquen a las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con empagliflozina y a los sustratos de estas enzimas administrados de forma conjunta. Empagliflozina no inhibe la gp-P a dosis terapéuticas. En base a los estudios *in vitro*, se considera improbable que empagliflozina provoque interacciones con principios activos que sean sustratos de la gp-P. La administración conjunta de digoxina, un sustrato de la gp-P, con empagliflozina dio lugar a un aumento del 6% en el AUC y un aumento del 14% en la C_{max} de la digoxina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. Empagliflozina no inhibe *in vitro* a los transportadores de captación humanos, tales como OAT3, OATP1B1 y OATP1B3 a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, como tales, las interacciones farmacológicas con sustratos de estos transportadores de captación se consideran improbables. Los estudios de interacciones realizados en voluntarios sanos sugieren que empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, simvastatina, warfarina, ramipril, digoxina, diuréticos y anticonceptivos orales. Población pediátrica. Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay datos sobre el uso de empagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales muestran que empagliflozina atraviesa la placenta durante la última fase de la gestación en un grado muy limitado, pero no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al desarrollo embrionario temprano. No obstante, los estudios realizados en animales han mostrado efectos adversos en el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Jardiance durante el embarazo. Lactancia. No se dispone de datos en humanos sobre la excreción de empagliflozina en la leche materna. Los datos toxicológicos disponibles en animales han mostrado que empagliflozina se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes. Jardiance no debe utilizarse durante la lactancia. Fertilidad. No se han realizado estudios sobre el efecto de Jardiance en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Jardiance sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe advertir a los pacientes que tomen las debidas precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas, sobre todo cuando Jardiance se use en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. *Diabetes mellitus tipo 2*. Se incluyeron un total de 15.582 pacientes con diabetes tipo 2 en ensayos clínicos para evaluar la seguridad de empagliflozina, de los cuales, 10.004 pacientes reci-

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas (MedDRA) procedentes de los ensayos controlados con placebo y de la experiencia postcomercialización.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones		Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales[a] Infección del tracto urinario (incluyendo pielonefritis y urosepsis)[a]		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina)[a]	Sed	Cetoacidosis*		
Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito (generalizado) Exantema	Urticaria Angioedema		
Trastornos vasculares	Hipovolemia[a]				
Trastornos renales y urinarios		Aumento de la micción[a]	Disuria		Nefritis tubulointersticial
Exploraciones complementarias		Aumento de los lípidos en suero[a]	Aumento de la creatinina en sangre/disminución de la tasa de filtración glomerular[a] Aumento del hematocrito[a]		

[a] ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional *ver sección 4.4

bieron empagliflozina , ya sea como monoterapia o en combinación con metformina, una sulfonilurea, pioglitazona, inhibidores de la DPP-4 o insulina. En 6 ensayos controlados con placebo de 18 a 24 semanas de duración, se incluyeron 3.534 pacientes, de los cuales, 1.183 se trataron con placebo y 2.351 con empagliflozina. La incidencia global de reacciones adversas en pacientes tratados con empagliflozina fue similar a la de los tratados con placebo. La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hipoglucemia cuando se usó con una sulfonilurea o con insulina (ver la descripción de las reacciones adversas seleccionadas). *Insuficiencia cardíaca*. Los estudios EMPEROR incluyeron a pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (N = 3.726) o fracción de eyección preservada (N = 5.985) tratados con 10 mg de empagliflozina o con un placebo. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2. La reacción adversa más frecuente de los estudios EMPEROR-Reduced y EMPEROR-Preserved agrupados fue hipovolemia (empagliflozina 10 mg: 11,4%; placebo: 9,7%). *Enfermedad renal crónica*. El estudio EMPA KIDNEY incluyó a pacientes con enfermedad renal crónica (N = 6.609) tratados con 10 mg de empagliflozina o con un placebo. Aproximadamente el 44 % de los pacientes tenía diabetes mellitus tipo 2. Los acontecimientos adversos más frecuentes en el estudio EMPA KIDNEY fueron gota (7,0% con empagliflozina frente a 8,0% con placebo) y fracaso renal agudo (2,8% con empagliflozina frente a 3,5% con placebo), que se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con el placebo. El perfil de seguridad global de empagliflozina fue generalmente homogéneo en las indicaciones estudiadas. Tabla de reacciones adversas. En la tabla siguiente (Tabla 1) se presentan las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron empagliflozina en estudios controlados con placebo, según la clasificación por órganos y sistemas y los términos preferentes de MedDRA. Las reacciones adversas se incluyen según la frecuencia absoluta. 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). Descripción de reacciones adversas seleccionadas. *Hipoglucemia*. La frecuencia de hipoglucemia dependió del tratamiento de base utilizado en los estudios y fue similar para empagliflozina y placebo en monoterapia, tratamiento de adición a metformina, tratamiento de adición a pioglitazona con o sin metformina, como tratamiento de adición a linagliptina y metformina y como asociado al tratamiento de referencia para la combinación de empagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo en comparación con aquellos tratados con empagliflozina y metformina como componentes individuales. Se observó un aumento de la frecuencia cuando se administró como tratamiento de adición a metformina y una sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 16,1%, empagliflozina 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%), como tratamiento de adición a insulina basal con o sin metformina y con o sin sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 19,5%, empagliflozina 25 mg: 28,4%, placebo: 20,6% durante las 18 primeras semanas de tratamiento cuando insulina no pudo ajustarse; empagliflozina 10 mg y 25 mg: 36,1%, placebo 35,3% a lo largo del ensayo de 78 semanas), y como tratamiento de adición a insulina en inyecciones diarias múltiples con o sin metformina (empagliflozina 10 mg; 39,8%, empagliflozina 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% durante el tratamiento inicial de 18 semanas cuando no se pudo ajustar insulina; empagliflozina 10 mg: 51,1%, empagliflozina 25 mg: 57,7%, placebo: 58% durante el ensayo de 52 semanas). En los estudios de insuficiencia cardíaca EMPEROR, se observó una frecuencia similar de hipoglucemia cuando se utilizó como tratamiento de adición a una sulfonilurea o a insulina (empagliflozina 10 mg: 6,5%; placebo: 6,7%). *Hipoglucemia grave (acontecimientos que requieran asistencia).* No se observó ningún aumento en la hipoglucemia grave con el uso de empagliflozina en comparación con el placebo en monoterapia, tratamiento de adición a metformina, tratamiento de adición a metformina y una sulfonilurea, tratamiento de adición a pioglitazona con o sin metformina, tratamiento de adición a linagliptina y metformina, asociado al tratamiento de referencia y para la combinación de empagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo en comparación con aquellos tratados con empagliflozina y metformina como componentes individuales. Se observó un aumento de la frecuencia cuando se administró como tratamiento de adición a insulina basal con o sin metformina y con o sin una sulfonilurea (empagliflozina 10 mg: 0%, empagliflozina 25 mg: 1,3%, placebo: 0% durante las 18 primeras semanas de tratamiento cuando insulina no pudo ajustarse; empagliflozina 10 mg: 0%, empagliflozina 25 mg: 1,3%, placebo 0% a lo largo del ensayo de 78 semanas) y tratamiento de adición a insulina en inyecciones diarias múltiples con o sin metformina (empagliflozina 10 mg: 0,5%, empagliflozina 25 mg: 0,5%, placebo: 0,5% durante el tratamiento inicial de 18 semanas cuando no se pudo ajustar insulina; empagliflozina 10 mg: 1,6%, empagliflozina 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% durante el ensayo de 52 semanas). En los estudios de insuficiencia cardíaca EMPEROR, se observó hipoglucemia grave con frecuencias similares en los pacientes con diabetes mellitus tratados con empagliflozina y con placebo como tratamiento de adición a una sulfonilurea o a insulina (empagliflozina 10 mg: 2,2%; placebo: 1,9%). *Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales*. La moniliasis vaginal, la vulvovaginitis, la balanitis y otras infecciones genitales se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 4,0%, empagliflozina 25 mg: 3,9%) en comparación con placebo (1,0%). Estas infecciones se notificaron con más frecuencia en mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo, y la diferencia en cuanto a frecuencia fue menos pronunciada en el caso de los hombres. Las infecciones del tracto genital fueron de intensidad leve a moderada. En los estudios de insuficiencia cardíaca EMPEROR, la frecuencia de estas infecciones fue más pronunciada en los pacientes con diabetes mellitus (empagliflozina 10 mg: 2,3%; placebo: 0,8%) que en los pacientes sin diabetes mellitus (empagliflozina 10 mg: 1,7%; placebo: 0,7%) cuando recibieron tratamiento con empagliflozina en comparación con el placebo. *Aumento de la micción*. El aumento de la micción (incluyendo los términos predefinidos polaquiuria, poliuria y nocturia) se observó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 3,5%, empagliflozina 25 mg: 3,3%) en comparación con placebo (1,4%). El aumento de la micción fue principalmente de intensidad leve a moderada. La frecuencia notificada de nocturia fue similar para placebo y para empagliflozina (<1%). En los estudios de insuficiencia cardíaca EMPEROR, se observó un aumento de la micción con frecuencias similares en los pacientes tratados con empagliflozina y con placebo (empagliflozina 10 mg: 0,9%; placebo 0,5%). *Infecciones del tracto urinario*. La frecuencia global de infecciones del tracto urinario notificadas como reacciones adversas fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg y con placebo (7,0% y 7,2%) y mayor con empagliflozina 10 mg (8,8%). De manera similar al placebo, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia para empagliflozina en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes del tracto urinario. La intensidad (leve, moderada, grave) de las infecciones del tracto urinario fue similar en pacientes tratados con empagliflozina y con placebo. Las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia en las mujeres tratadas con empagliflozina en comparación con placebo; no hubo diferencia en el caso de los hombres. *Hipovolemia*. La frecuencia global de hipovolemia (incluyendo los términos predefinidos disminución (ambulatoria) de la presión arterial, disminución de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue similar en los pacientes tratados con empagliflozina (empagliflozina 10 mg: 0,6%, empagliflozina 25 mg: 0,4%) y con placebo (0,3%). La frecuencia de acontecimientos de hipovolemia fue mayor en los pacientes de 75 años de edad o mayores, tratados con empagliflozina 10 mg (2,3%) o empagliflozina 25 mg (4,3%) en comparación con placebo (2,1%). *Aumento de la creatinina en sangre/Disminución de la tasa de filtración glomerular*. La frecuencia general de pacientes con aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,6%, empagliflozina 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; disminución de tasa de la filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1%, empagliflozina 25 mg 0%, placebo 0,3%). Por lo general, los aumentos iniciales en la creatinina y las disminuciones iniciales en la tasa de filtración glomerular estimada en los pacientes tratados con empagliflozina fueron transitorios durante el tratamiento continuo o reversibles tras la suspensión del tratamiento con el medicamento. De manera uniforme, en el ensayo EMPA-REG OUTCOME, los pacientes tratados con empagliflozina experimentaron un descenso inicial de la TFGe (media: 3 ml/min/1,73 m^2). Posteriormente, la TFGe se mantuvo durante la continuación del tratamiento. La TFGe media recuperó el nivel basal tras la suspensión del tratamiento, lo cual indica que en estos cambios de la función renal podrían estar implicados cambios hemodinámicos agudos. Este fenómeno también se observó en los estudios de insuficiencia cardíaca EMPEROR y en el estudio EMPA KIDNEY. *Aumento de los lípidos séricos*. Los aumentos porcentuales medios con respecto al valor inicial para empagliflozina 10 mg y 25 mg en comparación con placebo, respectivamente, fueron: colesterol total, 4,9% y 5,7% frente a 3,5%; colesterol-HDL, 3,3% y 3,6% frente a 0,4%; colesterol-LDL, 9,5% y 10,0% frente a 7,5%; triglicéridos, 9,2% y 9,9% frente a 10,5%. *Aumento del hematocrito*. Los cambios medios del hematocrito con respecto al valor inicial fueron del 3,4% y 3,6% para empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente, en comparación con el 0,1% para el placebo. En el estudio EMPA-REG OUTCOME, el hematocrito retornó hacia los valores iniciales después de un periodo de seguimiento de 30 días tras la interrupción del tratamiento. Población pediátrica. En el ensayo DINAMO se trataron 157 niños de 10 años de edad o mayores con diabetes tipo 2, de los cuales 52 pacientes recibieron empagliflozina, 52 recibieron linagliptina y 53 recibieron placebo (ver sección 5.1). Durante la fase controlada con placebo, la reacción adversa más frecuente fue la hipoglucemia, con tasas globales más altas en los pacientes tratados con empagliflozina agrupados que en los tratados con placebo (empagliflozina 10 mg y 25 mg, datos agrupados: 23,1%; placebo: 9,4%). Ninguna de estas reacciones fue grave ni precisó asistencia. En general, el perfil de seguridad en niños fue similar al perfil de seguridad observado en adultos con diatebes mellitus tipo 2. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis.** Síntomas. En ensayos clínicos controlados, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina en voluntarios sanos y dosis múltiples diarias de hasta 100 mg de empagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 no mostraron toxicidad. Empagliflozina aumentó la excreción de glucosa por la orina, lo que provocó un aumento en el volumen de orina. El aumento observado en el volumen de orina no fue dependiente de la dosis y no es clínicamente significativo. No hay experiencia con dosis superiores a 800 mg en humanos. Tratamiento. En caso de sobredosis, debe iniciarse un tratamiento adecuado al estado clínico del paciente. No se ha estudiado la eliminación de empagliflozina mediante hemodiálisis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Ver ficha técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido. Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Croscarmelosa sódica, Sílice coloidal anhidra, Estearato de magnesio. Cubierta pelicular. Hipromelosa, Dióxido de titanio (E171), Talco, Macrogol (400), Óxido de hierro amarillo (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Periodo de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blísteres unidosis perforados de PVC/aluminio. Tamaños de envases de 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1, y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/14/930/010 EU/1/14/930/011 EU/1/14/930/012 EU/1/14/930/013 EU/1/14/930/014 EU/1/14/930/015 EU/1/14/930/016 EU/1/14/930/017 EU/1/14/930/018. Jardiance 25 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/14/930/001 EU/1/14/930/002 EU/1/14/930/003 EU/1/14/930/004 EU/1/14/930/005 EU/1/14/930/006 EU/1/14/930/007 EU/1/14/930/008 EU/1/14/930/009. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 22/mayo/2014. Fecha de la última renovación: 14/febrero/2019. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 07/diciembre/2023. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Jardiance 10 mg, envase de 30 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA: 51,52 €. Jardiance 25 mg, envase de 30 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA: 53,39 €. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. La indicación para el tratamiento de la enfermedad renal crónica está pendiente de la decisión administrativa sobre el precio y reembolso. La indicación para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada asociado a dieta y ejercicio en niños a partir de 10 años de edad está pendiente de la decisión administrativa sobre el precio y reembolso. El precio podría ser revisado tras la inclusión de las nuevas indicaciones en la financiación pública.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene 5 mg de empagliflozina y 850 mg de hidrocloruro de metformina. Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene 5 mg de empagliflozina y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina. Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene 12,5 mg de empagliflozina y 850 mg de hidrocloruro de metformina. Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido contiene 12,5 mg de empagliflozina y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimidos recubiertos con película de color blanco amarillento, ovalados, biconvexos, grabados con la inscripción «S5» y el logotipo de Boehringer Ingelheim en una cara y la inscripción «850» en la otra (longitud del comprimido: 19,2 mm, anchura del comprimido: 9,4 mm). Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimidos recubiertos con película de color amarillo pardusco, ovalados, biconvexos, grabados con la inscripción «S5» y el logotipo de Boehringer Ingelheim en una cara y la inscripción «1000» en la otra (longitud del comprimido: 21,1 mm, anchura del comprimido: 9,7 mm). Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimidos recubiertos con película de color blanco rosado, ovalados, biconvexos, grabados con la inscripción «S12» y el logotipo de Boehringer Ingelheim en una cara y la inscripción «850» en la otra (longitud del comprimido: 19,2 mm, anchura del comprimido: 9,4 mm). Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimidos recubiertos con película de color morado pardusco oscuro, ovalados, biconvexos, grabados con la inscripción «S12» y el logotipo de Boehringer Ingelheim en una cara y la inscripción «1000» en la otra (longitud del comprimido: 21,1 mm, anchura del comprimido: 9,7 mm). **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Synjardy está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 como tratamiento asociado a dieta y ejercicio: ·en pacientes no suficientemente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina sola ·en combinación con otros medicamentos, para el tratamiento de la diabetes en pacientes no suficientemente controlados con metformina y estos medicamentos ·en pacientes que ya se estén tratando con la combinación de empagliflozina y metformina en comprimidos separados. Para consultar los resultados de los ensayos respecto a las combinaciones, los efectos en el control glucémico y los acontecimientos cardiovasculares, así como las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. *Adultos con función renal normal (TFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²).* La dosis recomendada es de un comprimido dos veces al día. La dosis debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, usando la dosis diaria recomendada de 10 mg o 25 mg de empagliflozina y sin superar la dosis diaria máxima recomendada de metformina. *Para pacientes no suficientemente controlados con metformina (ya sea sola o en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes).* En pacientes no suficientemente controlados con metformina sola o en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes, la dosis inicial recomendada de Synjardy debe ser de 5 mg de empagliflozina dos veces al día (dosis diaria de 10 mg) y la dosis de metformina debe ser similar a la dosis que ya esté tomando. En los pacientes que toleren una dosis diaria total de 10 mg de empagliflozina y necesiten un control glucémico más estrecho, la dosis puede aumentarse a una dosis diaria total de 25 mg de empagliflozina. Cuando Synjardy se utiliza en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina, puede ser necesaria una dosis más baja de la sulfonilurea y/o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver las secciones 4.5 y 4.8). *Para pacientes que ya estén tomando empagliflozina y metformina en comprimidos distintos.* Los pacientes que ya estén tomando empagliflozina (10 mg o 25 mg de dosis total diaria) y metformina en comprimidos distintos y cambian a Synjardy deben recibir la misma dosis diaria de empagliflozina y metformina que ya estén tomando, o la dosis más próxima terapéuticamente apropiada de metformina (para las concentraciones disponibles, ver sección 2). *Dosis olvidadas.* Si se olvida una dosis, esta debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde; no obstante, no debe tomarse una dosis doble al mismo tiempo. En este caso, la dosis olvidada debe omitirse. *Poblaciones especiales. Insuficiencia renal.* La eficacia glucémica de empagliflozina depende de la función renal. Para la reducción del riesgo cardiovascular como tratamiento complementario del tratamiento habitual, se debe usar una dosis de 10 mg de empagliflozina al día en pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m² (ver Tabla 1). Debido a que la eficacia hipoglucemiante de empagliflozina es menor en pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente nula en pacientes con insuficiencia renal grave, en caso de que se requiera un control glucémico adicional se debe considerar la posibilidad de añadir otros antihiperglucemiantes. Para las recomendaciones de ajuste de la dosis en función de la TFGe o del CrCl, ver la Tabla 1. Se debe evaluar la TFGe antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses. Si no se dispone de la dosis adecuada de Synjardy, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija. *Insuficiencia hepática* Este medicamento no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2). *Pacientes de edad avanzada.* Debido a su mecanismo de acción, una disminución de la función renal provocará una reducción de la eficacia glucémica de empagliflozina. Como metformina se excreta por los riñones y los pacientes de edad avanzada tienen más posibilidades de presentar una disminución de la función renal, Synjardy se debe utilizar con precaución en estos pacientes. La monitorización de la función renal es necesaria para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a metformina, especialmente en pacientes de edad avanzada (ver las secciones 4.3 y 4.4). En pacientes de 75 años de edad o mayores se debe tener en cuenta que existe un mayor riesgo de hipovolemia (ver las secciones 4.4 y 4.8). *Población pediátrica.* No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Synjardy en niños y adolescentes de edades comprendidas entre 0 y 18 años. No se dispone de datos. Forma de administración. Synjardy debe tomarse dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a metformina. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua. Todos los pacientes deben continuar su dieta, con una distribución adecuada de la ingesta de carbohidratos a lo largo del día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar la dieta de bajo contenido energético. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética) (ver sección 4.4). Precoma diabético. Insuficiencia renal grave (TFGe< 30 ml/min/1,73 m²) (ver las secciones 4.2 y 4.4). Cuadros agudos que puedan alterar la función renal, como por ejemplo: deshidratación, infección grave o shock (ver las secciones 4.4 y 4.8). Enfermedad que pueda producir hipoxia tisular (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de enfermedad crónica), como por ejemplo: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock (ver sección 4.4). Insuficiencia hepática, intoxicación etílica aguda, alcoholismo (ver las secciones 4.2 y 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Acidosis láctica. La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave, que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal o en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica. En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario. Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINE) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver las secciones 4.3 y 4.5). Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (< 7,35), niveles de lactato plasmático aumentados (> 5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato. Cetoacidosis diabética. Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluidos casos potencialmente mortales y con desenlace mortal, en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2, incluida empagliflozina. En algunos de estos casos, la presentación del cuadro clínico fue atípica, con un ascenso moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si la CAD puede ocurrir con mayor probabilidad con dosis mayores de empagliflozina. El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en caso de síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Se debe evaluar a los pacientes de forma inmediata para detectar la cetoacidosis en caso que aparezcan estos síntomas, independientemente del nivel de glucosa en sangre. En pacientes en los que se sospeche o diagnostique CAD, el tratamiento con empagliflozina se debe suspender inmediatamente. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con empagliflozina se puede reanudar cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y el estado del paciente se haya estabilizado. Antes de iniciar empagliflozina, se deben considerar los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis. Los pacientes que pueden tener un riesgo mayor de CAD son aquellos pacientes con baja reserva de células beta funcionales (p. ej., pacientes con diabetes tipo 2 con péptido C bajo o con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con trastornos que den lugar a una ingesta restringida de alimentos o a una deshidratación grave, pacientes cuyas dosis de insulina estén reducidas y pacientes con mayores necesidades de insulina debido a una enfermedad médica aguda, cirugía o abuso de alcohol. Los inhibidores del SGLT2 se deben usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda reiniciar el tratamiento con un inhibidor del SGLT2 en pacientes con CAD mientras estaban en tratamiento con un inhibidor del SGLT2, a menos que se haya identificado y resuelto claramente otro factor desencadenante. Synjardy no se debe utilizar en pacientes con diabetes tipo 1. Los datos de un programa de ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 mostraron un aumento de la incidencia de CAD con una frecuencia frecuente en pacientes tratados con 10 mg y 25 mg de empagliflozina como tratamiento complementario de la insulina en comparación con un placebo. Administración de medios de contraste yodados. La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver las secciones 4.2 y 4.5). Insuficiencia renal. Debido a su mecanismo de acción, una disminución de la función renal provocará una reducción de la eficacia glucémica de empagliflozina. El tratamiento con empagliflozina/metformina está contraindicado en pacientes con TFGe < 30 ml/min/1,73 m² y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal (ver sección 4.3). Monitorización de la función renal. Se recomienda evaluar la función renal tal como se indica a continuación: ·antes de iniciar el tratamiento con empagliflozina/metformina y periódicamente durante el tratamiento, al menos una vez al año (ver sección 4.2). ·antes de iniciar el tratamiento con cualquier medicamento concomitante que pueda tener un impacto negativo en la función renal. Función cardíaca. Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un riesgo mayor de hipoxia y de insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable se puede usar Synjardy con una monitorización regular de la función cardíaca y renal. Synjardy está contraindicado en los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable debido al componente metformina (ver sección 4.3). Cirugía. Metformina se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable. Riesgo de hipovolemia. En base al modo de acción de los inhibidores del SGLT2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede provocar una disminución moderada de la presión arterial (ver sección 5.1). Por lo tanto, se debe tener precaución en los pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por empagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o mayores. En caso de enfermedades que puedan conducir a una pérdida de líquidos (por ejemplo, una enfermedad gastrointestinal), se recomienda una estrecha supervisión de la volemia (por ejemplo, exploración física, medición de la presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo el hematocrito) y de los electrolitos en pacientes que reciben Synjardy. Se debe valorar la interrupción temporal del tratamiento con Synjardy hasta que se corrija la pérdida de líquidos. Pacientes de edad avanzada. El efecto de empagliflozina en la eliminación de glucosa por la orina se asocia a la diuresis osmótica, lo que podría afectar al estado de hidratación. Los pacientes de 75 años de edad o mayores pueden presentar un mayor riesgo de hipovolemia. Por tanto, se debe prestar especial atención a la ingesta de líquidos en caso de que se administre de forma conjunta con medicamentos que puedan producir hipovolemia (p. ej., diuréticos, inhibidores de la ECA). Infecciones del tracto urinario. Durante el periodo postcomercialización se han notificado casos de infecciones complicadas del tracto urinario incluyendo pielonefritis y urosepsis en pacientes tratados con empagliflozina (ver sección 4.8). En el caso de pacientes con infecciones complicadas del tracto urinario, se debe valorar la interrupción temporal del tratamiento. Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier). Se han notificado casos postcomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico. Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Synjardy e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico). Amputaciones de miembros inferiores. Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores (principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor del SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies. Lesión hepática. Se han notificado casos de lesión hepática con el uso de empagliflozina en ensayos clínicos. No se ha establecido una relación causal entre empagliflozina y la lesión hepática. Aumento del hematocrito. Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con empagliflozina (ver sección 4.8). Enfermedad renal crónica. Se dispone de experiencia con empagliflozina para el tratamiento de la diabetes en pacientes con enfermedad renal crónica (TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m²) con y sin albuminuria. Los pacientes con albuminuria pueden beneficiarse más del tratamiento con empagliflozina. Análisis de orina. Debido a su mecanismo de acción,

Tabla 1: Posología para pacientes con insuficiencia renal[a].

TFGe (ml/min/1,73 m²) o CrCl (ml/min)	Metformina	Empagliflozina
≥60	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	Iniciar el tratamiento con 10 mg. En pacientes que toleren 10 mg y requieran un control glucémico adicional, la dosis se puede aumentar a 25 mg.
De 45 a <60	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	Iniciar el tratamiento con 10 mg.[b] Continuar con 10 mg en pacientes que ya estén tomando empagliflozina.
De 30 a <45	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	Iniciar el tratamiento con 10 mg.[b] Continuar con 10 mg en pacientes que ya estén tomando empagliflozina.[b]
< 30	Metformina está contraindicada.	No se recomienda la administración de empagliflozina.

[a] Ver las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2 [b] Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

los pacientes que están tomando Synjardy presentarán un resultado positivo para la glucosa en la orina. Interferencia con la prueba del 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG). No se recomienda la monitorización del control de la glucemia con la prueba del 1,5-AG, ya que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para valorar el control de la glucemia en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Se recomienda el uso de métodos alternativos para la monitorización del control de la glucemia. Vitamina B12. Metformina puede reducir los niveles de vitamina B12. El riesgo de niveles bajos de vitamina B12 aumenta al aumentar la dosis de metformina, la duración del tratamiento y/o en pacientes con factores de riesgo que se ha demostrado que causan déficit de vitamina B12. En caso de sospecha de déficit de vitamina B12 (por ejemplo, anemia o neuropatía), se deben vigilar los niveles séricos de vitamina B12. Podría ser necesario un seguimiento periódico de la vitamina B12 en pacientes con factores de riesgo de déficit de vitamina B12. El tratamiento con metformina se debe continuar mientras se tolere y no esté contraindicado y se debe administrar el tratamiento corrector apropiado para el déficit de vitamina B12 conforme a las guías clínicas actuales. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La administración conjunta de dosis múltiples de empagliflozina y metformina no altera de forma significativa la farmacocinética ni de empagliflozina ni de metformina en individuos sanos. No se han realizado estudios de interacciones con Synjardy. A continuación se refleja la información disponible sobre los principios activos individuales. Empagliflozina. *Interacciones farmacodinámicas. Diuréticos.* Empagliflozina puede aumentar el efecto diurético de las tiazidas y de los diuréticos del asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección 4.4). *Insulina y secretagogos de insulina.* La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis más baja de insulina o de un secretagogo de insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando éstos se usan en combinación con empagliflozina (ver las secciones 4.2 y 4.8). *Interacciones farmacocinéticas. Efectos de otros medicamentos sobre empagliflozina.* Los datos *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de empagliflozina en humanos es la glucuronidación por las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. Empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1, y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2. Empagliflozina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). La administración conjunta de empagliflozina con probenecid, un inhibidor de las enzimas UGT y del OAT3, dio lugar a un aumento del 26% en las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de empagliflozina y a un aumento del 53% en el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC). Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. No se ha estudiado el efecto de la inducción de la UGT (p. ej., inducción por rifampicina o por fenitoína) sobre empagliflozina. No se recomienda el tratamiento concomitante con inductores de las enzimas UGT debido al riesgo potencial de que disminuya la eficacia. Si se debe administrar de forma concomitante un inductor de estas enzimas UGT, se recomienda vigilar el control de la glucemia para determinar que la respuesta a Synjardy es adecuada. Un estudio de interacción con gemfibrozilo, un inhibidor *in vitro* de los transportadores OAT3 y OATP1B1/1B3, mostró que la C_{max} de empagliflozina aumentaba en un 15% y que el AUC aumentaba en un 59% después de la administración conjunta. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. La inhibición de los transportadores OATP1B1/1B3 mediante la administración conjunta de rifampicina dio lugar a un aumento del 75% en la C_{max} y a un aumento del 35% en el AUC de empagliflozina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. La exposición a empagliflozina fue similar con y sin la administración conjunta de verapamilo, un inhibidor de la gp-P, lo que indica que la inhibición de la gp-P no tiene un efecto clínicamente relevante sobre empagliflozina. Los estudios de interacción sugieren que la farmacocinética de empagliflozina no se vio influida por la administración conjunta de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina, torasemida e hidroclorotiazida. *Efectos de empagliflozina sobre otros medicamentos.* Empagliflozina puede aumentar la excreción renal de litio y reducir así los niveles sanguíneos de litio. Se debe monitorizar la concentración sérica de litio con mayor frecuencia después del inicio del tratamiento y de los cambios de dosis de empagliflozina. Derive al paciente al médico que le prescribió el litio para que le monitorice la concentración sérica de litio. De acuerdo a los estudios *in vitro*, empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. Empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 ni la UGT2B7. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones farmacológicas que impliquen a las principales isoformas del CYP450 y la UGT con empagliflozina y a los sustratos de estas enzimas administrados de forma conjunta. Empagliflozina no inhibe la gp-P a dosis terapéuticas. De acuerdo a los estudios *in vitro*, se considera improbable que empagliflozina provoque interacciones con principios activos que sean sustratos de la gp-P. La administración conjunta de digoxina, un sustrato de la gp-P, con empagliflozina dio lugar a un aumento del 6% en el AUC y un aumento del 14% en la C_{max} de digoxina. Estos cambios no se consideraron clínicamente significativos. Empagliflozina no inhibe *in vitro* a los transportadores de captación humanos, tales como OAT3, OATP1B1 y OATP1B3 a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, como tales, las interacciones farmacológicas con sustratos de estos transportadores de captación se consideran improbables. Los estudios de interacción realizados en voluntarios sanos sugieren que empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de metformina, glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, simvastatina, warfarina, ramipril, digoxina, los diuréticos y los anticonceptivos orales. Metformina. *Uso concomitante no recomendado. Alcohol.* La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática. *Transportadores de cationes orgánicos (OCT, por sus siglas en inglés).* Metformina es un sustrato de los transportadores OCT1 y OCT2. La administración conjunta de metformina con ·Inhibidores del OCT1 (como verapamilo) puede reducir la eficacia de metformina. ·Inductores del OCT1 (como rifampicina) puede aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de metformina. ·Inhibidores del OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib e isavuconazol) puede disminuir la eliminación renal de metformina y, por tanto, dar lugar a un aumento de la concentración plasmática de metformina. ·Inhibidores tanto del OCT1 como del OCT2 (como crizotinib y olaparib) puede alterar la eficacia y la eliminación renal de metformina. Por tanto, se recomienda tener precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando se administren estos medicamentos de forma conjunta con metformina, ya que podría aumentar la concentración plasmática de metformina. En caso necesario, puede considerarse la posibilidad de ajustar la dosis de metformina, ya que los inhibidores/inductores de los OCT pueden alterar la eficacia de metformina (ver las secciones 4.2 y 4.4). *Medios de contraste yodados.* La administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (ver las secciones 4.2 y 4.4). *Combinaciones que requieren precauciones de empleo.* Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal. Los glucocorticoides (administrados por vía sistémica y local), los agonistas beta-2 y los diuréticos poseen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y se deben realizar controles de glucosa en sangre más frecuentes, especialmente al inicio del tratamiento con este tipo de medicamentos. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tratamiento con el otro medicamento y cuando éste se suspenda. *Insulina y secretagogos de insulina.* La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, puede necesitarse una dosis más baja de insulina o de un secretagogo de insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando éstos se usan en combinación con metformina (ver las secciones 4.2 y 4.8). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay datos sobre el uso de este medicamento o de empagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales muestran que empagliflozina atraviesa la placenta durante la última fase de la gestación en un grado muy limitado, pero no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos en lo que respecta al desarrollo embrionario temprano. No obstante, los estudios realizados en animales han mostrado efectos adversos en el desarrollo posnatal. Datos limitados sugieren que el uso de metformina en mujeres embarazadas no está asociado a un mayor riesgo de malformaciones congénitas. Los estudios realizados en animales con la combinación de empagliflozina y metformina o con metformina en monoterapia solo han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis más altas de metformina (ver sección 5.3). Cuando la paciente planea quedarse embarazada, y durante el embarazo, se recomienda que la diabetes no se trate con este medicamento, sino que se utilice insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cercanos posible a los valores normales para disminuir el riesgo de malformaciones fetales asociadas a niveles anormales de glucosa en sangre. Lactancia. Metformina se excreta en la leche materna. No se han observado efectos en niños/recién nacidos lactantes de mujeres tratadas con este medicamento. No se dispone de datos en humanos sobre la excreción de empagliflozina en la leche materna. Los datos disponibles en animales han mostrado que empagliflozina y metformina se excretan en la leche. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos o los lactantes. Este medicamento no debe utilizarse durante la lactancia. Fertilidad. No se han realizado estudios sobre el efecto de este medicamento o de empagliflozina en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales con empagliflozina y metformina no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Synjardy sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe advertir a los pacientes que tomen las debidas precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas, sobre todo cuando Synjardy se use en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina. **4.8 Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron hipoglucemia en combinación con insulina y/o una sulfonilurea y síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito). No se identificaron reacciones adversas adicionales en los ensayos clínicos con empagliflozina como tratamiento adicional a metformina en comparación con las reacciones adversas de los componentes individuales. Tabla de reacciones adversas. Las reacciones adversas se incluyen según la frecuencia absoluta. 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). Descripción de reacciones adversas seleccionadas. *Hipoglucemia.* La frecuencia de hipoglucemia dependió del tratamiento de base utilizado en los estudios correspondientes y fue similar en el caso de empagliflozina y del placebo como tratamiento adicional a metformina, como tratamiento adicional a linagliptina y metformina y para la combinación de empagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo en comparación con aquellos tratados con empagliflozina y metformina como componentes individuales, como asociado al tratamiento de referencia. Se observó un aumento de la frecuencia cuando empagliflozina se administró como tratamiento adicional a metformina y una sulfonilurea

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas (MedDRA) procedentes de los ensayos controlados con placebo y de la experiencia postcomercialización.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones		Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales[1, 2] Infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis y urosepsis)[1, 2]		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)[a]	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina)[1]	Sed[2] Disminución/déficit de vitamina B12[3,a]		Cetoacidosis diabética[a]	Acidosis láctica[3]
Trastornos del sistema nervioso		Alteraciones del gusto[3]			
Trastornos vasculares			Hipovolemia[1,2,d]		
Trastornos gastrointestinales	Síntomas gastrointestinales[3, 4]	Estreñimiento			
Trastornos hepatobiliares					Anomalías en las pruebas de la función hepática[3] Hepatitis[3]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito (generalizado)[2,3] Exantema	Urticaria Angioedema		Eritema[3]
Trastornos renales y urinarios		Aumento de la micción[1, 2]	Disuria[2]		Nefritis tubulointersticial
Exploraciones complementarias		Aumento de los lípidos en suero[2,b]	Aumento de la creatinina en sangre/ disminución de la tasa de filtración glomerular[1] Aumento del hematocrito[2,c]		

[1] Ver las subsecciones siguientes para obtener información adicional. [2]Reacciones adversas identificadas con empagliflozina en monoterapia. [3]Reacciones adversas identificadas con metformina en monoterapia. [4] Los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito se producen más frecuentemente al inicio del tratamiento y desaparecen de forma espontánea en la mayoría de los casos. [a] Ver sección 4.4. [b]Los incrementos porcentuales medios respecto al valor basal para empagliflozina 10 mg y 25 mg frente a placebo, respectivamente, fueron del 5,0% y 5,2% frente al 3,7% para el colesterol total; del 4,6% y 2,7% frente al -0,5% para el colesterol HDL; del 9,1% y 8,7% frente al 7,8% para el colesterol LDL; y del 5,4% y 10,8% frente al 12,1% para los triglicéridos. [c] Los cambios medios en el hematocrito respecto al valor basal fueron del 3,6% y del 4,0% para empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente, comparado con 0% de placebo. En el ensayo EMPA-REG OUTCOME, los valores del hematocrito volvieron a los basales después de un período de seguimiento de 30 días tras finalizar el tratamiento. [d]Los datos agrupados de los ensayos de empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca (en los que la mitad de los pacientes tenía diabetes mellitus de tipo 2) mostraron una frecuencia mayor de hipovolemia ("muy frecuente": 11,4 % para empagliflozina frente al 9,7 % para el placebo).

(empagliflozina 10 mg: 16,1%, empagliflozina 25 mg: 11,5% y placebo: 8,4%), o como tratamiento adicional a metformina e insulina (empagliflozina 10 mg: 31,3%, empagliflozina 25 mg: 36,2% y placebo: 34,7%). *Hipoglucemia grave (acontecimientos que requieran asistencia).* La frecuencia global de pacientes con acontecimientos hipoglucémicos graves fue baja (<1%) y similar en el caso de empagliflozina y del placebo como tratamiento adicional a metformina y para la combinación de empagliflozina con metformina en pacientes sin tratamiento previo en comparación con aquellos tratados con empagliflozina y metformina como componentes individuales, como asociado al tratamiento de referencia. Se produjeron acontecimientos hipoglucémicos graves en el 0,5%, el 0% y el 0,5% de los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, empagliflozina 25 mg y placebo respectivamente cuando se utilizaron como tratamiento adicional a metformina e insulina. Ningún paciente presentó acontecimientos hipoglucémicos graves en la combinación con metformina y una sulfonilurea y como tratamiento adicional a linagliptina y metformina. *Infecciones del tracto urinario*. La frecuencia global de infecciones del tracto urinario notificadas como reacciones adversas fue mayor en los pacientes tratados con metformina que recibieron empagliflozina 10 mg (8,8%) en comparación con los que recibieron empagliflozina 25 mg (6,6%) o placebo (7,8%). De manera similar al placebo, las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia para empagliflozina en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes del tracto urinario. La intensidad (leve, moderada, grave) de las infecciones del tracto urinario fue similar a la del placebo. Las infecciones del tracto urinario se notificaron con más frecuencia para empagliflozina 10 mg comparado con placebo en pacientes mujeres, pero esto no ocurrió para empagliflozina 25 mg. La frecuencia de las infecciones del tracto urinario fue baja en el caso de los pacientes varones y estuvo equilibrada en todos los grupos de tratamiento. *Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales*. La moniliasis vaginal, la vulvovaginitis, la balanitis y otras infecciones genitales se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con metformina que recibieron empagliflozina 10 mg (4,0%) y empagliflozina 25 mg (3,9%) que en los que recibieron placebo (1,3%) y se notificaron con más frecuencia pacientes mujeres tratadas con empagliflozina comparado con placebo. La diferencia en cuanto a frecuencia fue menos pronunciada en los pacientes varones. Las infecciones del tracto genital fueron de intensidad leve a moderada y ninguna tuvo una intensidad grave. *Aumento de la micción*. Como cabe esperar del mecanismo de acción, el aumento de la micción (evaluado mediante una búsqueda de los términos predefinidos, incluyendo polaquiuria, poliuria y nocturia) se observó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con metformina que recibieron empagliflozina 10 mg (3,0%) y empagliflozina 25 mg (2,9%) comparado con placebo (1,4%) como tratamiento adicional a metformina. El aumento de la micción fue principalmente de intensidad leve a moderada. La frecuencia notificada de nocturia fue similar para placebo y para empagliflozina (< 1%). *Hipovolemia*. La frecuencia global de hipovolemia (incluyendo los términos predefinidos disminución (ambulatoria) de la presión arterial, disminución de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) en pacientes tratados con metformina que recibieron empagliflozina fue baja: 0,6% en el caso de empagliflozina 10 mg, 0,3% en el caso de empagliflozina 25 mg y 0,1% en el caso del placebo. El efecto de empagliflozina en la eliminación de glucosa por la orina se asocia a la diuresis osmótica, que podría afectar al estado de hidratación de los pacientes de 75 años de edad o mayores. En pacientes ≥ 75 años de edad, los episodios de hipovolemia se han notificado en un único paciente tratado con empagliflozina como tratamiento adicional a metformina. *Aumento de la creatinina en sangre/Disminución de la tasa de filtración glomerular*. La frecuencia general de pacientes con aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo como tratamiento adicional a metformina (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,5%, empagliflozina 25 mg 0,1%, placebo 0,4%; disminución de la tasa filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1%, empagliflozina 25 mg 0%, placebo 0,2%). Por lo general, los aumentos iniciales en la creatinina y las disminuciones iniciales en la tasa de filtración glomerular estimada en los pacientes tratados con empagliflozina fueron transitorios durante el tratamiento continuo o reversibles tras la suspensión del tratamiento con el medicamento. De manera uniforme, en el ensayo EMPA-REG OUTCOME, los pacientes tratados con empagliflozina experimentaron un descenso inicial de la TFGe (media: 3 ml/min/1,73 m^2). Posteriormente, la TFGe se mantuvo durante la continuación del tratamiento. La TFGe media recuperó el nivel basal tras la suspensión del tratamiento, lo cual indica que en estos cambios de la función renal podrían estar implicados cambios hemodinámicos agudos. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis.** Síntomas. *Empagliflozina*. En ensayos clínicos controlados, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina (equivalente a 32 veces la dosis diaria máxima recomendada) en voluntarios sanos y dosis múltiples diarias de hasta 100 mg de empagliflozina (equivalente a 4 veces la dosis diaria máxima recomendada) en pacientes con diabetes tipo 2 no mostraron toxicidad. Empagliflozina aumentó la excreción de glucosa por la orina, lo que provocó un aumento en el volumen de orina. El aumento observado en el volumen de orina no fue dependiente de la dosis y no es clínicamente significativo. No hay experiencia con dosis superiores a 800 mg en humanos. *Metformina*. No se ha observado hipoglucemia con dosis de metformina de hasta 85 g, aunque en estas circunstancias se ha producido acidosis láctica. Una sobredosis elevada de metformina o los riesgos concomitantes pueden producir acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un hospital (ver las secciones 4.4 y 4.5). Tratamiento. En caso de sobredosis, debe iniciarse un tratamiento adecuado al estado clínico del paciente. El método más eficaz para eliminar el lactato y metformina es la hemodiálisis. No se ha estudiado la eliminación de empagliflozina mediante hemodiálisis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Ver ficha técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película y Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. Núcleo del comprimido Almidón de maíz Copovidona (valor K nominalmente 28) Sílice coloidal anhidra. Estearato de magnesio. Cubierta pelicular. Hipromelosa. Macrogol 400. Dióxido de titanio (E171). Talco. Óxido de hierro amarillo (E172). Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película y Synjardy 12,5 mg/ 1.000 mg comprimidos recubiertos con película. Núcleo del comprimido. Almidón de maíz. Copovidona (valor K nominalmente 28). Sílice coloidal anhidra. Estearato de magnesio. Cubierta pelicular. Hipromelosa. Macrogol 400. Dióxido de titanio (E171). Talco Óxido de hierro negro (E172). Óxido de hierro rojo (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Periodo de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blísteres unidosis perforados de PVC/PVDC/aluminio. Tamaños de envase de 10 x 1, 14 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 90 x 1 y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película y envases múltiples que contienen 120 (2 envases de 60 x 1), 180 (2 envases de 90 x 1) y 200 (2 envases de 100 x 1) comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein Alemania **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Synjardy 5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/15/1003/001 EU/1/15/1003/002 EU/1/15/1003/003 EU/1/15/1003/004 EU/1/15/1003/005 EU/1/15/ 1003/037 EU/1/15/1003/006 EU/1/15/1003/007 EU/1/15/1003/008 EU/1/15/1003/009 Synjardy 5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/15/1003/010 EU/1/15/1003/011 EU/1/15/1003/012 EU/1/15/ 1003/013 EU/1/15/1003/014 EU/1/15/1003/038 EU/1/15/1003/015 EU/1/15/1003/016 EU/1/15/1003/017 EU/1/15/1003/018 Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/15/1003/019 EU/1/ 15/1003/020 EU/1/15/1003/021 EU/1/15/1003/022 EU/1/15/1003/023 EU/1/15/1003/039 EU/1/15/1003/ 024 EU/1/15/1003/025 EU/1/15/1003/026 EU/1/15/1003/027 Synjardy 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. EU/1/15/1003/028 EU/1/15/1003/029 EU/1/15/1003/030 EU/1/15/1003/031 EU/1/15/ 1003/032 EU/1/15/1003/040 EU/1/15/1003/033 EU/1/15/1003/034 EU/1/15/1003/035 EU/1/15/1003/036. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 27/mayo/2015. Fecha de la última renovación: 01/abril/2020. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 30/agosto/2023. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Synjardy 5 mg/1.000, envase de 60 comprimidos recubiertos con pelicula: PVP+IVA: 53,39 €. Synjardy 12,5 mg/1.000, envase de 60 comprimidos recubiertos con pelicula: PVP+IVA: 53,39 €. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida.

Semglee®

Solución inyectable
en pluma precargada
insulina glargina

100 unidades/ml

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Semglee 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada ml contiene 100 unidades de insulina glargina* (equivalente a 3,64 mg). Cada pluma contiene 3 ml de solución inyectable, equivalente a 300 unidades. * La insulina glargina se obtiene por tecnología de DNA recombinante de *Pichia pastoris*. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Solución inyectable en pluma precargada. Solución incolora y transparente. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años. **4.2 Posología y forma de administración** Posología Semglee contiene insulina glargina, un análogo de la insulina, y presenta una duración de acción prolongada. Debe administrarse una vez al día a cualquier hora, pero todos los días a la misma hora. La pluma precargada administra insulina en incrementos de 1 unidad hasta un máximo de dosis única de 80 unidades. La pauta posológica (dosis y horario) se debe ajustar de manera individual. En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, Semglee también se puede administrar junto con antidiabéticos orales. La potencia de este medicamento se establece en unidades. Estas unidades son exclusivas de Semglee y no son las mismas que las UI o las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina (ver sección 5.1). Poblaciones especiales *Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)* En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede producir una disminución constante de las necesidades de insulina. *Insuficiencia renal*: En pacientes con insuficiencia renal, las necesidades de insulina pueden reducirse a causa de la disminución de su metabolismo. *Insuficiencia hepática*: En pacientes con insuficiencia hepática, las necesidades de insulina pueden disminuir a causa de la reducción de la capacidad de gluconeogénesis y la disminución del metabolismo de la insulina. *Población pediátrica* • Adolescentes y niños a partir de los 2 años de edad. La seguridad y eficacia de Semglee ha sido establecida en adolescentes y niños a partir de 2 años de edad (ver sección 5.1). La pauta posológica (dosis y horario) se debe ajustar de manera individual. • Niños menores de 2 años. La seguridad y eficacia de Semglee no ha sido establecida. No se dispone de datos. Cambio de otras insulinas a Semglee Al cambiar de una pauta de tratamiento con una insulina de acción intermedia o larga a una pauta con Semglee, se puede requerir un cambio de la dosis de la insulina basal y el tratamiento antidiabético concomitante puede requerir un ajuste (dosis e intervalos de las insulinas regulares o de los análogos de la insulina de acción rápida adicionales, o la dosis de los medicamentos antidiabéticos orales). Cambio de insulina NPH dos veces al día a Semglee Los pacientes que vayan a modificar su pauta de insulina basal de insulina NPH dos veces al día a una única dosis diaria con Semglee, deben reducir su dosis diaria de insulina basal entre un 20 y un 30% durante las primeras semanas de tratamiento, con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia nocturna y matutina. Cambio de insulina glargina 300 unidades/ml a Semglee La insulina glargina 300 unidades/ml y Semglee no son bioequivalentes ni son directamente intercambiables. Los pacientes que vayan a cambiar su pauta de insulina basal de insulina glargina 300 unidades/ml una vez al día a Semglee una vez al día, deben reducir su dosis aproximadamente un 20%, para reducir el riesgo de hipoglucemia. Durante las primeras semanas, esta disminución debe compensarse, al menos en parte, con un incremento de la insulina en las horas de las comidas, debiendo ajustar esta pauta posteriormente de forma individual. Durante el cambio de la insulina y en las semanas siguientes se recomienda establecer un estrecho control metabólico. Con la mejora del control metabólico y el incremento resultante de la sensibilidad a la insulina puede ser necesario un nuevo ajuste de la dosis pautada. También puede requerirse un ajuste de la dosis, por ejemplo, si cambia el peso, el estilo de vida del paciente, el horario de administración de la dosis de insulina o si surgen otras circunstancias que puedan inducir una mayor sensibilidad a la hipo o hiperglucemia (ver sección 4.4). Los pacientes con dosis elevadas de insulina a causa de la presencia de anticuerpos antiinsulina humana pueden experimentar una respuesta mejorada a la insulina con Semglee. Forma de administración.Semglee se administra por vía subcutánea. Semglee no se debe administrar por vía intravenosa. La duración prolongada de la acción de Semglee depende de su inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis subcutánea habitual puede provocar una hipoglucemia grave. No existen diferencias clínicamente relevantes en los niveles séricos de insulina o de glucosa tras la administración de Semglee en el abdomen, en el muslo o en el deltoides. Hay que cambiar los puntos de inyección, dentro de un área de aplicación determinada, de una inyección a otra, para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (ver secciones 4.4 y 4.8). Semglee no debe mezclarse con otra insulina ni diluirse. Su mezcla o dilución pueden modificar su perfil de acción/tiempo y la mezcla puede provocar su precipitación. Semglee en pluma precargada solo es adecuado para inyecciones subcutáneas. Si fuera necesaria la administración con jeringa, se debe utilizar un vial (ver sección 4.4). Antes de utilizar la pluma precargada, se deben leer cuidadosamente las instrucciones de uso incluidas en el prospecto (ver sección 6.6). **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Trazabilidad Para mejorar la trazabilidad de medicamentos biológicos, se deben registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado. Advertencias Semglee no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. En cambio, se recomienda en estos casos el uso de insulina regular administrada por vía intravenosa. Si el control de la glucemia es insuficiente o si el paciente muestra tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, antes de considerar el ajuste de la dosis de insulina es esencial revisar el grado de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, los puntos y las técnicas oportunas de inyección, y todos los demás factores relevantes. Cambiar a un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo estricta supervisión médica. Cambios de concentración, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, de acción prolongada, etc.), origen (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación puede necesitar un cambio de dosis. Hipoglucemia El momento de incidencia de la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas empleadas y puede, por tanto, cambiar cuando se modifica el régimen de tratamiento. Dado que Semglee proporciona insulina basal de forma más continuada, se puede esperar que la hipoglucemia nocturna sea menor, aunque la matutina será mayor. Hay que tener especial cuidado, y es recomendable intensificar el control de la glucemia, en pacientes en los cuales los episodios hipoglucémicos puedan tener especial relevancia clínica, como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como en pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se han tratado con fotocoagulación (riesgo de amaurosis subsiguiente a la hipoglucemia). Los pacientes deben conocer las circunstancias en que los síntomas de alarma de hipoglucemia se ven reducidos. Los síntomas de alarma de hipoglucemia pueden verse modificados, y ser menos pronunciados o estar ausentes en ciertos grupos de riesgo. Éstos incluyen a los pacientes: cuyo control glucémico ha mejorado notablemente, en los que la hipoglucemia se desarrolla gradualmente, de edad avanzada, después de cambiar de una insulina de origen animal a una insulina de origen humano, que presentan una neuropatía autónoma, con un largo historial de diabetes, que padecen una enfermedad psiquiátrica, que reciben tratamiento simultáneo con determinados medicamentos (ver sección 4.5). Estas situaciones pueden ocasionar una hipoglucemia grave (y posiblemente la pérdida del conocimiento) antes de que el paciente sea consciente de su hipoglucemia. El efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia. Si se observan valores normales o disminuidos de hemoglobina glucosilada, hay que considerar la posibilidad de que existan episodios recurrentes e inadvertidos (especialmente nocturnos) de hipoglucemia. El cumplimiento por parte del paciente de la dosis prescrita, el régimen dietético, la correcta administración de insulina y el reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia, son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia. Los factores que incrementan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren una especial vigilancia y pueden requerir ajuste de la dosis. Entre ellos se incluyen: - el cambio del área de inyección. Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas - el incremento de la sensibilidad a la insulina (p. ej. al eliminar factores de estrés), - el ejercicio físico desacostumbrado, aumentado o prolongado, - una enfermedad intercurrente (p. ej. vómitos, diarrea), - ingesta inadecuada de alimentos, - omisión de comidas, - consumo de alcohol, - ciertos trastornos de descompensación del sistema endocrino, (p. ej. hipotiroidismo e insuficiencia adrenocortical o de la pituitaria anterior), - el tratamiento concomitante con ciertos medicamentos (ver sección 4.5). Enfermedades intercurrentes Las enfermedades intercurrentes exigen una intensificación del control metabólico. En muchos casos está indicada la realización de análisis de orina para detectar la presencia de cuerpos cetónicos, y a menudo es necesario ajustar la dosis de insulina y es frecuente que aumente la necesidad de la misma. Los pacientes con diabetes del tipo 1 deben continuar consumiendo al menos una pequeña cantidad de carbohidratos de forma periódica, aun cuando sean incapaces de comer o coman sólo un poco, o padezcan vómitos, etc., y nunca deben interrumpir completamente la administración de insulina. Anticuerpos antiinsulinas La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos antiinsulina. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos antiinsulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiper o a la hipoglucemia (ver sección 5.1). Manejo de la pluma Semglee en pluma precargada solo es adecuado para inyecciones subcutáneas. Si fuera necesaria la administración con jeringa, se debe utilizar un vial (ver sección 4.2). Antes de utilizar la pluma Semglee, se deben leer cuidadosamente las instrucciones de uso incluidas en el prospecto. La pluma Semglee se debe utilizar tal y como recomiendan estas instrucciones de uso (ver sección 6.6). Errores de medicación Se han notificado errores de medicación, en los cuales se han administrado de forma accidental otras insulinas, en particular insulinas de acción corta, en lugar de insulina glargina. Se debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre insulina glargina y otras insulinas. Combinación de Semglee con pioglitazona Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se utiliza pioglitazona en combinación con insulina, sobre todo en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta si se considera el tratamiento con la combinación de pioglitazona y Semglee. Si se usa esta combinación, se deben observar a los pacientes por si aparecen signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si se produce cualquier deterioro de los síntomas cardíacos. Excipientes Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** Diversas sustancias afectan al metabolismo de la glucosa y pueden requerir el ajuste de la dosis de insulina glargina. **Entre las sustancias que pueden aumentar el efecto** hipoglucemiante e incrementar la susceptibilidad a la hipoglucemia se cuentan los medicamentos antidiabéticos orales, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la disopiramida, los fibratos, la fluoxetina, los inhibidores de la mono aminooxidasa (MAO), la pentoxifilina, el propoxifeno, los salicilatos y los antibióticos del tipo de las sulfamidas. Entre las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante se incluyen los corticosteroides, el danazol, el diazóxido, los diuréticos, el glucagón, la isoniazida, los estrógenos y los progestágenos, los derivados de fenotiacina, la somatotropina, los medicamentos simpaticomiméticos (p. ej. epinefrina [adrenalina], salbutamol, terbutalina) las hormonas tiroideas, medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ej. clozapina y olanzapina) e inhibidores de la proteasa. Los betabloqueantes, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede provocar hipoglucemia, que algunas veces puede ir seguida de una hiperglucemia. Además, bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos como los betabloqueantes, la clonidina, la guanetidina o la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden atenuarse o desaparecer. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** Embarazo No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a la insulina glargina durante el embarazo en estudios clínicos controlados. Existe un elevado número de datos sobre mujeres embarazadas (datos en más de 1000 embarazos) que indican que insulina glargina no produce efectos adversos específicos sobre el embarazo, ni malformaciones específicas ni toxicidad fetal/neonatal. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. El uso de Semglee se puede considerar durante el embarazo, en aquellos casos en los que esté clínicamente indicado. Es esencial que las pacientes con diabetes preexistente o gravídica mantengan un buen control metabólico durante el embarazo para prevenir los resultados adversos asociados a hiperglucemia. Las necesidades de insulina pueden disminuir durante el primer trimestre y generalmente aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Inmediatamente después del parto, las necesidades de insulina disminuyen de forma rápida (aumento del riesgo de hipoglucemia). Por lo tanto, es esencial un control cuidadoso de la glucosa. Lactancia Se desconoce si la insulina glargina se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina glargina ingerida en niños/recién nacidos lactantes puesto que la insulina glargina como péptido es digerida en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano. Las mujeres en periodo de lactancia pueden necesitar ajustes en la dosis de insulina y en la dieta. Fertilidad Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos en términos de fertilidad. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La capacidad de concentración y de reacción del paciente puede verse afectada como consecuencia de una hipoglucemia o una hiperglucemia o, por ejemplo, como consecuencia de un trastorno visual. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en que estas capacidades sean de especial importancia (p. ej. conducir un automóvil o utilizar máquinas). Debe advertirse a los pacientes que adopten precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con ausencia o reducción de la capacidad para percibir los síntomas de aviso de hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Deberá considerarse la conveniencia de conducir o utilizar máquinas en estas circunstancias. **4.8 Reacciones adversas** Resumen del perfil de seguridad La hipoglucemia (muy frecuente) que es por lo general, la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina puede producirse si la dosis de insulina es muy elevada en relación con las necesidades de la misma (ver sección 4.4). Tabla de reacciones adversas A continuación, se enumeran según el sistema órganoclase y en orden decreciente de incidencia, las siguientes reacciones adversas relacionadas, procedentes de ensayos clínicos (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; no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia					
Trastornos del sistema nervioso					Disgeusia	
Trastornos oculares				Trastorno visual Retinopatía		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Lipohipertrofia	Lipoatrofia			Amiloidosis cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el punto de inyección		Edema		

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*. Las crisis hipoglucémicas graves, especialmente si muestran un patrón recurrente, pueden producir lesiones neurológicas. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser potencialmente mortales. En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápido es el descenso de la glucemia, más marcado es el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas (ver sección 4.4). *Trastornos del sistema inmunológico* Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Estas reacciones a la insulina (incluyendo la insulina glargina) o a los excipientes, pueden acompañarse, por ejemplo, de reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock, pudiendo ser potencialmente mortales. *Trastornos oculares* Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar un trastorno visual temporal, debido a la alteración temporal de la turgencia y del índice de refracción del cristalino. La mejora a largo plazo del control de la glucemia reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, la intensificación de la terapia con insulina, con una mejora brusca del control de la glucemia, puede estar asociado a un deterioro temporal de la retinopatía diabética. En pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se ha tratado con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden ocasionar una amaurosis transitoria. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo* Se puede producir una lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el punto de inyección que retrase la absorción local de la insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones (ver sección 4.4). *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración* Reacciones en el punto de inyección que incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón o inflamación. La mayor parte de las reacciones leves a la insulina, en el punto de inyección, se resuelven habitualmente en unos días o en pocas semanas. Raras veces, la insulina puede ocasionar retención de sodio y edema, especialmente si se mejora un control metabólico previo deficiente, con un tratamiento insulínico intensificado. Población pediátrica En general, el perfil de seguridad en niños y adolescentes (≤ 18 años) es similar al perfil de seguridad en adultos. Las notificaciones de reacciones adversas recibidas en la poscomercialización incluyeron relativamente más frecuentemente reacciones en el lugar de inyección (dolor en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección) y reacciones en la piel (erupción, urticaria) en niños y adolescentes (≤ 18 años) que en adultos. No se dispone de datos de seguridad en estudios clínicos en niños menores de 2 años. Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis** Síntomas La sobredosis de insulina puede dar lugar a hipoglucemia grave y, en ocasiones, de larga duración que puede ser potencialmente mortal. Medidas Los episodios leves de hipoglucemia se pueden tratar normalmente con carbohidratos por vía oral. Pueden requerirse ajustes de la dosis del medicamento, de las pautas dietéticas o del ejercicio físico. Los episodios más graves con coma, convulsiones o trastornos neurológicos se pueden tratar con glucagón intramuscular/subcutáneo o con solución glucosada concentrada por vía intravenosa. Puede ser necesaria una ingesta mantenida de carbohidratos y someter al paciente a observación porque la hipoglucemia puede recurrir tras una aparente recuperación clínica. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** Consultar ficha técnica completa en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA, a través del siguiente link https://www.aemps.gob.es/**6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** Cloruro de zinc, Metacresol, Glicerol, Ácido clorhídrico (para ajustar el pH), Hidróxido de sodio (para ajustar el pH), Agua para preparaciones inyectables **6.2 Incompatibilidades** Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. **6.3 Periodo de validez** 3 años. Periodo de validez tras la primera utilización de la pluma El medicamento puede conservarse durante un máximo de 4 semanas por debajo de 25°C y protegido de la luz y el calor directo. Las plumas no deben guardarse en la nevera. La tapa de la pluma se debe volver a colocar después de cada inyección para protegerla de la luz.**6.4 Precauciones especiales de conservación** Plumas sin utilizar Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar ni colocar cerca del congelador o de un acumulador de frío. Mantener la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz. Plumas en uso Para las condiciones de conservación, tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Cartucho de vidrio incoloro de tipo I con un émbolo (caucho de bromobutilo), sellado con sellos revestidos (caucho de bromobutilo y laminado de poliisopreno). El cartucho está montado en un inyector de pluma desechable. Cada pluma precargada contiene 3 ml de solución. Envases de 1, 3, 5 y 10 y multienvase de 10 (2 envases de 5) plumas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. Las agujas no se incluyen en el estuche. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** Antes del primer uso, la pluma se debe conservar a temperatura ambiente durante 1 o 2 horas. Inspeccione el cartucho antes de usarlo. Solo se debe usar si la solución es transparente, incolora, carece de partículas sólidas visibles, y si presenta una consistencia acuosa. Dado que Semglee es una solución, no necesita disolución antes de su uso. Semglee no debe mezclarse con otra insulina ni diluirse. Su mezcla o dilución pueden modificar su perfil de acción/tiempo y la mezcla puede provocar su precipitación. Las plumas vacías nunca se deben reutilizar y se deben desechar de forma segura. Para prevenir la posible transmisión de enfermedades, cada pluma se debe utilizar exclusivamente por un solo paciente. Se debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre insulina glargina y otras insulinas (ver sección 4.4). Semglee en pluma precargada solo es adecuado para inyecciones subcutáneas. Si fuera necesaria la administración con jeringa, se debe utilizar un vial (ver secciones 4.2 y 4.4). Antes de utilizar la pluma precargada Semglee, se deben leer cuidadosamente las instrucciones de uso incluidas en el prospecto. Los tamaños de agujas compatibles con esta pluma son los siguientes: - 31G, 5 mm, - 32G, 46 mm, - 34G, 4 mm.**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Viatris Limited Damastown Industrial Park Mulhuddart, Dublín 15 DUBLÍN Irlanda **8.NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/18/1270/001, EU/1/18/1270/002, EU/1/18/1270/003, EU/1/18/1270/004, EU/1/18/1270/005 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 23/marzo/2018 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 10/2021 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu. **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y REMBOLSO** Medicamento sujeto a prescripción médica. Aportación Reducida. Tratamiento de Larga Duración **12. PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO** Semglee 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada, 5 plumas de 3 ml (vidrio tipo I-15 ml), CN: 724639.8, PVP IVA: 57,70 euros.

CONSULTAR LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR

SEMGLEESIP02

VIATRIS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película. Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene benzoato de alogliptina equivalente a 12,5 mg de alogliptina y 850 mg de hidrocloruro de metformina. Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene benzoato de alogliptina equivalente a 12,5 mg de alogliptina y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película (comprimido). Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimidos recubiertos con película, oblongos (de aproximadamente 21,0 mm de largo por 10,1 mm de ancho), biconvexos, de color amarillo claro, con la inscripción "12.5/850" grabada en una cara y "322M" en la cara opuesta. Vipdomet 12,5 mg/1.000 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimidos recubiertos con película, oblongos (de aproximadamente 22,3 mm de largo por 10,7 mm de ancho), biconvexos, de color amarillo pálido, con la inscripción "12.5/1000" grabada en una cara y "322M" en la cara opuesta. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Vipdomet está indicado para el tratamiento de pacientes adultos a partir de los 18 años de edad con diabetes *mellitus* tipo 2: Como tratamiento adicional a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos que no están adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina sola, o aquellos que ya están siendo tratados con la combinación de alogliptina y metformina. En combinación con pioglitazona (es decir, terapia combinada triple) como tratamiento adicional a la dieta y al ejercicio en pacientes adultos que no están adecuadamente controlados con su dosis máxima tolerada de metformina y pioglitazona. En combinación con insulina (es decir, terapia combinada triple), como tratamiento adicional a la dieta y al ejercicio para mejorar el control glucémico en los pacientes cuando insulina en dosis estable y metformina sola no proporcionan un control glucémico adecuado. **4.2 Posología y forma de administración:** Posología: Para los distintos regímenes posológicos, Vipdomet está disponible en comprimidos recubiertos con película en concentraciones de 12,5 mg/850 mg y 12,5 mg/1.000 mg. *Adultos (≥18 años de edad) con función renal normal (tasa de filtración glomerular oTFG ≥90 ml/min)*. La dosis debe individualizarse en función del régimen de tratamiento actual del paciente. *En los pacientes no controlados adecuadamente con la dosis máxima tolerada de hidrocloruro de metformina solo*, la dosis recomendada es un comprimido de 12,5 mg/850 mg o 12,5 mg/1000 mg dos veces al día, correspondiente a 25 mg de alogliptina más 1700 mg o 2000 mg de hidrocloruro de metformina diarios, dependiendo de la dosis de hidrocloruro de metformina que ya se esté tomando. *En los pacientes no controlados adecuadamente con tratamiento dual con una dosis máxima tolerada de metformina y pioglitazona*, se debe mantener la dosis de pioglitazona y se administrará Vipdomet de forma concomitante; alogliptina en una dosis de 12,5 mg dos veces al día (dosis diaria total 25 mg) e hidrocloruro de metformina en una dosis similar (850 mg o bien 1000 mg dos veces al día) a lo que ya esté tomando. Se debe tener precaución cuando se utiliza alogliptina en combinación con metformina y una tiazolidindiona, ya que se ha observado un aumento del riesgo de hipoglucemia con esta terapia triple (ver sección 4.4). En caso de hipoglucemia, puede considerarse una dosis más baja de la tiazolidindiona o de metformina. *En los pacientes que cambian de comprimidos separados de alogliptina y metformina (como terapia dual o como parte de una terapia triple con insulina)*, tanto alogliptina como metformina deben administrarse en la dosis diaria total que ya estaba tomando; la dosis individual de alogliptina deberá dividirse en dos, ya que se tomará el fármaco dos veces al día, en tanto la dosis de metformina deberá permanecer sin cambios. *Para pacientes no controlados adecuadamente con tratamiento dual combinado con insulina y la dosis máxima tolerada de metformina*, la dosis de Vipdomet debe aportar alogliptina en una dosis de 12,5 mg dos veces al día (dosis diaria total 25 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya esté tomando. Puede considerarse una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. Dosis diaria máxima. No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 25 mg de alogliptina. *Poblaciones especiales: Pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad)* No es necesario un ajuste de la dosis en función de la edad. Sin embargo, la administración de alogliptina deberá ser conservadora en pacientes de edad avanzada, dado el potencial de disminución de la función renal en esta población. *Insuficiencia renal:* Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con medicamentos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses. La dosis diaria máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar el inicio con Vipdomet en pacientes con TFG < 60 ml/min. Si no se dispone de la dosis adecuada de Vipdomet, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija. *El ajuste de la dosis de alogliptina se basa en un estudio farmacocinético en el que se evaluó la función renal utilizando niveles estimados de aclaramiento de creatinina (CrCl) a partir de la ecuación de Cockcroft-Gault. *Insuficiencia hepática:* Vipdomet no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2). *Población pediátrica:* No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Vipdomet en niños y adolescentes de < 18 años de edad. No se dispone de datos. Forma de administración: Vía oral. Vipdomet debe tomarse dos veces al día debido a la farmacocinética de su componente metformina. Además, debe tomarse con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas con metformina. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua. En caso de olvidar una dosis, debe administrársela tan pronto como el paciente lo recuerde. No debe tomar una dosis doble a la misma hora. En ese caso, debe saltarse la dosis omitida. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o antecedentes de una reacción grave de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacción anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema, a cualquier inhibidor de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4) (ver secciones 4.4 y 4.8). Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética). Pre-coma diabético. Insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min). Afecciones agudas con el potencial de alterar la función renal, tales como: Deshidratación, infección grave, shock. Patología aguda o crónica que pueda provocar hipoxia tisular (ver sección 4.4), tales como: Insuficiencia cardiaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock. Insuficiencia hepática (ver sección 4.4). Intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo (ver las secciones 4.4 y 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Generales: Vipdomet no debe utilizarse en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1. Vipdomet no reemplaza a la insulina en los pacientes que la requieren. Acidosis láctica: La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave, que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica. En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la Vipdomet se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario. Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y antiinflamatorios no esteroideos o (AINE) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver secciones 4.3 y 4.5). Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar Vipdomet y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (<7,35), niveles de lactato plasmático aumentados (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico y del cociente lactato/piruvato. Administración de medios de contraste yodados: La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de Vipdomet y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver secciones 4.2 y 4.5. Función renal: Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces, ver sección 4.2. La metformina está contraindicada en pacientes con TFG < 30 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal, ver sección 4.3. La disminución de la función renal en los pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomática. Debe tenerse un cuidado especial en las situaciones en que podría deteriorarse la función renal, por ejemplo al iniciar un tratamiento antihipertensivo o diurético, o al iniciar un tratamiento con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Cirugía: Como Vipdomet contiene metformina, se debe suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable. Insuficiencia hepática: Alogliptina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh > 9), y en consecuencia, no se recomienda su utilización en estos pacientes (ver las secciones 4.2, 4.3 y 5.2). Uso con otros medicamentos antihiperglucemiantes e hipoglucemia: Se sabe que la insulina causa hipoglucemia. En consecuencia, puede considerarse una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia si se utiliza este medicamento en combinación con Vipdomet (ver sección 4.2). Debido al aumento del riesgo de hipoglucemia en combinación con pioglitazona, puede considerarse una dosis menor de pioglitazona para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza este medicamento en combinación con Vipdomet (ver sección 4.2). Combinaciones no estudiadas: Vipdomet no se debe utilizar en combinación con una sulfonilurea, ya que no se ha establecido completamente la seguridad ni la eficacia de esta combinación. Cambio en el estado clínico de pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 previamente controlada: Como Vipdomet contiene metformina, se debe evaluar con celeridad a cualquier paciente en tratamiento con Vipdomet que tuviera previamente bien controlada su diabetes *mellitus* tipo 2, y que presente valores analíticos anormales o enfermedad clínica (especialmente una patología vaga y poco definida), con el fin de detectar evidencias de cetoacidosis o de acidosis láctica. La evaluación debe incluir cetonas y electrolitos séricos, glucemia y, si estuviera indicado, pH sanguíneo, y niveles de lactato, piruvato y metformina. Si se presenta acidosis en cualquiera de sus formas, se debe interrumpir de inmediato la administración de Vipdomet e iniciarse otras medidas correctivas apropiadas. Reacciones de hipersensibilidad: Se han observado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas reacciones anafilácticas, angioedema y enfermedades cutáneas exfoliativas que incluyen el síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme con los inhibidores de la DPP-4, y han sido notificadas espontáneamente para alogliptina en el ámbito postcomercialización. En los estudios clínicos de alogliptina se notificaron reacciones anafilácticas, con una incidencia baja. Pancreatitis aguda: El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En un análisis conjunto de los datos de 13 estudios, las tasas globales de informes de pancreatitis en pacientes tratados con 25 mg de alogliptina, 12,5 mg de alogliptina, control activo o placebo fueron de 2, 1, 1 o 0 acontecimientos por cada 1.000 pacientes-año, respectivamente. En el estudio de resultados cardiovasculares, las tasas de pancreatitis observadas en pacientes tratados con alogliptina o placebo fueron de 3 o 2 acontecimientos respectivamente por cada 1.000 pacientes-año. Ha habido notificaciones espontáneas de reacciones adversas de pancreatitis aguda en el entorno de postcomercialización. Se debe informar a los pacientes del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso, que puede irradiarse hacia la espalda. Si se sospecha una pancreatitis se debe suspender el tratamiento con Vipdomet; en caso de confirmarse una pancreatitis aguda, no debe reanudarse la administración del medicamento. Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis. Efectos hepáticos: Se han recibido informes postcomercialización de disfunción hepática, incluida insuficiencia hepática. No se ha establecido una relación causal. Se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar posibles anomalías hepáticas. Deben realizarse pruebas de función hepáticas con celeridad en los pacientes con síntomas que sugieran una lesión hepática. Si se encuentra alguna anomalía y no se establece una etiología alternativa, debe considerarse la interrupción del tratamiento con alogliptina. Penfigoide ampolloso: Se han registrado casos de penfigoide ampolloso tras la comercialización en pacientes tratados con inhibidores de DPP-4, incluida la alogliptina. En caso de sospecha de penfigoide ampolloso, deberá interrumpirse el tratamiento con alogliptina. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** La administración conjunta de 100 mg de alogliptina una vez al día y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina dos veces al día durante 6 días en sujetos sanos no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de alogliptina ni de metformina. No se han llevado a cabo estudios específicos farmacocinéticos de interacción farmacológica con Vipdomet. La sección siguiente detalla las interacciones observadas con los componentes individuales de Vipdomet (alogliptina/metformina), según lo notificado en sus respectivas fichas técnicas. Interacciones con metformina. *Uso concomitante no recomendado. Alcohol.* La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática. *Medios de contraste yodados.* La administración de Vipdomet se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver secciones 4.2 y 4.4. *Medicamentos catiónicos*. Las sustancias catiónicas que se eliminan por secreción tubular renal (por ejemplo, cimetidina) pueden interactuar con metformina compitiendo por sistemas comunes de transporte renal tubular. Un estudio realizado en siete voluntarios sanos normales mostró que la cimetidina (400 mg dos veces al día) aumentaba la exposición sistémica a metformina (área bajo la curva, AUC) en un 50% y la C_{max} en un 81%. Por tanto, cuando se administren conjuntamente medicamentos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal, debe considerarse una estrecha vigilancia del control glucémico, un ajuste de la dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético. *Combinaciones que requieren precauciones de uso.* Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los antiinflamatorios no esteroideos o AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal. Medicamentos con actividad hiperglucémica intrínseca. Los glucocorticoides

TFG ml/min	Metformina	Alogliptina*
60-89	La dosis máxima diaria es de 3.000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	No es necesario un ajuste de la dosis. La dosis diaria máxima es de 25 mg.
45-59	La dosis máxima diaria es de 2.000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	La dosis diaria máxima es de 12,5 mg.
30-44	La dosis máxima diaria es de 1.000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	La dosis diaria máxima es de 12,5 mg.
< 30	Metformina está contraindicada.	La dosis diaria máxima es de 6,25 mg.

(administrados por vías sistémicas y locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos (ver también la sección 4.4) tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Se debe informar al paciente y deben realizarse controles más frecuentes de la glucemia, especialmente al inicio del tratamiento con dichos medicamentos. Si es necesario, debe ajustarse la dosis de Vipdomet durante el tratamiento con el otro medicamento, y al suspenderlo. Inhibidores de la ECA. Los inhibidores de la ECA pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, debe ajustarse la dosis de Vipdomet durante el tratamiento con el otro medicamento, y al suspenderlo. Efectos de otros medicamentos sobre alogliptina. Alogliptina se excreta principalmente inalterada en la orina, y la metabolización por el sistema enzimático del citocromo (CYP) P450 es mínima (ver sección 5.2). En consecuencia, no es de esperar que se produzcan interacciones con inhibidores del CYP, ni se las ha observado. Los resultados de los estudios clínicos de interacción demuestran además que los fármacos gemfibrozilo (un inhibidor del CYP2C8/9), fluconazol (inhibidor del CYP2C9), ketoconazol (inhibidor del CYP3A4), ciclosporina (inhibidor de la glicoproteína p), voglibosa (inhibidor de la alfa-glucosidasa), digoxina, metformina, cimetidina, pioglitazona y atorvastatina no ejercen ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de alogliptina. Efectos de alogliptina sobre otros medicamentos. Los estudios in vitro sugieren que alogliptina no inhibe ni induce isoformas del CYP 450 en las concentraciones alcanzadas con la dosis recomendada de 25 mg de alogliptina (ver sección 5.2). En consecuencia, no es de esperar que se produzcan interacciones con sustratos de isoformas del CYP450, ni se las ha observado. En estudios in vitro, se encontró que alogliptina no es ni sustrato ni inhibidor de los transportadores clave asociados con la disposición del principio activo en los riñones: transportador de aniones orgánicos 1, transportador de aniones orgánicos 3 o transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2). Además, los datos clínicos no sugieren una interacción con inhibidores ni sustratos de la glicoproteína p. En los estudios clínicos, alogliptina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la cafeína, (R)-warfarina, pioglitazona, gliburida, tolbutamida, (S)-warfarina, dextrometorfano, atorvastatina, midazolam, un anticonceptivo oral (noretindrona y etinilestradiol), digoxina, fexofenadina, metformina ni cimetidina, lo que proporciona evidencia in vivo de una baja propensión a provocar interacciones con sustratos del CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, glicoproteína p y OCT2. En sujetos sanos, alogliptina no tuvo ningún efecto sobre el tiempo de protrombina ni la razón normalizada internacional (RNI) al administrarla en forma concomitante con warfarina. Combinación de alogliptina con otros medicamentos antidiabéticos. Los resultados de estudios con metformina, pioglitazona (tiazolidindiona), voglibosa (inhibidor de la alfa-glucosidasa) y gliburida (sulfonilurea) no han mostrado ninguna interacción farmacocinética clínicamente relevante. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo: No hay datos relativos al uso de Vipdomet en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en ratas preñadas con alogliptina más metformina como tratamiento combinado han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3) con aproximadamente 5-20 veces (para metformina y alogliptina respectivamente) la exposición en humanos con la dosis recomendada. Vipdomet no debe utilizarse durante el embarazo. *Riesgos relacionados con alogliptina:* No hay datos relativos al uso de alogliptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Riesgos relacionados con metformina: Los datos limitados relativos al uso de metformina en mujeres embarazadas no sugieren un aumento del riesgo de anomalías congénitas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción con dosis clínicamente relevantes (ver sección 5.3). Lactancia: No se han llevado a cabo estudios en animales lactantes con la combinación de principios activos de Vipdomet. En estudios realizados con los principios activos de forma individual, tanto alogliptina como metformina fueron excretadas en la leche de ratas lactantes. Se desconoce si alogliptina se excreta en la leche materna. Metformina se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Vipdomet tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Fertilidad: No se ha estudiado el efecto de Vipdomet sobre la fertilidad en seres humanos. En los estudios en animales realizados con alogliptina o con metformina no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Vipdomet sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe alertar a los pacientes con respecto al riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se utiliza en combinación con insulina o pioglitazona. **4.8 Reacciones adversas:** Resumen del perfil de seguridad: La pancreatitis aguda es una reacción adversa grave y se atribuye al componente de alogliptina de Vipdomet (Ver sección 4.4). Las reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluye el síndrome de Stevens-Johnson, las reacciones anafilácticas y los angioedema, son graves y se atribuyen al componente de alogliptina de Vipdomet (ver sección 4.4). La acidosis láctica es una reacción adversa grave que puede producirse con muy poca frecuencia (<1/10.000) y que se atribuye al componente de metformina de Vipdomet (ver sección 4.4). Otras reacciones pueden producirse de forma frecuente (de ≥1/100 a <1/10), como las infecciones del tracto respiratorio superior, la nasofaringitis, la jaqueca, la gastroenteritis, el dolor abdominal, la diarrea, los vómitos, la gastritis, enfermedad por reflujo gastroesfágico, prurito, erupción e hipoglucemia (ver sección 4.4). Estas se atribuyen a Vipdomet. Los estudios clínicos realizados para respaldar la eficacia y la seguridad de Vipdomet involucraron la administración conjunta de alogliptina y metformina pero en comprimidos separados. Sin embargo, los resultados de los estudios de bioequivalencia han demostrado que los comprimidos recubiertos con película de Vipdomet son bioequivalentes a las dosis correspondientes de alogliptina y metformina administradas conjuntamente en comprimidos separados. La información proporcionada se basa en un total de 7.150 pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2, incluyendo a 4.201 pacientes tratados con alogliptina y metformina, que participaron en 7 estudios clínicos de fase 3, doble ciego, controlados con placebo o con control activo. Estos estudios evaluaron los efectos de la administración conjunta de alogliptina y metformina sobre el control glucémico y su seguridad como terapia combinada inicial, como terapia dual en pacientes tratados inicialmente con metformina sola, y como terapia añadida a una tiazolidindiona o insulina. Tabla de reacciones adversas. Las reacciones adversas se clasifican por órgano o sistema y por frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raros (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raros (<1/10.000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas			
Clasificación por órgano o sistema	**Frecuencia de las reacciones adversas**		
Reacción adversa	**Alogliptina**	**Metformina**	**Vipdomet®**
Infecciones e infestaciones			
Infecciones del tracto respiratorio superior	Frecuente		Frecuente
Nasofaringitis	Frecuente		Frecuente
Transtornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad	No conocida		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Acidosis láctica		Muy rara	
Deficiencia de vitamina B12		Muy rara	
Hipoglucemia	Frecuente		Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	Frecuente		Frecuente
Sabor metálico		Frecuente	
Trastornos gastrointestinales			
Gastroenteritis			Frecuente
Dolor abdominal	Frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Diarrea	Frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Vómitos		Muy frecuente	Frecuente
Gastritis			Frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Frecuente		Frecuente
Pérdida del apetito		Muy frecuente	
Náuseas		Muy frecuente	
Pancreatitis aguda	No conocida		
Trastornos hepatobiliares			
Hepatitis		Muy raros	
Anomalías en las pruebas de función hepática		Muy raros	
Disfunción hepática incluida insuficiencia hepática	No conocida		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Prurito	Frecuente		Frecuente
Erupción	Frecuente		Frecuente
Eritema			
Enfermedades cutáneas exfoliativas, incluido síndrome de Stevens-Johnson	No conocida		
Eritema multiforme	No conocida		
Angioedema	No conocida		
Urticaria	No conocida	Muy rara	
Penfigoide ampolloso	No conocida		
Trastornos urinarios y renales			
Nefritis intersticial	No conocida		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas: Acidosis láctica: 0,03 casos/1.000 pacientes-año (ver sección 4.4). El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en la absorción de vitamina B12, y por lo general parece carecer de importancia clínica. Sin embargo, en casos muy raros puede dar lugar a una deficiencia de vitamina B12 clínicamente significativa (por ejemplo, anemia megaloblástica). Los síntomas gastrointestinales se presentan más frecuentemente al inicio del tratamiento, y en la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente. Esto puede evitarse tomando metformina en 2 dosis diarias durante o después de las comidas. Se han notificado casos aislados de hepatitis o anomalías en las pruebas de función hepática, que se resuelven al suspender la administración de metformina. Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis:** No hay datos disponibles con respecto a sobredosis de Vipdomet. Alogliptina: Las mayores dosis de alogliptina administradas en estudios clínicos fueron dosis únicas de 800 mg a sujetos sanos, y dosis de 400 mg una vez al día durante 14 días a pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (equivalentes a 32 veces y 16 veces la dosis diaria total recomendada de 25 mg de alogliptina, respectivamente). Metformina: Una sobredosis elevada de metformina o riesgos concomitantes pueden provocar acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica, y debe tratarse en el hospital. Manejo: En caso de una sobredosis, deberán emplearse las medidas de apoyo pertinentes en función del estado clínico del paciente. Por hemodiálisis se eliminan cantidades mínimas de alogliptina (se eliminó aproximadamente un 7% de la sustancia durante una sesión de hemodiálisis de 3 horas). En consecuencia, la hemodiálisis presenta un escaso beneficio clínico para eliminar alogliptina ante una sobredosis. Se desconoce si alogliptina se elimina por diálisis peritoneal. El método más efectivo para eliminar lactato y metformina es la hemodiálisis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1 Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en diabetes; combinaciones de fármacos hipoglucemiantes orales. Código ATC: A10BD13. Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos Vipdomet combina dos medicamentos antihiperglucemiantes con mecanismos complementarios y diferenciados de acción para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2: alogliptina, un inhibidor de la dipeptidil-peptidasa4 (DPP4), y metformina, miembro de la clase de las biguanidas. *Alogliptina* Alogliptina es un inhibidor potente y altamente selectivo de la DPP-4, >10.000 veces más selectiva para DPP-4 que para otras enzimas relacionadas, incluidas DPP-8 y DPP-9. La enzima DPP-4 es la principal enzima involucrada en la rápida degradación de las hormonas incretinas, el péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y el polipéptido insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP), que son liberados por el intestino y cuyos niveles se elevan en respuesta a la ingesta de alimentos. El GLP-1 y el GIP aumentan la biosíntesis de la insulina y la secreción de las células beta pancreáticas, en tanto el GLP-1 además inhibe la secreción de glucagón y la producción de glucosa hepática. En consecuencia, alogliptina mejora el control glucémico a través de un mecanismo dependiente de la glucosa, por el cual se mejora la liberación de insulina y se suprimen los niveles de glucagón cuando los niveles de glucosa son elevados. *Metformina* Metformina es una biguanida con efectos antihiperglucemiantes, que disminuye la glucosa plasmática tanto basal como postprandial. No estimula la secreción de insulina, y en consecuencia no provoca hipoglucemia. Metformina puede actuar a través de 3 mecanismos: - por reducción de la producción de glucosa hepática, al inhibir la gluconeogénesis y la glucogenólisis. - en el músculo, al aumentar moderadamente la sensibilidad a la insulina, lo que mejora la captación y la utilización de glucosa periférica. - retrasando la absorción intestinal de glucosa. Metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular actuando sobre la enzima glucógeno sintasa. También aumenta la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores demembrana de la glucosa (GLUT-1 y GLUT-4). En humanos, con independencia de su acción sobre la glucemia, metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado con dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados a medio o largo plazo; metformina reduce el colesteroltotal, el colesterol LDL y los niveles de triglicéridos. Eficacia clínica Los estudios clínicos realizados para respaldar la eficacia de Vipdomet involucraron la administración conjunta de alogliptina y metformina en forma de comprimidos separados. Sin embargo, los resultados de los estudios de bioequivalencia han demostrado que los comprimidos recubiertos con película de Vipdomet son bioequivalentes a las dosis correspondientes de alogliptina y metformina administradas conjuntamente en forma de comprimidos separados. Se ha estudiado la administración conjunta de alogliptina y metformina como terapia dual en pacientes inicialmente tratados con metformina sola, y como terapia añadida a una tiazolidindiona o insulina. La administración de 25 mg de alogliptina a pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 produjo una inhibición máxima de DPP-4 en un periodo de 1 a 2 horas, y superó el 93% tanto después de una única dosis de 25 mg como tras 14 días de administración una vez al día. La inhibición de DPP-4 permaneció por encima del 81% a las 24 horas después de 14 días de administración. Al promediar las concentraciones de glucosa postprandial a las 4 horas en desayuno, almuerzo y cena, los 14 días de tratamiento con 25 mg de alogliptina dieron lugar a una

reducción media corregida con placebo con respecto al valor inicial de -35,2 mg/dl. Tanto la administración de 25 mg de alogliptina sola como en combinación con 30 mg de pioglitazona mostraron descensos significativos en los valores de glucosa postprandial y glucagón postprandial, a la vez que aumentaron significativamente los niveles de GLP-1 activo postprandial en la semana 16, en comparación con el placebo (p<0,05). Además, la administración de 25 mg de alogliptina sola y en combinación con 30 mg de pioglitazona produjo reducciones estadísticamente significativas (p<0,001) en los triglicéridos totales en la semana 16, en términos de variación del $AUC_{(0-8)}$ incremental postprandial con respecto al valor inicial, en comparación con el placebo. Un total de 7.151 con diabetes *mellitus* tipo 2, incluyendo a 4.202- pacientes tratados con alogliptina y metformina, participaron en 7 estudios clínicos de fase 3, doble ciego y controlados con placebo o con control activo, realizados para evaluar los efectos de la administración conjunta de alogliptina y metformina sobre el control glucémico, y su seguridad. En estos estudios, 696 pacientes tratados con alogliptina/metformina tenían ≥ 65 años de edad. Globalmente, el tratamiento con la dosis diaria total recomendada de 25 mg de alogliptina en combinación con metformina mejoró el control glucémico. Esto se determinó por las reducciones clínicamente relevantes y estadísticamente significativas en los valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y glucosa plasmática en ayunas, comparado con el control, desde el valor inicial hasta el final del estudio. Las reducciones en HbA1c fueron similares en los distintos subgrupos, incluidos insuficiencia renal, edad, sexo e índice de masa corporal, en tanto las diferencias entre razas (por ejemplo blancos y no blancos) fueron pequeñas. También se observaron reducciones clínicamente significativas en HbA1c frente al control, con independencia del tratamiento de base al inicio. Un valor de HbA1c más elevado al inicio se asoció con una mayor reducción de HbA1c. En general, los efectos de alogliptina sobre el peso corporal y los lípidos fueron neutros. ***Alogliptina como terapia añadida a metformina*** La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con hidrocloruro de metformina (dosis media = 1.847 mg) dio lugar a mejorías estadísticamente significativas con respecto a los valores iniciales de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas en la semana 26, en comparación con la adición de placebo (Tabla 2). Una cantidad significativamente mayor de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina (44,4%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c de ≤7,0%, frente a los que habían recibido placebo (18,3%), en la semana 26 (p<0,001). La adición de una dosis diaria de 25 mg de alogliptina al tratamiento con hidrocloruro de metformina (dosis media = 1.835 mg) dio lugar a mejorías con respecto a los valores iniciales de HbA1c en las semanas 52 y 104. En la semana 52, la reducción de la HbA1c con el tratamiento de 25 mg de alogliptina más metformina (-0,76%, tabla 3) fue similar a la obtenida con glipizida (dosis media = 5,2 mg) más hidrocloruro de metformina (dosis media = 1.824 mg, -0,73%). En la semana 104, la reducción de la HbA1c con 25 mg de alogliptina más metformina (-0,72%, tabla 6) fue superior a la obtenida con glipizida más metformina (-0,59%). En la semana 52 la variación media con respecto a los valores iniciales de glucosa plasmática en ayunas para 25 mg de alogliptina más metformina fue significativamente mayor que para glipizida más metformina (p<0,001). En la semana 104, la variación media respecto a los valores iniciales de glucosa plasmática en ayunas con el tratamiento de 25 mg de alogliptina más metformina fue de -3,2 mg/dl, frente a 5,4 mg/dl en el caso de glipizida más metformina. Una mayor cantidad de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina y metformina (48,5%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c ≤7,0%, frente a los que habían recibido glipizida y metformina (42,8%) (p=0,004). La administración conjunta de 12,5 mg de alogliptina y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina dos veces al día dio lugar a mejorías estadísticamente significativas con respecto a los valores iniciales de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas en la semana 26, frente a los tratamientos con 12,5 mg de alogliptina dos veces al día sola o bien 1000 mg de hidrocloruro de metformina dos veces al día solo. Una cantidad significativamente mayor de pacientes que habían recibido 12,5 mg de alogliptina y 1000 mg de hidrocloruro de metformina dos veces al día (59,5%) alcanzaron los niveles objetivo de HbA1c de < 7,0%, frente a los que habían recibido 12,5 mg de alogliptina dos veces al día sola (20,2%, p<0,001) o bien 1.000 mg de hidrocloruro de metformina dos veces al día solo (34,3%, p<0,001), en la semana 26. ***Alogliptina como terapia añadida a metformina con una tiazolidindiona*** La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con pioglitazona (dosis media = 35,0 mg, con o sin metformina o una sulfonilurea) dio lugar a mejorías estadísticamente significativas con respecto a los valores iniciales de HbA1c y glucosa plasmática en ayunas en la semana 26, en comparación con la adición de placebo (Tabla 2). También se observaron reducciones clínicamente significativas en HbA1c, en comparación con placebo, con 25 mg de alogliptina, con independencia de que los pacientes estuvieran recibiendo tratamiento concomitante con metformina o sulfonilurea. Una cantidad significativamente mayor de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina (49,2%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c de ≤7,0%, frente a los que habían recibido placebo (34,0%), en la semana 26 (p=0,004). La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con 30 mg de pioglitazona en combinación con hidrocloruro de metformina (dosis media = 1867,9 mg) dio lugar a mejorías con respecto al valor inicial de HbA1c en la semana 52, que fueron no inferiores y estadísticamente superiores a las producidas por el tratamiento con 45 mg de pioglitazona en combinación con hidrocloruro de metformina (dosis media = 1847,6 mg, Tabla 6). Las reducciones significativas en HbA1c observadas con 25 mg de alogliptina más 30 mg de pioglitazona y metformina fueron coherentes a lo largo de todo el periodo de 52 semanas de tratamiento, frente a 45 mg de pioglitazona y metformina (p<0,001 en todos los puntos temporales). Además, la variación media con respecto al valor inicial de GPA en la semana 52 con la administración de 25 mg de alogliptina más 30 mg de pioglitazona y metformina fue significativamente superior a la observada tras la administración de 45 mg de pioglitazona y metformina (p<0,001). Una cantidad significativamente mayor de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina más 30 mg de pioglitazona y metformina (33,2%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c de ≤7,0%, frente a los que habían recibido 45 mg de pioglitazona y metformina (21,3%), en la semana 52 (p<0,001). ***Alogliptina como terapia añadida a metformina con insulina*** La adición de 25 mg de alogliptina una vez al día al tratamiento con insulina (dosis media = 56,5 UI, con o sin metformina) dio lugar a mejorías estadísticamente significativas con respecto a los valores iniciales de HbA1c y GPA en la semana 26, en comparación con la adición de placebo (Tabla 2). Se observaron reducciones clínicamente significativas en HbA1c, en comparación con placebo, con 25 mg de alogliptina, con independencia de que los pacientes estuvieran recibiendo tratamiento concomitante con metformina. Una cantidad mayor de pacientes que habían recibido 25 mg de alogliptina (7,8%) alcanzó los niveles objetivo de HbA1c de ≤7,0%, frente a los que habían recibido placebo (0,8%), en la semana 26.***Pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad)***. Se revisó la eficacia y la seguridad de las dosis recomendadas de alogliptina y metformina en un subgrupo de pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y ≥65 años de edad, y se encontró que eran consistentes con el perfil obtenido en pacientes de <65 años de edad. Seguridad clínica. ***Seguridad cardiovascular.*** En un análisis agrupado de los datos de 13 estudios, las incidencias globales de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal fueron comparables entre los pacientes tratados con 25 mg de alogliptina, control activo o placebo. Además, se llevó a cabo un estudio prospectivo y aleatorizado de seguridad de resultados cardiovasculares con 5.380 pacientes con alto riesgo cardiovascular subyacente para evaluar el efectivo de alogliptina en comparación con el placebo (al añadirse al tratamiento de referencia) sobre las complicaciones cardiovasculares graves (MACE), incluido el tiempo hasta la primera manifestación de cualquier acontecimiento de entre muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal en pacientes que habían experimentado recientemente (de 15 a 90 días) un episodio coronario agudo. En el momento del inicio del estudio, los pacientes tenían una media de edad de 61 años, una duración media de la diabetes de 9,2 años y una concentración media de HbA1c del 8,0%. El estudio demostró que alogliptina no aumentó el riesgo de sufrir una MACE en comparación con el placebo [cociente de riesgos instantáneos: 0,96; intervalo de confianza unilateral del 99%: 0-1,16]. En el grupo tratado con alogliptina, el 11,3% de los pacientes experimentó una MACE frente al 11,8% de los pacientes del grupo placebo. Hubo 703 pacientes que experimentaron un acontecimiento del criterio de valoración secundario compuesto de MACE (primer acontecimiento de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal y revascularización urgente debido a angina inestable). En el grupo alogliptina, el 12,7% (344 sujetos) experimentó un acontecimiento del criterio de valoración secundario compuesto de MACE, frente al 13,4% (359 sujetos) del grupo placebo [cociente de riesgos instantáneos = 0,95; intervalo de confianza unilateral del 99%: 0-1,14]. ***Hipoglucemia***. En un análisis conjunto de los datos de 12 estudios, la incidencia global de episodios de hipoglucemia fue inferior en los pacientes tratados con 25 mg de alogliptina que en los tratados con 12,5 mg de alogliptina, control activo o placebo (3,6%, 4,6%, 12,9% y 6,2%, respectivamente). La mayoría de estos episodios fueron de intensidad leve a moderada. La incidencia global de episodios de hipoglucemia grave fue comparable en los pacientes tratados con 25 mg de alogliptina o 12,5 mg de alogliptina, y menor que la incidencia en los pacientes tratados con control activo o placebo (0,1%, 0,1%, 0,4% y 0,4%, respectivamente). En el estudio prospectivo, aleatorizado y controlado de resultados cardiovasculares, los episodios de hipoglucemia notificados por el investigador fueron similares entre los pacientes tratados con placebo (6,5%) y los

Tabla 2: Variación en HbA1c (%) en la semana 26 con respecto al valor basal en estudios controlados con placebo con alogliptina 25 mg (FAS, LOCF)

Estudio	Media inicial de HbA1c (%) (DE)	Variación media respecto al inicio en HbA1c (%)† (EE)	Variación respecto al inicio en HbA1c corregida por placebo (%)† (IC bilateral del 95%)
Estudios de terapias añadidas en combinación, controlados con placebo			
Alogliptina 25 mg una vez al día con metformina (n=203)	7,93 (0,799)	-0,59 (0,054)	-0,48* (-0,67, -0,30)
Alogliptina 25 mg una vez al día con una sulfonilurea (n=197)	8,09 (0,898)	-0,52 (0,058)	-0,53* (-0,73, -0,33)
Alogliptina 25 mg una vez al día con una tiazolidindiona ± metformina o una sulfonilurea (n=195)	8,01 (0,837)	-0,80 (0,056)	-0,61* (-0,80, -0,41)
Alogliptina 25 mg una vez al día con insulina ± metformina (n=126)	9,27 (1,127)	-0,71 (0,078)	-0,59* (-0,80, -0,37)

FAS = conjunto de análisis completo. LOCF = extrapolación de la última observación. † Medias de mínimos cuadrados ajustadas por tratamiento previo con antihiperglucemiantes y valores basales. *p<0,001 comparado con placebo o placebo + tratamiento combinado.

Tabla 3: Variación en HbA1c (%) con respecto al valor basal en estudios con control activo con alogliptina 25 mg (PPS, LOCF)

Estudio	Media inicial de HbA1c (%) (DE)	Variación media respecto al inicio en HbA1c (%)† (EE)	Variación respecto al inicio en HbA1c corregida por tratamiento (%)† (IC unilateral)
Estudios de terapias añadidas en combinación			
Alogliptina 25 mg una vez al día con metformina			
Variación en la semana 52 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,76 (0,027)	-0,03 (-infinito, 0,059)
Variación en la semana 104 (n=382)	7,61 (0,526)	-0,72 (0,037)	-0,13* (-infinito, -0,006)
Alogliptina 25 mg una vez al día con una tiazolidindiona + metformina frente a una tiazolidindiona en dosis ajustada + metformina			
Variación en la semana 26 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,89 (0,042)	-0,47* (-infinito, -0,35)
Variación en la semana 52 (n=303)	8,25 (0,820)	-0,70 (0,048)	-0,42* (-infinito, -0,28)

PPS = conjunto por protocolo. LOCF = extrapolación de la última observación. *No inferioridad y superioridad demostradas estadísticamente. †Medias de mínimos cuadrados ajustadas por tratamiento previo con antihiperglucemiantes y valores basales.

Tabla 4. MACE observadas en estudio de resultados cardiovasculares

	Número de pacientes (%)	
	Alogliptina 25 mg	**Placebo**
	N=2701	N=2679
Criterio de valoración principal compuesto [primer acontecimiento de entre muerte CV, IM no mortal y ACV no mortal]	**305 (11,3)**	**316 (11,8)**
Muerte cardiovascular*	89 (3,3)	111 (4,1)
Infarto de miocardio no mortal	187 (6,9)	173 (6,5)
ACV no mortal	29 (1,1)	32 (1,2)

* De manera global, 153 sujetos (5,7%) del grupo alogliptina y 173 sujetos (6,5%) del grupo placebo murieron (mortalidad por cualquier causa)

pacientes tratados con alogliptina (6,7%) además del tratamiento de referencia.En un ensayo clínico de alogliptina en monoterapia, la incidencia de hipoglucemia fue similar a la observada con placebo, e inferior a la del placebo en otro estudio clínico como tratamiento añadido a una sulfonilurea. Se observaron mayores tasas de hipoglucemia con la terapia triple con una tiazolidindiona y metformina y en combinación con insulina, tal y como se ha observado con otros inhibidores de la DPP-4. Se considera que los pacientes (≥65 años de edad) con diabetes *mellitus* tipo 2 son más susceptibles a sufrir episodios de hipoglucemia que los pacientes de <65 años de edad. En un análisis conjunto de los datos de 12 estudios, la incidencia global de episodios de hipoglucemia en los pacientes de ≥65 años de edad tratados con 25 mg de alogliptina (3,8%) fue similar a la observada en pacientes de <65 años de edad (3,6%). Población pediátrica. La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Vipdomet en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes *mellitus* tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas** Los resultados de los estudios de bioequivalencia en sujetos sanos demostraron que los comprimidos recubiertos con película de Vipdomet son bioequivalentes a las dosis correspondientes de alogliptina y metformina administradas conjuntamente pero en forma de comprimidos separados. La administración conjunta de 100 mg de alogliptina una vez al día y 1.000 mg de hidrocloruro de metformina dos veces al día durante 6 días en sujetos sanos no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de alogliptina ni de metformina. La administración de Vipdomet con alimentos no dio lugar a ninguna variación en la exposición total (AUC) a alogliptina o metformina. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas máximas de alogliptina y metformina disminuyeron en un 13% y un 28%, respectivamente, al administrar Vipdomet con alimentos. No se observó ningún cambio en el tiempo hasta la concentración plasmática máxima (T_{max}) para alogliptina, pero se produjo un retraso en T_{max} de 1,5 horas para metformina. No es de esperar que estos cambios sean clínicamente significativos (ver más adelante). Vipdomet debe tomarse dos veces al día debido a la farmacocinética de su componente metformina. Además, debe tomarse con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas con metformina (ver sección 4.2) No se ha establecido la farmacocinética de Vipdomet en niños y adolescentes de <18 años de edad. No hay datos disponibles (ver sección 4.2). La sección siguiente detalla las propiedades farmacocinéticas de los componentes individuales de Vipdomet (alogliptina/metformina), según lo consignado en sus respectivas fichas técnicas. *Alogliptina* La farmacocinética de alogliptina ha demostrado ser similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2. *Absorción* La biodisponibilidad absoluta de alogliptina es de aproximadamente el 100%. La administración con una comida con alto contenido en grasas no produjo ningún cambio en la exposición total ni la exposición máxima a alogliptina. En consecuencia, alogliptina puede administrarse con o sin alimentos. Tras la administración de dosis únicas por vía oral de hasta 800 mg en sujetos sanos, alogliptina se absorbió rápidamente; las concentraciones plasmáticas máximas se produjeron de 1 a 2 horas (mediana de T_{max}) después de la administración. No se observó ninguna acumulación clínicamente relevante tras la administración de dosis múltiples en sujetos sanos ni en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2. La exposición total y la exposición máxima a alogliptina aumentaron proporcionalmente con dosis únicas de 6,25 mg hasta un máximo de 100 mg de alogliptina (lo que abarca el rango de dosis terapéuticas). El coeficiente de variación inter-sujetos para el AUC de alogliptina fue pequeño (17%). *Distribución* Tras una dosis única intravenosa de 12,5 mg de alogliptina en sujetos sanos, el volumen de distribución durante la fase terminal fue de 4.17 l, lo que indica una buena distribución del principio activo en los tejidos. La unión de alogliptina a proteínas plasmáticas es del 20-30%. *Biotransformación* Alogliptina no se metaboliza de forma extensiva; el 60-70% de la dosis se excreta en forma de principio activo inalterado en la orina. Se detectaron dos metabolitos menores tras la administración de una dosis oral de [14C] alogliptina, alogliptina N-desmetilada, M-I (< 1% del compuesto original), y alogliptina N-acetilada, M-II (< 6% del compuesto original). M-I es un metabolito activo, y un inhibidor altamente selectivo de la DPP-4 similar a alogliptina; M-II no muestra ninguna actividad inhibitoria con respecto a la DPP-4 ni otras enzimas relacionadas con la DPP. Los datos in vitro indican que CYP2D6 y CYP3A4 contribuyen al metabolismo limitado de alogliptina. Los estudios in vitro indican que alogliptina no es inductora de CYP1A2, CYP2B6 y CYP2C9, ni inhibidora de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4 en las concentraciones que se alcanzan con la dosis recomendada de 25 mg de alogliptina. Los estudios in vitro han demostrado que alogliptina es un inductor leve de la enzima CYP3A4, pero no ha demostrado inducir la CYP3A4 en estudios in vivo. En estudios in vitro, alogliptina no fue inhibidora de los siguientes transportadores renales: OAT1, OAT3 ni OCT2. Alogliptina existe predominantemente en forma de (R)-enantiómero (>99%), y experimenta una conversión quiral a (S)-enantiómero escasa o nula in vivo. El (S)-enantiómero es indetectable con dosis terapéuticas. *Eliminación* Alogliptina se eliminó con una semivida terminal media (T1/2) de aproximadamente 21 horas. Tras la administración de una dosis oral de [14C] alogliptina, 76% de la radioactividad total se eliminó en la orina y 13% se recuperó en las heces. El aclaramiento renal promedio de alogliptina (170 ml/min) fue superior a la tasa de filtración glomerular estimada promedio (aprox. 120 ml/min), lo que sugiere cierta excreción renal activa. *Dependencia del tiempo* La exposición total ($AUC_{(0-inf)}$) a alogliptina tras la administración de una dosis única fue similar a la exposición durante un intervalo de dosis ($AUC_{(0-24)}$) tras 6 días de administración una vez al día. Esto indica que no hay una dependencia del tiempo en la cinética de alogliptina tras la administración de múltiples dosis. *Poblaciones especiales* Insuficiencia renal Se administró una dosis única de 50 mg de alogliptina a 4 grupos de pacientes con diversos grados de insuficiencia renal (CrCl utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault): leve (CrCl = >50 a ≤80 ml/min), moderada (CrCl = ≥30 a ≤50 ml/min), grave (CrCl = <30 ml/min) y enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Se observó un aumento de aproximadamente 1,7 veces en el AUC para alogliptina en los pacientes con insuficiencia renal leve. Sin embargo, como la distribución de los valores del AUC para alogliptina en estos pacientes se encontraba dentro del mismo rango que los sujetos de control, no es necesario ajustar la dosis de alogliptina en los pacientes con insuficiencia renal leve (ver sección 4.2). En los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, o enfermedad renal terminal en hemodiálisis, se observó un aumento de la exposición sistémica a alogliptina de aproximadamente 2 y 4 veces, respectivamente. (Los pacientes con enfermedad renal terminal fueron sometidos a hemodiálisis inmediatamente después de la administración de alogliptina. Sobre la base de las concentraciones medias de dializado, aproximadamente el 7% del principio activo fue eliminado durante una sesión de hemodiálisis de 3 horas). Por lo tanto, para mantener exposiciones sistémicas a alogliptina similares a las observadas en pacientes con una función renal normal, se deben utilizar dosis menores de alogliptina en los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, o enfermedad renal terminal que requiere diálisis (ver párrafos precedentes y la sección 4.2). *Insuficiencia hepática* La exposición total a alogliptina fue aproximadamente un 10% inferior, y la exposición máxima aproximadamente un 8% inferior en los pacientes con insuficiencia hepática moderada, en comparación con los sujetos de control. La magnitud de estas reducciones no se consideró clínicamente relevante. En consecuencia, no es necesario ajustar la dosis de alogliptina en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuaciones en la escala de Child-Pugh de 5 a 9). Alogliptina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh >9). *Edad, sexo, raza, peso corporal* La edad (65-81 años), el sexo, la raza (blanca, negra y asiática) y el peso corporal no tuvieron ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de alogliptina. No es necesario un ajuste de la dosis (ver sección 4.2). *Población pediátrica* No se ha establecido la farmacocinética de alogliptina en niños y adolescentes de <18 años de edad. No hay datos disponibles (ver sección 4.2 y párrafos precedentes). *Metformina Absorción* Tras una dosis oral de metformina, la concentración plasmática máxima (C_{max}) se alcanza en aproximadamente 2,5 horas (T_{max}). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de hidrocloruro de metformina de 500 mg o 850 mg es de aproximadamente 50-60% en sujetos sanos. Tras una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en heces fue del 20-30%. Después de la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la absorción de metformina es de tipo no lineal. En las dosis y pautas posológicas recomendadas para metformina, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio se alcanzan en 24 a 48 horas, y por lo general son menores a 1 microgramo/ml. En estudios clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos (C_{max}) de metformina no superaron los 4 microgramos/ml, incluso con las dosis máximas. Los alimentos reducen la magnitud y retrasan ligeramente la absorción de metformina. Tras la administración oral de un comprimido de hidrocloruro de metformina de 850 mg, la concentración plasmática máxima fue un 40% menor, el AUC disminuyó en un 25% y el tiempo hasta la concentración plasmática máxima (T_{max}) se prolongó 35 minutos. Se desconoce la relevancia clínica de estos datos. *Distribución* La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. Metformina se distribuye en los eritrocitos. La concentración sanguínea máxima es inferior a la concentración plasmática máxima, y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos representan muy probablemente un compartimiento secundario de distribución. La media del volumen de distribución (Vd) varió entre 63 y 2.76 l. *Biotransformación* Metformina se excreta inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en seres humanos. *Eliminación* El aclaramiento renal de metformina es >400 ml/min, lo que indica que metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas. Cuando la función renal está afectada, el aclaramiento renal se reduce en proporción al de la creatinina, y en consecuencia se prolonga la semivida de eliminación, lo que provoca un aumento de los niveles plasmáticos de metformina. Vipdomet *Poblaciones especiales* Insuficiencia renal Debido a su componente de metformina, Vipdomet no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave ni enfermedad renal terminal que requiere diálisis (ver sección 4.2). *Insuficiencia hepática* Vipdomet no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2). **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad** El tratamiento concomitante con alogliptina y metformina no produjo nuevas toxicidades, ni se observaron efectos sobre la toxicocinética de ninguno de los compuestos. En ratas no se produjeron anomalías fetales relacionadas con el tratamiento tras la administración concomitante en márgenes de exposición de aproximadamente 28 a 29 veces para alogliptina y de 2 a 2,5-veces para metformina a la dosis máxima recomendada en humanos de 25 mg/día y 2.000 mg/ día, respectivamente. La combinación reveló un potencial teratógeno en un pequeño número de fetos (microftalmia, pequeña protrusión ocular y paladar hendido) con dosis más elevadas de metformina (márgenes de exposición de aproximadamente 20 veces y 5 a 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos para alogliptina y metformina, respectivamente). Los datos siguientes son resultados de estudios llevados a cabo con alogliptina o metformina de forma individual. Alogliptina Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicología. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) en los estudios de toxicidad en dosis repetidas en ratas y perros de un máximo de 26 y 39 semanas de duración, respectivamente, produjo márgenes de exposición que fueron aproximadamente 147 y 227 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos con la dosis diaria total recomendada de 25 mg de alogliptina. Alogliptina no resultó genotóxica en una batería estándar de estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo. Alogliptina no resultó carcinógena en estudios de carcinogénesis de 2 años realizados en ratas y ratones. Se observó hiperplasia simple de células transicionales, de carácter mínimo a leve, en la vejiga urinaria de ratas macho con la menor dosis utilizada (27 veces la exposición en humanos), sin establecimiento de un NOEL (nivel sin efectos observados) claro. No se observaron efectos adversos de alogliptina sobre la fertilidad, el comportamiento reproductivo ni el desarrollo embrionario temprano en ratas hasta una exposición sistémica muy superior a la exposición en humanos con la dosis recomendada. Si bien la fertilidad no se vio afectada, se observó un ligero aumento estadístico en la cantidad de espermatozoides anormales en los machos a una exposición muy superior a la exposición en humanos con la dosis recomendada. En ratas se produce la transferencia placentaria de alogliptina. Alogliptina no resultó teratógena en ratas ni conejos con una exposición sistémica en los NOAEL muy superior a la exposición en humanos con la dosis recomendada. Dosis mayores de alogliptina no resultaron teratógenas pero dieron lugar a toxicidad materna, y se asociaron con retraso y/o falta de osificación y una disminución en el peso corporal de los fetos. En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, exposiciones muy superiores a la exposición en humanos con la dosis recomendada no dañaron al embrión en desarrollo ni afectaron el crecimiento y desarrollo de las crías. Dosis mayores de alogliptina disminuyeron el peso corporal de las crías y ejercieron ciertos efectos sobre el desarrollo, considerados secundarios al bajo peso corporal. Los estudios en ratas lactantes indican que alogliptina se excreta en la leche materna. No se observaron efectos relacionados con alogliptina en ratas juveniles tras la administración de dosis repetidas durante 4 y 8 semanas. Metformina Los datos de los estudios preclínicos para metformina no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Núcleo del comprimido: Manitol, Celulosa microcristalina, Povidona K30, Crospovidona tipo A y Estearato de magnesio. Película de recubrimiento: Hipromelosa, Talco, Dióxido de titanio (E171) y Óxido de hierro amarillo (E172). **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Periodo de validez:** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Blísteres de policlorotrifluoroetileno (PCTFE)/ cloruro de polivinilo (PVC) con cubierta de lámina de aluminio para extracción por presión. Tamaños de envase de 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 120, 180, 196, 200 o envases múltiples de 196 (2 envases de 98) comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. **6.6 Precauciones especiales de eliminación:** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Dinamarca. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/13/843/001-026. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 19 Septiembre 2013. Fecha de la última renovación: 24 Mayo 2018. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 03/2021. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu. **PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Medicamento sujeto a prescripción médica. **CONDICIONES DE FINANCIACIÓN, REEMBOLSO Y PRECIO:** Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida.

Producto	Código Nacional	PVL	PVP	PVP(IVA)
Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película, 56 comprimidos	701205.4	31,36	47,07	48,96
Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimidos recubiertos con película, 112 comprimidos	701206.1	62,72	94,15	97,91
Vipdomet 12,5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película, 56 comprimidos	701208.5	31,36	47,07	48,96
Vipdomet 12,5 mg/1000 mg comprimidos recubiertos con película, 112 comprimidos	701207.8	62,72	94,15	97,91

Ficha técnica promocional. Marzo 2021. 20210323c.

▼Semglee®

Solución inyectable
en pluma precargada
insulina glargina

100 unidades/ml

Ayude a sus pacientes a…

descubrir

una solución para controlar su diabetes

Biosimilar de insulina glargina 100 U/mL indicado en el **tratamiento de la Diabetes Mellitus** en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años.[1]

Acción duradera
similar a la insulina de referencia.[2]

Eficacia hipoglucemiante
similar a la insulina de referencia.[3,4]

Baja tasa de hipoglucemia
similar a la insulina de referencia.[3,4]

SEMG-2023-0042

En Viatris, nuestro compromiso es mejorar el acceso al tratamiento de la diabetes y contribuir a la sostenibilidad del sistema.

1. Ficha técnica de Semglee
2. Heise T, Donnelly C, Barve A, Aubonnet P. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic bioequivalence of proposed biosimilar MYL-1501D with US and European insulin glargine formulations in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Apr;22(4):521-529
3. Blevins TC, Barve A, Sun B, Ankersen M. Efficacy and safety of MYL1501-D vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes after 52 weeks; Results of the INSTRIDE 1 phase III study. *Diabetes Obes Metab.* 1950–20:1944;2018. https://doi.org/10.1111/dom.13322
4. Blevins TC, Barve A, Sun B, Raiter Y, Aubonnet P, Muniz R, et al. Eficacia y seguridad del MYL1501-D frente a la insulina glargna en pacientes con diabetes tipo 2 despues de 24 semanas: Resultados del estudio INSTRIDE 2 de fase 3. *Diabetes Obes Metab.* 2018. doi:10.1111/dom.13495.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

VIATRIS

Vipdomet®

alogliptina/hidrocloruro de metformina

Tu experiencia, su tranquilidad

El estudio Rosenstock demuestra que **alogliptina** es una opción adecuada para pacientes ancianos con DM2 de 65 años o más, demostrando un **consistente control glucémico, bajo riesgo de hipoglucemia y sin aumento de peso.**[1]

Vipdomet® es la combinación a dosis fija de alogliptina/metformina que está indicado para el tratamiento de **pacientes adultos a partir de los 18 años de edad con diabetes *mellitus* tipo 2** como tratamiento adicional a la dieta y al ejercicio, en **combinación con pioglitazona (terapia combinada triple) y en combinación con insulina (terapia combinada triple).**[2]

Estudio Multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado activamente en pacientes con DM2 de edad avanzada (65-90 años). Participaron 441 pacientes, distribuidos en dos grupos Alogliptina 25 mg (n=222) y Glipicida 5-10 mg (n=219), con una duración de 52 semanas. El criterio de valoración principal fue evaluar la eficacia de alogliptina, evaluado como cambios en HbA1c en la semana 52 desde el inicio. **Bibliografía: 1.** Rosenstock J,Wilson C, Fleck P. Alogliptin *versus* glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, doubleblind, randomized, 1-year study. Diabetes Obes Metab 2013;15(10):906-914. **2.** Ficha técnica Vipdomet®.

GRUPO MENARINI

www.menarini.es

ESVIP22033 OCT'22